

**T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İNSÜLİN DİRENCİNİN ERKEN TANISINDA NON-İNVAZİF VE İNVAZİF
BİYOBELİRTEÇLER: ADİPONEKTİN VE İRİSİN**

HATİCE BAYINDIR

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI
BİYOMÜHENDİSLİK PROGRAMI**

**DANIŞMAN
PROF. DR. SEVİL YÜCEL**

İSTANBUL, 2016

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İNSÜLİN DİRENCİNİN ERKEN TANISINDA NON-İNVAZİF VE İNVAZİF
BİYOBELİRTEÇLER: ADİPONEKTİN VE İRİSİN**

Hatice BAYINDIR tarafından hazırlanan tez çalışması 29.11.2016 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomühendislik Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Sevil YÜCEL
Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Sevil YÜCEL
Yıldız Teknik Üniversitesi

Doç. Dr. Mehmet Burçin PİŞKİN
Yıldız Teknik Üniversitesi

Doç. Dr. Fahri AKBAŞ
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

ÖNSÖZ

Bana bu tez çalışmasını gerçekleştirme fırsatını veren, bana yol gösteren, saygıdeğer hocam tez danışmanım Prof. Dr. Sevil YÜCEL'e teşekkür ederim. Ayrıca tez jürisinde bulunan hocalarıma, vakit ayırıp tezimi okuduklarından, tezim hakkındaki görüş ve önerilerinden dolayı teşekkür ederim.

Bu çalışmanın yerine getirilmesine olanak sağlayan Kimya-Metalürji Fakültesi Dekanlığına, Fen Bilimleri Enstitüsüne, Biyomühendislik Bölüm Başkanı ve bölümümüzün değerli öğretim üyeleri, idari personeli ile asistanlarına teşekkür ederim.

Serum örneklerinin toplanmasında ve çalışmanın yapılmasında emeği geçen, destek olan herkese çok teşekkür ederim.

Hayatım boyunca maddi, manevi destek ve motivasyon kaynağı olan sevgili aileme çok teşekkür ederim.

Kasım, 2016

Hatice BAYINDIR

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
SİMGE LİSTESİ	vii
KISALTMA LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÇİZELGE LİSTESİ	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT.....	xiv
BÖLÜM 1	
GİRİŞ.....	1
1.1 Literatür Özeti	1
1.2 Tezin Amacı	3
1.3 Hipotez	4
BÖLÜM 2	
DIABETES MELLITUS, İNSÜLİN VE İNSÜLİN DİRENCİ, METABOLİK SENDROM, ADİPOKİNLER, MYOKİNLER, NON-İNVAZİF TANI ARACI OLARAK TÜKÜRÜK.....	5
2.1 Diabetes Mellitus (DM)	5
2.1.1 Tip 1 Diabetes Mellitus	6
2.1.2 Tip 2 Diabetes Mellitus	6
2.2 İnsülin ve İnsülin Direnci	7
2.2.1 İnsülin	7
2.2.2 İnsülin Direnci.....	9
2.2.2.1 İnsülin Direnci Tanı Yöntemleri	11
2.3 Metabolik Sendrom.....	13
2.4 Obezite	15
2.5 Adipoz Doku ve Adipokinler.....	19

2.5.1	Adipoz Doku	19
2.5.2	Adipokinler	21
2.6	Myokinler	31
2.7	Non-invazif Tanı Aracı Olarak Tükürük	34
BÖLÜM 3		
MATERYAL VE YÖNTEM.....		37
3.1	Materyal.....	37
3.2	Yöntem.....	38
3.2.1	Kan örneklerinin alınması	38
3.2.2	Tükürük örneklerinin alınması	38
3.2.3	Hastaların Demografik özelliklerinin toplanması.....	38
3.2.4	Biyokimyasal analizler	39
3.2.4.1	HOMA-IR Ölçümü	39
3.2.4.2	Serum Adiponektin Tayini	39
3.2.4.3	Tükürük Adiponektin Tayini	40
3.2.4.4	Serum İrisin Tayini.....	40
3.2.5	İstatistiksel analizler.....	41
BÖLÜM 4		
BULGULAR.....		43
4.1	Adiponektin Serum Analizi.....	50
4.1.1	Çalışma ve kontrol grubuna göre Adiponektin serum düzeyleri için Cuttoff noktası Belirleme.....	51
4.1.2	Adiponektin serum seviyeleri ile yaş, BKİ, bel çevresi, insülin, glukoz ve HOMA-IR değerleri arasındaki korelasyon.....	53
4.1.3	Adiponektin serum düzeyleri Üzerinde Etkili Risk Faktörlerinin Etkilerinin Regresyon Analizi İncelenmesi	56
4.2	İrisin Serum Analizi.....	58
4.2.1	Çalışma ve kontrol grubuna göre İrisin serum düzeyleri için Cuttoff noktası Belirleme.....	59
4.2.2	İrisin serum seviyeleri ile adiponektin serum seviyeleri, yaş, BKİ, bel çevresi, insülin, glukoz ve HOMA-IR değerleri arasındaki korelasyon.....	61
4.2.3	İrisin serum düzeyleri Üzerinde Etkili Risk Faktörlerinin Etkilerinin Regresyon Analizi İncelenmesi	65
4.3	Adiponektin Tükürük Analizi.....	67
4.3.1	Çalışma ve kontrol grubuna göre Adiponektin tükürük düzeyleri için Cuttoff noktası Belirleme.....	68
4.3.2	Adiponektin tükürük seviyeleri ile adiponektin serum seviyeleri, yaş, BKİ, bel çevresi, insülin, glukoz ve HOMA-IR değerleri arasındaki korelasyon.....	70
4.3.3	Adiponektin tükürük düzeyleri Üzerinde Etkili Risk Faktörlerinin Etkilerinin Regresyon Analizi İncelenmesi	74

BÖLÜM 5

SONUÇ VE ÖNERİLER.....	76
KAYNAKLAR.....	86
ÖZGEÇMİŞ.....	102



SİMGE LİSTESİ

°C	Santigrat derece
cm	Santimetre
dL	Desilitre
g	Yer çekimi ivmesi
kDa	Kilodalton
kg	Kilogram
m ²	Metrekare
mg	Miligram
mmHg	Milimetre civa
ml	Mililitre
µg	Mikrogram
µl	Mikrolitre
ng	Nanogram
nm	Nanometre
rpm	Dakikadaki dönme sayısı
µIU	Mikro Uluslararası Ünite

KISALTMA LİSTESİ

Adipo R	Adiponektin Reseptörü
Akt	Protein Kinaz B
AKŞ/FPG	Açlık Kan Şekeri
AMPK	Adenozin Monofosfat Aktive Protein Kinaz
aP2	Yağ Asidi Bağlayıcı Protein
BAG	Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
BKİ	Beden Kitle İndeksi
BYD	Beyaz Yağ Doku
CRP	C-Reaktif Protein
CR	Kalori Restriksiyonu
C1q	Kompleman 1q
db/db	diyabetik/diyabetik
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	Enzim ilintili İmmun Test
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FNDC5	Protein 5 içeren Fibronektin tip 3 Alanı
GLUT4	Glukoz Transport Molekülü 4
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HGF	Hepatik Büyüme Faktörü
HMW	Yüksek moleküler Ağırlık
HOMA-IR	Homeostatik Model Değerlendirmesi
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IL-6,8,10,18	İnterlökin -6,8,10,18
IL-1B	İnterlökin-1 Beta
KAH	Koroner Arter Hastalık
KYD	Kahverengi Yağ Doku
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
Mets	Metabolik Sendrom
MIF	Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktörü
MMP 1,7,11	Matriks Metalloproteinase 1,7,11
NOD	Obez olmayan Diyabetik

NPY	Nöropeptit Y
ob/ob	obez/obez
PPAR-a,-g	Peroksizom Aktive Reseptör-alfa, -gama
P38 MAPK	P38 Mitojen Aktive Protein Kinaz
PGC1-a	Peroksizom Aktive Reseptör gama Koaktivatör -1 alfa
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SD	Standart Deviasyon
SYA	Serbest Yağ Asitleri
T2DM	Tip 2 Diabetes Mellitus
TURDEP	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi
UCP1	Eşleşme Bozucu Protein 1
VEGF	Vasküler Endotel Büyüme Faktörü



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2. 1	Diyabet ve İnsülin Direnci	7
Şekil 2. 2	İnsülin Direnci ve İlişkili Hastalıklar	11
Şekil 2. 3	Türk Toplumundaki Erişkinlerde BKİ değişimi	16
Şekil 2. 4	Kahverengi Yağ Doku ve Beyaz Yağ Doku	21
Şekil 4. 1	Gruplara göre HOMA-IR ölçümleri.....	45
Şekil 4. 2	Gruplara göre Glukoz ölçümleri.....	46
Şekil 4. 3	Gruplara göre İnsülin ölçümleri.....	46
Şekil 4. 4	Gruplara göre Cinsiyet dağılımları.....	48
Şekil 4. 5	Gruplara göre Bel çevresi ölçümleri.....	48
Şekil 4. 6	Gruplara göre BKİ ölçümleri.....	49
Şekil 4. 7	Gruplara göre Ailede Diyabet görülme oranları.....	49
Şekil 4. 8	Gruplara göre Adiponektin serum ölçümleri.....	50
Şekil 4. 9	Adiponektin serum düzeyine ilişkin ROC eğrisi.....	52
Şekil 4. 10	BKİ değeri ile Adiponektin serum seviyeleri ilişkisi.....	54
Şekil 4. 11	Bel çevresi değeri ile Adiponektin serum seviyeleri ilişkisi.....	54
Şekil 4. 12	İnsülin seviyesi ile Adiponektin serum seviyeleri ilişkisi.....	55
Şekil 4. 13	Glukoz seviyesi ile Adiponektin serum seviyeleri ilişkisi.....	55
Şekil 4. 14	HOMA-IR değeri ile Adiponektin serum seviyeleri ilişkisi.....	56
Şekil 4. 15	Gruplara göre İrisin serum ölçümleri.....	59
Şekil 4. 16	İrisin serum düzeyine ilişkin ROC eğrisi.....	60
Şekil 4. 17	Adiponektin serum seviyeleri ile İrisin serum seviyeleri ilişkisi.....	62
Şekil 4. 18	BKİ değeri ile İrisin serum seviyeleri ilişkisi.....	63
Şekil 4. 19	Bel çevresi değeri ile İrisin serum seviyeleri ilişkisi.....	63
Şekil 4. 20	İnsülin seviyesi ile İrisin serum seviyeleri ilişkisi.....	64
Şekil 4. 21	HOMA-IR değeri ile İrisin serum seviyeleri ilişkisi.....	65
Şekil 4. 22	Gruplara göre Adiponektin tükürük ölçümleri.....	67
Şekil 4. 23	Adiponektin tükürük düzeyine ilişkin ROC eğrisi.....	69
Şekil 4. 24	BKİ değeri ile Adiponektin tükürük seviyeleri ilişkisi.....	71
Şekil 4. 25	Bel çevresi değeri ile Adiponektin tükürük seviyeleri ilişkisi.....	71
Şekil 4. 26	İnsülin seviyesi ile Adiponektin tükürük seviyeleri ilişkisi.....	72
Şekil 4. 27	HOMA-IR değeri ile Adiponektin tükürük seviyeleri ilişkisi.....	73
Şekil 4. 28	Adiponektin serum seviyeleri ile Adiponektin tükürük seviyeleri ilişkisi.....	73

ÇİZELGE LİSTESİ

	Sayfa
Çizelge 2. 1 Adipokinlerin Sınıflandırılması	23
Çizelge 4. 1 Demografik Özelliklerin Dağılımı	44
Çizelge 4. 2 Laboratuvar Ölçümlerinin Dağılımı	45
Çizelge 4. 3 Gruplara göre Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi	47
Çizelge 4. 4 Gruplara göre Adiponektin serum Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	50
Çizelge 4. 5 Adiponektin serum için Tanı Tarama Testleri ve ROC curve sonuçları.....	51
Çizelge 4. 6 Gruplar ile Adiponektin serum Düzeyi Kesme Değeri ilişkisi.....	52
Çizelge 4. 7 Adiponektin serum seviyeleri ile yaş, BKİ, bel çevresi, insülin, glukoz ve HOMA-IR değerleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	53
Çizelge 4. 8 Adiponektin serum düzeyleri üzerine Risk Faktörlerinin Etkilerinin İncelenmesi.....	57
Çizelge 4. 9 Adiponektin serum düzeyleri üzerine Risk Faktörlerinin Etkilerinin Regresyon Modeli.....	58
Çizelge 4. 10 Gruplara göre İrisin serum Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.....	58
Çizelge 4. 11 İrisin serum için Tanı Tarama Testleri, ROC curve sonuçları.....	60
Çizelge 4. 12 Gruplar ile İrisin serum Düzeyi Kesme Değeri ilişkisi.....	61
Çizelge 4. 13 İrisin serum seviyeleri ile adiponektin serum seviyeleri, yaş, BKİ, bel çevresi, insülin, glukoz ve HOMA-IR değerleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	61
Çizelge 4. 14 İrisin Serum düzeyi üzerine Risk Faktörlerinin Etkilerinin İncelenmesi....	66
Çizelge 4. 15 İrisin Serum düzeyi üzerine Risk Faktörlerinin Etkilerinin Regresyon Modeli.....	66
Çizelge 4. 16 Gruplara göre Adiponektin tükürük ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	67
Çizelge 4. 17 Adiponektin tükürük için Tanı Tarama Testleri ve ROC curve sonuçları.....	68
Çizelge 4. 18 Gruplar ile Adiponektin tükürük düzeyi Kesme değeri ilişkisi.....	69
Çizelge 4. 19 Adiponektin tükürük seviyeleri ile yaş, BKİ, bel çevresi, insülin, glukoz, HOMA-IR ve Adiponektin serum seviyeleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	70
Çizelge 4. 20 Adiponektin tükürük düzeyi üzerine Risk faktörlerinin Etkilerinin incelenmesi.....	74
Çizelge 4. 21 Adiponektin tükürük düzeyi üzerine Risk faktörlerinin etkilerinin Regresyon Modeli.....	75

İNSÜLİN DİRENCİNİN ERKEN TANISINDA NON-İNVAZİF VE İNVAZİF BİYOBELİRTEÇLER: ADİPONEKTİN VE İRİSİN

Hatice BAYINDIR

Biyomühendislik Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sevil YÜCEL

Obezite ve diyabet, yaşadığımız çağda tüm toplumları yaş gözetmeksizin etkileyen ve neredeyse epidemi boyutuna ulaşmış son derece ciddi bir sağlık sorunudur. 2013 yılında Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından yayınlanan “Altıncı Diyabet Atlası” na göre dünya nüfusunun %8,3’ünde diyabet, %6,9’unda BGT (Bozulmuş Glukoz Toleransı) mevcuttur. Bu atlastaki 2035 yılı tahminlerine göre Türkiye, diyabetli nüfus itibarı ile diyabetin dünyada en yüksek olacağı ilk 10 ülke arasına girecektir.

Obezite ise, 2013 yılında, dünya nüfusunun %30’una tekabül eden bir sayıya yaklaşık 2,1 milyar kişiye yükselmiştir. Küresel olarak aşırı kilo ve obezite 1980-2013 yılları arasında 18 yaş altındaki bireyler arasında %50’ye yakın oranda artış göstermiştir. Çocukluk çağı obezitesindeki yıllık artış giderek artmaktadır. Obezite ve tip 2 diyabet birarada bulunabilen ciddi hastalıklardır. Bu hastalıklarda anahtar rolü insülin direnci üstlenmektedir. İnsülin direnci ilerlediğinde tip 2 diyabet ve metabolik sendroma neden olmaktadır.

İnsülin direnci sıklıkla tip 2 diyabet gelişiminde birincil hücrel defekt olarak kabul edilmektedir. İnsülin direnci gelişimi, bariz bir hastalık olarak ortaya çıkmadan önce başlamasına rağmen, rutin klinik uygulamada hassas şekilde değerlendirilmesi zor olmuştur.

Altın standart olarak kabul edilen hiperinsülinemik öglisemik klamp testinin rutin pratikte uygulaması zor ve hipoglisemi tehlikesi taşıyan yapısı, farklı test metotlarını araştırma gereksinimi doğurmuştur. Buna alternatif HOMA-IR testi ise insülin direncinin erken evrelerini tespit edememekte ve insülin direncinin neden olduğu metabolik değişimleri tam olarak yansıtamamaktadır. Bu nedenle adipoz dokudan salgılanan adipokinler ve kas dokudan salgılanan myokinler insülin direncinin erken tanısı için potansiyel bir biyobelirteç olarak öne çıkmışlardır.

Bu tez çalışmasında, insülin direncinin erken tanısı için adipokinlerden adiponektinin dolaşımdaki ve tükürükteki; myokinlerden ise irisinin dolaşımdaki seviyeleri ölçülmüş bu değerlerin insülin direnci ile ilişkisi incelenmiştir.

Kana kıyasla stressiz ve non-invazif bir yöntem olan tükürük numunesinde adiponektin seviyesine bakılarak insülin direnci ile ilişkisi araştırıldı ve kan almanın zor olduğu hasta popülasyonunda kullanımı amaçlandı.

Sonuç olarak, serum adiponektin ve tükürük adiponektin düzeyleri ile; HOMA-IR, BKİ, bel çevresi ve insülin düzeyleri arasında ters korelasyon saptandı. Serum adiponektin ve tükürük adiponektin seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Serum ve tükürükte adiponektin seviyesi arttıkça insülin direncinin azaldığı tespit edilmiştir. Serum irisin düzeyi ile; HOMA-IR, BKİ, bel çevresi ve insülin düzeyleri arasında ters korelasyon saptandı. Dolaşımdaki irisin düzeyi arttıkça insülin direncinin azaldığı tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 diyabet, metabolik sendrom, insülin rezistansı, adipokinler, myokinler, tükürük biyobelirteci

EARLY DIAGNOSIS OF INSULIN RESISTANCE WITH NON-INVASIVE AND INVASIVE BIOMARKERS: ADIPONECTIN AND IRISIN

Hatice BAYINDIR

Department of Biongeneering

MSc. Thesis

Adviser: Prof. Dr. Sevil YÜCEL

Obesity and diabetes are extremely serious health problems which affect all the societies in our age indiscriminating their ages and have almost to the size of an epidemic. According to the “Sixth Diabetes Atlas” published by International Diabetes Federation (IDF) in 2013; 8,3% of the world’s population has diabetes and 6,9% has IGT (Impaired Glucose Tolerance). According to the 2035 estimates in this atlas, Turkey shall be among the first 10 countries which has the highest diabetic populations.

Obesity has reached to 2,1 billion people which equals to 30% of the world population in 2013. Globally, overweight and obesity has increased 50% among the individuals who are younger than 18 years old between the years of 1980-2013. Yearly increase in childhood obesity is getting bigger. Obesity and type 2 diabetes are serious and this diseases accompanying with each other. Insulin resistance plays a key role in these diseases. When insulin resistance progresses, it causes type 2 diabetes and metabolic syndrome. Insulin resistance is commonly accepted as primary cellular defect in the type 2 diabetes development. Insulin resistance development, despite starts before emerging as an obvious disease, it was hard to evaluate in a precise way in the routine clinical application.

Application of hyperinsulinemia hypoglycemia clamp test, which is accepted as the golden standard, is hard in routine practice and its nature which has the danger of hypoglycemia has created the need to look for different methods. HOMA-IR test, which is an alternative to this, is unable to determine the early stages of the insulin resistance and cannot fully reflect the metabolic changes caused by the insulin resistance. Due to this reason, adipokines secreted by adipose tissue and myokines secreted by muscle tissue have come to forefront as potential biomarkers for the early diagnosis of insulin resistance.

In this thesis, for the early diagnosis of the insulin resistance, the levels of adiponectin from adipokines in circulation and in saliva and the levels of irisin from myokines in circulation have been measured and the relations between these values and the insulin resistance have been examined.

Relationship with insulin resistance and adiponectin levels in the saliva sample - when compared with blood a more stress free and noninvasive method - has been researched and it has been aimed that this is to be used in the patient population from which collecting blood is hard.

As a result, an inverse correlation has been determined in serum adiponectin levels with HOMA-IR, BMI, waist circumference, insulin and glucose values. Inverse correlation has been also determined in saliva adiponectin levels with HOMA-IR, BMI, waist circumference and insulin values. In addition to it has been detected serum adiponectin levels and saliva adiponectin levels are positively correlated. It has been determined that when the adiponectin levels in serum and in saliva are increased, the insulin resistance is decreased. An inverse correlation has been determined between serum irisin levels and HOMA-IR, BMI, waist circumference and insulin values. It has been detected that when irisin levels in circulation are increased, the insulin resistance is decreased.

Keywords: Type 2 diabetes, metabolic syndrome, insulin resistance, adipokines, myokines, saliva biomarker

1.1 Literatür Özeti

İnsülin direncinde hedef organların insüline biyolojik yanıtında defektler gelişmiştir [1]. Reseptör düzeyindeki sinyal bozukluğu, hedef dokuda çeşitli olaylara neden olarak glukoz transportunda bozukluğa ve insülin seviyesinde direncin aşılabilmesi için kompanse edici artışa neden olur.

İnsülin direncinde çeşitli sinyal yollarında bozukluklar tespit edilmiştir. Bu noktada adipositler dominant rolü üstlenir. Adipoz doku adipositlerin üretildiği, çeşitli uyarılara yanıt veren aktif bir endokrin doku olarak kabul edilir. Adiponektin, leptin, rezistin gibi sitokinler adipoz dokudan salgılanır.

Günümüzde adipoz dokunun adipositlerden ve adipoz stromal hücrelerden sentezlenen adipositokinler adı verilen proteinler sayesinde otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu gösterilmiştir [2]. Adipoz dokunun sadece enerji kaynağı olmaması, birçok sitokin ve yağ dokusu kaynaklı peptidleri salgılama yeteneği olan aktif bir organ olması; yeni metabolik belirteçlerin araştırılmasına neden olmuştur. Pek çok adipokinin stabil bir adipozite ve aktivite düzeyini korumak için koordineli bir şekilde vücut enerji homeostazının birden çok boyutunu (iştah, termojenez ve enerji harcaması) düzenlediği gösterilmiştir. Adiponektin temel olarak yağ dokusundan sentezlenir, glukoz ve yağ metabolizmasında görev alır.

Obez olgularda obez olmayanlara göre plazma adiponektin düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Adiponektin düzeyleri, kadın ve erkeklerde BKİ ile negatif ilişkili bulunmuştur [3].

Ancak obezite sırasında bu adipokinlerin salımı ile ilgili daha detaylı bilgiler halen araştırılmaktadır.

Geçen on yılda inflamasyonun obezite ve tip 2 diyabette temel özellik olduğu açık hale geldi [4]. İnsülin direnci, obezite ve tip 2 diyabet arasındaki ilişki; patofizyolojik açıdan artan inflamasyon olarak tarif edilir. Yaralanma ve enfeksiyona bağlı klasik tipte inflamatuvar reaksiyonların yanı sıra kronik aşırı beslenme ve metabolik fazlalık da inflamasyon kaynağı olarak görülmektedir.

Kronik inflamasyon, makrofajların adipoz dokuya sızarak artmış akut faz reaktanlarını ve inflamatuvar sitokinleri tetiklemesiyle karakterize edilir [4]. İnflamatuvar adipokin TNF α 'nın, in vivo ve in vitro adiponektinin üretimini bastırmada potent bir role sahip olduğu görülmüştür [5]. Ayrıca IL-6, IL-1 β gibi ilave inflamatuvar adipokinlerin adiponektin salgılamasında negatif bir etkiye sahip olduğu da gösterilmiştir [6]. Böylece adiponektin supresör olarak davranan dolaşımdaki inflamatuvar sitokinlerin artmış lokal miktarı, obezitede ve diğer hipoadiponektinemi sendromlarında adiponektinin azalması için nedensel bir faktör haline gelmiştir.

Adiponektinin antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkilere sahip olduğu ve kardiyovasküler hastalık gelişimine karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir [7].

Hipoadiponektineminin insülin direnci gelişiminde ve sonrasında diyabet gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu görülmektedir. Adiponektinin insülin hassasiyetine etkisi temel olarak artmış yağ asidi oksidasyonu ve karaciğer glukoz üretiminin inhibisyonu sonucu olmaktadır [8]. Artmış iç organ (viseral) yağ dokusu azalmış adiponektin düzeyi ile ilişkilidir [9]. Yine yapılan bir çalışmada tip 2 diyabet, insülin direnci ve obezite vakalarında bulunan azalmış adiponektin düzeyi visfatin ve açlık insülin düzeyi ile ters orantılıdır [10].

İskelet kas hücreleri otokrin, parakrin ve endokrin biçiminde hareket eden, myokin olarak adlandırılan, sitokinler/peptitler salgılar.

Myokinlerin egzersizin anlık ve devamlı yararlarına katkıda bulunduğu ve bu nedenle obezite tedavisinde cazip tedavi ajanları olarak hizmet edebilecekleri varsayılmaktadır. İlk çalışmalar irisinin farelerdeki beyaz yağ hücrelerini “kahverengileştirme” potansiyeli olduğunu gösterdi. WAT’taki beyaz yağ dokudaki adipositler uniloküler lipit zerresine, az sayıda mitokondiriye, oldukça düşük metabolik hıza sahiptir [11]. Tersine, kahverengi yağ doku adipositleri multiloküler lipit zerresine, pek çok mitokondiriye ve oldukça yüksek metabolik hıza sahiptir [11]. KYD gözlenen BYD’ya göre yüksek olan metabolik hızın nedeni BYD’da çok az biçimde bulunan uncoupling protein 1 (UCP 1)’in varlığıdır [11]. Bostrom ve arkadaşlarının [12], FNDC5’in karaciğere adenoviral taşınmasını kullanarak, irisinin plazma yoğunluğunu artırmaları beslenme kaynaklı obeziteye ve insülin direncine karşı koruma sağlamış, subkütan BYD’nun kahverengileşmesine yol açmıştır. Bu sonuçlar aktif (fareye ait) iskelet kasından salgılanan irisinin obezite ve insülin direncine karşı koruma potansiyeli olduğunu göstermektedir.

Çeşitli araştırmalar ekseninde kardiyovasküler rahatsızlıklar, tip 2 diyabet (T2DM) ya da alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması hastalığı gibi farklı durumlarda irisinin varsayımsal olarak koruyucu bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, obezite ve buna bağlı kronik inflamatuvar durumun düzelmesiyle, osteoporoz ve nörodejeneratif hastalıklarla beraber obezite kaynaklı kanserin önlenmesinde de irisin potansiyel bir rol oynayabilir [13-16]. İrisin, alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması hastalığı (NAFLD) - ki bunda insülin direncinin temel bir patolojik rolü vardır- da dahil metabolik hastalıklar için potansiyel bir tedavi hedefi olarak ortaya çıkmıştır.

1.2 Tezin Amacı

Prediyabet, ileride diyabet gelişme riskinin yüksek olduğunun bir göstergesidir. Sadece diyabet için değil kardiyovasküler hastalıklar için de yüksek risk oluşturur.

BAG (Bozulmuş açlık glukozu), BGT (Bozulmuş glukoz toleransı), obezite, dislipidemi ve hipertansiyonla ilişkilidir.

İnsülin direnci prediyabet ve tip 2 diyabet gelişiminin en önemli nedenidir. İnsülin direnci uzun dönemde tip 2 diyabet ve metabolik sendroma neden olmaktadır.

Yaşam boyu izlenen prediyabetli bireyin yaklaşık %70'i ilerleyen dönemde diyabet hastası olmaktadır.

Bu nedenle çalışmamızın amacı, insülin direncinin erken tanısı ve takibinde kullanılabilecek, ölçülebilir biyokimyasal belirteçler saptamak ve kan almanın zor olduğu hasta popülasyonunda non-invazif (tükürük örneği ile) kullanım yöntemini araştırmaktır.

1.3 Hipotez

İnsülin direnci; obezite, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom gibi komplikasyonların gelişiminde anahtar konumdadır. Son zamanlarda yağ dokudan salgılanan adipokinler ve kas dokudan salgılanan myokinler, insülin direncinin erken tesbiti ve neden olduğu metabolik komplikasyonların anlaşılabilmesi için araştırılmaya başlanmıştır. Artık adipoz doku atıl bir organ yerine aktif ve dinamik bir endokrin organ olarak görülmektedir. Konvansiyonel insülin direnci ölçüm yöntemleri insülin direncinin erken aşamalarını tespit edemez. Hipotezimiz, non-invazif ve invazif yöntemle, insülin direncinin, prediyabet ve tip 2 diyabet aşamasına gelmeden erken tespit ve takibi için adiponektin ve irisin moleküllerinin hassas ve uygun biyobelirteçler olduğunu göstermektir.

DIABETES MELLITUS, İNSÜLİN VE İNSÜLİN DİRENCİ, METABOLİK SENDROM, ADİPOKİNLER, MYOKİNLER, NON-İNVAZİF TANI ARACI OLARAK TÜKÜRÜK

2.1 Diabetes Mellitus (DM)

İnsülin salgılanması veya insülinin etki etmesinde ya da her ikisindeki aksaklıklar sonucu yağ, protein ve karbonhidrat metabolizmasındaki defektler ile karakterize bir grup heterojen metabolizma bozukluğunu kapsar [17].

Hastalığın ortak sonucu olan kan şekeri yüksekliği (hiperglisemi) kontrol altına alınmazsa zamanla diyabetin kronik komplikasyonlarından retinopati (görme bozukluğu), nefropati (böbrek fonksiyon bozukluğu), periferik ve otonom nöropati (sinir hasarı) gibi mikrovasküler düzeydeki problemlere yol açar [17].

Diyabet varlığı, ayrıca diyabete özgü olmayan koroner kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalıkları gibi makrovasküler sorunların daha erken yaşlarda ortaya çıkmasına ve daha ağır seyretmesine de neden olabilir.

Sonuç olarak diyabet, hastaların yaşam kalitesini düşürmenin yanı sıra yaşam süresini de kısaltabilir [17].

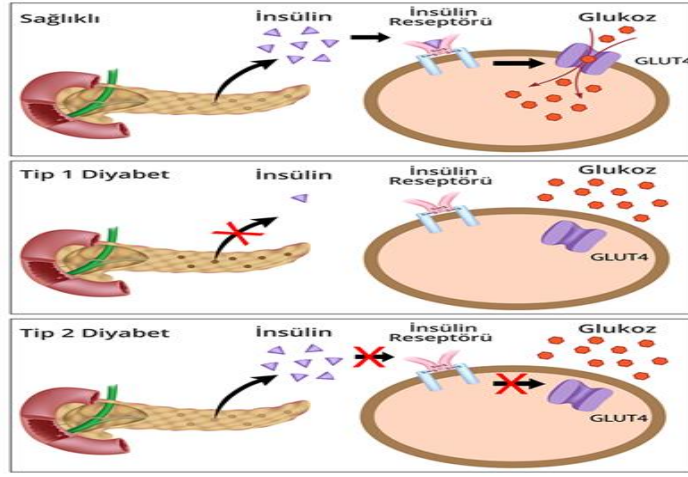
2.1.1 Tip 1 Diabetes Mellitus

Geçmişte “insüline bağımlı diyabet”, “juvenil diyabet”, “çocukluk çağında başlayan diyabet” veya “tip I diyabet” olarak adlandırılmış bu hastalıkta insülin yapımından sorumlu pankreas beta hücrelerinin genellikle otoimmün kaynaklı deformasyonu nedeniyle mutlak insülin eksikliği vardır. Bu hastalarda her gün insülin enjeksiyonu ile eksikliğin giderilmesi zorunludur.

Tip 1 diyabet, bu hastalığa genetik olarak yatkın kişilerde genellikle enfeksiyon, stres veya travma gibi bir olay sonrasında tetiklenmektedir. Diyabet hastalarının %5-10'u tip 1 diyabetlidir [17], [19], [20].

2.1.2 Tip 2 Diabetes Mellitus

Geçmişte “insüline bağımlı olmayan diyabet”, “erişkin diyabet” olarak adlandırılan tip II diyabet, diyabetin en yaygın görülen şeklidir. Dünya genelinde tanı konulan diyabet vakalarının %90'dan fazlasını tip 2 diyabet oluşturmaktadır [19],[20]. Tip 2 diyabet çoğunlukla obezite ve fiziksel aktivite eksikliğine bağlı ortaya çıkar. Tip 2 diyabetin temelinde, genetik yatkınlığı olan kişilerde zamanla azalan insülin salgılanması ve sedanter yaşam tarzı ile tetiklenen insülin direnci bulunur [18]. Şikayetler, tip 1 diyabete benzer fakat tip 1 diyabete göre daha hafiftir. Bu nedenle hastalık gerçek başlangıcından çok sonra (ortalama 5 yıl sonra) fark edilir, hatta bazen komplikasyonların ortaya çıkmasıyla tanı konulabilir [17]. Tip 2 diyabet genellikle 40 yaşından sonra görülür ve yaşlanma ile sıklığı artar. Bununla beraber, son yıllarda obezitenin çocukluk döneminde artması ile birlikte çocuk ve adolesanlarda da tip 2 diyabet görülmeye başlanmıştır [17].



Şekil 2.1 Diyabet ve İnsülin direnci [216]

2.2 İnsülin ve İnsülin Direnci

2.2.1 İnsülin

İnsülin, pankreastaki langerhans adacıklarının beta-hücreleri tarafından üretilen polipeptit yapıda, 6000 dalton molekül ağırlığında bir hormondur.

Molekülü 2 aminoasit zincirinden oluşmaktadır. Zincirler birbirlerine iki disülfür köprüsü ile bağlanmıştır. Bu hücreler pankreas kütesinin yaklaşık %1'ini oluştururlar.

İnsülin, karaciğer, kas, yağ dokularında hücre reseptörlerine bağlanarak etki gösterir; glikojen yapımını ve depolanmasını artırır, yıkımını azaltır, metabolik etkileri anaboliktir. İnsülin, dokular tarafından yakıtların kullanımını düzenleyen en önemli hormonlardandır [21], [23].

Ayrıca insülin; protein ve lipit metabolizmasında önemli role sahiptir, kas ve yağ dokusunda glukozun hücre içine girişini, depolanmasını ve kullanımını düzenler.

Bunların dışında membran enzimlerini aktive ve inaktive edebilir, birçok protein ve mRNA'nın sentez veya yıkım hızını değiştirebilir, hücre büyüme ve farklılaşmasını etkileyebilir [22].

İnsülin salgılanmasını uyaran etkin madde glukozdur, buna ilave olarak aminoasitler (arginin) ,glukagon, gastrointestinal hormonlar (gastrin, sekretin, kolesistokinin, vazoaktif intestinal peptit), büyüme hormonu, glukokortikoidler (böbrek üstü bez

hormonları), plasental laktojen, prolaktin, cinsiyet hormonları, parasempatomimetik ajanlar da insülin sekresyonunu uyarırlar [24].

İnsülinin glukoz metabolizmasına etkileri karaciğer, kas ve yağ dokusu olmak üzere en çok üç dokuda gözlemlenir. İnsülin, karaciğerde glikoneogenez (karbonhidrat dışında, aminoasit, laktat ve gliserol ile glukoz üretimi) ve glikojen yıkımını inhibe ederek glukoz üretimini azaltır; kas ve karaciğerde glikojen sentezini arttırır. İnsülin, kas ve yağ dokusunda hücre membranlarındaki glukoz taşıyıcılarını arttırarak glukoz alımını artırır [23].

İnsülin verildikten kısa bir süre sonra, yağ dokusundan yağ asidi salınımında önemli düşüş görülür. İnsülin; yağ dokuda hormon duyarlı lipazın aktivitesini baskılayarak dolaşımdaki yağ asitlerini azaltır, dokularda aminoasitlerin hücre içine girişini ve protein sentezini uyarır [23].

İnsülin, glukoz taşıyıcılarının (glukoz transport molekülleri, GLUT) hücre içi vezikül havuzundan hücre yüzeyine sürekli hareketini sağlamaktadır. Çizgili kas ve yağ dokusunda insülin, GLUT-4 yardımıyla göç ederek bağlanır (translokasyon). İnsülin bağlandıktan sonra, hormon reseptör kompleksi hücre içine alınır. Hücre içinde, insülin lizozomlarda yıkılır [23].

Yüksek insülin düzeyleri, reseptör yıkımını arttırarak yüzey reseptörlerinin sayısını azaltır (down regülasyon). İnsülinin bağlanması çok geniş etkilere yol açar. En erken yanıt, glukozun hücre içine girişinin artmasıdır ve bu, membran reseptörüne bağlandıktan sonra saniyeler içinde gerçekleşir. İnsülinin neden olduğu enzimatik aktivite değişiklikleri ise, dakikalar ve saatler içinde meydana gelir. İnsülin aynı zamanda birçok enzimin miktarını da saatler veya günler içinde artırır [21], [24].

İnsülinin salım hızına, dolaşımda kalış süresine ve konsantrasyonuna bağlı olarak insüline karşı in vivo biyolojik cevaplar değişkenlik gösterir. İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi pankreas beta hücresinden salgılanmasına bağlıdır [25].

İnsülin reseptöre bağlanıp hücre içine girerek, etkisini gerçekleştirecek bir dizi post reseptör olayı başlatır. Bu basamakların birinde ya da birkaçında gerçekleşen bir aksaklık, organizmanın insüline normalin altında cevap vermesi ile neticelenir [26], [27].

2.2.2 İnsülin Direnci

Hem endojen hem de eksojen insüline, normal biyolojik cevabın bozulması ya da hücre, doku veya organizmanın niceliksel olarak normal cevabının ortaya çıkması için gereken insülin miktarının, normalden fazla olma durumu şeklinde tanımlanır [28], [29]. Bu tanım insüline karşı biyolojik cevap olarak, insülinin protein, karbonhidrat, lipit metabolizmasıyla ilgili metabolik etkilerinin yanı sıra, büyüme, farklılaşma, DNA sentezi, gen transkripsiyonunun düzenlenmesi olarak bilinen mitojenik etkileri de içerir [25].

İnsülin direnci, birçok organ sistemini etkileyen ve ciddi metabolik aksaklıklara yol açan kompleks hücresel bir bozukluktur.

İnsülin direnci; puberte, gebelik, yaşlılık, fiziksel aktivite azlığı gibi çeşitli fizyolojik koşullarda, tip 2 diyabet, obezite, esansiyel hipertansiyon, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, ovaryal disfonksiyon, dislipidemi gibi metabolik hastalıklar ve kortikosteroid, diüretikler, bazı oral kontraseptifler gibi ilaç alımlarında görülen bir durumdur [25].

İnsülin direncinin nedenlerini üç başlık altında şöyle özetleyebiliriz:

Prereseptör Nedenler

- Anormal insülin (mutasyonlar)
- Anti insülin antikorları

Reseptöre Ait Nedenler

- İnsülin reseptör mutasyonları
- İnsülin reseptör bloklayıcı antikorlar
- Reseptör fonksiyonundaki azalmalar (tirozin kinaz aktivitesinde azalma, sayısal düşüş)
- İnsülin bağlanmasında zayıflama

Postreseptör Nedenler

- GLUT 4 mutasyonları
- Sinyal aktarım bozuklukları

Hastalığın gelişmesinde etkin olan faktörler, genellikle birlikte bulunurlar. Örnek vermek gerekirse, obezite postreseptör anormallikleri ile beraber görülen en sık insülin direnci sebebidir ancak azalmış reseptör sayıları da tabloya eklenir [30].

İnsülin dirençli hastalarda düşük HDL düzeyleri, artmış serbest yağ asidi düzeyleri ve hipertrigliseridemi mevcuttur. Obezite, insülin direncinden kaynaklandığı gibi insülin direncine de sebep olabilir. Kilo kaybı insülin direncinin azalmasını sağlar [23].

İnsülin direncinin erken dönemlerinde insülin konsantrasyonlarında telafi edici bir artış olur. İnsülin direnci genellikle tip 2 diyabetin gelişmesinde temel hücresel defekt olarak düşünülür [31],[32]. Sonuç olarak, hipoinsülinemiyle takip edilen insülin direnci ve sonrasındaki hiperinsülineminin kombinasyonu, hiperglisemiye ve diyabetle ilgili komplikasyonların gelişmesine yol açar.

Glukozun normal konsantrasyonlarında artmış insülin salımı, arterlerin orta (intima-media) tabakasında kalınlaşma, sol ventrikül hipertrofisi (sol kalp büyümesi), sinsi gelişen koroner-serebral infarktlar (yetersiz kan akımı sonucu kalp-beyin dokularının ölmesi) gibi kardiyovasküler bozukluklar ile önemli korelasyon gösterir. İnsülin seviyelerindeki artış, arter duvarında hücre çoğalmasını ve inflamatuvar yanıtı artırır, aterogenezi hızlandırır [25],[33].

İnsülin direncine eşlik eden metabolik ve kardiyovasküler risk faktörleri:

- Esansiyel hipertansiyon
- Endotel disfonksiyonu (Damar içi hücre tabakası hasarı)
- HDL-Kolesterol düzeyinde azalma, LDL-Kolesterol düzeyinde artış
- Trigliserit düzeyinde artma
- Apolipoprotein-B de artma
- Fibrinojen seviyelerinde artma, trombosit agregasyonunda artma
- CRP ve diğer enflamatuvar sitokinlerde artma
- Mikroalbuminüri (İdrarla albumin kaybı), Ürik asitte artış

- Sol ventrikül hipertrofisi (Kalp büyümesi)
- Prematur ateroskleroz (Koroner Arter Hastalığı-inme) [25].

İnsülin direncinin komplikasyonlarını ciddi hiperglisemi ve hipoglisemi, akut metabolik komplikasyonlar, anjina, miyokard infarktüsü (kalp krizi), inme, geçici iskemik atak, periferik damar hastalıkları, böbrek hastalıkları, görme komplikasyonları olarak sayabiliriz [34].

İnsülin direnci birçok klinik tabloya neden olmakla beraber, en yaygın ve en iyi bilinen formu tip 2 diabetes mellitus ve metabolik sendromdur [25]. Tip 2 diyabet hastalarının %85'inde insülin direnci mevcuttur. Bu nedenle insülin direncinin tip 2 diyabet gelişimine sebep olan birincil bozukluklardan biri olduğu düşünülmektedir [23]. İnsülin direnci aynı zamanda iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon gibi birçok hastalığın patogeneğinde önemli rol oynar [23]. İnsülin direncinin uzun süreli olması durumunda tip 2 diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve bazı maligniteler (kolon, meme, endometrial) gelişebilir [25].



Şekil 2. 2 İnsülin direnci ve ilişkili hastalıklar [217],[218]

2.2.2.1 İnsülin Direnci Tanı Yöntemleri

İnsülin direncini değerlendirmede kullanılan belli başlı üç yöntemden bahsedebiliriz: Öglisemik insülin klemp testi, altın standart olarak kabul edilir. Testin temel prensibi hiperinsülinemik bir ortam oluşturup, bu ortamda normoglisemi sağlamak için verilen

glukozun kullanım hızının tespit edilmesidir. Hem insülin hem glukoz infüzyonu yapılır, invazif bir tekniktir.

İntravenoz glukoz tolerans (IVGTT), insülin tolerans testi (ITT) kullanılabilir, test süresi 120-180 dakikadır ve rutin klinik pratikte kullanımı zor testlerdir [35].

Epidemiyolojik çalışmalarda sık olarak homeostasis model assessment (HOMA-IR), insülin duyarlılık indeksleri (QUICKI, Quantitative insulin sensitivity check index) kullanılmaktadır [36]. Hastaların kandaki glukoz ve insülin değerlerinin oranlanmasıyla beta hücre sekresyon fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendiren ve geniş hasta popülasyonlarına yönelik pratik inceleme imkanı sağlayan bir testtir [23].

Bu tez çalışmasında, kontrol ve çalışma grubunun ayrılmasında, insülin direnci ölçümü için HOMA-IR yöntemi kullanılmıştır.

İnsülin, C-peptid, glukoz, trigliserid, trigliserid/HDL-K oranına bakılarak periferik insülin rezistans varlığı hakkında fikir edinilir. İnsülin: 109 pmol/dl, trigliserid: 130mg/dl, Trigliserid/HDL-K oranı 3 eşik değeri olarak kabul edilmiştir. Klinik pratikte kullanılan testlerdir [37].

İnsülin direnci, aşikar hastalığın ortaya çıkmasından önce başlamasına rağmen, rutin klinik uygulamada hassas şekilde değerlendirilmesi bir miktar zor olmuştur.

Bu nedenle, insülin direncini yansıtan hassas tanı parametrelerine sahip olmanın hayati klinik önemi nedeniyle, bu alanda yeni tanı araçlarının geliştirilmesini hedefleyen araştırmalar uzun süredir yapılmaktadır [31].

İnsülin direnci, tip 2 diyabette ve ilişkili hastalıklarda önemli bir özelliktir ve normal durumda daha düşük bir insülin miktarı ile sağlanan biyolojik etkileri elde etmek için daha fazla insülin gerektiren bir durum olarak tanımlanır.

Bu nedenle basit bir oral glukoz testi sıklıkla tip 2 diyabet için bir tanı aracı olarak kullanılmasına rağmen, insülin direnci için iyi bir ölçüm tekniği değildir. İnsülin direncinin hassas değerlendirmesi, insülin direncinin belirlenmesinde “altın standart” olarak görülen hiperinsülinemik öglisemik klamp gibi klinik muayenelerle veya modifiye edilmiş insülin supresyon testi ile mümkündür [38].

Ancak bu tekniklerin klinik ortamda yapılmayı gerektiren ve doğası gereği hipoglisemi potansiyel tehlikesini taşıyan karmaşık yapısı nedeniyle rutin olarak kullanımları sınırlıdır.

Yaygın olarak kullanılan alternatif bir test Homeostatik Model Değerlendirmesi (HOMA-IR) [39] ve yakın bir zaman önce Niteliksel İnsülin Duyarlılığı Kontrol İndeksi (QUICKI) geliştirilmiştir [40]. Her iki yöntem de insülin direncini değerlendirmek ve klamp çalışmalarının sonuçları ile makul oranda ilişkilendirmek için açlık insülin ve glukoz konsantrasyonlarını kullanır. Bu laboratuvar testleri hasta için hızlı, kolay ve nispeten daha rahat uygulamalardır. Ancak ne HOMA ne de QUICKI insülin direncinin erken aşamalarını tespit edemez ve son zamanlarda bu amacı sağlayacak biyobelirteçler saptamaya odaklanılmıştır [41], [42].

Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) biyobelirteci; normal biyolojik süreçlerin, patojenik süreçlerin veya terapötik müdahaleye biyolojik tepkilerin bir göstergesi olarak, tarafsız şekilde ölçülen ve değerlendirilen bir özellik olarak tanımlar. İnsülin direncinin moleküler mekanizmalarının anlaşılmasıyla, temel araştırmalardan elde edilen son zamanlardaki ilerlemelere dayalı olarak, çok sayıda potansiyel biyobelirteç tanımlanmıştır [41], [42]. Bu nedenle, biz de çalışmamızda insülin direncinin erken tanısı için adipokinlerden adiponektin ve myokinlerden irisininin biyobelirteç olarak potansiyel kullanımını araştırdık.

2.3 Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom, obezite, insülin direnci, hipertansiyon ve lipid bozuklukları (hipertrigliseridemi, HDL kolesterol düşüklüğü ve LDL düşük yoğunluklu lipoprotein yüksekliği) gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin birlikte bulunmasıdır.

İlk kez 1988'de Reaven, çeşitli risk faktörlerinin sıklıkla birarada bulunduğu dikkat çekmiş ve Sendrom X olarak tanımlayıp bu birlikteliğin kardiyovasküler hastalıkların gelişme riskini arttırdığını belirtmiştir [43].

1990'lı yıllarda kullanılan İnsülin Direnci Sendromu terimi, Klinik Metabolik Sendrom olarak değişmiştir.

Metabolik sendrom; beden kitle indeksinde aşırı artış, insülin direnci, hipertansiyon, lipid metabolizması bozukluğu, bozulmuş glukoz toleransı veya tip 2 diabetes mellitus, vasküler inflamasyon (damar içi iltihap durumu), protromboz (kanın damar içinde pıhtılaşması) gibi bileşenleri kapsar.

Yapılan araştırmalar sonucunda, metabolik sendromun bileşenlerinden insülin direncinin, diğer metabolik sendrom bileşenleri üzerindeki etkisi ve patofizyolojideki anahtar rolü açığa çıkmıştır [44].

Metabolik sendrom erken oluşan ateroskleroz için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Metabolik sendromlu hastalarda KAH (koroner arter hastalık) riski 3 kat artmıştır. İnsülin direnci ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur [45].

Kardiyovasküler mortalite metabolik sendromlu hastalarda %12 iken, metabolik sendromu olmayanlarda bu oran %2.2 dir [45].

Metabolik sendrom sıklığı, kilo alımı ve yaş ilerlemesiyle artar ve yaygınlığı tetkik edilen topluma göre değişkenlik gösterir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 yaş ve üzeri kişilerde metabolik sendrom sıklığı % 27 olarak bulunmuş, metabolik sendrom sıklığının (kadınlarda daha hızlı) artış gösterdiği tespit edilmiştir [46].

Ülkemizde, 2004 yılında yapılan METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı % 35 olarak tespit edilmiştir. Bu araştırmada kadınlardaki metabolik sendrom sıklığı erkeklere göre daha yüksektir (kadınlarda % 41.1, erkeklerde % 28.8) [47].

Dünya Sağlık Örgütü-1999, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Aşağıdakilerden en az biri:

- İnsülin direnci
- Bozulmuş glukoz toleransı
- Aşık diabetes mellitus

Ve aşağıdakilerden en az ikisi:

- Hipertansiyon (kan basıncı > 140/90 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)

- Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 35 mg/dl, kadında < 39 mg/dl)
- Abdominal obezite (BKİ > 30 kg/m² veya bel/kalça oranı erkekte > 0.90, kadında > 0.85)
- Mikroalbuminuri (idrar albumin atılımı > 20 mcg/dakika veya albumin/kreatinin oranı > 30 mg/g) [48].

Günümüzde yaşam tarzı değişikliği dışında, metabolik sendromu tedavi edebilecek tek bir ajan mevcut olmamakla birlikte araştırmalar sitokin, miyokin gibi adipoz ve kas doku kökenli, önleyici ve düzenleyici tedaviler üzerinde durmaktadır. Temel tedavi yöntemleri olarak; kilo kaybı ve düzenli egzersiz ile yaşam tarzı değişikliğinin sağlanması, sağlıklı beslenme, sigara ve alkolün kesilmesi sayılabilir.

2.4 Obezite

En basit tanımı ile obezite, vücutta aşırı yağ birikimidir. Ortalama vücut ağırlığına sahip erkeklerde vücut yağı %15-20, kadınlarda ise %25-30 arasındadır. Vücut yağ yüzdesini belirlemek kolay olmadığı için obezite, fazla yağ yerine fazla kilo olarak tanımlanmaktadır [48].

DSÖ, aşırı kiloluluk ve obezite tanımını beden kitle indeksine dayanarak yapmaktadır.

Beden kitle indeksi BKİ = Ağırlık (kg) / Boy (m²) formülüyle hesaplanır.

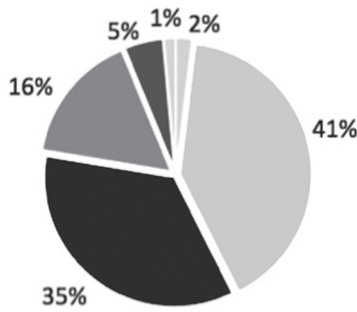
Buna göre;

- Fazla kiloluluk: BKİ = 25.0-29.9 kg/m² ve
- Obezite: BKİ ≥30 kg/m² olarak kabul edilmektedir [48] .

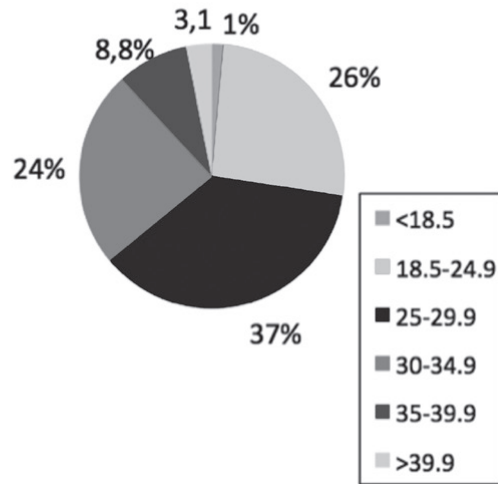
Obezite BKİ≥30 olarak tanımlanmasına rağmen, BKİ 25'i aştığında sağlığın bozulma riski ilerleyici olarak artmaktadır. Morbid obezite (BKİ>40) ciddi bir hastalıktır ve hastaların yaşam kalitesi ve süresi oldukça azalmıştır. Uzun yaşam süresi açısından ideal BKİ 20 ile 22 arasındadır. Obezite ölçüsü olarak BKİ kullanımı tüm dünyada kabul edilmiş olup beklenen yaşam süresi ve obeziteye bağlı komplikasyonlar için bir belirteç gibi kullanılmaktadır [49].

Türkiye’de obezite prevalansı batı ülkelerine yetişmiş, hatta son yapılan çalışmalarda Ortadoğu ülkeleri rakamlarına yaklaştığı gözlenmiştir. Türk toplumunda erişkinlerde obezite görülme sıklığı, özellikle kadınlarda %30 gibi kritik oranlara ulaşmıştır.

A. TURDEP-I (1997-1998) BKİ dağılımı



B. TURDEP-II (2010) BKİ dağılımı



Şekil 2.3 Türk Toplumundaki Erişkinlerde BKİ değişimi [219]

TURDEP-I’den TURDEP-II’ye Türk toplumunun BKİ dağılımı Şekil 2.3 de gösterilmiştir. Buna göre 12 yılda (1998-2010) toplumda normal kilolu olanların oranı %41’den %26’ya düşmüştür.

Santral (viseral, abdominal) obezite, bel çevresi ya da bel/kalça oranı (BKO)’nun artmış olduğu obezite tipidir, kalp-damar sağlığı açısından önemli bir risk faktörüdür. Bu riski bel çevresi ölçümü daha iyi göstermektedir. DSÖ’ye göre kadınlarda bel çevresi 88 cm ve üzerinde erkeklerde ise 102 cm veya üzerinde ise santral obezite varlığını göstermektedir [48].

Sürekli ve aşırı beslenme obezitenin en önemli nedenidir [50]. Buna ek olarak; sedanter yaşam, genetik eğilim, yağın aşırı depolanmasına karşı bireyi koruyan; yemek sonrası termogenez, egzersiz dışı aktivite termogenezi, fiziksel aktivite, tiroid hormon aktivitesi ve eşleşme bozucu (uncoupling) proteinler gibi mekanizmalarda bozulma da diğer faktörler arasında sayılabilir [49].

Obezite, artmış açlık plazma insülin düzeyi ve oral glukoz yüküne karşı aşırı insülin yanıtı ile karakterizedir [51]. Deney hayvanlarında arkuat nükleus çevresindeki insülin infüzyonlarının iştahı uyaran NPY yapımını inhibe ettiği gösterilmiştir.

Leptin ve insülin gibi nöral sinyaller, kilo alımının kontrolü ile ilişkilidir. Deney hayvanlarıyla yapılan çalışmalar, insülin reseptör substratta (IRS-2) hasar meydana geldiğinde hiperfaji (aşırı iştah) gelişimi ve buna bağlı olarak obezitenin meydana geldiğini göstermiştir. İnsülinin, reseptöre bağlanması ile başlayan GLUT-4 (Glukoz transport proteini) molekülünün uyarılarak hücre içine glukoz alınmasıyla sonuçlanan normal süreçte IRS-2 geninin 1057. kodonunda meydana gelen amino asit değişimi, fonksiyon değişikliğine neden olur. Bunun sonucunda hücre içine glukoz giremez ve hücrede glukoz açlığı görülür. Bu açlık bireyin açlığı olarak ortaya çıkar, aşırı açlık duygusu belirmesi sonucu bol miktarda besin tüketimine ihtiyaç duyulur. Sonuç olarak polifajiye (aşırı yemeye) bağlı obezite gelişebilir [51], [52].

Değişik çalışmalarda deri altı (subkutanöz) ve karın içi (viseral-abdominal) yağ depoları arasında, yağ dokusu hormon üretiminde anlamlı farklılık tespit edilmiştir [53].

Viseral yağ dokusu obezitede daha proinflamatuvar etki gösterir ve metabolik olarak daha zararlı bir profil çizer. Bu nedenle Tip 2 diyabet ve kardiyovasküler komplikasyonlar açısından visceral obezite oldukça fazla risk taşımaktadır [49].

Sağlıklı beslenen, düzenli egzersiz yapan normal kilodaki bireylerin yağ dokuları, adiponektin gibi insülin direnci ve ateroskleroza karşı koruyucu hormonları salgılayan küçük adipositler içerirler. Bu dokular, yemek sonrası (postprandiyal) substratların depolanması için yeterli kapasiteye de sahiptirler. Böylece pankreas, karaciğer ve kaslar gibi hedef metabolik organlar aşırı lipid yükü ve depolanmasından korunmuş olur [49].

Sağlıksız beslenen ve sedanter yaşayan obez kişilerin adipoz dokuları metabolik komplikasyonlara açıktır [50], [54], [55].

Kronik aşırı enerji alımı ile fazla miktarda trigliserid depolanarak adiposit hipertrofisine (yağ hücresi büyümesi) neden olur. Böylece, trigliserid depo ihtiyacı, adiposit kapasitesini aşarak, trigliserid ve/veya diğer lipid metabolitleri, adipoz doku dışı organlara (karaciğer, kas, pankreas) dağılır.

Ektopik lipid depolama olarak tanımlanan bu durum, insülin direncini, karaciğer ve kasta insülin sinyal kaskadı ile etkileşimle ve pankretik beta hücrelerin apoptozisinde artmaya bağlı insülin salgılanmasındaki defekt oluşumuyla tetikler [56].

Obezlerde yağ dokuda lipid depolama kapasitesi yetersizliği, kronik olarak dolaşımdaki serbest yağ asidi düzeyini artırarak hem insülin direncine hem de insülin salgılanmasının doğrudan azalmasına yol açar. Bu olaylar neticesinde tip 2 diyabet gelişir [49].

Obezite, yağ dokusunun hormon üretim mekanizmasını da değiştirerek daha fazla pro-inflamatuvar ve insülin direnci indükleyen; TNF- α , rezistin, İnterlökin-6 gibi faktörler ve daha az antiinflamatuvar ve insülin duyarlaştıran adiponektin gibi faktörlerin üretilmesine neden olur [57].

Obezitede yağ dokusu tarafından üretilen proinflamatuvar faktörlerin üretimindeki artış, insülin direncinin yanı sıra aterosklerozis (damarın tunica intemasında amorf lipid birikimiyle gelişen sertlik) gelişimini de artırır [49].

Obezite ile ilişkili metabolik bozukluklarda özellikle insülin direnci başta olmak üzere lipoliz ürünü olarak kana salınan serbest yağ asitleri kritik öneme sahiptir. SYA'lar obezitede portal dolaşıma katılarak karaciğerde akümüle olur, glukoneogenez ve hepatik lipid sentezini artırarak karaciğerde insülin direncini tetikler [58]. Ayrıca kanda artmış serbest yağ asitleri obesity receptor 4 (TLR4) complex için ligand gibi davranarak inflamasyona da katkıda bulunmaktadır [59], [60].

Obezite; tip 2 diyabet, felç, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık dahil olmak üzere metabolik sendrom ile ilişkili eşlik eden hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür [61]. Ayrıca, obezitede genel adipoz doku bozukluğu, ROS üretim hızını, mitokondriyal bozukluğu ve mutajenez hızını artırabilecek olan çeşitli hücre türlerinde ektopik yağ dağılımında artışa neden olur. Tüm vücut adipozitesinden çok visceral (abdominal) yağ birikimi; diyabet, lipid bozuklukları, hipertansiyon ve aterosklerozis ile ilişkilendirilmiştir [62]. Klinik çalışmalar morbid obez bireylerde visceral yağ birikimi ile karaciğer yağlanması (steatozu) arasında güçlü bir ilişki ortaya koyar [63]. Ayrıca visceral yağlanma insanlarda yaşlanma ile ilişkili "normal" bir olgudur [64].

Öte yandan, kalori sınırlaması (CR) obeziteye, tip 2 diyabete, hipertansiyona, ateroskleroza ve diğer yaşla ilişkili metabolik hastalıklara karşı güçlü bir şekilde koruma sağlar [65].

İnsülin direnci genellikle obeziteye eşlik ederken ve pek çok obeziteyle ilişkili hastalıkların temeli iken [66], kalori kısıtlaması (CR) insülin duyarlılığını artırır ki bu CR'nin faydalı etkileri için potansiyel altta yatan mekanizmadır [67]. Yakın zamandaki gözlemler visceral yağ yastıklarında daha yüksek düzeyde adiposit ölümünde, inflamatuvar faktörlerin artışı göstermiştir. İlginç bir şekilde, subkutanöz yağ yastıklarında bu durum görülmez [68]. Adipokin düzeylerindeki bir dengesizlik durumunun daha da şiddetlenmesine neden olur.

TNF α , IL-6 ve IL-1 β gibi inflamatuvar adipokinler hem subkutanöz hem de visceral yağ dokularında adiponektinin transkripsiyonunu baskılar [69], [5]. Visceral yağ birikimi nedeniyle bu inflamatuvar adipokinlerin üretimindeki artış adiponektin üretiminde başka bir negatif etki gösterir [60].

2.5 Adipoz Doku ve Adipokinler

2.5.1 Adipoz Doku

Adipoz doku trigliseritler için ana depo olma rolüne ilave olarak aktif bir endokrin organ olarak kabul edilmiştir [70].

Adipoz doku; endotelial hücre, immün hücreler, adiposit ve preadipositlerin bulunduğu, fazla enerjinin trigliserid olarak depolandığı bir dokudur.

Sürekli aşırı enerji alımı sonucunda adipositlerde aşırı çoğalma ve hipertrofi (aşırı büyüme) oluşmaya başlar. Çocukluk ve adolesan dönem adiposit sayısını belirler. Endokrin organ olarak çalışan adipoz dokuda hipertrofi sonucunda, disfonksiyon gelişerek insülin direnci gibi metabolik komplikasyonlar açığa çıkar [71], [72], [73].

Adipoz doku pek çok hücre tipinden meydana gelir. Bunlar; pre-adipokinler, matur adipokinler, makrofajlar ve fibroblastlardır. Adipokin sekresyonunda, bu hücre tiplerinin bazıları pasif rol alırken bazıları aktiftir.

Metabolik kapasiteye bağı olarak yağ dokusunun içeriği de değişir. Örnek vermek gerekirse, deri altı yağ dokusu ile viseral yağ dokusu içeriği farklıdır.

Depo yağların adipokin sentezi de daha fazladır. Dolaşımdaki adipokinlerin tamamının adipoz doku kökenli olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır [74], [75], [76].

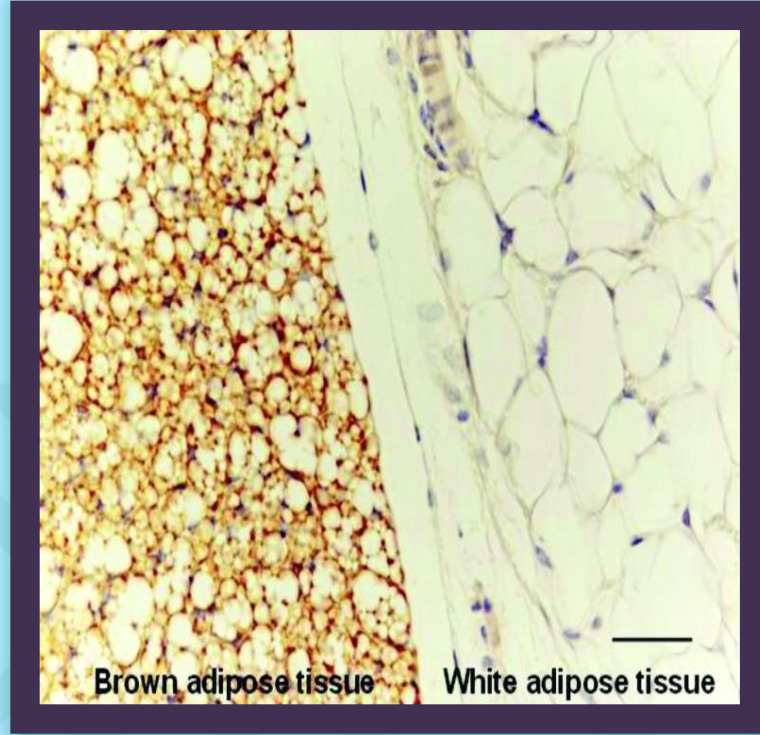
Adipoz doku, metabolizmayı ve insülin direncini düzenleyebilen aktif bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir, zira adipoz doku, kronik inflamasyon ile ilişkili olabilen adipositokinler salgılamaktadır [77]. Adipoz doku, yapısal olarak iki farklı fonksiyonel kısımdan oluşmaktadır. Beyaz adipoz doku, ana enerji depolama bölgesi olması yanı sıra hormonal sinyaller yoluyla tüm vücut, kas ve/veya karaciğerdeki insülin duyarlılığını ayarlar [78]. Kahverengi adipoz doku, termojenezdeki rolüyle insülin duyarlılığını ve tüm vücut metabolizmasını etkileyebilen ve öncelikle memelilerde bulunan ikinci tür adipoz dokudur [79]. Fare ve insanlardaki güncel çalışmalar, kahverengi yağ termojenezinin iyileştirilmesinin, daha iyi glukoz toleransına, insülin duyarlılığında artışa, düşük vücut ağırlığına ve yağ kütlesinde azalmaya neden olduğunu göstermiştir [80], [81], [82].

Kahverengi yağ dokusu (KYD), yavru memelilerde ve yenidoğan dönemindeki insanlarda bulunur. Kahverengi yağ dokusuna koyu rengini veren yüksek konsantrasyonda bulunan mitokondrial sitokrom oksidazdır. Termogenez ve enerji harcanması KYD'nun ana görevidir. KYD, çok sayıda UCP-1 (uncoupling protein-1, eşleşme bozucu protein) içeren mitokondriye ve ısı dengesini korumak için geniş kapiller ağı sahiptir. Yenidoğanlarda ağırlığın %2-3'ü KYD'dir. Fakat daha sonra termoregülasyon mekanizmasının devreye girmesiyle KYD, BYD (Beyaz yağ dokusu)'na dönüşür [83], [84].

KYD'nun vücutta lokalize olduğu alanları şöyle sıralayabiliriz; özellikle toraksta (göğüs), perikard (kalp kası) çevresinde, intraskapüler (kürek kemikleri arası alan) aralıkta, sinoatriyel düğümde, karında, böbrek üstü bezi çevresinde ve intraperitoneal (karın içi viseral organların yer aldığı) alanda bulunur [83], [84].

Beyaz yağ dokusu ise, beyaz adipositlerden oluşur. Vücut ağırlığının %10-20'sini oluşturan BYD, deri altı ve intraperitoneal alanda bulunur.

Görevi trigliserid depolamaktır. Ayrıca adipokin adı verilen hormon ve peptitleri sentezler. Obezite ile artış gösteren BYD, lipoatrofik durumda azalır [83], [84], [85].



Şekil 2.4 Kahverengi Yağ Doku ve Beyaz Yağ Doku [220]

2.5.2 Adipokinler

Giderek artan adiposit kökenli salgı faktörleri “adipokinler” literatürde [86], [87], açıklanmış ve adipoz dokunun sadece yağları farklı depolara ayırarak değil, aynı zamanda hedef dokularda birçok sinyal kaskadının, adipokin aracılı modülasyon üzerinden gerçekleştirmiş olduğu tüm vücut enerji homeostazını düzenlemedeki merkezi rolü vurgulanmıştır.

Obez ve/veya metabolik sendrom rahatsızlığı olan bireylerin adipokin davranışlarında karakteristik bir dengesizlik gösterdikleri iyice anlaşılmıştır. Bu değişmiş adipokin profili insülin duyarlılığında ve metabolitlerin diğer biyokimyasal alterasyonunda önemli değişikliklere yol açar ve bireyi metabolik bozukluklara daha yatkın hale getirir.

Adipokinler, otokrin, parakrin ve endokrin fonksiyonları sayesinde enerji homeostazı için kritik olan çok sayıda organı etkilerler.

Her bir adipokindeki değişim, belirli proteinlerin salımını farklı olarak etkileyen posttranslasyonel mekanizmaların yanı sıra, tüm adiposit gen ürün gruplarını etkileyen spesifik transkripsiyonel programların koordineli bir değişikliğinin sonucudur. Bu adipokinler arasında, adiponektin, insülin duyarlılığını artırıcı aktivitesi ile en güçlü moleküllerden biridir. Ancak, adiposit kökenli faktörlerin büyük bir çoğunluğunun aksine, dolaşımdaki adiponektin düzeyleri adipozite (yağ doku artışı) ile ters bir ilişki gösterir. Adiponektinin tüm vücut metabolizması üzerindeki sabit faydalı rolleri ve birçok kronik hastalığa karşı yoğun koruyucu etkileri göz önüne alındığında, adiponektin sekresyonunun düzenlenmesinin daha iyi anlaşılması çok önemlidir [88].

Sadece enerji depolama organı olmasının ötesinde, adipoz doku, salgılanan biyoaktif moleküllerin tanımlanması üzerine odaklanan birçok çalışmanın hedefi olmuştur. Çok sayıda molekül otokrin, parakrin veya endokrin fonksiyonları ile ilişkilendirilmiştir ve genel olarak adipokinler adıyla anılmaktadırlar. Hem aşırı adipoz doku hem de adipoz doku eksikliği ile ilişkili koşullar altında, yani toplam yağ kütlesinin fazla olduğu obez veya düzgün işleyiş için yetersiz olduğu lipoatrofik durumlarda, bu adipokinlerde bir düzensizlik gözlemlenir [89], [90].

Odaklanmamız gereken ana adipokinlerin hangileri olması gerektiğine karar vermek çeşitli faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan adipokin fonksiyonları açısından yanıtlaması hala zor bir sorudur. Ancak genel bir sınıflandırma yapacak olursak bu adiposit kökenli faktörlerin çoğu birkaç ana kategoriden birine dahil olur (Çizelge 2.1) [88] .

Çizelge 2.1 Adipokinlerin Sınıflandırılması [88]

Metabolizmayı Doğrudan Etkileyen Adipokinler	Pro İnflamatuvar ve Akut Faz Reaktanı Olan Adipokinler	Ekstrasellüler Matriks Bileşeni Adipokinler	Promitojenik ve Proanjiyojenik Faktör olan Adipokinler
✓ aP2 ✓ Adiponektin ✓ Adipsin ✓ Apelin ✓ IGF-1 ✓ Leptin ✓ Lipoprotein lipaz ✓ Omentin ✓ Rezistin ✓ RBP4 ✓ Visfatin	✓ Adipsin ✓ Apelin ✓ Rezistin ✓ Haptoglobulin ✓ Alfa 1 asit glikoprotein ✓ IL-1B ✓ IL-4 ✓ IL-6 ✓ IL-8 ✓ IL-10 ✓ IL-18 ✓ TNF-α ✓ Serum amyloid A3 ✓ MIF	✓ Alfa 2 ✓ Kollajen I ✓ Kollajen III ✓ Kollajen IV ✓ Kollajen VI ✓ Fibronektin ✓ Gelsolin ✓ Lizil Oksidaz ✓ MMP1 ✓ MMP7 ✓ MMP11	✓ Anjiyopoietin1 ✓ Anjiyopoietin 2 ✓ Fibroblast Büyüme Faktörü(FGF) ✓ Hepatik Büyüme Faktörü(HGF) ✓ VEGF ✓ IGF-1 ✓ Doku Faktörü ✓ Adiponektin

Adipositokinlerle ilgili olarak yapılan başka bir sınıflandırma ise bunların olası fizyolojik rollerini yansıtmaktadır. Buna göre, adipositokinler iki gruba ayrılabilir:

İnsülin direnci indükleyen faktörler: Rezistin, TNF- α ve interleukin 6.

İnsülin duyarlılığını artıran faktörler: Leptin, adiponektin ve visfatin.

İnsülin direnciyle ilişkili olabilen ve potansiyel biyobelirteçler olarak ilgi çeken bazı adipokinler aşağıda açıklanmıştır.

✓ Adiponektin

Adiponektin ilk olarak 1990'larda, leptinin ilk tanımlandığı zamanlara yakın zamanda keşfedildi. İlk adı "30kD adiposit kompleman ilişkili protein" (Acrp30) olmakla beraber [91], şu anki ismi olan adiponektin [92] yaygın bir şekilde kabul görene kadar bazı gruplar AdipoQ,112 GBP28113 ve apM1114 gibi başka isimler kullandılar.

Adiponektin baskın olarak adipositler tarafından üretilir. Adiponektin dolaşımında 3-30 µg/ml'ye ulaşan, bol bulunan bir adipokindir [93]. Plazma konsantrasyonları oldukça stabildir ve günlük değişkenliği sınırlıdır [94]. Kemirgenlerde adiponektin klerensi beklenmeyen bir şekilde hızlıdır ve yarı ömrü 45-75 dakika kadardır [95]. Dolaşımdaki proteinin görece kısa yarı ömrüne ek olarak plazma bolluğu, adipositlerde adiponektinin son derece yüksek düzeyde ekspresyonunu yansıtır. Ayrıca, özellikle visceral obezite olmak üzere adipozite ile ters korelasyonludur [88].

Birçok adipokin arasında adiponektin, baskın olarak adipoz dokuda sentezlenen son derece yüksek miktardaki plazma proteindir. Adiponektin C1q tamamlayıcı faktörü ile yapısal bir benzerliği paylaşır ve uzun kolajenöz alan ile globuler bir başlık vardır. Karmaşık bir posttranslasyonel işleminden geçerek disülfid bağ aracılığıyla trimerlere, heksamerlere ve yüksek moleküler ağırlıkta (HMW) multimerlere oligomerleşir. Bozulmuş adiponektin multimerizasyonu, adiponektin sekresyonunda kusurlara neden olur [96].

İnsanlarda, hayvan modelleri, izole dokular ve hücre kültürü üzerindeki çok sayıda çalışmada adiponektinin periferik insülin duyarlılığını geliştirdiğini ve antiinflamatuvar, antiaterosklerotik ve kardiyoprotektif etkilere de aracılık ettiği -ki bunların tamamı yoğun şekilde incelenmiş - belirtilmiştir [97], [98].

Bir insülin duyarlılaştırıcısı olarak fonksiyon gösteren, dolaşımdaki artan adiponektin tedavi amacı için büyük bir potansiyele sahiptir. Ob/ob farelerinde ve tip I diyabetli NOD (non-obez diyabetik) farelerinde, diyabet oluşumundan sonra bile rekombinant adiponektinin verilmesi hiperglisemiye önemli oranda iyileştirmiştir [99], [100], [101]. Ayrıca, adiponektin, PPAR γ agonistlerinin anti diyabetik potansiyellerini tam geliştirmeleri için kritik öneme sahiptir (özellikle yüksek yağlı bir diyetle maruz bırakıldıktan sonra) [102].

Adiponektinin fizyolojik etkileri temel olarak yedi membranı kapsayan alana sahip iki adiponektin reseptörü (AdipoR) aracılığı ile olur, ancak bunlara G-protein bağlı değildir. Bunun yerine, bu reseptörler çeşitli adaptör proteinleri üzerinden down stream (akış aşağı) sinyal olaylarına bağlanır. Bunların arasında AMPK, p38MAPK, PPARα ve PPARγ özel öneme sahiptir [103].

Adiponektin bağlayıcı protein T-cadherin de adiponektin etkilerine aracılık yapmayla ilişkilendirilmiştir [104]. Çoğu klinik korelatif çalışmada total adiponektin immunoassay bağışıklık testleri kullanılmış ve insülin direnci ile ters bir ilişki gösterilmiştir [98], [105], [106].

Faydalı rollerinin bir bölümü olarak, adiponektinin antiinflamatuvar, antiapoptotik ve proanjiyogenik faaliyetlere sahip olduğu genel olarak düşünülmekte [107], [108] olup birleştirici eylem mekanizmasının detayları henüz belirlenmemiştir. Vücut Kitle İndeksi eşlendikten sonra dahi T2DM, lipodistrofi, alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması, esansiyel hipertansiyon ve koroner arter hastalığı dahil çok çeşitli insan kaynaklı metabolik ve kardiyovasküler hastalıklarda hipoadiponektinemi bulunmuştur. Missense mutasyonunun neden olduğu genetik hipoadiponektinemi bildirilmiştir. Bu mutasyonu taşıyan hastalar ayrıca metabolik sendrom geliştirme konusunda daha yüksek bir eğilim gösterirler [109]. İnsanlarda insülin direnci gelişmesi ve miyokard enfarktüsü öncesinde adiponektin azalması gerçekleştiğinden, düşük adiponektin düzeylerinin bu bozuklukların bir nedeni olması muhtemeldir. Pima Yerlilerinde yapılan bir çalışma yüksek adiponektin düzeylerine sahip bireylerde T2DM gelişme olasılığının daha az olduğunu gösterir ve yüksek adiponektin konsantrasyonunun T2DM gelişimine karşı koruyucu bir faktör olduğunu ileri sürer [110]. Benzer şekilde, farelerde bir diyabet modelinde rekombinant adiponektin ile adiponektin düzeylerinin normale döndürülmesi insülin direncini iyileştirmiştir [101].

Dolaşımdaki total adiponektin, sadece açlık verilerinden, oral glukoz tolerans testinden veya hiperinsülinemik öglisemik klamp çalışmalarından türetilmiş olmasına bakılmaksızın insülin direnci markırları ile güçlü ve tekrarlanabilir bir şekilde ilişkilendirilir [111]. Özetle, yapılan birçok klinik çalışma adiponektinin insülin direnci için potansiyel biyobelirteç görevi yapabileceğini açıkça gösterir.

Adiponektinin, insülin benzeri veya insülin duyarlaştırıcı metabolik olarak faydalı etkiler uyguladığını gösteren hayvan modellerinden ve in vitro analizlerden elde edilen verilere dayanarak cazip bir terapötik hedef haline geldiği gözlenmiştir [112].

Buna göre, çok sayıda diyet faktörü ve mevcut terapötiklerin de adiponektinin dolaşım düzeylerini en azından bir miktar yükselterek veya reseptörlerini eksprese ederek görev yaptığı ve bu sayede insülin duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir [112].

Oral olarak aktif küçük molekül adiponektin reseptörü agonistininin, son zamanlarda insülin direncinin ve tip 2 diyabetin bugüne kadarki hayvan modellerinde tedavisi için etkin bir terapötik yaklaşım olarak karakterize edilmiş olması önemlidir [113].

✓ **Leptin**

Leptin, 1994 yılında keşfedilen 16 kDa ağırlığında ob geni ile kodlanan 167 aminoasit içeren non-glikolize peptid yapıda bir hormon ve adipokindir. Yağ doku artışına bağlı olarak artar. Başta deri altı yağ dokusu olmak üzere pek çok dokudan sentezlenip salınır. Diğer sitokinlerle yapısal ve fonksiyonel benzerlik gösterdiği için sitokin olarak kabul edilir. Vücut yağ oranı, yaş, cinsiyet, diurnal ritm, sitokinler (TNF- α , IL-6) ve insülinin etkisiyle dolaşımdaki miktarı değişir [114], [115], [116], [117], [118].

Yağ hücrelerindeki üretimini IL-6 artırırken, TNF-alfa azaltmaktadır [119]. Leptin, genler ve çevresel faktörlerin etkisiyle vücut yağ miktarını ayarlar [120].

Obez bireylerde aynı insülin direncinde olduğu gibi leptin direnci de görülür. Diyet sonucunda kilo kaybeden kişilerin plazma leptin seviyelerinin de azaldığı saptanmıştır [121]. Leptin direnci kavramı, bazı obez insanların leptin seviyelerinin yüksek olarak tespit edilmesiyle literatüre girmiştir. Leptin geninin çok fazla ekspresyonu kemirgenlerde iştah ve kiloda azalmaya neden olurken, insan çalışmalarında sadece çok yüksek doz günlük rekombinant leptin uygulaması ile ancak bazı subgruplarda kiloda azalma sağlanabilmiştir [122].

Leptin direnci genellikle artan leptin düzeyleri ile birlikte geliştiğinden, obezite azalmış leptin fonksiyonu durumu olarak görülmelidir. Leptin metabolik etkilerinin tamamını santral olarak ortaya koyar [123].

Aslında, bir db/db fare arka planında beyinde leptin reseptör fonksiyonunun düzeltilmesi (periferde leptin reseptör fonksiyonunun tam eksikliği durumunda) metabolik fenotipte bir normalleşmeye neden olur ve santral leptin eyleminin önemini güçlü bir şekilde gösterir [124]. Ancak, meme tümörü büyümesine doğrudan katılmanın yanı sıra immun hücreler ve proanjiyojenik hücrelerle doğrudan etkileşim içeren açık periferik etkileri de vardır [125].

Obezite, insülin direnci ve kısırlık saptanmış leptin eksikliği bulunan farelerde, kalori kısıtlaması ile düzeltilemeyen bu klinik durumlar haricen leptin verilmesiyle düzeltilmiştir [126].

Aynı zamanda leptin eksikliği ve leptin direnci olan kemirgenlerde insülin direnci saptanmıştır [127]. Leptin eksikliği olan farelere leptin verildiğinde, insülin direncinin kilo kaybından önce azaldığı gözlenir. Leptin, yağ dokusu haricindeki dokularda yağ birikimini engelleyerek ve yağ asitlerinin yıkımını hızlandırarak insülin hassasiyetini artırır [128]. Leptin dirençli obezler hariç, leptin uygulaması ile insülin direncinin hafifletilebildiği bulunmuştur [129].

✓ **RBP4**

Retinol bağlayıcı protein 4 (RBP4) adipoz dokuda yüksek oranda eksprese edilir ve sadece retinol (vitamin A) için spesifik transport protein olarak tanımlandırılmıştır. Bu nedenle, RBP4'ün önemli bir primer fonksiyonu retinolü çeşitli periferik dokulara taşımasıdır [130], [131], [132], [133]. RBP4 yakın zamanda insülin direncine dahil edilmiştir [134]. Hem adipoz dokudan hem de karaciğerden salgılanır ve subkütan depolara kıyasla daha baskın olarak visceral yağ depolarında eksprese edilir [135], [136].

RBP4 insanlarda adipozite, insülin direnci derecesi, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom arasında ilişki kurmak için umut verici bir biyolojik belirteçtir [130-133]. Tip II diyabetik bireylerde plazmada yüksek düzeyde RBP4 ile RBP4'ü stabilize eden ve yarı ömrünü uzatan bir molekül olan transtiretinden yüksek düzeyde mevcuttur [137].

Çok sayıda çalışmada RBP4 düzeyleri ile plazma parametreleri arasındaki ilginç korelasyonlar metabolik sendrom bağlamında vurgulanmıştır [134].

Ancak, RBP4 düzeyleri ve insülin direnci arasında pozitif ilişki klinik çalışmalarda tutarlı olarak bulunabilmiş değildir [138], [139].

Bu tür tutarsızlıkların açıklamaları net olmamakla beraber, sağlıklı nüfusun ve diyabetli nüfusun oranındaki farklar, çalışma evreninin genetik arkaplanı, böbrek fonksiyonunun dikkate alınması ve RBP4 düzeylerinin ölçülmesi için kullanılan metodoloji gibi pek çok kafa karıştırıcı faktör genel sonuçları etkileyebildiğinden, tanı amaçlı kullanımı için detaylı araştırmaya ihtiyaç vardır [140].

Klinik çalışmalarda tutarsızlıklara rağmen, adipoz doku, kas ve karaciğer insülin duyarlılığı üzerine etkileri nedeniyle RBP4 hala insülin direnci için faydalı bir biyobelirteç olabilir. İlave klinik çalışmalarda, RBP4 plazma düzeyi ölçümlerinin, genel metabolik disfonksiyonun bir belirteci olarak ne derece faydalı olacağı belirlenmelidir. Daha fazla klinik araştırmayla konunun aydınlatılmasına ihtiyaç vardır.

✓ **Rezistin**

Rezistin, ortak bir yüksek dereceli yapıyı paylaşan, tamamen yeni bir polipeptit ailesinin ilgi uyandıran bir molekülü ve temel proteinidir [141]. Bugüne kadar rezistinin veya diğer rezistin benzeri molekülünün (RELMs) detaylı fonksiyonları tam olarak anlaşılamamıştır. Rezistinin hepatik insülin direncine neden olabileceğini ve yakından ilişkili homologlarıyla beraber, immün hücrelerle de etkileşim yapabileceği anlaşılmıştır [142], [143], [144].

Sisteinden zengin bir adipokindir. Rezistinin in vivo ve in vitro uygulanması ile insülin direnci oluşur. Obezite ve tip 2 diyabet ile ilişkili bir hormondur. Periferik sinyal molekülü olan rezistin yeni bir polipeptit olarak nitelendirilmektedir [145], [146], [147]. Memeli serumunda ölçülebilir seviyededir. Kemirgenlerde, yağlanmayla birlikte artan rezistin, adiponektinin aksine insülin direnci ve tip 2 diyabete neden olabilir [85].

8 haftada diyetle bağlı obez farelerde, rezistin düzeyi önemli ölçüde artmıştır. Rezistin düzeyi, obezite ve insülin direnci gelişmiş farelerde ob/ob ve db/db yüksektir. Negatif feedbackle periferik etki gösteren rezistin vücut yağ kitlesinin regüle edilmesinde rol alabilir [145]. Rezistinin glukoz metabolizmasına etkili, insülin antagonisti gibi çalışan bir hormon olarak görev yaptığı sanılmaktadır. Reseptörü henüz bilinmediğinden hedef hücreler ve dokular saptanamamıştır, fakat karaciğer ve kaslar hedef organ olabilir.

Rezistin reseptörünün kimliğini net olarak bilemediğimizden, bu ilgi çeken faktörün fonksiyonunun daha iyi anlaşılması için, ilgili sinyal yolunun daha fazla karakterizasyonu beklenmektedir.

✓ **TNF α ve IL-6**

TNF α ve IL-6, proinflamatuvar uyarıdan geçen adipositlerde upregüle edilmiş olan faktörlerdir. Bunlar bakteriyel lipopolisakkarit tarafından yüksek düzeyde uyarıdan, obez durumda sıklıkla gözlemlenen subklinik inflamatuvar stimulasyona varan değişiklik gösterir. TNF α büyük oranda lokal olarak işlem yaparken ve metabolik olarak zor koşullarda dolaşımda yüksek düzeylerde ölçülemezken, IL-6 adipoz dokudan etkin bir şekilde salınır. Viseral adipositlerde ise, IL-6 portal damara salınır ve orada doğrudan karaciğere kanalize olur [69]. IL-6'nın önemli bir gradyanı splankin yatakta (iç organların bulunduğu karın boşluğu) ölçülebilir [148] ve IL-6 hepatositlerde C-reaktif protein üretimini uyarır [149].

TNF α konsantrasyonu obezite ile birlikte artar ve insülin reseptör fonksiyonunu bozup GLUT mRNA sentezini inhibe ederek insülin rezistansına neden olur [150]. IL-6'nın koroner arter hastalık ve aterosklerozla ilişkisi saptanmıştır [151].

✓ **Chemerin**

Chemerin diğer bir adiposit salgılayan proteindir ve tazaroten indüklenmiş gen 2 proteini (TIG2), retinoik asit reseptörü respond proteini 2 (RARRES2) veya RAR-yanıt veren protein TIG235 olarak da bilinir. Chemerin prochemerin olarak aktif bir formda salgılanarak, inflamatuvar ve koagülasyonun Serin proteazları ile C-terminal klevajı üzerinden aktive olur [152]. Chemerin, kemoattraktan protein ve proinflamatuvar faktör görevi yapar. Ayrıca lipolizin adiposit diferansiyasyonu ve uyarılmasındaki rollerle ilişkilendirilir [153].

Birçok klinik çalışmada serum chemerin konsantrasyonunun insülin duyarlılığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak chemerin ve insülin duyarlılığı arasındaki klinik ve fonksiyonel ilişkilerde bazı çelişkili sonuçlar da ortaya çıkmıştır.

Ayrıca obez olmayan normo-glisemik insanlardaki, hiperinsülemik öglisemik klampla türetilmiş insülin duyarlılık verilerine göre, Chemerin'in metabolik bozuklukların

başlangıcından önce, bozulmuş insülin duyarlılığının erken tespitinde faydalı bir biyobelirteç olabileceği gösterilmiştir.

Bu nedenle hem hayvanlarda hem da insanlarda yapılan çalışmalarda Chemerin insülin direnci ve ilgili bozukluklarla önemli ilgisi olan bir biyobelirteç olarak belirlenmiştir.

✓ **Visfatin**

Visfatin ayrıca pre-B hücre koloni güçlendirici faktörü (PBEF) olarak veya nikotinamid fosforibosiltransferaz (NAMPT) olarak bilinir, zira bu nikotinamid adenin dinükleotit (NAD) biyosentezinde sınırlandırıcı enzimdir [154].

Visfatin; lökositlerde, adipositlerde, kas hücrelerinde ve hepatositlerde eksprese edilir. Adipoz dokuda ise adipositlerin aksine temel olarak, infiltre eden makrofajların ürünü olabilir.

Visfatin hakkındaki araştırma görece azdır. Visfatin obez durumda sıklıkla upregüle edilirken, insülin duyarlılığına olan etkisi ve altında yatan mekanizmalar bu noktada henüz net değildir.

✓ **Omentin**

Omentin daha baskın olarak omental yağ depolarında eksprese edilir [155]. Omentin glukoz intoleransı ve diyabeti olan hastalarda düşük düzeylerde bulunur.

İnsülinin, omental yağ dokusunda in vitro olarak, omentin mRNA ekspresyonunu düşürdüğü ve serum omentin seviyelerinin glukoz-insülin infüzyonu yapılan sağlıklı bireylerde azaldığı gözlenmiştir [156]. Antidiyabetik olarak kullanılan ve insülin hassasiyetini artıran bir ilaç olan metformin omentin düzeyini yükseltmektedir [157]. Plazma omentin-1 düzeyleri, HDL ve plazma adiponektin düzeyleriyle doğru orantılı, HOMA ile ters orantılı olarak tespit edilmiştir [158]. Rekombinant omentin, adipoz dokuda insülin uyarımlı glukoz alımını artırırken, bu faydalı etkiyi sağladığı moleküler mekanizmanın üzerinde çalışılması gerekir.

✓ **Apelin ve VEGF**

Apelin kan basıncının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar, çeşitli bağışıklık hücrelerinde etkili olabilir ve proanjiyojenik özellikleri vardır [159]. Aynı şekilde, başka bir önemli proanjiyojenik faktör olan VEGF ile benzer fonksiyonlara sahiptir.

Steady state (stabil) durumda bile daimi remodelleme ile birlikte, adipoz dokunun kalori fazlalığı nedeniyle maruz kalabileceği hızlı genişleme açısından, proanjiyojenik faktörler uygun besin ve oksijen tedarikinin korunmasında önemli bir rol oynar.

Genel olarak, bu faktörlerin düzeyleri obez durumda daha düşüktür ve adipoz dokuda hakim olan lokal hipoksiye tepki olarak, bu faktörlerin uygun şekilde upregüle imkanının olmaması, lokal adipoz doku bozukluğuna önemli bir katkı yapar [160].

2.6 Myokinler

İlk spekülasyonlardan sonra iskelet kası, insülin duyarlılığı ve metabolizmanın diğer önemli endokrin regülatörü olarak güçlü bir şekilde geçerli görülmüştür. İskelet kası tarafından salınan faktörlere topluca myokinler adı verilir [161]. Dikkate değer bir şekilde, pek çok myokinin ayrıca adiponektin dahil adipositler tarafından salgılandığı bilinmektedir [162], [163] ve bu nedenle adipo-myokin terimi üretilmiştir [164]. Myokinlerin otokrin, parakrin ve endokrin etkileri vardır. Aşağıda myokinlerin insülin direnci belirteci olarak potansiyel kullanımı incelenmiştir.

✓ Myostatin

Myostatin en iyi şekilde, kas gelişiminin ve boyutunun güçlü bir düzenleyicisi olarak bilinir ve aynı şekilde metabolizma üzerinde etkili olabileceğini gösterir [165]. Myostatin gen ekspresyonunun en yüksek düzeyi iskelet kasında tespit edilirken, adipoz doku gibi diğer alanlarda da düşük düzeyde bulunmuştur [166]. Myostatin myoblastların çoğalmasını (proliferasyon) ve farklılaşmasını (diferansiyasyon) engeller, aynı zamanda myostatin eylemlerini zayıflatan propeptit veya reseptör mutasyonu gibi stratejileri de inhibe ederek, kas kütlesini geliştirir [165], [167].

Kas kütlesinin düzenlenmesine ek olarak, myostatinin insülin ile uyarılan metabolizmayı doğrudan etkilediği gösterilmiştir.

Yabani tipte fareler HFD (Yüksek Yağ içeren Diyet) ile beslenerek obezite ve insülin direnci geliştirirken, myostatin propeptidinin transgenik aşırı ekspresyonu kas kütlesini geliştirmiş ve insülin direncini azaltmıştır [168].

Ayrıca myostatince zengin kas büyümesinin adiponektin ekspresyonunu artırdığına ve transgenik farelerin dolaşımında daha yüksek adiponektin değeri gösterdiğine dikkat edilmelidir ki bu insülin duyarlılığı ve metabolizmasının iyileştirilmesinde bir rol oynayabilir.

Yetişkin erkeklerde aerobik egzersiz; kas ve plazma myostatinini azaltır, insülin duyarlılığını artırır [169]. Aksine, obez çocuklar ve adolesanlarda fitness antrenmanı ile bir yaşam tarzı değişikliği programı, dolaşımdaki myostatin ve iskelet kası kütlesini artırarak insülin duyarlılığını iyileştirmiştir [170]. Bu bulgular ilk bakışta paradoksikal olmasına rağmen, bu çalışmalar arasındaki fark, sadece ikinci çalışmada kas kütlesindeki artıştır. Bu nedenle, myostatin ve insülin direnci arasındaki ilişkiler, kas kütlesinde değişiklikler olsun veya olmasın, dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir ve biyobelirteç olarak myostatinin tam değerini belirlemek ve bu ilişkileri netleştirmek için ileri çalışmalar gereklidir.

✓ IL-6

İltihabın (inflamasyon), obezite ile bağlantılı insülin direncinin etiyolojisinde önemli bir bileşen olduğu uzun süredir kabul edilmektedir ve IL-6 uzun süredir bir pro-inflamatuvar sitokin olarak görülmektedir [171]. IL-6 sentezi, obezite varlığında adipositlerde upregüle edilir ve dolaşımdaki IL-6 düzeyleri insülin direnci ölçüsü ile pozitif ilişkiye sahiptir [164]. IL-6'nın nerede üretildiği ayrımı ve IL-6 proinflamatuvar eylemlerinin adipoz türevli IL-6 ile ilgili olduğunu gösteren ilk literatür çalışmalarının dikkate alınması önemlidir.

Son zamanlardaki çalışmalarda iskelet kasından türetilen IL-6 için, paradoksikal anti-inflamatuvar ve insülin duyarlaştırmacı bir rol belirlenmiştir [172], [173]. İskelet kasının kasılması, IL-6'nın önemli miktarda dolaşıma salınmasını tetikler ve plazma IL-6 düzeyleri insanlarda egzersize yanıt olarak 100 kata kadar artabilir [174].

Rekombinant IL-6 ile geliştirilmiş insülin, primer insan miyotüplerinde (kas lifçığı) Akt fosforilasyonunu uyarmıştır [175]. Ayrıca, IL-6 hem AMPK'yı hızlıca artırmış hem de yağ asidi oksidasyonunu artırmıştır [174].

Kas IL-6 salımının bilinen tek tetikleyicisi kas kasılması olsa da, yakın zamandaki çalışmalar uzun zincir omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinden (LC omega-3 PUFA)

türetilmiş rezolüsyon mediatörlerin, örneğin protektin DX, yeni bir kas IL-6 salgılatıcı (sekretagog) olarak görev yaptığını göstermiştir [176].

Bu gözlemler kasılan iskelet kası ile salınan IL-6'nın insülin duyarlılığı üzerinde faydalı bir etkiye sahip olabileceğini gösterir. Öte yandan, adipositlerden salınan IL-6'nın kronik artışı inflamasyon ve insülin direncini tetikleyebilir. Bu paradoks IL-6'nın farklı akut ve kronik etkileri olabileceğini gösterir.

✓ İrisin

Ekspresyonunun egzersiz ile tetiklenebildiği bulunmuş bir hormon olan irisin üzerinde son zamanlarda büyük bir ilgi uyanmıştır [177]. Egzersizin kas dayanıklılığını ve kuvvetini geliştirdiği, obezite ve tip 2 diyabetin gelişiminin engellenmesine yardımcı olduğu iyi bilinmektedir. Egzersizin bu etkileri sadece kastaki artmış kalori harcaması ile açıklanamaz. Gerçekten de, son araştırmalarda irisinin, egzersizin faydalı metabolik sonuçlarında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir [172], [177]. Farelerde hem PPAR-gama koaktivatör 1 alfa'nın (PGC-1 alfa) aşırı ekspresyonu hem de egzersizin FNDC5 geninin ekspresyonunu tetiklediği gösterilmiştir [12]. Kas dokusu, son zamanlarda, metabolizmanın bir diğer endokrin düzenleyicisi olarak kabul edilmektedir. İrisin, FNDC5 membran proteininin parçalanması sonucu oluşan ve beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürerek enerji metabolizmasını düzene sokan, egzersizle ortaya çıkan ve böylece ısıyla kimyasal enerjinin açığa çıkmasını sağlayan, yeni keşfedilmiş bir myokindir.

Bostrom ve arkadaşları [12], egzersizin PPAR-gama koaktivatör 1 alfayı (PGC-1 alfa) uyardığını, dolayısıyla aşağı akışlı (down stream) 5 (FNDC5) içeren tip III fibronektin hedefini upregüle ettiğini, daha sonra C-ucunun ikiye bölündüğünü ve kalan 112 amino asid peptidinin "İrisin" olarak bilindiğini ortaya çıkarmıştır.

İrisin, UCP1 ve Cidea'nın mRNA ekspresyonunu artırarak, öncelikle subkutan ve viseral yağ dokusunun kahverengileşmesine neden olur ve böylece termojenezi tetikler.

Beyaz adipositlerin kahverengi adipositlere bu dönüşümü ve sebep olduğu termojenez artışı, insülin duyarlılığında artışa, vücut ağırlığında düşüşe ve farelerde glukoz toleransında düzelmeye neden olmaktadır [81], [12].

Çok sayıda deney irisinin, beyaz adipoz dokuda termojenik programları aktive ettiğini (“esmerleşme”) göstermiştir ve buna mitokondriyal biyogenez ve eşleşme bozucu protein 1 (UCP1) ekspresyonu dahildir. Bu ise mitokondriyal ısı üretimine ve enerji harcamasına yol açmıştır [12]. İrisin türler arasında yüksek oranda korunur ve egzersiz de insanlarda dolaşımdaki irisin konsantrasyonlarını artırır. Ayrıca, bazı çalışmalarda irisinin adipositler tarafından salındığının gösterildiğine dikkat edilmelidir [178]. İnsanlarda irisinin regülasyonu ile irisinin insülin direncindeki rolü ve bir biyobelirteç olarak faydalılığının, yeni çalışmalarla aydınlatılmasına ihtiyaç vardır.

İrisin, obezite ve tip 2 diyabet (T2DM) gibi obeziteye bağlı rahatsızlıklarla savaşmak için yeni bir potansiyel hedef olarak büyük ilgi çekmiştir. Bostrom ve ark. [12] dolaşımdaki irisin seviyelerindeki orta dereceli bir artışın enerji tüketimini arttırdığını, beslenmeye bağlı kilo alımına karşı koruduğunu ve insülin direncini azalttığını bildirmiştir.

2.7 Non-invazif Tanı Aracı Olarak Tükürük

Kana kıyasla non-invazif ve nispeten stressiz bir alternatif olan tükürük üzerine artan çalışmalar yapılmaktadır. Günümüzde, hormonal perturbasyonlar, HIV (Human Immunodeficiency Virus) antikorlarının saptanması, DNA analizi, alkol taraması ve uyuşturucu testinin klinik değerlendirmesinde tükürük testi kullanılmaktadır. Son zamanlarda obezite, inflamasyon ve insülin direnci için tükürüğün tanısal potansiyelini değerlendirme yükselen bir trend haline gelmiştir.

Mevcut bilimsel literatür obez/fazla kilolu çocuk ve yetişkinlerin tükürüklerinde C-reaktif protein, tümör nekroz α -faktörü, interlökin-6 ve interferon- γ dahil olmak üzere yüksek seviyede inflamatuvar biyobelirteci tespit etmiştir. Tükürük antioksidan durumu, tip 2 diyabeti olan bireylerin oksidatif stresinin ölçümü için de araştırılmıştır. Dahası, pek çok çalışma kortizol, insülin, adiponektin ve rezistini içeren, stres ve insülin direncinin tükürük belirteçleri ile serum konsantrasyonlarının korelasyonunu göstermiştir. Bu bulgular, özellikle pediatrik popülasyonda, inflamatuvar, metabolik ve kardiyovasküler durumların sonuçları ile sağlık tarama ve risk sınıflandırma çalışmalarında tükürüğün potansiyel tanısal rolünü gösterir.

Yine de, tükürük toplama ve saklama prosedürlerini standardize edecek, biyobelirteç saptamak için analitik teknikleri onaylayacak ve rutin klinik kullanım için referans aralıkları oluşturacak ek çalışmalar gerekmektedir.

Tükürük bezlerinin ekzokrin salgısı olan tükürük; su (%99), elektrolitler, proteinler ve enzimler içerir ve yiyecek için duyuşsal algı sağlar, yiyecekleri çiğneme, yutma ve sindirmeye yardım eder [179]. Tükürük; dokuları kurumaya (desikasyon), penetrasyona, ülserasyon ve potansiyel karsinojenlere karşı korur ve yaraların iyileşmesine yardım eder [180]. Sağlıklı tükürük, tükürük bezlerinden (submandibuler-altçene altı, sublingual-dilaltı, parotid-kulakaltı ve minör salgı bezi), dişeti çukurundan, oral mukoza transüdasından, burun boşluğundaki mukustan ve yutaktan (farenks) salgılanan, reolojik özelliklere göre çeşitlilik gösteren sıvıların bir karışımından ve onların salgılarının bileşiminden oluşur [181], [182], [183], [184].

Submandibuler ve sublingual salgı bezleri hem seröz hem de muköz salgılar üretirken, parotid salgı bezleri çoğunlukla su ve elektrolitlerden oluşur. Müsin (mukoz salgı bezinden salgılanan mukopolisakkarit içeren salgı) tükürükteki en bol proteindir [185]. Tükürük ayrıca cystatin, prolin bakımından zengin peptitler ve kanda bulunan diğer molekülleri de içerir [182], [186].

Tükürük plazmaya göre hipotoniktir ve plazma ile birlikte sodyum (Na^+), klorür (Cl^-), potasyum (K^+) ve bikarbonat (HCO_3^-) iyonların alış-verişinde aktif olarak rol alır [185]. Protein ve kandan gelen diğer maddelerin, tükürüğe pasif difüzyon ya da aktif transport ile hem intrasellüler (hücre içi) olarak hem de hücreler arasındaki sıkı birleşme yerlerindeki (junksiyon) ultrafiltrasyon vasıtasıyla parasellüler olarak girdiği kanıtlanmıştır [187].

Kana alternatif bir tanısal araç olarak tükürüğün mutlak avantajları vardır. Tükürük bileşiminin sistemik değişikliklerden etkilendiği gözlemlenmiştir ki bu hastalık durumları için biyobelirteçlerin tanımlanmasına olanak verir. Tükürük toplama invazif olmadığından ve kısmen stressiz olduğundan bebekler, yürümeye başlayan çocuklar, gençler ve yetişkinler için tükürük potansiyel bir alternatif tanısal sıvı olarak hizmet edebilir.

Yine de, tanısal potansiyeline rağmen tükürüğün biyokimyasal bileşimi ve serum-plazma seviyeleriyle korelasyonuna yönelik yetersiz bilgi nedeniyle tükürüğün analitik bir araç olarak belirlenebilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tükürükteki Na^+ , K^+ , total protein, IgA ve amilaz aktivitesinin yaşla doğrusal olarak arttığı belirlenmiştir. Örneğin, tükürükteki amilaz aktivitesinin bebekler ve yürümeye başlayan çocuklar arasında değişken ve belirgin şekilde farklı olduğu gösterilmiştir [188]. Bununla birlikte, sağlıklı yetişkinlerde (ortalama 22 yaş) glukoz, inorganik fosfat, total protein, Mg^{+2} , Cl^- ve Ca^{+2} tükürük konsantrasyonlarında kadın ve erkekler arasında belirgin bir fark gözlemlenmemiştir [189]. İlginç şekilde, yakın zamanda yapılan araştırmalar kardiyovasküler hastalık, sistemik ve lokal inflamasyon, hepatik hasar ve insülin direnci için sonuçlarla beraber tükürüğün tanısal faydasını göstermiştir [186], [190], [191]. Son zamanlardaki çalışmalar pek çok inflamatuvar sitokin ve insülin direnci belirteçlerinin tükürük konsantrasyonlarının (serum konsantrasyonundan daha düşük olabilir) sistemik konsantrasyonlardaki değişimlerini de yansıtabileceğini göstermiştir. Kan örneği alımının zor olabileceği, özellikle pediatrik ve geriatrik popülasyonlarda, inflamatuvar, metabolik ve kardiyovasküler risk faktörlerini görüntülemek için kan örneğine kıyasla tükürük daha umut vaadeden bir alternatif sunar. Tükürük biyobelirteçlerini geçerli kılmak, referans aralıkları oluşturmak ve beslenme biçimi, fiziksel aktivite ve ilaç tedavisinin etkisini belirlemek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Materyal

Bu çalışmaya 2015 Kasım ve 2016 Şubat ayları arasında Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran kişilerden gönüllü olarak 50 insülin direnci tanılı hasta bireyden çalışma grubu ve 30 sağlıklı bireyden kontrol grubu oluşturuldu. İnsülin direnci tanısı için; HOMA-IR: Açlık Glukoz (mg/dL) x Açlık İnsülin (μ IU/mL) /405 hesaplaması kullanıldı. HOMA skoru $\geq 2,5$ olan hastalar insülin direnci pozitif (HOMA-IR[+]) olarak belirlenerek çalışma grubuna alındı. HOMA skoru $< 2,5$ olan sağlıklı bireyler kontrol grubuna dahil edildi. İnsülin dirençli hastaların anamnezinde, tatlı yeme isteğinde artış, yemek sonrası uyukulu olma, terleme, halsizlik gibi bulgulara rastlandı.

Çalışmaya, 18 yaş üstü, 65 yaş altı erişkin, gebe olmayan, enfeksiyon geçirmekte olmayan, kanama bozukluğu olmayan, diyabet tanısı almamış ve daha önce insülin direnci tanısı konulmamış bireyler dahil edildi.

Çalışma için Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 28.10.2015 tarihli etik kurul raporu alındı. Çalışmalarda İnsan Adiponektin seviyeleri tayini için Assaypro, İnsan İrisin seviyeleri tayini için Mybiosource marka ELISA kitleri temin edildi.

ELISA testlerinin analizi ise ELISA Plate Okuyucu (BioTek Elx800 microplate reader with Gen5 Data analysis software) cihazında yapıldı.

3.2 Yöntem

3.2.1 Kan örneklerinin alınması

12 saat açlık sonrasında hastaların ön kol venlerinden, serum örneği elde etmek için iki adet vakumlu tüpe , çalışmalar için yeterli olacak miktarda, venöz kan örneği alındı. Serum ayırmak için soğutmalı +4°C’de santrifüj cihazı 35000 rpm hızında 10 dakika çalıştırıldı.

Jelin üstünde kalan serum örneği 150-200 µL olacak şekilde proteaz inhibitörü eklenip alikotlandı, çalışma yapılana kadar -40°C’de muhafaza edildi. HOMA-IR için kan örneğinin alındığı aynı gün ölçüm yapıpı hesaplandı.

3.2.2 Tükürük örneklerinin alınması

12 saatlik açlık sonrası kan örneklerinin alınmasıyla eş zamanlı olarak, hastalardan steril kapaklı tüplere, temiz ağızdan 2,5-3 mL, ekstra stimüle edilmeksizin, tükürme yöntemi ile tükürük örnekleri tüplere alındı ve bekletilmeden soğutucuya konuldu. 875 g’de 10 dakika santrifüj edildi. Ependorflarda, -40°C’de soğutucuda muhafaza edildi.

3.2.3 Hastaların Demografik özelliklerinin toplanması

Hastalara çalışmaya gönüllü olarak katıldıklarını belirten ve çalışma hakkında bilgi veren gönüllü onam formları imzalatıldı. Ayrıca hasta bilgi formunda, katılımcıların yaş, cinsiyet, BKİ, bel çevresi, eğitim, ailede diyabet öyküsü, sigara kullanma bilgileri alınarak bu demografik verilerin çalışmayla ilişkisine bakıldı.

3.2.4 Biyokimyasal analizler

3.2.4.1 HOMA-IR Ölçümü

HOMA-IR seviyelerini belirlemek için 12 saatlik açlığı takiben hastaların kanlarının alındığı aynı gün ölçüm yapıldı. Açlık kan glukozu ve açlık kan insülinin tayini sonucu; HOMA-IR: Açlık Glukoz (mg/dL) x Açlık İnsülin (μ U/mL) /405 formülü kullanılarak hastaların HOMA-IR skorları belirlendi. HOMA skoru $\geq 2,5$ olan hastalar insülin direnci pozitif (HOMA-IR (+)) olarak tespit edildi. HOMA skoru $< 2,5$ olan bireyler insülin direnci negatif (HOMA-IR (-)) , sağlıklı olarak tespit edildi.

3.2.4.2 Serum Adiponektin Tayini

Serum adiponektin tayini için kan numunelerinin serum kısmı kullanıldı. Numuneler Assaypro Assaymax Human Adiponectin ELISA kit ile çalışıldı.

Standart solüsyonları ve örnekler oda sıcaklığına getirildi (20-25 °C).

30 mL lik mix diluent 1:10 oranında distile su ile dilue ederek 300 mL'ye tamamlandı. Adiponektin için alınan serum örneği 1:500 oranında mix diluent ile dilue edildi.

Stok standartı ve mix diluentle kit prosedürüne göre standartlar hazırlandı. Serum numuneleri ve standartlardan (Human Adiponektin Standard) 50 μ L, ELISA kuyucuklarına, mikropate üzerine pipetlendi. Kapatma bandıyla üzeri kaplanarak 1 saat inkübe edildi.

300 μ L wash buffer ile 6 kere otomatik yıkayıcıda yıkandı. Sonra mikropate ters çevrilerek 4 kez hızlıca vuruldu. Her kuyucuğa 50 μ L Biotinylated Human Adiponectin Antibody eklendi ve 1 saat inkübasyona bırakıldı. Mikropate aynı şekilde tekrar yıkandı.

Yıkamadan sonra 50 μ L Streptavidin-Peroxidase Conjugate her kuyucuğa eklenerek 30 dakika inkübe edildi.

Mikropate okuyucusu çalıştırılarak program ayarlandı. Yıkama işlemi tekrarlandı.

50 µL Kromojen Substrat her kuyucuğa eklendi ve optimal mavi renk alana kadar yaklaşık 10 dakika beklendi. 50 µL stop solüsyonu her kuyucuğa ilave edildi, kuyucukların rengi maviden, sarıya döndü. Mikroeliza okuyucuda 450 nm dalgaboyunda serum adiponektin seviyeleri ölçüldü.

3.2.4.3 Tükürük Adiponektin Tayini

Tükürük örnekleri ve kit içindeki solüsyonlar oda sıcaklığına getirildi (20-25 °C).

Mikroplate hazır hale getirildi. Tükürük numunelerine dilüsyon yapılmadı. Numuneler vortekslenerek homojen hale getirildi.

Standartlar kit prosedürüne göre hazırlandı. Tükürük numuneleri ve Human Adiponectin Standard'ından 50 µL alınarak kuyucuklara yüklendi. Mikroplate koruma bandı ile kapatılarak 1 saat inkübe edildi.

300 µL wash buffer ile 6 kez otomatik yıkayıcıda yıkandı. Mikroplate ters çevrilerek 4 kez hızlıca vuruldu.

50 µL Biotinylated Human Adiponectin Antibody her kuyucuğa eklendi ve 1 saat inkübasyona bırakıldı.

İnkübasyon tamamlanınca aynı şekilde tekrar yıkama işlemi yapıldı.

50 µL Kromojen Substrat her kuyucuğa eklendi ve optimal mavi renk elde edilene kadar yaklaşık 10 dakika inkübe edildi.

50 µL Stop Solusyon bütün kuyucuklara eklendi ve kuyucukların rengi maviden sarıya döndü.

Mikroeliza okuyucuda 450 nm dalgaboyunda tükürük adiponektin seviyeleri ölçüldü.

3.2.4.4 Serum İrisin Tayini

Serum numuneleri ve Kit solüsyonları oda sıcaklığına getirildi (20-25°C).

Serum numuneleri 1:2 oranında %0.9 luk fizyolojik salin çözeltisi ile dilüsyon yapıldı.

Standart ve serum örnekleri Microtiter plate üzerine yüklendi. Blank kuyucuğu hariç her kuyucuğa 50 µL Conjugate eklendi.

Kuyucuklar hafifçe titretilerek karışımın homojenitesi sağlandı. Kuyucukların üzeri kapatılarak, 37°C’de etüvde 1 saat inkübe edildi.

10 mL yıkama solüsyonu, 990 mL distile su ile dilüe edilerek hazırlandı. Mikroplate yıkama solüsyonu ile otomatik yıkayıcıda 5 kez yıkandı. Yıkamadan sonra fazla nemin gitmesi için mikroplate ters çevrilerek absorbant kağıda birkaç kez vuruldu.

50 µL Substrat A ve 50 mikrolitre Substrat B, blank kuyucuğu da dahil olmak üzere her kuyucuğa eklendi. Koruma bandı ile mikroplate kapatılarak 10-15 dakika boyunca 37 °C sıcaklıktaki etüvde inkübe edildi.

50 µL Stop solüsyon her kuyucuğa eklendi. Mikroplate hafifçe titretilerek Stop solüsyonun kuyucuklara nüfuz etmesi sağlandı.

Mikroeliza okuyucuda 450 nm dalgaboyunda bekletmeden okutulurken, serum İrisin seviyeleri ölçüldü.

3.2.5 İstatistiksel analizler

Elde edilen bulguların (Adiponektin serum, İrisin serum, Adiponektin tükürük, HOMA-IR, Demografik veriler) istatistik hesaplamaları, SPSS 22.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

Çalışmada elde edilen veriler "ortalama $\pm$ standart sapma" olarak ifade edildi ($X \pm SD$).

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanısıra normal dağılım gösteren nicel parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Student’s t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher-Freeman-Halton testi ve Yates’ Continuity Correction test (Yates’ düzeltmeli Ki-kare) kullanıldı.

Adiponektin serum, İrisin serum ve Adiponektin tükürük değerleri için cutoff belirlemede tanı tarama testleri (duyarlılık, özgüllük, PKD, NKD) ve ROC Curve analizi kullanıldı. Adiponektin serum, İrisin serum ve Adiponektin tükürük değerleri üzerine etkili risk faktörlerinin analizinde Lineer Regresyon analizi (backward metod) kullanıldı.

Nicel değişkenler arası ilişkinin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. Anlamlılık $p<0.01$ ve $p<0.05$ düzeylerinde değerlendirildi.

Duyarlılık (Sensitivity): Gerçek hastalar içinden testin hastaları belirleyebilme özelliğidir.

Özgüllük (Specificity): Gerçek sağlamlar içinden testin sağlamları belirleyebilme özelliğidir.

Pozitif Kestirim Değeri (Positive Predictive Value): Test pozitif (hasta) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten hasta olması durumunun koşullu olasılığının ölçüsüdür.

Negatif Kestirim Değeri (Negative Predictive Value): Test negatif (sağlam) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten sağlıklı olma olasılığıdır.

BÖLÜM 4

BULGULAR

Bu araştırmadaki hasta (çalışma) grubu, iç hastalıkları polikliniklerine yemek sonrası halsizlik, artmış tatlı yeme isteği, kilo alma veya verememe şikayeti ile gelen, yapılan biyokimyasal analiz sonuçlarına göre insülin direnci tanısı konulan, gönüllü olarak araştırmaya katılan 22 kadın ve 28 erkek olmak üzere 50 hastadan oluşmaktadır. Kontrol grubuna ise, herhangi bir rahatsızlığı ve insülin direnci bulunmayan, gönüllü olarak araştırmaya katılan 23 kadın ve 7 erkekten oluşan 30 sağlıklı kişi dahil edilmiştir. Çalışma ve kontrol grubu tüm bireylerin kan örneklerinde Adiponektin ve İrisin düzeyleri ve HOMA-IR değerleri incelenmiştir. Çalışma ve kontrol grubu tüm bireylerin tükürük örneklerinde Adiponektin düzeyi incelenmiştir. Her grup için hesaplamalar yapılarak standart sapmaları bulunmuştur.

Çalışma ve kontrol gruplarının istatistiksel incelemelerinde aşağıda belirtilen bulgulara rastlandı.

Çalışma 03.11.2015 - 26.02.2016 tarihleri arasında yapıldı.

Çalışma %43,8'i (n=35) erkek, %56,2'si (n=45) kadın olmak üzere toplamda 80 olgu ile gerçekleştirilmiştir. Yaşları 18 ile 61 arasında değişmekte olup ortalama $37,41 \pm 10,06$ yıldır.

Çizelge 4.1 Demografik Özelliklerin Dağılımı

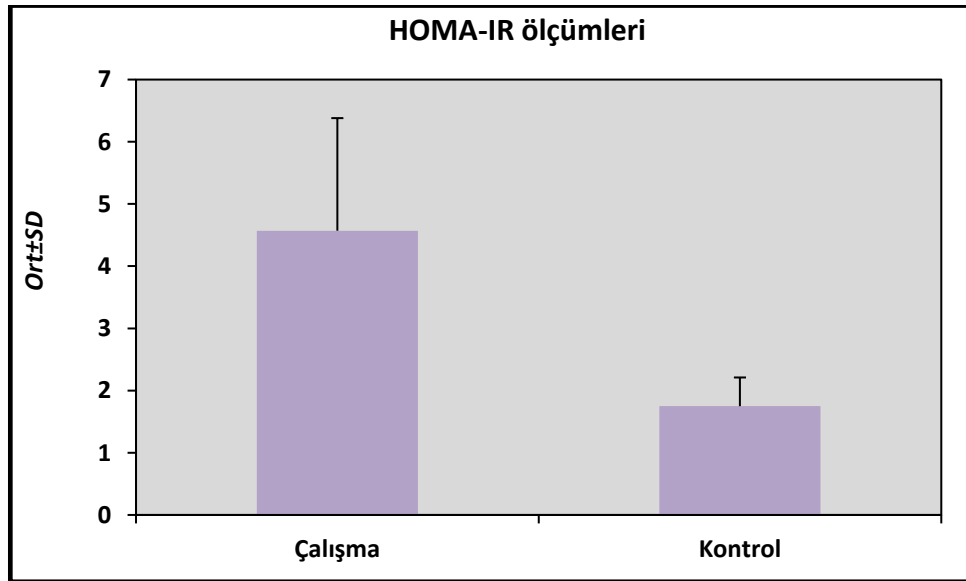
		Min-Mak (Medyan)	Ort±SS
Yaş (yıl)		18-61 (35)	37,41±10,06
BKİ (kg/m ²)		17,7-43,5 (31)	31,20±5,10
Bel çevresi (cm)		61-130 (102)	101,45±12,97
		n	%
Cinsiyet	Erkek	35	43,8
	Kadın	45	56,2
Eğitim	İlkokul	5	6,3
	Ortaokul	7	8,8
	Lise	19	23,8
	Ön Lisans	6	7,5
	Lisans	43	53,8
Ailede diyabet		60	75,0
Sigara		20	25,0
Adet(gün); Ort±SS (Medyan)		3,49±3,56 (1,5)	
Yıl; Ort±SS (Medyan)		13,05±8,29 (10)	

BKİ ölçümleri 17,7 kg/m² ile 43,5 kg/m² arasında değişmekte olup ortalama 31,20±5,10 kg/m²’dir. Bel çevresi ölçümleri 61 cm ile 130 cm arasında değişmekte olup ortalama 101,45±12,97’dir. Eğitim durumları, %6,3’ünün (n=5) ilkokul iken, %8,8’inin (n=7) ortaokul, %23,8’inin (n=19) lise, %7,5’inin (n=6) ön lisans, %53,8’inin (n=43) lisanslıdır. Ailede %75,0’inin (n=60) diyabet vardır. Sigarayı, %25,0’i (n=20) kullanmaktadır. Sigarayı kullananların günlük ortalama 3,49±3,56 adet bitirirken, ortalama 13,05±8,29 yıldır sigara içmektedir.

Çizelge 4.2 Laboratuvar Ölçümlerinin Dağılımı

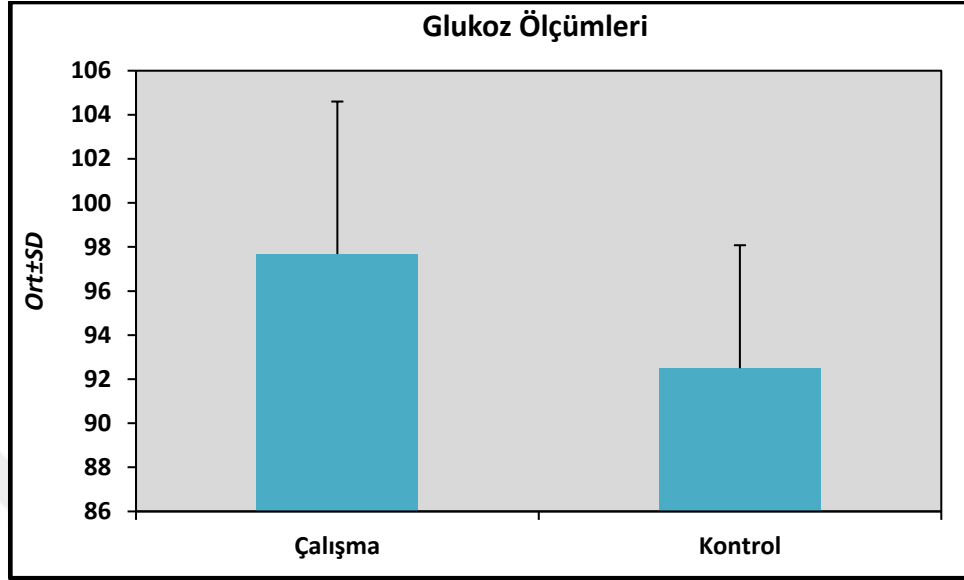
	Min-Mak (Medyan)	Ort±SS	p
HOMA-IR (n=80)	0,87-10,91 (3,1)	3,51±2,00	
Çalışma (n=50)	2,67-10,91 (4)	4,57±1,81	0.001
Kontrol (n=30)	0,87-2,38 (1,77)	1,75±0,46	
Glukoz (mg/dL) (n=80)	81-112 (95)	95,74±6,89	
Çalışma (n=50)	81-112 (96,5)	97,68±6,92	0.001
Kontrol (n=30)	81-106 (93)	92,50±5,58	
İnsülin (μIU) (n=80)	3,99-40,52 (13,28)	14,73±8,06	
Çalışma (n=50)	10,09-40,52 (17,13)	18,96±7,32	0.001
Kontrol (n=30)	3,99-10,46 (7,57)	7,67±1,95	

HOMA-IR ölçümleri 0,87 ile 10,91 arasında değişmekte olup ortalama 3,51±2,00'dir. Çalışma grubu olguların HOMA-IR ölçümlerinin, kontrol grubundan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,01).



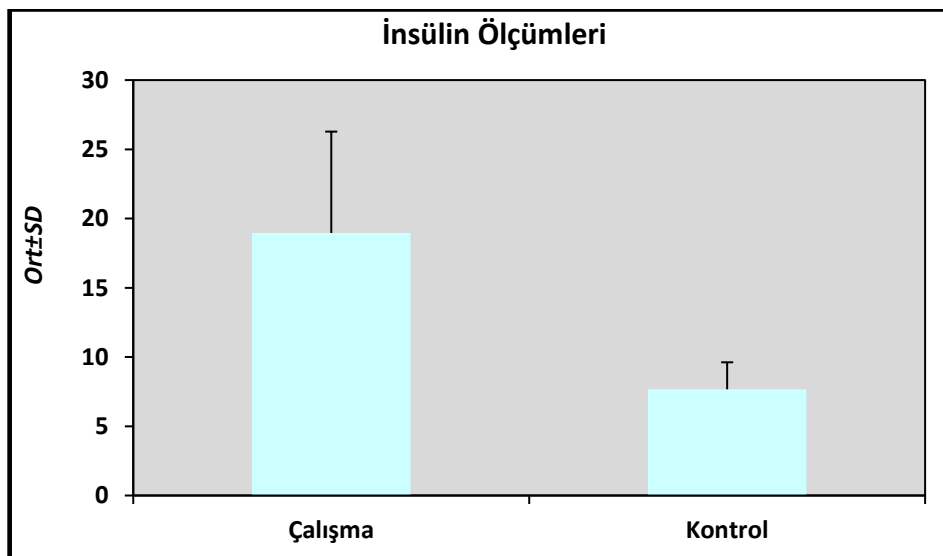
Şekil 4.1 Gruplara Göre HOMA-IR Ölçümleri

Glukoz ölçümleri 81 mg/dL ile 112 mg/dL arasında değişmekte olup ortalama $95,74 \pm 6,89$ mg/dL 'dir. Çalışma grubu olguların glukoz ölçümlerinin, kontrol grubundan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$).



Şekil 4.2 Gruplara Göre Glukoz Ölçümleri

İnsülin ölçümleri 3,99 μ U/mL ile 40,52 μ U/mL arasında değişmekte olup ortalama $14,73 \pm 8,06$ μ U/mL'dir. Çalışma grubu olguların insülin ölçümlerinin, kontrol grubundan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$).



Şekil 4.3 Gruplara Göre İnsülin Ölçümleri

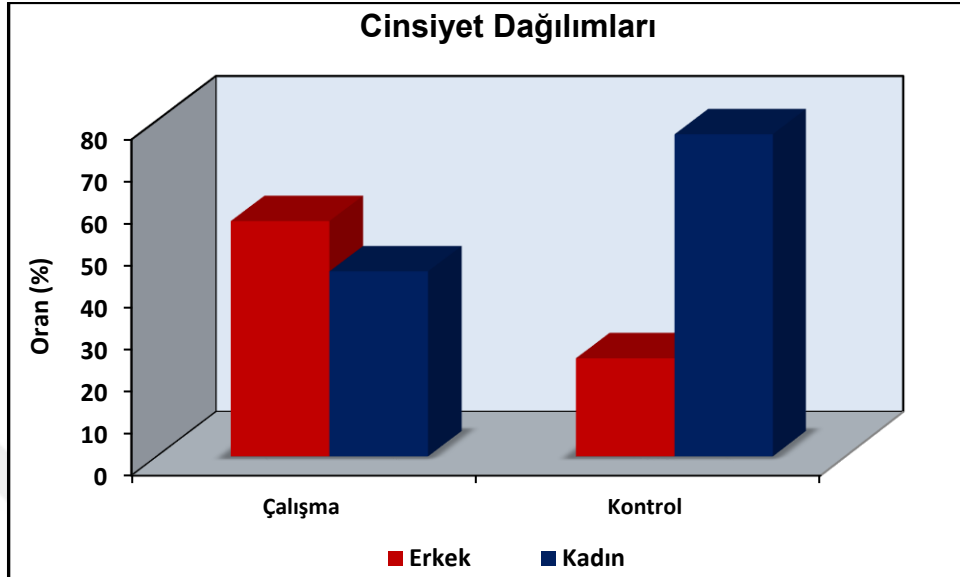
Çizelge 4.3 Gruplara Göre Demografik Özelliklerin Değerlendirmesi

		Çalışma (n=50)	Kontrol (n=30)	p
Cinsiyet	<i>Erkek</i>	28 (56,0)	7 (23,3)	^a 0,009**
	<i>Kadın</i>	22 (44,0)	23 (76,7)	
Yaş_(yıl)	<i>Ort±SD</i>	36,86±10,11	38,33±10,08	^b 0,529
	<i>Min-Max (Medyan)</i>	21-61 (35)	18-54 (37,5)	
Bel çevresi_(cm)	<i>Ort±SD</i>	106,64±9,46	92,8±13,55	^b 0,001**
	<i>Min-Max (Medyan)</i>	89-130 (105)	61-115 (92)	
BKİ_(kg/m²)	<i>Ort±SD</i>	33,31±3,98	27,67±4,84	^b 0,001**
	<i>Min-Max (Medyan)</i>	26-43,5 (33,1)	17,7-40 (27,65)	
Eğitim, n(%)	<i>İlkokul</i>	2 (4)	3 (10)	^c 0,486
	<i>Ortaokul</i>	3 (6)	4 (13,3)	
	<i>Lise</i>	13 (26)	6 (20)	
	<i>Ön Lisans</i>	5 (10)	1 (3,3)	
	<i>Lisans</i>	27 (54)	16 (53,3)	
		Çalışma (n=50)	Kontrol (n=30)	p
Ailede diyabet, n(%)	<i>Yok</i>	7 (14,0)	13 (43,3)	^a 0,008**
	<i>Var</i>	43 (86,0)	17 (56,7)	
Sigara, n(%)	<i>Yok</i>	40 (80)	20 (66,7)	^a 0,286
	<i>Var</i>	10 (20)	10 (33,3)	

^aYates' Continuity Correction Test ^bStudent t Test ^cFisher FreemanHalton Test

**p<0,01

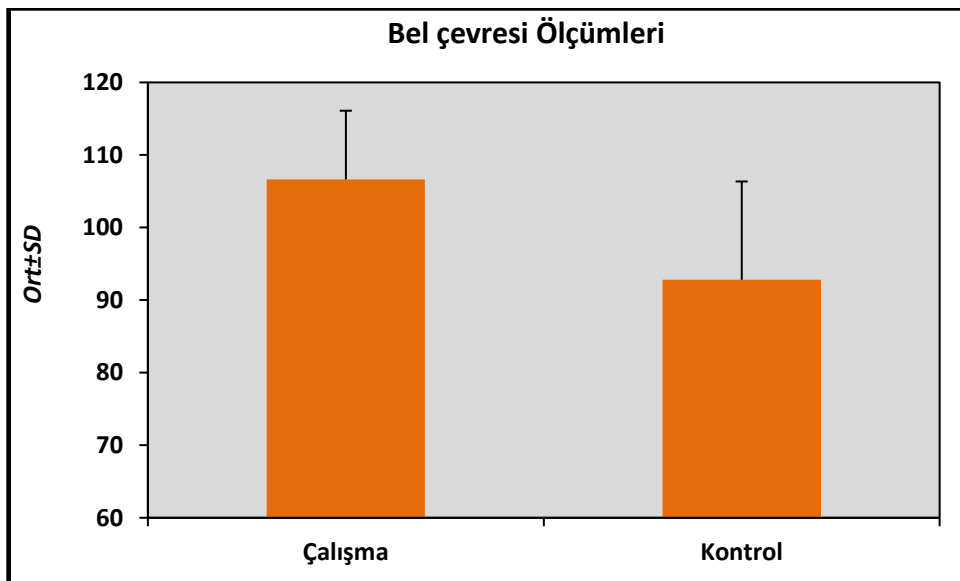
Cinsiyet dağılımları gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,009$; $p<0,01$). Çalışma grubunda erkek oranı anlamlı düzeyde yüksektir.



Şekil 4.4 Gruplara Göre Cinsiyet Dağılımları

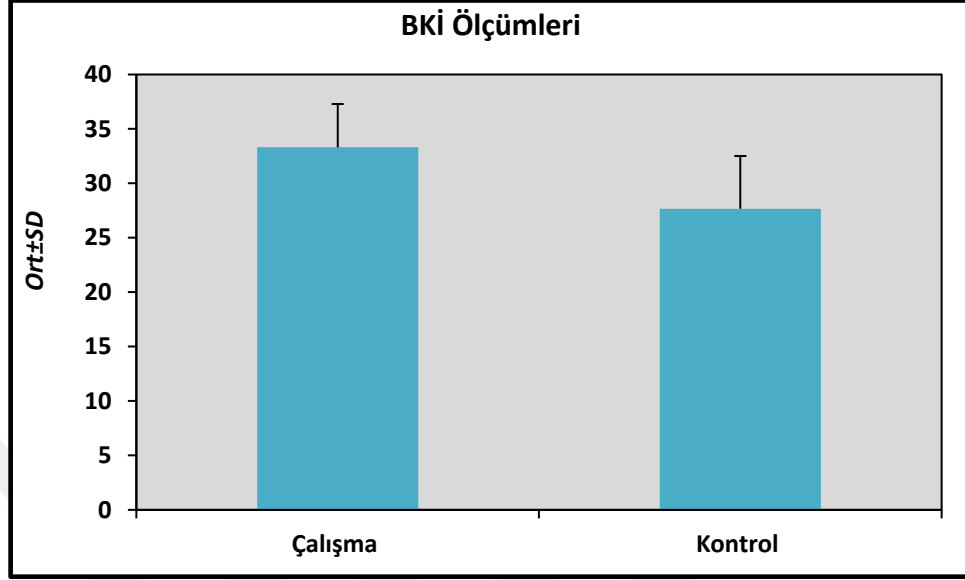
Yaş ortalamaları, eğitim durumları ve sigara kullanım oranları gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Çalışma grubu olguların bel çevresi ölçümlerinin, kontrol grubundan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$).



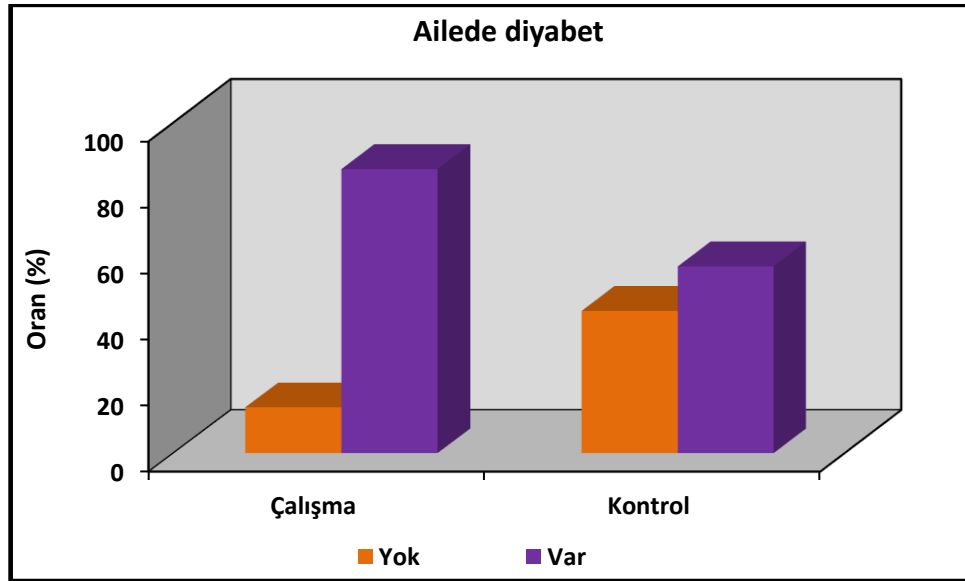
Şekil 4.5 Gruplara Göre Bel Çevresi Ölçümleri

Çalışma grubu olguların BKİ ölçümlerinin, kontrol grubundan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$).



Şekil 4.6 Gruplara Göre BKİ Ölçümleri

Ailede diyabet görülme oranları gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,008$; $p<0,01$). Çalışma grubu olguların ailelerinde diyabet görülme oranı anlamlı düzeyde yüksektir.



Şekil 4.7 Gruplara Göre Ailede Diyabet Görülme Oranları

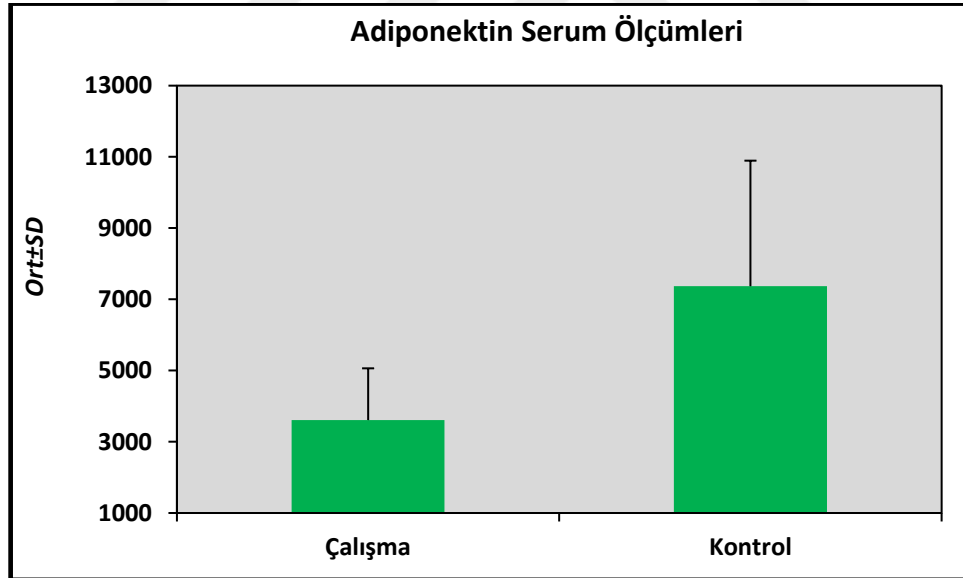
Çizelge 4.4 Gruplara Göre Adiponektin serum Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

		Çalışma (n=50)	Kontrol (n=30)	p
Adiponektin serum (ng/ml)	Ort±SD	3611,02±1451,44	7369,83±3523,85	^d 0,001**
	Min-Max (Medyan)	1287,5-8305 (3430,5)	2772,5-20359 (6614,75)	

^dMannWhitney U Test **p<0,01

4.1 Adiponektin Serum Analizi

Çalışma grubu olguların Adiponektin serum ölçümlerinin, kontrol grubundan düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,01).



Şekil 4.8 Gruplara Göre Adiponektin serum Ölçümleri

4.1.1 Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre Adiponektin Serum Düzeyleri İçin Cutoff Noktası Belirleme

Gruplara göre Adiponektin serum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış ($p=0.001$; $p<0.01$) ve çalışma grubu olgularda Adiponektin serum düzeyi düşük bulunmuştu (Çizelge 4.4).

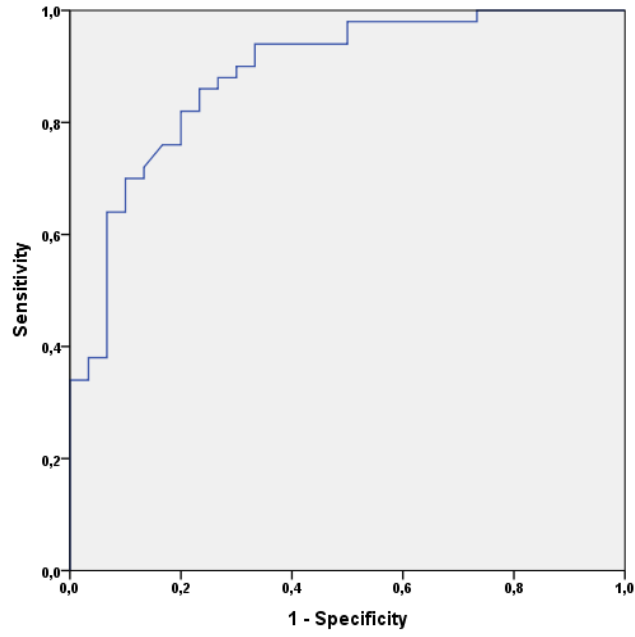
Bu anlamlılıktan yola çıkarak Adiponektin serum düzeyleri için cutoff noktası hesaplanması düşünüldü. Gruplara göre cutoff noktası saptamada ROC analizi ve tanı tarama testleri kullanılmıştır.

Çizelge 4.5 Adiponektin serum İçin Tanı tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları

	DiagnosticScan					ROC Curve			<i>p</i>
	Cutoff	Sensitivite	Spesifisite	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value	Accuracy	Area	95% Confidence Interval	
Adiponektin Serum	≤4977,5	86,0	76,67	86,0	76,70	82,50	0,886	0,811-0,961	0,001**

Adiponektin serum düzeyinin 4977,5 kesme değeri için; duyarlılık %86,0; özgüllük %76,67; pozitif kestirim değeri %86,0 ve negatif kestirim değeri %76,70'dir. Doğruluk düzeyi %82,50 olarak saptanmıştır.

Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %88,6 standart hatası %3,8 olarak saptanmıştır.



Şekil 4.9 Adiponektin serum düzeyine ilişkin ROC eğrisi

Çizelge 4.6 Gruplar ile Adiponektin serum Düzeyi Kesme Değeri (4977,5) ilişkisi

		Adiponektin serum				<i>p</i>
		>4977,5		≤ 4977,5		
		n	%	n	%	
Grup	Kontrol	23	76,7	7	23,3	0,001**
	Çalışma	7	14,0	43	86,0	

Gruplar ile Adiponektin serum düzeyinin 4977,5 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$). Adiponektin serum düzeyi 4977,5 ve daha düşük olan olgularda hastalık (çalışma grubu) görülme riski 20,184 kat fazladır diyebiliriz. Adiponektin serum için ODDS oranı 20,184 (%95 CI: 6,305-64,615)'dir.

4.1.2 Adiponektin serum seviyeleri ile yaş, BKİ, bel çevresi, insülin, glukoz ve HOMA-IR değerleri arasındaki korelasyon

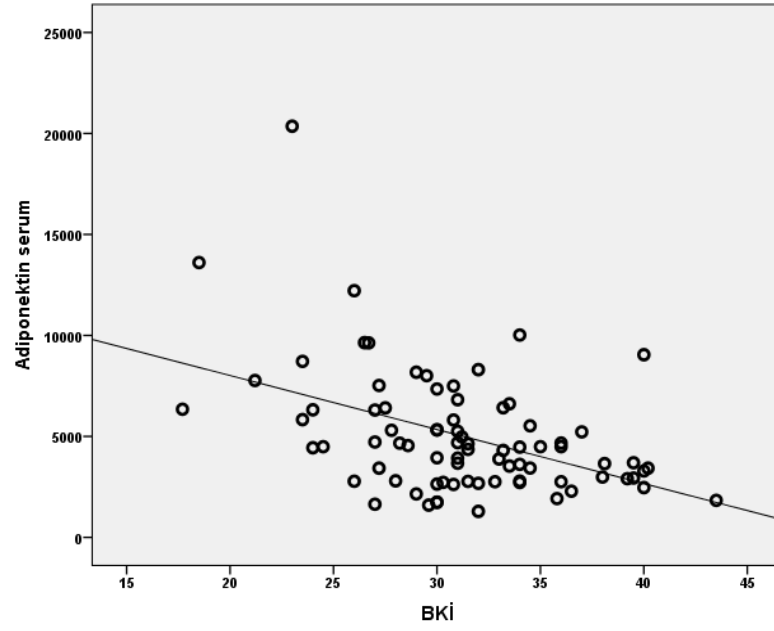
Çizelge 4.7 Adiponektin serum seviyeleri ile yaş, BKİ, bel çevresi, insülin, glukoz ve HOMA-IR değerleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	Adiponektin serum	
	r	p
Yaş	-0.045	0.691
BKİ	-0.387	<0.001**
Bel çevresi	-0.461	<0.001**
İnsülin	-0.615	<0.001**
Glukoz	-0.356	0.001**
HOMA-IR	-0.633	<0.001**

r:Spearman korelasyon katsayısı**p<0.01

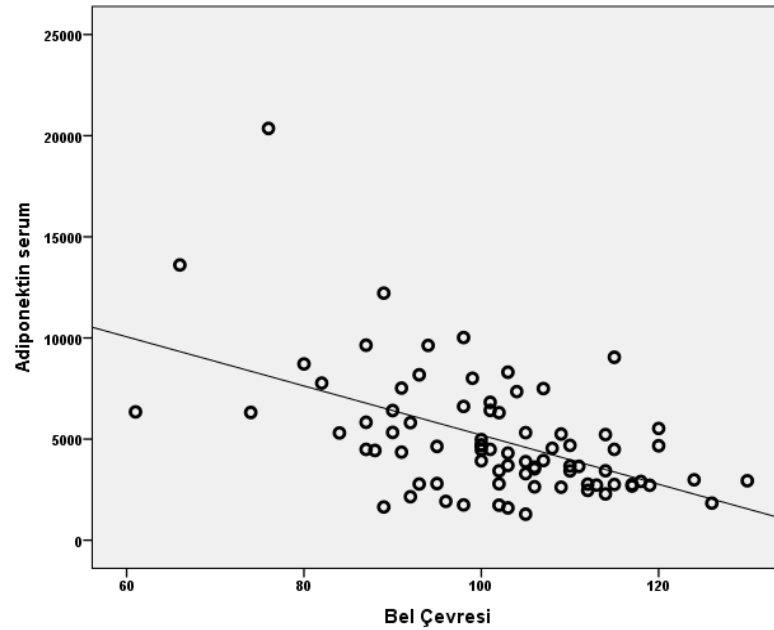
Olguların **yaşları** ile adiponektin serum seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0.05).

Olguların **BKİ** değerleri ile adiponektin serum seviyeleri arasında negatif yönde 0.387 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır ($r:-0.387$, $p<0.001$).



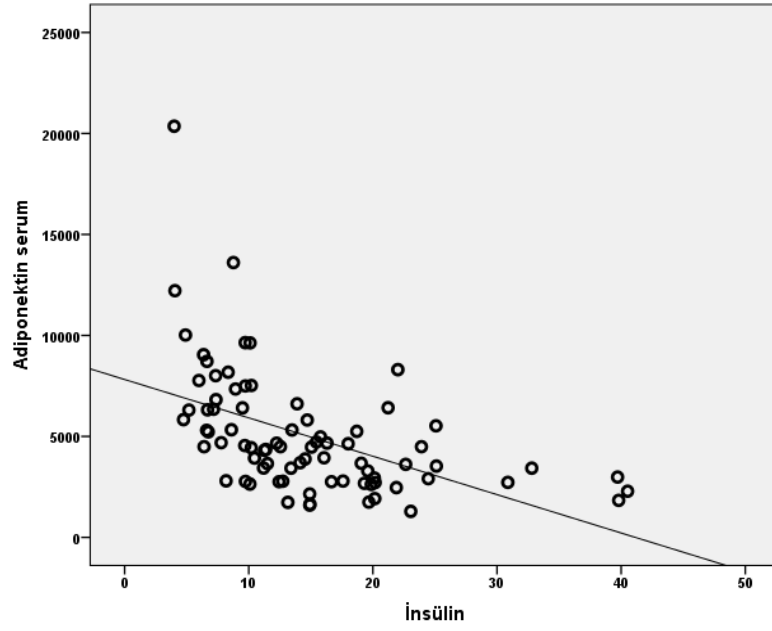
Şekil 4.10 BKİ değeri ile Adiponektin serum seviyeleri ilişkisi

Olguların **Bel çevresi** değerleri ile Adiponektin serum seviyeleri arasında negatif yönde 0.461 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır ($r:-0.461$, $p<0.001$).



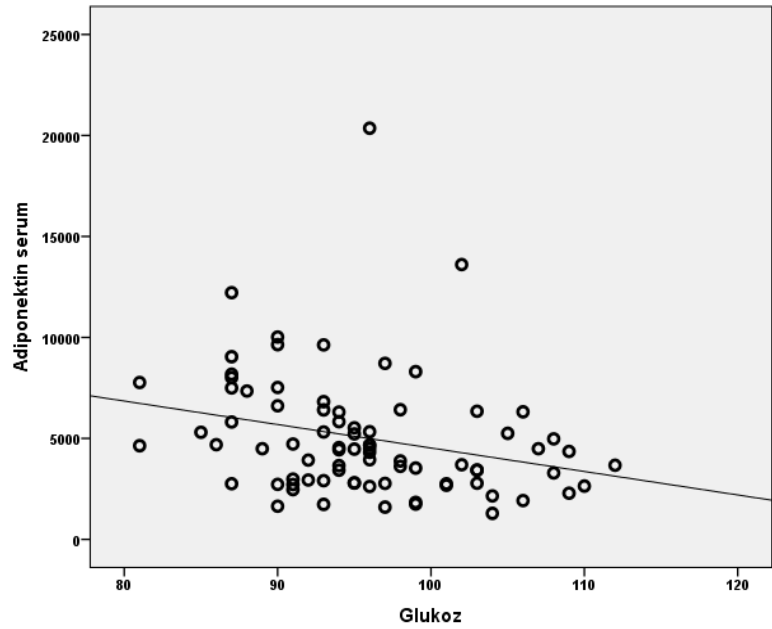
Şekil 4.11 Bel çevresi değeri ile Adiponektin serum seviyeleri ilişkisi

Olguların **İnsülin** seviyesi ile Adiponektin serum seviyeleri arasında negatif yönde 0.615 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır ($r:-0.615$, $p<0.001$).



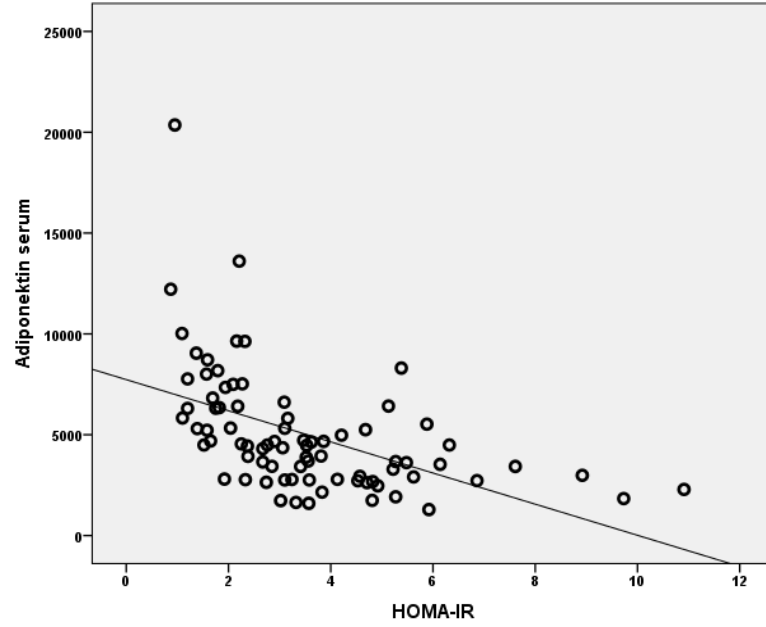
Şekil 4.12 İnsülin seviyesi ile Adiponektin serum seviyeleri ilişkisi

Olguların **Glukoz** seviyesi ile Adiponektin serum seviyeleri arasında negatif yönde 0.356 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır ($r:-0.356$, $p:0.001$).



Şekil 4.13 Glukoz seviyesi ile Adiponektin serum seviyeleri ilişkisi

Olguların **HOMA-IR** değerleri ile Adiponektin serum seviyeleri arasında negatif yönde 0.633 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır ($r:-0.633$, $p<0.001$).



şekil 4.14 HOMA-IR değeri ile Adiponektin serum seviyeleri ilişkisi

4.1.3 Adiponektin Serum Düzeyleri zerinde Etkili Risk Faktörlerinin Etkilerinin Regresyon Analizi İncelenmesi

Adiponektin serum düzeyleri için Regresyon Analizi sonuçları;

Adiponektin serum düzeyleri üzerine cinsiyet, BKI, grup, bel çevresi, ailesinde DM yks ve insülin değişkenlerinin etkisini incelemek için uygulanan Lineer regresyon modelinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($F=28,080$; $p<0,001$).

Çizelge 4.8 Adiponektin serum Düzeyleri Üzerine Risk Faktörlerinin Etkilerinin İncelenmesi

	Kareler Toplamı	Serbestlik derecesi	Ortalama Kare	F	p
Regresyon	307138209,766	2	153569104,883		
Fark	421110960,284	77	5468973,510	28,080	<0,001**
Toplam	728249170,050	79			

**p<0,01

Model istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Model backward yöntemi ile bakılmış olup, 5.aşama sonunda modelde iki değişken kalmıştır. Bunlar bel çevresi ve grup değişkenleri olup (çalışma grubu insülin dirençli grup), Adiponektin serum düzeyleri üzerinde bağımsız risk faktörleri olduğu görülmektedir (sırasıyla, $p:0.007$, $p<0.001$). BkI, insülin, cinsiyet ve ailede DM öyküsü değişkenleri anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Elde edilen model ile grup ve bel çevresi değişkenlerinin Adiponektin serum düzeylerine ait varyansın %40,7'sini açıklayabildiği saptanmıştır ($R_{adj}^2=0,407$).

Bel çevresinin adiponektin serum düzeyleri üzerine etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p:0,007$). Bel çevresinde bir birimlik artışın adiponektin serum düzeylerinde 65,964 birimlik bir düşüşe neden olduğu saptanmıştır.

Grup değişkeninin adiponektin serum düzeyleri üzerine etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Çalışma grubunda olma durumunun, kontrol grubunda olma durumuna göre, adiponektin serum düzeylerini 2845,876 birim azalttığı saptanmıştır.

Çizelge 4.9 Adiponektin serum Düzeyleri Üzerine Risk Faktörlerinin Etkilerinin Regresyon Modeli

	B	Standart Hata	t	p	Beta için %95 GA	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Sabit	13491,263	2244,013	6,012	<0,001**	9022,86	17959,66
Bel çevresi	-65,964	23,739	-2,779	0,007**	-113,23	-18,69
Grup (çalışma)	-2845,876	632,160	-4,502	<0,001**	-4104,67	-1587,08

*p<0,05 **p<0,01

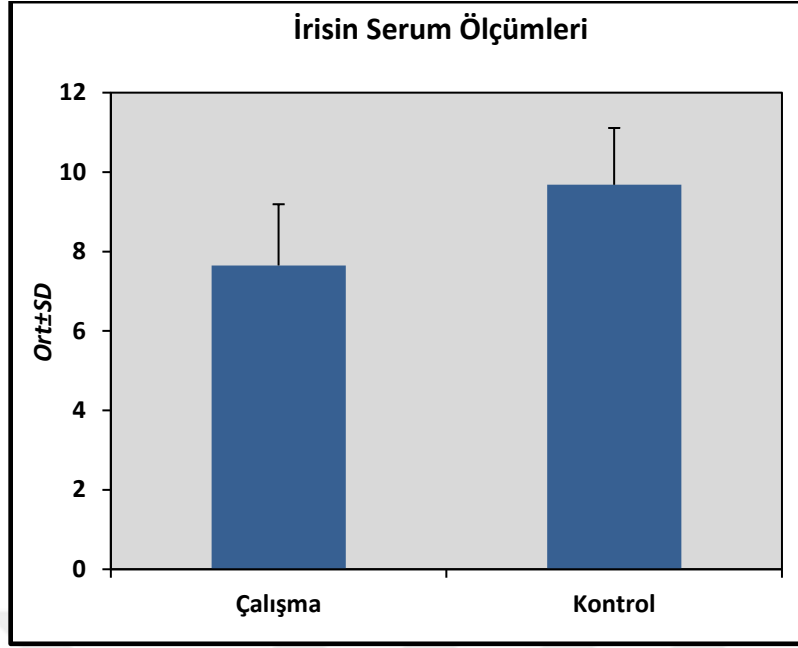
4.2 İrisin Serum Analizi

Çizelge 4.10 Gruplara Göre İrisin serum Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

		Çalışma (n=50)	Kontrol (n=30)	p
İrisin serum (µg/ ml)	<i>Ort±SD</i>	7,65±1,54	9,68±1,43	^d<0,001**
	<i>Min-Max (Medyan)</i>	1,56-9,57 (7,74)	6,94-12,10 (9,77)	

^dMannWhitney U Test **p<0,01

Çalışma grubu olguların irisin serum ölçümlerinin, kontrol grubundan düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001).



Şekil 4.15 Gruplara Göre İrisin serum Ölçümleri

4.2.1 Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre İrisin Serum Düzeyleri İçin Cutoff Noktası Belirleme

Gruplara göre irisin serum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış ($p<0.001$) ve çalışma grubu olgularda İrisin serum düzeyi düşük bulunmuştu (Çizelge 4.10).

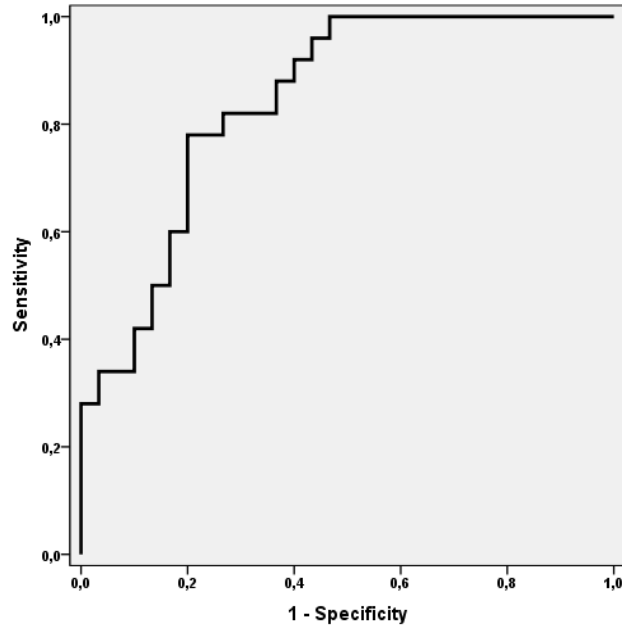
Bu anlamlılıktan yola çıkarak irisin serum düzeyleri için cutoff noktası hesaplanması düşünüldü. Gruplara göre cutoff noktası saptamada ROC analizi ve tanı tarama testleri kullanılmıştır.

Çizelge 4.11 İrisin serum İçin Tanı tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları

	DiagnosticScan					ROC Curve			p
	Cutoff	Sensitivity	Spesifisity	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value	Accuracy	Area	95% Confidence Interval	
İrisin serum	≤8,768	78,00	80,00	86,70	68,60	78,8	0,842	0,749-0,935	<0,001**

İrisin serum düzeyinin 8,768 kesme değeri için; duyarlılık %78; özgüllük %80; pozitif kestirim değeri %86,7; negatif kestirim değeri %68,6 ve doğruluk düzeyi %78,8'dir.

Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %84,2 standart hatası %4,7 olarak saptanmıştır.



Şekil 4.16 İrisin serum düzeyine ilişkin ROC eğrisi

Çizelge 4.12 Gruplar ile İrisin serum Düzeyi Kesme Değeri (8,768) İlişkisi

		İrisin Serum				p
		> 8,768		≤ 8,768		
		n	%	n	%	
Grup	Kontrol	24	80,0	6	20,0	<0,001**
	Çalışma	11	22,0	39	78,0	

Gruplar ile İrisin serum düzeyinin 8,768 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p < 0.001$). İrisin serum düzeyi 8,768 ve daha düşük olan olgularda hastalık (çalışma grubu) görülme riski 14,2 kat fazladır diyebiliriz. İrisin serum için ODDS oranı 14,182 (%95 CI= 4,640-43,342)'dir.

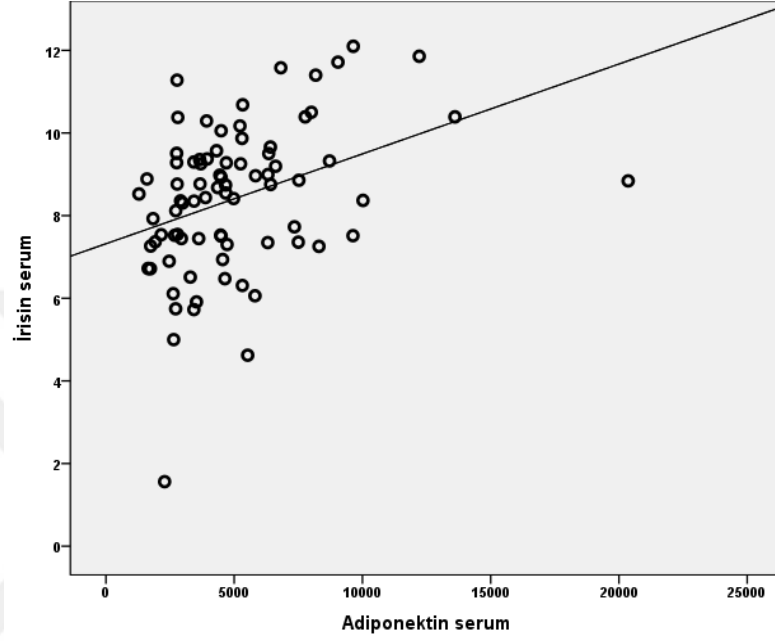
4.2.2 İrisin serum seviyeleri ile adiponektin serum seviyeleri, yaş, BKİ, bel çevresi, insülin, glukoz ve HOMA-IR değerleri arasındaki korelasyon

Çizelge 4.13 İrisin serum seviyeleri ile Adiponektin serum seviyeleri, yaş, BKİ, bel çevresi, insülin, glukoz ve HOMA-IR değerleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	İrisin	
	r	p
Adiponektin	0,407	<0,001**
Yaş	0,137	0,226
BKİ	-0,310	0,005**
Bel çevresi	-0,329	0,003**
İnsülin	-0,604	<0,001**
Glukoz	-0,125	0,269
HOMA-IR	-0,582	<0,001**

r:Spearman korelasyon katsayısı ** $p < 0.01$

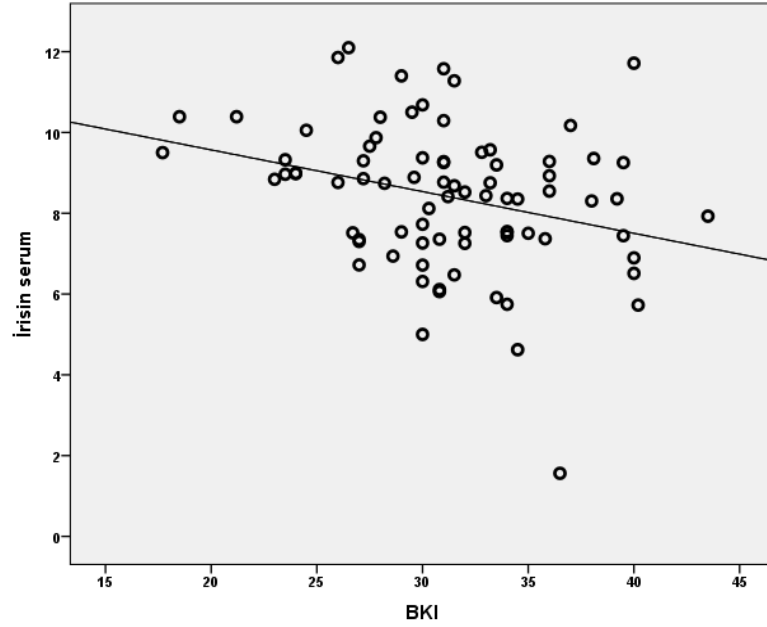
Olguların **Adiponektin serum** seviyeleri ile **İrisin serum** seviyeleri arasında pozitif yönde 0.407 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır ($r=0.407$, $p<0.001$)



Şekil 4.17 Adiponektin serum seviyeleri ile İrisin serum seviyeleri ilişkisi

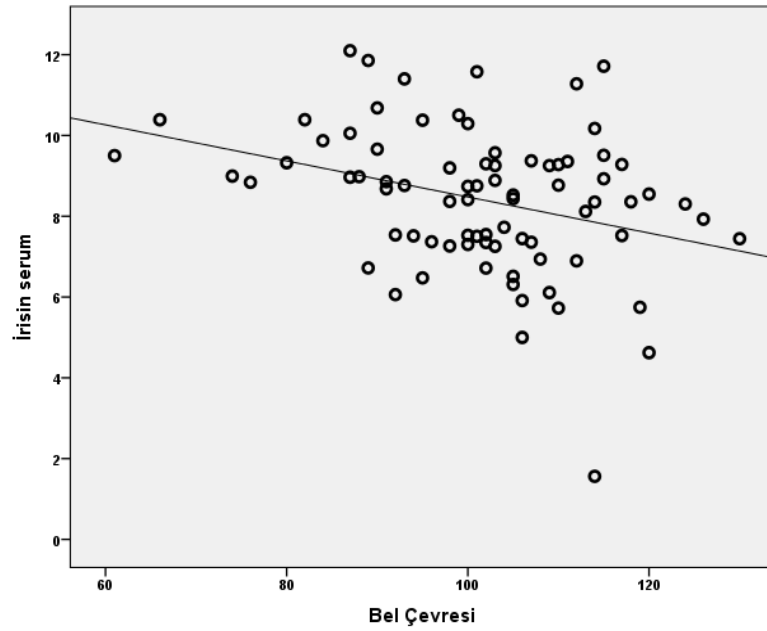
Olguların **Yaşları** ile İrisin serum seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Olguların **BKİ** değerleri ile İrisin serum seviyeleri arasında negatif yönde 0.310 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır ($r=-0.310$, $p=0.005$).



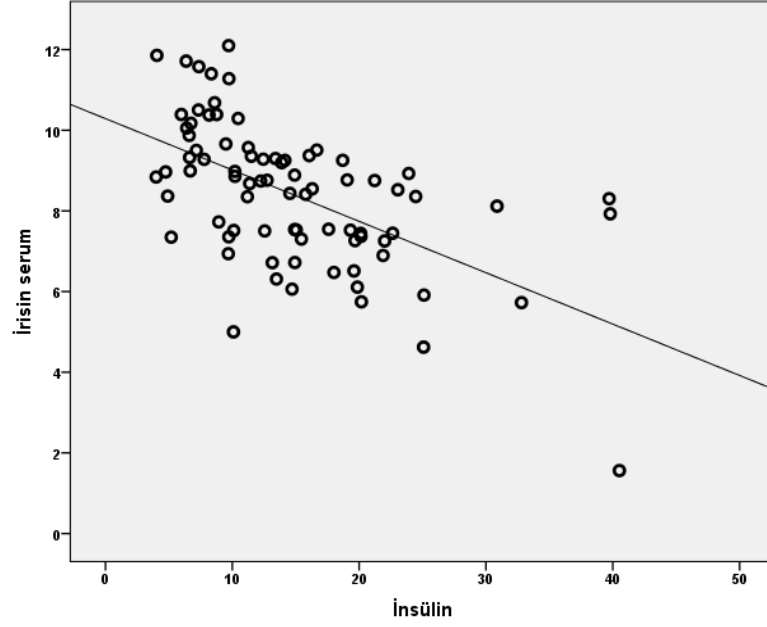
Şekil 4.18 BKİ değeri ile İrisin serum seviyeleri ilişkisi

Olguların **Bel çevresi** değerleri ile İrisin serum seviyeleri arasında negatif yönde 0.329 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır ($r=-0.329$, $p=0.003$).



Şekil 4.19 Bel çevresi değeri ile İrisin serum seviyeleri ilişkisi

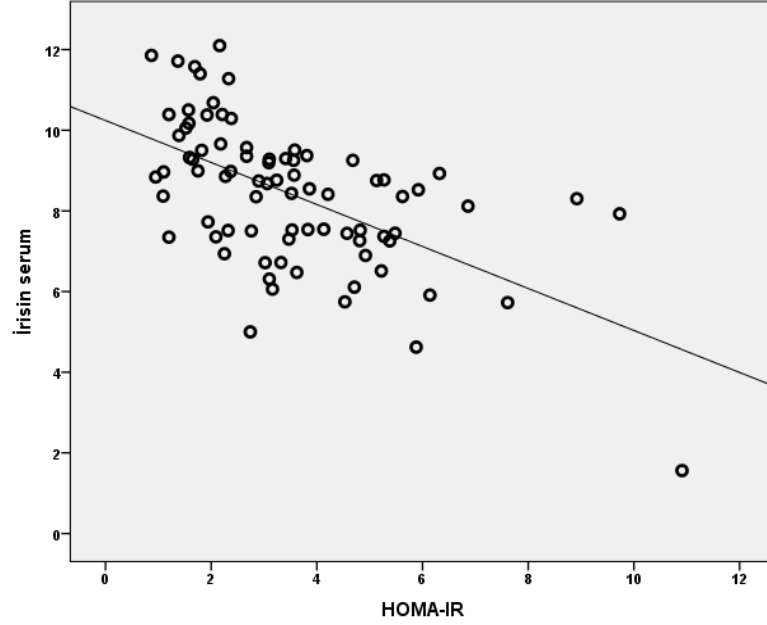
Olguların **İnsülin** seviyesi ile İrisin serum seviyeleri arasında negatif yönde 0.604 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır ($r=-0.604$, $p<0.001$).



Şekil 4.20 İnsülin seviyesi ile İrisin serum seviyeleri ilişkisi

Olguların **Glukoz** seviyesi ile İrisin serum seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Olguların **HOMA-IR** değerleri ile İrisin serum seviyeleri arasında negatif yönde 0.582 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır ($r=-0.582$, $p<0.001$).



Şekil 4.21 HOMA-IR değeri ile İrisin serum seviyeleri ilişkisi

4.2.3 İrisin Serum Düzeyleri Üzerinde Etkili Risk Faktörlerinin Etkilerinin Regresyon Analizi İncelenmesi

İrisin serum düzeyleri için Regresyon Analizi sonuçları;

İrisin serum düzeyleri üzerine cinsiyet, BkI, grup, bel çevresi, insülin ve glukoz değişkenlerinin etkisini incelemek için uygulanan Lineer regresyon modelinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($F=23,394$; $p<0,001$).

Çizelge 4.14 İrisin serum Düzeyleri Üzerine Risk Faktörlerinin Etkilerinin İncelenmesi

	Kareler Toplamı	Serbestlik derecesi	Ortalama Kare	F	p
Regresyon	95,172	2	47,586		
Fark	156,627	77	2,034	23,394	<0,001
Toplam	251,799	79			

**p<0,01

Model istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Model backward yöntemi ile bakılmış olup, 5.aşama sonunda modelde iki değişken kalmıştır. Bunlar grup ve insülin değişkenleri olup, irisin serum düzeyleri üzerinde bağımsız risk faktörleri olduğu görülmektedir (sırasıyla, $p=0,017$, $p=0,004$). Cinsiyet, BKİ, bel çevresi ve glukoz değişkenleri anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Elde edilen model ile grup ve insülin değişkenlerinin irisin serum düzeylerine ait varyansın %36,2'sini açıklayabildiği saptanmıştır ($R_{adj}^2=0,362$).

Grup değişkeninin irisin serum düzeyleri üzerine etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,017$). Çalışma grubunda olma durumunun, kontrol grubunda olma durumuna göre, irisin serum düzeyini 1,097 birim azalttığı saptanmıştır.

İnsülin değerinin irisin serum düzeyleri üzerine etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,004$). İnsülin değerinde gözlenen bir birimlik artışın irisin serum düzeyinde 0,082 birimlik bir düşüşe neden olduğu saptanmıştır.

Çizelge 4.15 İrisin serum Düzeyleri Üzerine Risk Faktörlerinin Etkilerinin Regresyon Modeli

	B	Standart Hata	t	p	Beta için %95 GA	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Sabit	10,306	0,334	30,859	<0,001**	9,641	10,971
Grup (çalışma)	-1,097	0,451	-2,432	0,017*	-1,995	-0,199
İnsülin	-0,082	0,027	-3,008	0,004**	-0,136	-0,028

**p<0,01 *p<0,05

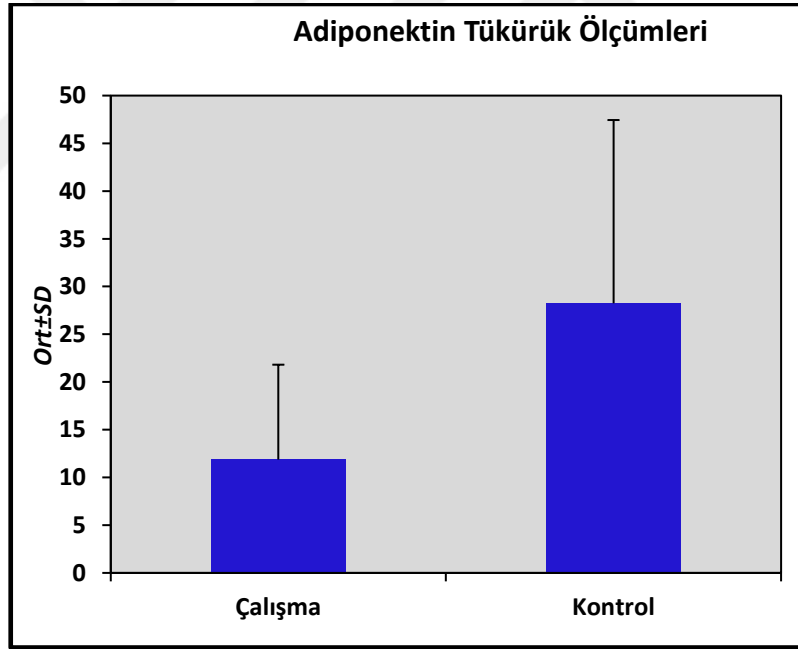
4.3 Adiponektin Tükürük Analizi

Çizelge 4.16 Gruplara Göre Adiponektin tükürük Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

		Çalışma (n=50)	Kontrol (n=30)	p
Adiponektin tükürük (ng/ml)	Ort±SD	11.88±9.93	28.25±19.19	^d <0,001**
	Min-Max (Medyan)	0.20-46.08 (8.33)	6.96-70.45 (21.94)	

^dMannWhitney U Test **p<0,01

Çalışma grubu olguların Adiponektin tükürük ölçümlerinin, kontrol grubundan düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001).



Şekil 4.22 Gruplara Göre Adiponektin tükürük Ölçümleri

4.3.1 Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre Adiponektin Tükürük Düzeyleri İçin Cutoff Noktası Belirleme

Gruplara göre Adiponektin tükürük düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış ($p<0.001$) ve çalışma grubu olgularda Adiponektin tükürük düzeyi düşük bulunmuştu (Çizelge 4.16).

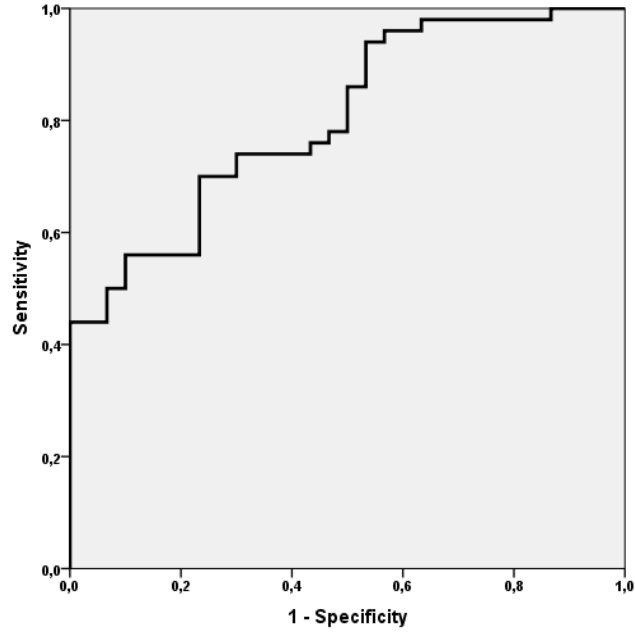
Bu anlamlılıktan yola çıkarak Adiponektin tükürük düzeyleri için cutoff noktası hesaplanması düşünüldü. Gruplara göre cutoff noktası saptamada ROC analizi ve tanı tarama testleri kullanılmıştır.

Çizelge 4.17 Adiponektin tükürük için Tanı tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları

	DiagnosticScan					ROC Curve			<i>p</i>
	Cutoff	Sensitivite	Spesifisite	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value	Accuracy	Area	95% Confidence Interval	
Adiponektin tükürük	≤16,943	74,0	70,0	80,4	61,80	72,50	0,803	0,709-0,898	<0,001**

Adiponektin tükürük düzeyinin 16,943 kesme değeri için; duyarlılık %74; özgüllük %70; pozitif kestirim değeri %80,4; negatif kestirim değeri %61,8; doğruluk değeri ise %72,5'tir.

Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %80,3 standart hatası %4,8 olarak saptanmıştır.



Şekil 4.23 Adiponektin tükürük düzeyine ilişkin ROC eğrisi

Çizelge 4.18 Gruplar ile Adiponektin tükürük Düzeyi Kesme Değeri (16,943) ilişkisi

		Adiponektin tükürük				<i>p</i>
		>16,943		≤ 16,943		
		n	%	n	%	
Grup	Kontrol	21	70,0	9	30,0	<0,001**
	Çalışma	13	26,0	37	74,0	

Gruplar ile Adiponektin tükürük düzeyinin 16,943 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p < 0.001$). Adiponektin tükürük düzeyi 16,943 ve daha düşük olan olgularda hastalık (çalışma grubu) görülme riski 6,64 kat fazladır diyebiliriz. Adiponektin tükürük için ODDS oranı 6,641 (%95 CI: 2,432-18,134)'dir.

4.3.2 Adiponektin tükürük seviyeleri ile yaş, BKİ, bel çevresi, insülin, glukoz, HOMA-IR ve Adiponektin serum seviyeleri arasındaki korelasyon

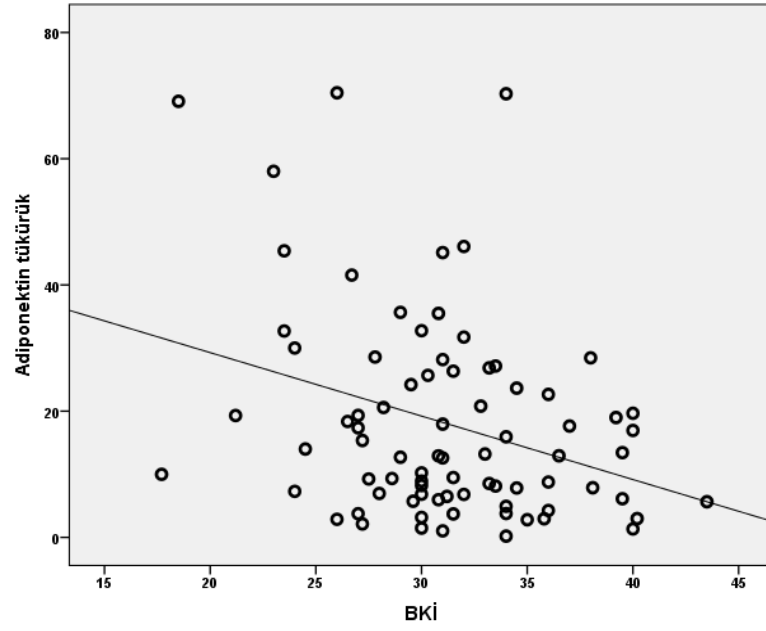
Çizelge 4.19 Adiponektin tükürük seviyeleri ile yaş, BKİ, bel çevresi, insülin, glukoz ve HOMA-IR ve adiponektin serum seviyeleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	Adiponektin tükürük	
	r	p
Yaş	0,068	0,546
BKİ	-0,318	0,004**
Bel çevresi	-0,341	0,002**
İnsülin	-0,321	0,004**
Glukoz	-0,199	0,076
HOMA-IR	-0,323	0,003**
Adiponektin serum	0,698	<0,001**

r:Spearman korelasyon katsayısı **p<0.01

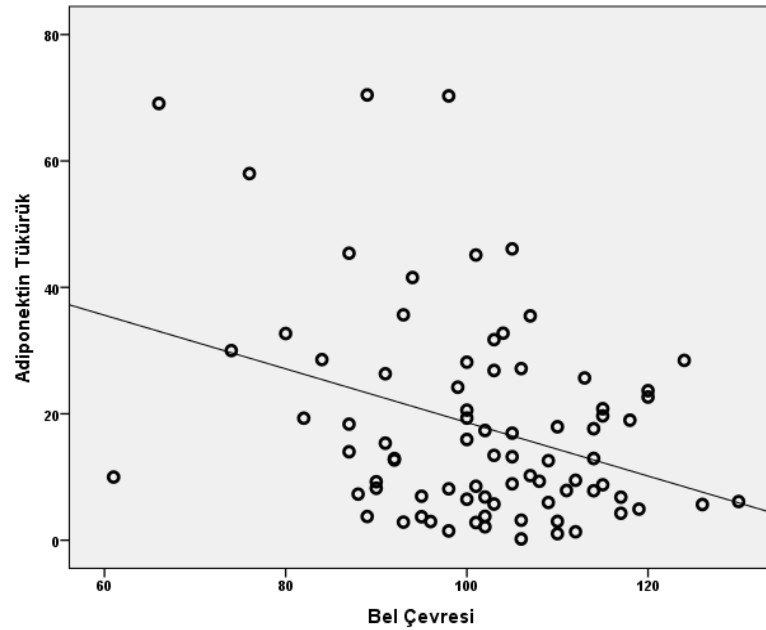
Olguların **Yaşları** ile Adiponektin tükürük seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0.05).

Olguların **BKİ** değerleri ile Adiponektin tükürük seviyeleri arasında negatif yönde 0.318 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır ($r:-0.318$, $p:0.004$).



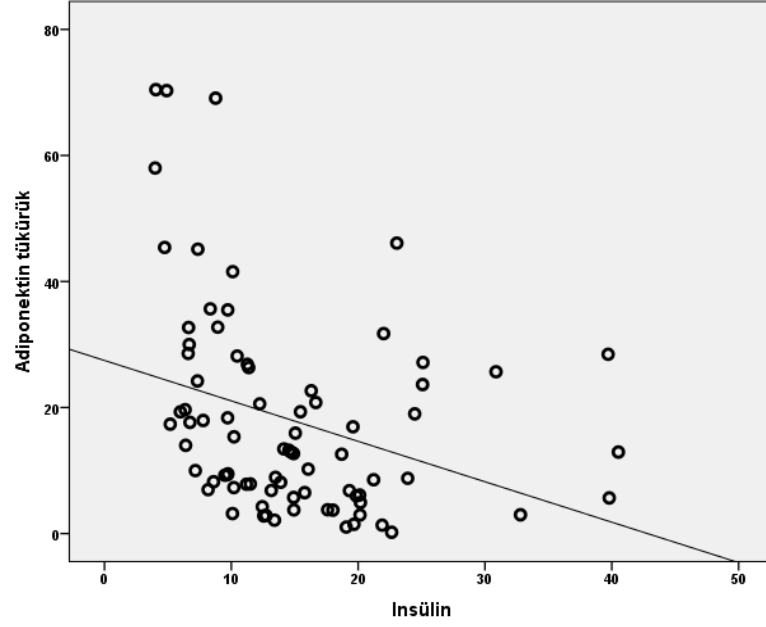
Şekil 4.24 BKİ değeri ile Adiponektin tükürük seviyeleri ilişkisi

Olguların **Bel çevresi** değerleri ile Adiponektin tükürük seviyeleri arasında negatif yönde 0.341 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır ($r:-0.341$, $p:0.002$).



Şekil 4.25 Bel çevresi değeri ile Adiponektin tükürük seviyeleri ilişkisi

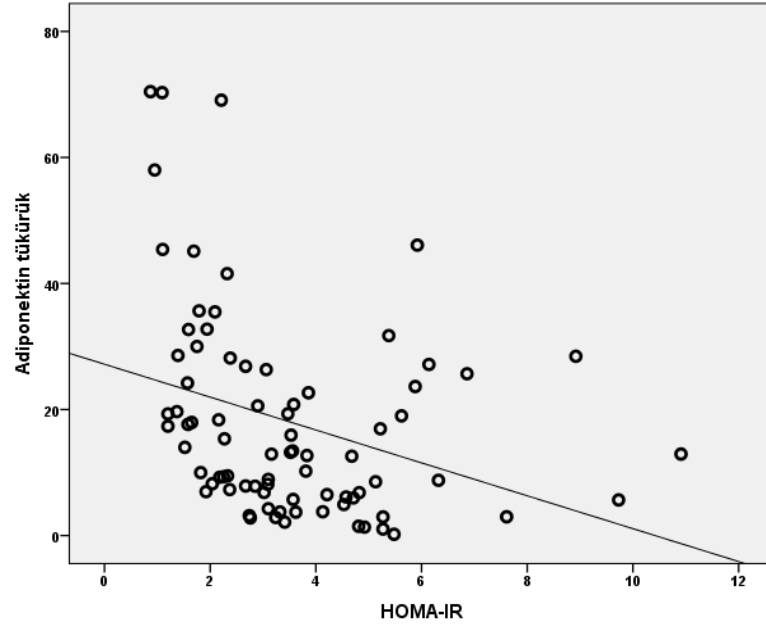
Olguların **İnsülin** seviyesi ile Adiponektin tükürük seviyeleri arasında negatif yönde 0,321 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır ($r:-0.321$, $p:0.004$).



Şekil 4.26 İnsülin seviyesi ile Adiponektin tükürük seviyeleri ilişkisi

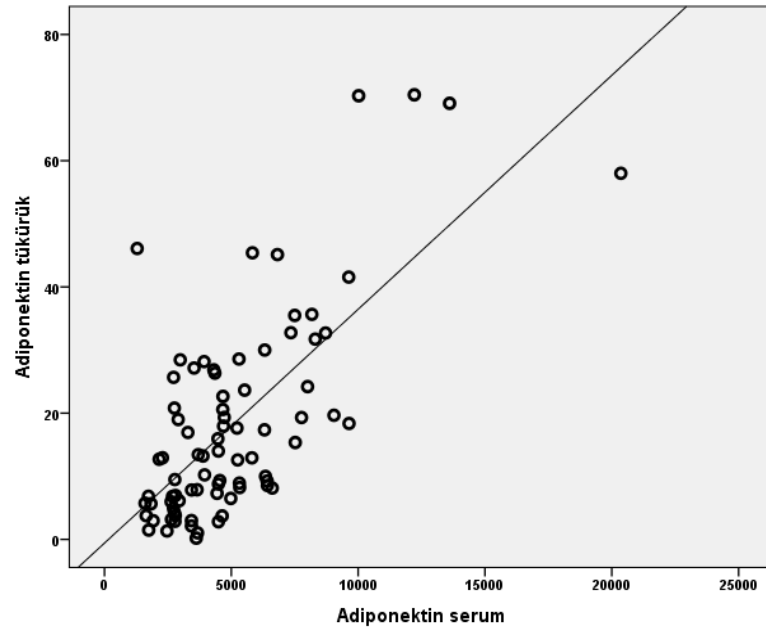
Olguların **Glukoz** seviyesi Adiponektin tükürük seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Olguların **HOMA-IR** değerleri ile Adiponektin tükürük seviyeleri arasında negatif yönde 0.323 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır (r:-0.323, p:0.003).



Şekil 4.27 HOMA-IR değeri ile Adiponektin tükürük seviyeleri ilişkisi

Olguların **Adiponektin serum** seviyeleri ile **Adiponektin tükürük** seviyeleri arasında pozitif yönde 0.698 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır (r:0.698, p<0.001).



Şekil 4.28 Adiponektin serum seviyeleri ile Adiponektin tükürük seviyeleri ilişkisi

4.3.3 Adiponektin Tükürük Düzeyleri Üzerinde Etkili Risk Faktörlerinin Etkilerinin Regresyon Analizi İncelenmesi

Adiponektin tükürük düzeyleri için Regresyon Analizi sonuçları;

Adiponektin tükürük düzeyleri üzerine cinsiyet, BKI, grup, bel çevresi, insülin ve glukoz değişkenlerinin etkisini incelemek için uygulanan Lineer regresyon modelinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($F=25,257$; $p<0,001$).

Çizelge 4.20 Adiponektin tükürük Düzeyleri Üzerine Risk Faktörlerinin Etkilerinin İncelenmesi

	Kareler Toplamı	Serbestlik derecesi	Ortalama Kare	F	p
Regresyon	5024,268	1	5024,268		
Fark	15516,322	78	198,927	25,257	<0,001**
Toplam	20540,590	79			

** $p<0,01$

Model istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Model backward yöntemi ile bakılmış olup, 6.aşama sonunda modelde tek değişken kalmıştır. Bu değişken grup değişkeni olup, adiponektin tükürük düzeyleri üzerinde bağımsız risk faktörü olduğu görülmektedir ($p<0,001$). Cinsiyet, BKI, bel çevresi, insülin ve glukoz değişkenleri anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Elde edilen model ile Adiponektin tükürük düzeylerine ait varyansın %23.5'ini açıklayabildiği saptanmıştır ($R_{adj}^2=0,235$).

Grup değişkeninin adiponektin tükürük düzeyi üzerine etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Çalışma grubunda olma durumunun, kontrol grubunda olma durumuna göre, adiponektin tükürük düzeyini 16.370 birim azalttığı saptanmıştır.

Çizelge 4.21 Adiponektin tükürük Düzeyleri Üzerine Risk Faktörlerinin Etkilerinin Regresyon Modeli

	B	Standart Hata	t	p	Beta için %95 GA	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Sabit	28,253	2,575	10,972	<0,001**	23,127	33,380
Grup (çalışma)	-16,370	3,257	-5,026	<0,001**	-22,854	-9,885

**p<0,01

SONUÇ VE ÖNERİLER

Adiponektinin çeşitli potansiyel mekanizmalarından, antidiyabetik, antiinflamatuvar ve antiaterojenik gibi eşsiz etkilerinden pek çok yerde bahsedilmiştir. Adiponektin karaciğerde insülin hassasiyetini geliştirir, hepatik glukoz çıkışını azaltır, iskelet kasında glukoz kullanımını ve yağ asidi oksidasyonunu uyarır, monosit adezyonunu inhibe eder, göç eden düz kas hücrelerinin vasküler duvarda proliferasyonunu azaltırken aynı zamanda endotel hücrelerde nitrik oksit üretimini artırır.

Pima yerlilerinde yapılan çalışmada düşük adiponektin düzeyine sahip katılımcılara göre yüksek seviyede plazma adiponektin düzeyli bireylerin daha az tip 2 diyabet geliştirdikleri bulunmuştur. Yüksek adiponektin konsantrasyonunun obezlerde bozulmuş glukoz metabolizmasına karşı koruduğu ve tip 2 diyabet gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir. Adiponektinin dolaşımdaki yüksek seviyesi tip 2 diyabete karşı önemli bir koruyucu faktördür [192].

Yeon-Kyung Choi ve arkadaşları; açlık insülini, HOMA-IR, FPG (açlık kan glukozu), BKİ, bel çevresinin serum adiponektin düzeyi ile anlamlı düzeyde negatif ilişkili olduğunu göstermişlerdir [193].

Bizim çalışmamızda serum adiponektin seviyeleri insülin dirençli hasta grubunda düşük, sağlıklı kontrol grubunda ise yüksek bulunmuştur. Bu bulgular Pima Yerlilerinde yapılan çalışmayla tutarlılık göstermektedir.

Çizelge 4.4 ve Şekil 4.8’de görüldüğü gibi çalışmamızda, insülin dirençli olguların (çalışma grubu) adiponektin serum düzeyinin, kontrol grubundan düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$). Buna göre adiponektin serum düzeyinin cutoff noktası ROC analizi ve tanı tarama testleri aracılığıyla hesaplandı. Çizelge 4.5’ e göre, adiponektin serum düzeyinin 4977,5 kesme değeri için; duyarlılık %86,0; özgüllük %76,67; pozitif kestirim değeri %86,0 ve negatif kestirim değeri %76,70, doğruluk düzeyi %82,50 olarak bulundu. Şekil 4.9’da görüldüğü gibi elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %88,6 standart hatası %3,8 olarak saptanmıştır. Çizelge 4.6’ya göre, gruplar ile adiponektin serum düzeyinin 4977,5 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Adiponektin serum düzeyi 4977,5 ve daha düşük olan olgularda insülin direnci (çalışma grubu) görülme riski 20,184 kat fazladır diyebiliriz. Buradan yola çıkarak serum adiponektin düzeylerinin insülin direncinin erken tanısında biyobelirteç olarak kullanabilme yolunda olumlu sonuçlar elde ettiğimizi söyleyebiliriz. Daha geniş popülasyonlu çalışmalarda da bulgularımızla benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Çizelge 4.7’e göre adiponektin serum seviyeleriyle; BKİ, bel çevresi, İnsülin ve HOMA-IR değerleri arasında, negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$) korelasyon vardır. Adiponektin serum ve glukoz seviyeleri arasında, negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ($p:0,001$) korelasyon vardır.

Çizelge 4.8’de gösterildiği üzere adiponektin serum düzeyleri üzerine cinsiyet, BKİ, grup, bel çevresi, ailede DM öyküsü ve insülin değişkenlerinin etkisini incelemek için uygulanan Lineer regresyon modelinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($F=28,080$; $p<0,001$). Model backward yöntemi ile bakılmış olup, 5.aşama sonunda modelde iki değişken kalmıştır. Çizelge 4.9’a göre bunlar bel çevresi ve grup değişkenleri olup, adiponektin serum düzeyleri üzerinde bağımsız risk faktörleri olduğu görülmektedir (sırasıyla, $p:0,007$, $p<0,001$).

Bel çevresinin adiponektin serum düzeyleri üzerine etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p:0,007$). Bel çevresinde bir birimlik artışın adiponektin serum düzeyinde 65,964 birimlik bir düşüşe neden olduğu saptanmıştır (Çizelge 4.9).

Bel çevresi DSÖ'ne göre metabolik risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bizim çalışmamızda da Şekil 4.5'de görüldüğü gibi insülin dirençli çalışma grubunun bel çevresi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$).

Regresyon modelimizin sonucuna göre bel çevresi artışı, adiponektin serum düzeyinde düşüşe neden olarak, insülin direnci ve metabolik sendrom riskini artıran bir profil sergilemiş oldu.

Çizelge 4.9'a göre, grup değişkeninin adiponektin serum düzeyleri üzerine etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,001$).

Çalışma grubunda olma durumunun, kontrol grubunda olma durumuna göre, adiponektin serum düzeyini 2845,876 birim azalttığı saptanmıştır (Çizelge 4.9).

İnsülin direnci, sıklıkla fiziksel hareketsizliğe bağlı bozuk glukoz alımı, artan hepatik glukoz çıkışı ve subklinik inflamasyon gibi metabolik anomalilerin patolojik kümelenmesidir [194]. Dünya genelinde insülin direncinin artan yaygınlığı kas tarafından salgılanan hormonların metabolik ve fizyolojik rolüne olan ilgiyi büyük ölçüde arttırmıştır [195].

Metabolik sendromun bir ögesi olan insülin direnci tip 2 diyabet ve kardiyovasküler abnormalite gibi patolojik durumlar için bir tetikleyicidir [196], [197]. İnsülin direnci, obezite ve tip 2 diyabet oluşumuna neden olan temel faktör sedanter yaşam tarzıdır. Fiziksel inaktivitedeki geçici değişiklikler, viseral adipoz doku birikimi ve kas kütle kaybına yol açan metabolik süreçlerle ilişkilendirilen hormonları modüle etme eğilimi gösterir [196], [197].

Son yıllardaki bilimsel yayınlar iskelet kasan insülin direnci ya da insülin hassasiyeti göstermede önemli bir rolü olan anahtar bir organ olarak bahseder [196],[197]. İnsülin direncinde iskelet kasın rolünü inceleyen araştırmalardaki gelişmeler kas aktivitesi süresince ya da sonrasında myokin açığa çıkaran iskelet kasın salgılayıcı fonksiyonunu vurgulamaktadır. İskelet kasın endokrin bir organ olarak tanımlanması, onun insülin direncini, miyokinlerin modülasyonu vasıtasıyla, değiştirebileceğini akla getirir [195], [198].

2012 yılında Bostrom ve arkadaşları [12], peroksizom aktive eden reseptör γ (PPAR γ) koaktivatör-1 α (PGC1- α) ile modüle edilen ve protein5 (FND5) içeren fibronektin tip III alanının proteolitik klevajından salınan yeni bir myokini, irisini, keşfetti. İrisinin beyaz adipoz dokuyu kahverengileştirmede ve fiziksel aktivitenin sağlığa yararlı etkilerinde katkısı olduğu düşünülmektedir [199].

Çizelge 4.10 ve Şekil 4.15’de görüldüğü üzere, çalışmamızda, insülin dirençli hasta grubunun irisin serum ölçümlerinin, kontrol grubundan düşük bulunması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Buna göre irisin serum düzeylerinin cutoff noktası ROC analizi ve tanı tarama testleriyle hesaplandı.

Çizelge 4.11’e göre, irisin serum düzeyinin 8,768 kesme değeri için; duyarlılık %78; özgüllük %80; pozitif kestirim değeri %86,7; negatif kestirim değeri %68,6 ve doğruluk düzeyi %78,8 olarak bulundu.

Şekil 4.16’da görüldüğü gibi elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %84,2 standart hatası %4,7 olarak saptanmıştır. Çizelge 4.12’ye göre, gruplar ile irisin serum düzeyinin 8,768 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,001$). İrisin serum düzeyi 8,768 ve daha düşük olan olgularda insülin direnci (çalışma grubu) görülme riski 14,2 kat fazladır diyebiliriz (Çizelge 4.12). Buna göre irisin serum düzeylerinin insülin direncinin erken tanısında bir biyobelirteç olarak kullanılabilme ihtimalinin mümkün olduğunu söyleyebiliriz. İrisinin beyaz adipositlein kahverengileşmesine sebep olarak, termojenezi artırması, insülin duyarlılığında artışa (insülin direncinde düşüşe), vücut ağırlığında düşüşe ve farelerde glukoz toleransında iyileşmeye neden olmaktadır [81], [12]. Bostrom ve arkadaşları [12], dolaşımdaki irisin seviyelerindeki orta dereceli bir artışın, enerji tüketimini artırdığını, diyetle bağlı kilo alımına karşı koruduğunu ve insülin direncini azalttığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızın sonucunda irisin serum seviyelerinin, insülin dirençli çalışma grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük bulunması literatür bulgularıyla tutarlılık göstermektedir. Olguların, irisin serum seviyeleri ile BKİ ($p:0,005$, $p<0,01$), bel çevresi ($p:0,003$, $p<0,01$), insülin ($p<0,001$), HOMA-IR ($p<0,001$) değerleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır (Çizelge 4.13).

Çalışmamızda bel çevresi, BKİ, insülin ve HOMA-IR değerleri arttıkça serum irisin düzeylerinde düşüş meydana gelmiştir. Ayrıca bu konuyla ilgili literatürdeki iki raporda (Navarrete ve Choi) irisin düzeyi ve BKİ arasında negatif bir ilişki bildirilmiştir. Moreno-Navarrete JM ve arkadaşları [194], dolaşımdaki irisinin erkeklerde BKİ, bel-kalça oranı ve yağ kütlesi ile negatif ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Choi YK ve arkadaşları [193], BKİ'nin serum irisin ile negatif ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda literatürdeki bu örneklerle tutarlılık göstermiştir.

Çizelge 4.13'de görüldüğü üzere olguların adiponektin serum seviyeleri ile irisin serum seviyeleri arasında pozitif yönde 0.407 düzeyinde ($p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğu saptanmıştır. Adiponektin ve irisinin insülin duyarlılığı ile ilgili pozitif korelasyon gösterdiğini söyleyebiliriz.

Güncel klinik çalışmalar, diğer tip 2 diyabet hastalarında olduğu gibi, yeni teşhis edilmiş klinik anjiyopatisi olmayan Çinli tip 2 diyabet hastalarında da dolaşımdaki irisin düzeylerinin düştüğünü göstermektedir [200], [201]. Birçok rapor, irisinin p38 mitojen aktive protein kinaz (p38 MAP kinaz) ve ERK MAP kinaz sinyali yoluyla fonksiyon gösterdiğini ortaya koyarak, irisinle insülin sinyali arasındaki bağı göstermiştir [202], [203]. Diyabeti olmayan kontrol grubuyla kıyaslandığında, uzun süreli, yeni başlangıçlı ve tanımlanmamış tip 2 diyabet hastalarında, dolaşımdaki irisinin önemli ölçüde düştüğü bulunmuştur [193], [194], [204].

Çizelge 4.14' e göre, yaptığımız analizlerde cinsiyet, BKİ, grup, bel çevresi, insülin ve glukoz değişkenlerinin irisin serum düzeyleri üzerine etkisini incelemek için uygulanan Lineer regresyon modelinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($F=23,394$; $p<0.001$). Model backward yöntemi ile bakılmış olup, 5.aşama sonunda modelde iki değişken kalmıştır. Bunlar grup ve insülin değişkenleri olup, irisin serum düzeyleri üzerinde bağımsız risk faktörleri olduğu görülmektedir (sırasıyla, $p=0.017$; $p=0.004$).

Çizelge 4.15'e göre, grup değişkeninin irisin serum düzeyleri üzerine etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,017$; $p<0,05$). Çalışma grubunda olma durumunun, kontrol grubunda olma durumuna göre, irisin serum düzeyini 1,097 birim azalttığı saptanmıştır.

Çizelge 4.15'e göre insülin değerinin irisin serum düzeyleri üzerine etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,004$; $p<0,01$). İnsülin değerinde gözlenen bir birimlik artışın irisin serum düzeyinde 0,082 birimlik bir düşüşe neden olduğu saptanmıştır.

Dolaşımdaki irisinin insanlarda MetS ve diyabet gibi insülin direnci koşulları ile ilişkilendirilmesi, bu koşulların patolojisinin açıklığa kavuşturulmasında yardımcı olabilir. Al-Daghri ve arkadaşlarının yaptığı [205], 153 Suudi Arabistanlı çocuktan oluşan kohort çalışmasında, kızların erkeklere göre daha fazla dolaşımdaki irisin düzeylerine sahip olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca kızlarda HOMA-IR ile irisin düzeylerinin negatif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır.

Xiang ve arkadaşları [201], yeni tanı konmuş T2DM deneklerinde serum irisin konsantrasyonları kontrol deneklerinininkinden anlamlı oranda daha düşük bulmuştur. Kurdiya ve arkadaşları [206], ayrıca tedavi görmemiş T2DM deneklerinde benzer sonuçlar bildirmiştir.

Bu olgu ayrıca diğer çeşitli çalışmalarda bildirilmiş olan uzun zamandır T2DM hastası olan kişilerde de gözlemlenmiştir [194], [204], [207]. Jameel ve arkadaşlarının [208], çalışmasında katılımcıların serum irisin değeri ile insülin ve HOMA-IR seviyeleri arasında negatif korelasyon bulmuşlardır. İrisin ve insülin direnci arasındaki korelasyon p-38-PGC1 α -irisin-betatrofin yolağının varsayılan alakası ile desteklenmiştir [209]. İrisinin UCP-1 aracılı hareketi betatrofin ve beta hücre rejenerasyonu ekspresyonunu kolaylaştırır, dolayısıyla insülin direncini azaltır [209].

İrisin ve glukoz homeostazı arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarla doğrulanmış olup, irisinin diyabet gelişmesinde belirleyici ve koruyucu bir faktör olabileceği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da insülin dirençli hastalarda, dolaşımdaki irisin düzeyi kontrol grubundan düşük çıkarak, prediyabet sürecinin ardından tip 2 diyabet gelişimine neden olan insülin direncinin dolaşımdaki irisin düzeyiyle negatif ilişkili olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak obeziteden, tip 2 diyabet ve metabolik sendroma varan komplikasyonlarda, anahtar rol alan insülin direncinin dolaşımdaki irisinle etkileşimde bulunduğu ve dolaşımdaki artan irisin düzeyinin insülin direnci gelişimine karşı koruyucu bir faktör olduğu çalışmamızda gösterilmiştir.

Böylece, bu sonuçlar irisinin insülin direnci için potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini gösterir, ancak daha fazla araştırma ile bu sonuçların desteklenmesi gerekmektedir.

Adipoz dokusu adipokinler, leptin, rezistin ve visfatin dahil olmak üzere çeşitli pro-inflamatuvar ve antiinflamatuvar faktörlerin yanı sıra TNF- α , IL-6 gibi sitokinler ve monosit kemoattraktan protein-1 (MCP-1) gibi kemokinler üretir. Bunların insülin direnci, adipogenez ve inflamasyon patogenezinin katkı yaptığı gösterilmiştir [210], [213].

Yakın zamandaki çalışmalar tükürük kullanarak resistin, visfatin ve adiponektin konsantrasyonlarının ölçülebileceğini göstermiştir [211], [212], [214].

Mamali ve arkadaşları [211], 45 sağlıklı 17 erkek ve 33 kadın katılımcıdan oluşan çalışmalarında adiponektin, rezistin ve visfatinin serum ve tükürük konsantrasyonları arasındaki ilişkileri incelemişlerdir. Mamali ve arkadaşlarının çalışmasında [211], ortalama tükürük ve serum adiponektin düzeylerinin marjinal olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca tükürük ve serum rezistin değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunurken; tükürük ve serum visfatin değerleri arasında ise istatistiksel bir ilişki bulunamamıştır.

J. Max Goodson ve arkadaşlarının [213], obeziteyle ilişkili metabolik sendrom ve tip 2 diyabetin tespiti için yaptığı çalışmada obez adolesanlarda sağlıklı kilodalara kıyasla CRP düzeyi 6 kez yüksek, tükürük insülini ve leptini 3 kez daha yüksek, tükürük adiponektin düzeyi ise %30 daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada obez adolesanlarda %11'inin tükürük insülini yüksek ve tükürük adiponektin düşük seviyede çıkmıştır.

J. Max Goodson ve arkadaşlarının çalışmasında [213], normal ve obez katılımcıların, CRP, insülin, adiponektin, leptin değerleri arasındaki fark yüksek derecede anlamlı bulunmuştur. Obez katılımcıların tükürük örneklerinde yüksek insülin, düşük adiponektin ve düşük IL-10 değerleri ölçülmüştür.

Tükürükte adiponektin gibi proteinlerin tespiti büyük ölçüde tükürük işleme yöntemlerine ve tükürükten protein kurtarımına bağlıdır. Thanakun ve arkadaşları [215], filtrasyonun yaygın olarak kullanılan santrifüj yöntemine alternatif bir tükürük işleme tekniği olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmalar test validasyonu ve tükürük numunesi toplama yönteminin biyobelirteç kantifikasyonu ve standardizasyonunda önemli bir rol oynayabileceğini göstermiştir. Tükürük adipokin analizleri için bir tanı aracı olarak daha fazla araştırılma potansiyeline sahiptir. Tükürük işleme tekniklerinin geliştirilmesine yönelik daha fazla araştırmanın yapılması proteinlerin kurtarımını büyük ölçüde artırabilir. Yüksek protein verimleri, adipokinlerin tükürük ve serum konsantrasyonları arasındaki ilişkiyi belirleyen çalışmaların daha iyi sonuç vermesine pozitif katkı sağlayabilir.

Bizim çalışmamızda, Çizelge 4.16 ve Şekil 4.22’de gösterildiği gibi insülin dirençli çalışma grubu olguların adiponektin tükürük ölçümleri, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.001$). Buna göre adiponektin tükürük düzeylerinin cutoff noktası ROC analizi ve tanı tarama testleri aracılığıyla hesaplandı. Çizelge 4.17’e göre, adiponektin tükürük düzeyinin 16,943 kesme değeri için; duyarlılık %74; özgüllük %70; pozitif kestirim değeri %80,4; negatif kestirim değeri %61,8; doğruluk değeri ise %72,5 olarak bulundu. Şekil 4.23’ e göre elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %80,3 standart hatası %4,8 olarak saptanmıştır.

Çizelge 4.18’e göre gruplar ile adiponektin tükürük düzeyinin 16,943 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0.001$). Adiponektin tükürük düzeyi 16,943 ve daha düşük olan olgularda insülin direnci (çalışma grubu) görülme riski 6,64 kat fazladır diyebiliriz (Çizelge 4.18). Buradan hareketle, adiponektin tükürük değerlerini, insülin direncinin erken tanısında non-invazif biyobelirteç olarak kullanabilme yolunda olumlu sonuçlar elde ettiğimizi söyleyebiliriz.

Elbette, örneklem sayısı daha büyük ve geniş kapsamlı araştırmalarla, tükürük adiponektinin test belirteci olarak validasyonu sağlanmalıdır.

Çizelge 4.19’a göre olguların; adiponektin tükürük seviyeleri ile BKİ ($p:0,004$, $p<0,01$), bel çevresi ($p:0,002$, $p<0,01$), insülin ($p:0,004$, $p<0,01$), HOMA-IR ($p:0,003$, $p<0,01$) değerleri arasında negatif yönlü, istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.01$) korelasyon bulunmuştur. Çalışmamızda bel çevresi arttıkça tükürük adiponektin düzeylerinin düşmesi ve HOMA-IR skoru arttıkça tükürükteki adiponektin düzeyinin azalması, adiponektinin insülin direnciyle negatif ilişkili olduğunu göstermiştir.

Bu da birçok literatürde bahsedildiği gibi, adiponektinin metabolik sendrom, tip 2 diyabet, obezite ve bu üçünün ortak bileşeni olan insülin direncine karşı koruyucu (preventif) ve belirleyici (prediktif) özellikte olduğunu ispatlamaktadır. Çizelge 4.19’da gösterildiği gibi olguların adiponektin serum düzeyleri ile adiponektin tükürük düzeyleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır ($r:0.698$, $p<0.001$). Bu durum bize serum ve tükürük adiponektin düzeylerinin pozitif korele olduğunu ve serum adiponektin düzeylerindeki bir değişimin tükürük adiponektin düzeylerinde de ifade edildiğini göstermiştir.

Bu çalışmada invazif bir test yöntemi olan venöz kan örneği yerine, iğne kullanımının mümkün olmadığı vakalar için, görece stressiz ve non-invazif bir yöntemle dolaşımdaki adiponektin miktarı hakkında tükürük aracılığıyla veri elde edilebileceği gösterilmiştir.

Çizelge 4.20’de gösterildiği gibi Adiponektin tükürük düzeyleri üzerine cinsiyet, BKİ, grup, bel çevresi, insülin ve glukoz değişkenlerinin etkisini incelemek için uygulanan Lineer regresyon modelinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($F=25,257$; $p<0,001$).

Çizelge 4.21’de görüldüğü gibi model backward yöntemi ile bakılmış olup, 6.aşama sonunda modelde tek değişken kalmıştır. Bu değişken grup değişkeni olup, adiponektin tükürük düzeyleri üzerinde bağımsız risk faktörü olduğu görülmektedir ($p<0.001$).

Regresyon sonucunda çalışma grubu (insülin dirençli hastalar) ve kontrol grubunda (sağlıklı kişiler) olma durumunun (grup değişkeni), adiponektin tükürük düzeylerini doğrudan etkilediği saptanmıştır. Yani HOMA-IR skoru 2.50 değerinden büyük olan çalışma grubunda adiponektin tükürük düzeyi; HOMA-IR skoru 2.50 değerinden küçük olan kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur.

Grup değişkeninin adiponektin tükürük düzeyleri üzerine etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Çalışma grubunda olma durumunun, kontrol grubunda olma durumuna göre, adiponektin tükürük düzeyini 16.370 birim azalttığı saptanmıştır (Çizelge 4.21).

Sonuç olarak, bu tez çalışmasında, insülin direncinin; serum adiponektin, tükürük adiponektin, serum irisin düzeyleriyle ilişkisine bakılmış ve insülin direnciyle ilişkili BKİ, bel çevresi, ailede diyabet varlığı gibi parametrelerle, insülin, glukoz, HOMA-IR değerlerinin ilişkisi incelenmiştir.

Serum adiponektin, tükürük adiponektin ve serum irisin düzeylerinin insülin direncinin erken tanısında ve insülin direnci gelişim mekanizmasının anlaşılmasında önemli katkılar yapacağı düşünülmektedir.

İnsülin dirençli hasta grubunda serum ve tükürük adiponektin düzeylerinin ve serum irisin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük olduğu bulunmuştur. Buna göre serum adiponektin ve tükürük adiponektin düzeyleriyle, serum irisin düzeylerinin insülin direncinin erken tanısında non invazif (tükürükte) ve invazif (serumda) biyobelirteç olarak potansiyel kullanımını göstermiş olduk. Buna ek olarak insülin direnci tanısı almış hastalarda da, hastalığın seyri ve tedavi sürecinin takibinde de bu parametrelerin incelenmesinin faydalı olacağı söylenebilir.

KAYNAKLAR

- [1] Sowers, J.R. vd., (1999). "Role of insulin resistance and hyper insulinemia in development of hypertension and atherosclerosis", J. Lab. Clin. Med, 123:647-652.
- [2] Gimble, J.M., (2003). "Adipose tissue-derived therapeutics", Expert Opin Biol Ther, 3(5):705-713.
- [3] Arita, Y. vd., (1999). "Paradoxical decrease of an adipose-specific protein adiponectin, in obesity", Biochem Biophys Res Commun, 257:79-83.
- [4] Wellen, K.E. ve Hotamisligil, G.S. , (2005). "Inflammation, stress and diabetes", J Clin Invest, 115:1111-1119.
- [5] Maeda, N. vd., (2001). "PPAR-gamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein", Diabetes, 50:2094-2099.
- [6] Simons, P.J. vd., (2007). "Proinflammatory delipidizing cytokines reduce adiponectin oligomerization", J Endocrinol, 192:289-299.
- [7] Szmitko, P.E. vd., (2007). "Adiponectin and Cardiovascular disease: State of the art? ", Am J Physiol Heart Circ Physiol, 292:H1655-1663.
- [8] Lihn, A.S., Pedersen, S.B. ve Richelsen, B., (2005). "Adiponectin: Action, regulation and association to insulin sensitivity", Obesity Reviews, 6(1):13-21
- [9] Cote, M., Mauriege, P., Bergeron, J. vd., (2005). "Adiponectinemia in visceral obesity: Impact on glucose tolerance and plasma lipoprotein and lipid levels in men", J Clin Endocrinol Metab, 90(3):1434-1439
- [10] Weyer, C., Funashi, T., Tanaka, S. vd., (2001). "Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hypersulinemia", J Clin Endocrinol Metab, 86(5):1930-1935.
- [11] Spiegelman, B.M., (2013). "Banting Lecture 2012: Regulation of adipogenesis: toward new therapeutics for metabolic disease", Diabetes, 62(6):1774-82.

- [12] Bostrom, P., Wu, J., Jedrychowski, M.P., Korde, A., Ye, L., Lo, J.C. vd., (2012). "A PGC1- alpha-dependent myokine that drives brown fat like development of white fat and thermogenesis", *Nature*, 481(7382):463-468.
- [13] Sanchis-Gomar, F., Lippi, G., Mayero, S., Perez-Quilis, C. ve Garcia-Gimenez, J.L., (2012). "İrisin: A new potential hormonal target for obesity and type 2 diabetes", *J.Diabetes*, 4
- [14] Moon, H.S. ve Mantzoros, C.S., (2014). "Regulation of cell proliferation and malignant potential by irisin in endometrial, colon, thyroid and esophageal cancer cell lines", *Metabolism*, 63:188-193.
- [15] Moon, H.S., Dincer, F. ve Mantzoros, C.S., (2013). "Pharmacological concentrations of irisin increase cell proliferation without influencing markers of neurite outgrowth and synaptogenesis in mouse H19-7 hippocampal cell lines", *Metabolism*, 62:1131-1136.
- [16] Dun, S.L., Lyu, R.M., Chen, Y.H., Chang, J.K., Luo, J.J. ve Dun, N.J., (2013). "İrisin immunoreactivity in neural and non-neural cells of the rodent", *Neuroscience*, 240:155-162
- [17] T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, "Türkiye Diyabet Önleme ve Kontrol Programı Eylem Planı 2011-2014 ", Ankara.
- [18] T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, "Türkiye Diyabet Önleme ve Kontrol Programı Eylem Planı 2011-2014", Ankara, International Diabetes Federation, World Diabetes Foundation, Diabetes Atlas, International Diabetes Federation, 2003, Brussels.
- [19] T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, "Türkiye Diyabet Önleme ve Kontrol Programı Eylem Planı 2011-2014", Ankara, World Health Organization, Diabetes mellitus, Report of a WHO Study Group, Technical Report Series: 727, 1985 Geneva.
- [20] T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, "Türkiye Diyabet Önleme ve Kontrol Programı Eylem Planı 2011-2014 ", Ankara, The Expert Committee on the diagnosis and classification of 16. diabetes mellitus: Report on the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus, *Diabetes Care*, 1998, 21(Suppl. 1): S5-S19.
- [21] Champe, P.C., Richard, A. Ve Harvey, J.B., (1994). *Lippincott's Illustrated Review: Biochemistry*, Lippincott company, Second Edition, PA:269-277.
- [22] Millar, D.J. ve Dawnay, A.B., (1995). "Heat sterilization of PD fluid promotes advanced glycation end product (AGE) formation" , *J Am Soc Nephrol*, 6(3):551
- [23] Murat, B.(Dr.), (2004). Pre-Diyaliz, Hemodiyaliz ve Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi Hastalarında İnsülin Direncinin Karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, TC. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Dahiliye Kliniği, İstanbul.

- [24] Pedersen, O., Bak, J.F. ve Andersen, P.H., (1990). "Evidence against altered expression of GLUT 1 or GLUT 4 in skeletal muscle of patients with obesity or NIDDM", *Diabetes*, 39:865-70.
- [25] Altunoğlu, E.G., (2012). "İnsülin Direnci Insulin Resistance", *İstanbul Tıp Derg - Istanbul Med J*, 13(3):137-140
- [26] Cefalu, W.T., (2001). "Insulin resistance: cellular and clinical concepts", *Exp Biol Med (Maywood)* 226:13-26.
- [27] Samuel, V.T. ve Shulman, G.I., (2012). "Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links", *Cell*, 148:852-71.
- [28] Mantzoros, C., (2012). "Insulin resistance: Definition and clinical spectrum"
<http://www.uptodate.com>, 11 nisan 2016
- [29] Insulin resistance,
<http://medicaldictionary.thefreedictionary.com/insulin+resistance>, 14 Aralık 2015
- [30] Insulin resistance,
http://www.duzen.com.tr/eJournals/2012/Insulin_Direnci_Aralik2012.pdf, 3 Ocak 2016
- [31] Kahn, S.E., Cooper, M.E. ve Del Prato, S., (2014). "Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future", *Lancet*, 383:1068–83.
- [32] Rask-Madsen, C. ve Kahn, C.R., (2012). "Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome, and cardiovascular disease", *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 32:2052–9.
- [33] Rakugi, H., Kamide, K. ve Ogihara, T., (2002). "Vascular signaling pathways in the metabolic syndrome", *Curr Hypertens Rep*, 4:105-11.
- [34] Kahn, R., Buse, J., Ferrannini, E. vd., (2005). "The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes", *Diabetes Care*, 28(9): 2289-2304.
- [35] Buchanan, T.A., Watanabe, R.M. ve Xiang, A.H., (2010). "Limitations in surrogate measures of insulin resistance", *J Clin Endocrinol Metab*, 95:4874-6.
- [36] Ascaso, J.F., Pardo, S., Real, J.T. vd., (2003). "Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism", *Diabetes Care*, 26:3320-5.
- [37] McLaughlin, T., Abbasi, F., Cheal, K. vd., (2003). "Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant", *Ann Intern Med*, 139:802-9.
- [38] Tam, C.S., Xie, W., Johnson, W.D. vd., (2012). "Defining insulin resistance from hyperinsulinemic-euglycemic clamps", *Diabetes Care*, 35:1605–10.

- [39] Matthews, D.R., Hosker, J.P., Rudenski, A.S. vd., (1985). "Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man", *Diabetologia*, 28:412–19.
- [40] Katz, A., Nambi, S.S., Mather, K. vd., (2000). "Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans", *J Clin Endocrinol Metab*, 85:2402–10.
- [41] Echouffo-Tcheugui, J.B., Dieffenbach, S.D. ve Kengne, A.P., (2013). "Added value of novel circulating and genetic biomarkers in type 2 diabetes prediction: a systematic review", *Diabetes Res Clin Pract*, 101:255–69.
- [42] Brooks-Worrell, B., Narla, R. ve Palmer, J.P., (2012). "Biomarkers and immune modulating therapies for type 2 diabetes", *Trends Immunol*, 33:546–53.
- [43] Reaven, G.M., (1988). "Role of insulin resistance in human disease", *Diabetes*, 37:1595-1607.
- [44] Işıldak, M., Güven, G.S. ve Gürlek, A., (2004). "Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnci", *Hacettepe Tıp dergisi*, sayı 2, 35:96-99.
- [45] Pyorala, M., Miettinen, H., Halonen, P., Laakso, M. ve Pyorala, K., (2000). "Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study", *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20:538–544.
- [46] Earl, S., Ford, E.S., Giles, W.H. ve Mokdad, A.H., (2004). "Increasing Prevalence of the Metabolic Syndrome Among U.S. Adults", *Diabetes Care*, 27(10):2444-2449.
- [47] Metabolik Sendrom Araştırma Grubu, (2004). "METSAR sonuçları", XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi, Antalya.
- [48] Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, (2015). TEMD Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, ISBN: 978-605-4011-19-3 2. Baskı: Mayıs 2015.
- [49] Aygün, N., (2014). "Obezite Tanımı, Komplikasyonları, Endokrin Kontrolü ve Beslenme Tedavisi", S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Diyetisyen, Okmeydanı Tıp Dergisi, 30(Ek sayı 1):45-49.
- [50] Byrne, C.D. ve Wild, S.H., eds., (2007). *The metabolic syndrome*, Chichester; John Wiley.
- [51] Şafak, S., (2013). *Obezitenin Biyokimyasal Olarak Değerlendirilmesi*, Bitirme Ödevi, Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Kayseri.
- [52] Kubilay, A., (2010). *IRS 2 Gen Polimorfizmi ile Obezite Arasındaki İlişki*, Yüksek Lisans Tezi, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mersin.
- [53] Treasure, J., Schmidt, U. ve van Furth, E., (2003). *Handbook of Eating Disorders*, Wiley-Blackwell.
- [54] Griffiths, R.D., (2007). "Too much of a good thing: the curse of overfeeding", *Crit Care*, 11:176-177.

- [55] Faine, L.A., Diniz, Y.S., Almeida, J.A. vd., (2002). "Toxicity of ad libitum overfeeding: effects on cardiac tissue", *Food Chem Toxicol*, 40:663-668.
- [56] Kopelman, P.G., Caterson, I.D. ve Dietz, W.H., eds., (2009). *Clinical Obesity in Adults and Children*, Wiley-Blackwell.
- [57] Wells, J.C., (2009). "Thrifty: A guide to thrifty genes, thrifty phenotypes and thrifty norms", *Int J Obes (Lond)*, 33: 1331-1338.
- [58] Mert, M. ve Adaş, M., (2014). "Obezitenin Endokrin ve Metabolik Komplikasyonları", *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 30(Ek sayı 1):1-4.
- [59] Boden, G., (1997). "Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM", *Diabetes*, 46:3-10.
- [60] Suganami, T., Nishida, J. ve Ogawa, Y.A., (2005). "Paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: Role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha", *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25:2062-2068.
- [61] Grundy, S.M., (2004). "Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease", *J Clin Endocrinol Metab*, 89:2595-2600.
- [62] Matsuzawa, Y., (2010). "Establishment of a concept of visceral fat syndrome and discovery of adiponectin", *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 86(2):131-141.
- [63] Busetto, L. vd., (2002). "Liver volume and visceral obesity in women with hepatic steatosis undergoing gastric banding", *Obes Res*, 10:408-411.
- [64] Matsuzawa, Y. vd., (1995). "Pathophysiology and pathogenesis of visceral fat obesity", *Ann N Y Acad Sci*, 748:399-406.
- [65] Fontana, L., (2009). "The scientific basis of caloric restriction leading to longer life", *Curr Opin Gastroenterol*, 25:144-150.
- [66] Guilherme, A. vd., (2008). "Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes", *Nat Rev Mol Cell Biol*, 9:367-377.
- [67] Barzilai, N. vd., (1998). "Caloric restriction reverses hepatic insulin resistance in aging rats by decreasing visceral fat", *J Clin Invest*, 101:1353-1361.
- [68] West, M., (2009). "Dead adipocytes and metabolic dysfunction: recent progress", *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 16:178-182.
- [69] Fried, S.K., Bunkin, D.A. ve Greenberg, A.S., (1998). "Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid", *J Clin Endocrinol Metab*, 83:847-850.
- [70] Kershaw, E.E. ve Flier, J.S., (2004). "Adipose tissue as an endocrine organ", *J Clin Endocrinol Metab*, 89:2548-2556.
- [71] Wang, Y., Rimm, E.B., Stampfer, M.J. vd., (2005). "Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men", *Am J Clin Nutr*, 81:555-563.

- [72] Kim, J.Y., van de Wall, E., Laplante, M. vd., (2007). "Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue", *J Clin Investig*, 117:2621-2637.
- [73] Weyer, C., Foley, J.E., Bogardus, C. vd., (2000). "Enlarged subcutaneous abdominal adipocyte size, but not obesity itself, predicts type II diabetes independent of insulin resistance", *Diabetologia*, 43:1498-1506.
- [74] Trayhurn, P., Bing, C. ve Wood, I.S., (2006). "Adipose tissue and adipokines: energy regulation from the human perspective", *J Nutr*, 136:1935-9.
- [75] Gabrielsson, B.G., Johansson, J.M., Lonn, M. vd., (2003). "High expression of complement components in omental adipose tissue in obese men", *Obes Res*, 11(6):699-708.
- [76] Cousin, B., Munoz, O., Andre, M. vd., (1999). "A role for preadipocytes as macrophage-like cells", *FASEB J*, 13(2):305-12.
- [77] Mantzoros, C.S., Li, T., Manson, J.E., Meigs, J.B. ve Hu, F.B., (2005). "Circulating adiponectin levels are associated with better glycemic control, more favorable lipid profile, and reduced inflammation in women with type 2 diabetes", *J Clin Endocrinol Metab*, 90:4542-4548..
- [78] Cinti, S., (2011). "Between brown and white: novel aspects of adipocyte differentiation", *Ann Med*, 43:104-115.
- [79] Gesta, S., Tseng, Y.H. ve Kahn, C.R., (2007). "Developmental origin of fat: tracking obesity to its source", *Cell*, 131:242-256.
- [80] Stanford, K.I., Middelbeek, R.J., Townsend, K.L. vd., (2013). "Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity", *J Clin Invest*, 123:215:-223.
- [81] Yang, X., Enerback, S. ve Smith, U., (2003). "Reduced expression of FOXC2 and brown adipogenic genes in human subjects with insulin resistance", *Obes Res*, 11:1182-1191.
- [82] Lowell, B.B., S-Susulic, V., Hamann, A. vd., (1993). "Development of obesity in transgenic mice after genetic ablation of brown adipose tissue", *Nature*, 366:740-742.
- [83] Sorisky, A. ve Gagnon, A.M., (2002). "Clinical Implications of Adipose tissue", *Canadian Journal of Diabetes*, 26(3):232-40. [6] Simons, P.J. vd., (2007). "Proinflammatory delipidizing cytokines reduce adiponectin oligomerization", *J Endocrinol*, 192:289-299.
- [84] Wisse, B.E., Kim, F. ve Schwartz, M.W., (2007). "Physiology: An integrative view of obesity", *Science*, 318(5852):928-9.
- [85] Berköz, M. ve Yalın, S., (2008). "Yağ dokusunun İmmünolojik ve İnflamatuvar Fonksiyonları", *Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg*, 1(1):1-9.
- [86] Hauner, H., (2005). "Secretory factors from human adipose tissue and their functional role", *Proc Nutr Soc*, 64:163–169.

- [87] Halberg, N., Wernstedt-Asterholm, I. ve Scherer, P.E., (2008). "The adipocyte as an endocrine cell", *Endocrinol Metab Clin North Am*, 37:753–768. x–xi.
- [88] Deng, Y. ve Scherer, P.E., (2010). "Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome", *Ann N Y Acad Sci*, 1212:E1-E19.
- [89] Arioglu, E. vd., (2000). "Lipoatrophy syndromes: when 'too little fat' is a clinical problem", *Pediatr Diabetes*, 1:155–168.
- [90] Oral, E.A. vd., (2002). "Leptin-replacement therapy for lipodystrophy", *N Engl J Med*, 346:570–578.
- [91] Scherer, P.E. vd., (1995). "A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes", *J Biol Chem*, 270:26746–26749.
- [92] Ouchi, N. vd., (1999). "Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin", *Circulation*, 100:2473–2476.
- [93] Combs, T.P. vd., (2003). "Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin", *Diabetes*, 52:268–276.
- [94] Gavrilu, A. vd., (2003). "Diurnal and ultradian dynamics of serum adiponectin in healthy men: comparison with leptin, circulating soluble leptin receptor, and cortisol patterns", *J Clin Endocrinol Metab*, 88:2838–2843.
- [95] Halberg, N. vd., (2009). "Systemic fate of the adipocyte-derived factor adiponectin", *Diabetes*, 58:1961–1970.
- [96] Waki, H. vd., (2003). "Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin", *J Biol Chem*, 278:40352–40363.
- [97] Dadson, K., Liu, Y. ve Sweeney, G., (2011). "Adiponectin action: a combination of endocrine and autocrine/paracrine effects", *Front Endocrinol*, 2:62.
- [98] Ye, R. ve Scherer, P.E., (2013). "Adiponectin, driver or passenger on the road to insulin sensitivity?", *Mol Metab*, 2:133–41.
- [99] Yamauchi, T. vd., (2001). "The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity", *Nat Med*, 7:941–946.
- [100] Yamauchi, T. vd., (2003). "Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis", *J Biol Chem*, 278:2461–2468.
- [101] Berg, A.H. vd., (2001). "The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action", *Nat Med*, 7:947–953.
- [102] Nawrocki, A.R. vd., (2006). "Mice lacking adiponectin show decreased hepatic insulin sensitivity and reduced responsiveness to peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists", *J Biol Chem*, 281:2654–2660.

- [103] Cheng, K.K., Lam, K.S., Wang, B. ve Xu, A., (2014). "Signaling mechanisms underlying the insulin-sensitizing effects of adiponectin", *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 28:3–13.
- [104] Combs, T.P. ve Marliss, E.B., (2014). "Adiponectin signaling in the liver", *Rev Endocrine Metab Disord*, 15:137–47.
- [105] Yamauchi, T. ve Kadowaki, T., (2013). "Adiponectin receptor as a key player in healthy longevity and obesity-related diseases", *Cell Metab*, 17:185–96.
- [106] Kadowaki, T., Yamauchi, T., Okada-Iwabu, M. ve Iwabu, M., (2014). "Adiponectin and its receptors: implications for obesity-associated diseases and longevity", *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2:8–9.
- [107] Rajala, M.W. ve Scherer, P.E., (2003). "Minireview: The adipocyte at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis", *Endocrinology*, 144:3765–3773.
- [108] Landskroner-Eiger, S. vd., (2009). "Proangiogenic contribution of adiponectin toward mammary tumor growth in vivo", *Clin Cancer Res*, 15:3265–3276.
- [109] Kondo, H. vd., (2002). "Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome", *Diabetes*, 51:2325–2328.
- [110] Lindsay, R.S. vd., (2002). "Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population", *Lancet*, 360:57–58.
- [111] Tschrirter, O., Fritsche, A., Thamer, C. vd., (2003). "Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism", *Diabetes*, 52:239–43.
- [112] Li, F.Y., Lam, K.S. ve Xu, A., (2012). "Therapeutic perspectives for adiponectin: an update", *Curr Med Chem*, 19:5513–23.
- [113] Okada-Iwabu, M., Yamauchi, T., Iwabu, M. vd., (2013). "A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity", *Nature*, 503:493–9.
- [114] Zarkesh-Esfehani, H., Pockley, A.G., Wu, Z. vd., (2004). "Leptin indirectly activates human neutrophils via induction of TNF-alpha", *J Immunol*, 172(3):1809-14
- [115] Mito, N., Yoshino, H., Hosoda, T. vd., (2004). "Analysis of the effect of leptin on immune function in vivo using diet induced obese mice", *J Endocrinol*, 180(1):167-73.
- [116] De Marchi, G. ve Ferraccioli, G., (2002). "Leptin: regulatory role in bone metabolism and in inflammation", *Reumatismo*, 54(3):217-25.
- [117] Wauters, M., Considine, R.V. ve Van Gaal, L.F., (2000). "Human Leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator", *Eur J Endocrinol*, 143(3):293-311.

- [118] Loffreda, S. vd., (1998). "Leptin regulates proinflammatory immune responses", *FASEB J*, 12(1):57-65.
- [119] Lau, D., Yan, H., Abdel-Hafez, M. ve Kermouni, A., (2002). "Adipokines and the paracrine control of their production in obesity and diabetes", *Int J Obes Relat Metab Disord*, 26(Suppl 1):S111.
- [120] Friedman, J.M. ve Leibel, R.L., (1992). "Tackling a weighty problem", *Cell*, 69(2):217-20.
- [121] Considine, R.V., Sinha, M.K., Heiman, M.L., Kriauciunas, A., Stephens, T.W., Nyce, M.R., Ohannesian, J.P., Marco, C.C., McKee, L.J., Bauer, T.L. vd., (1996). "Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans", *The New England journal of medicine*, 334(5):292-5.
- [122] Heymsfield, S.B., Greenberg, A.S., Fujioka, K., Dixon, R.M., Kushner, R., Hunt, T., Lubina, J.A., Patane, J., Self, B., Hunt, P. ve McCamish, M., (1999). "Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults - A randomized, controlled, dose escalation trial", *Jama-J Am Med Assoc*, 282(16):1568-75.
- [123] Ahima, R.S. ve Flier, J.S., (2000). "Leptin", *Annu Rev Physiol*, 62:413-437.
- [124] de Luca, C. vd., (2005). "Complete rescue of obesity, diabetes, and infertility in db/db mice by neuronspecific LEPR-B transgenes", *J Clin Invest*, 115:3484-3493.
- [125] Mauro, L. vd., (2007). "Evidences that leptin up-regulates E-cadherin expression in breast cancer: effects on tumor growth and progression", *Cancer Res*, 67:3412-3421.
- [126] Mounzih, K., Lu, R.H. ve Chehab, F.F., (1997). "Leptin treatment rescues the sterility of genetically obese ob/ob males", *Endocrinology*, 138(3):1190-3.
- [127] Guerre-Millo, M., (2004). "Adipose tissue and adipokines: for better or worse", *Diabetes & metabolism*, 30(1):13-9.
- [128] Muoio, D.M., Dohn, G.L., Fiedorek, F.T., Tapscott, E.B. ve Coleman, R.A., (1997). "Leptin directly alters lipid partitioning in skeletal muscle", *Diabetes*, 46(8):1360-3.
- [129] Ebihara, K., Ogawa, Y., Masuzaki, H., Shintani, M., Miyanaga, F., Aizawa-Abe, M., Hayashi T., Hosoda, K., Inoue, G., Yoshimasa, Y., Gavrilova, O., Reitman, M.L. ve Nakao, K., (2001). "Transgenic overexpression of leptin rescues insulin resistance and diabetes in a mouse model of lipoatrophic diabetes", *Diabetes*, 50(7):1675(1440).
- [130] Qi, Q., Yu, Z., Ye, X. vd., (2007). "Elevated retinol-binding protein 4 levels are associated with metabolic syndrome in Chinese people", *J Clin Endocrinol Metab*, 92:4827-34.
- [131] Cho, Y.M., Youn, B.S., Lee, H. vd., (2006). "Plasma retinol-binding protein-4 concentrations are elevated in human subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes", *Diabetes Care*, 29:2457-61.

- [132] Lim, S., Yoon, J.W., Choi, S.H. vd., (2010). "Combined impact of adiponectin and retinol-binding protein 4 on metabolic syndrome in elderly people: the Korean Longitudinal Study on Health and Aging", *Obesity (Silver Spring)*, 18:826–32.
- [133] Alkharfy, K.M., Al-Daghri, N.M., Vanhoutte, P.M., vd., (2012). "Serum retinolbinding protein 4 as a marker for cardiovascular disease in women", *PLoS One*, 7:e48612.
- [134] Graham, T. vd., (2006). "Retinol binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese and diabetic subjects", *N Engl J Med*, 354:2552-2563.
- [135] Yang, O. vd., (2005). "Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes", *Nature*, 436:356-362.
- [136] Kloting, N. vd., (2007). "Serum retinol binding protein is more highly expressed in visceral than in subcutaneous adipose tissue and is marker of intra abdominal fat mass", *Cell Metab*, 6:79-87.
- [137] Mody, N. vd., (2008). "Decreased clearance of serum retinol binding protein and elevated levels of transthyretin in insulin-resistant ob/ob mice", *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 294:E785-E793.
- [138] Ulgen, F., Herder, C., Kuhn, M.C. vd., (2010). "Association of serum levels of retinol-binding protein 4 with male sex but not with insulin resistance in obese patients", *Arch Physiol Biochem*, 116:57–62.
- [139] Promintzer, M., Krebs, M., Todoric, J. vd., (2007). "Insulin resistance is unrelated to circulating retinol binding protein and protein C inhibitor", *J Clin Endocrinol Metab*, 92:4306–12.
- [140] Kotnik, P., Fischer-Posovszky, P. ve Wabitsch, M., (2011). "RBP4: a controversial adipokine", *Eur J Endocrinol*, 165:703–11.
- [141] Patel, S.D. vd., (2004). "Disulfide-dependent multimeric assembly of resistin family hormones", *Science*, 304:1154–1158.
- [142] Steppan, C.M. vd., (2001). "The hormone resistin links obesity to diabetes", *Nature*, 409:307–312.
- [143] Rajala, M.W. vd., (2003). "Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule beta selectively impair insulin action on glucose production", *J Clin Invest*, 111:225–230.
- [144] Muse, E.D. vd., (2004). "Role of resistin in diet-induced hepatic insulin resistance", *J Clin Invest*, 114:232–239.
- [145] Steppan, C.M. ve Lazar, M.A., (2002). "Resistin and obesity-associated insulin resistance", *Trends in Endocrinology &Metabolism*, 13(1): 18-23.
- [146] Uysal, K.T., Wiesbrock, S.M., Marino, M.W. ve Hotamışligil, G.S., (1997). "Protection from obesity- induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function", *Nature*, 389(9): 610-614.

- [147] Berger, A., (2001). "Resistin: a new hormone that links obesity with type 2 diabetes", *BMJ*, 322:193.
- [148] Fontana, L. vd., (2007). "Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans", *Diabetes*, 56:1010–1013.
- [149] Taylor, A.W., Ku, N.O. ve Mortensen, R.F., (1990). "Regulation of cytokine-induced human C-reactive protein production by transforming growth factor-beta", *J Immunol*, 145:2507–2513.
- [150] Warne, J.P., (2003). "Tumour necrosis factor alpha: a key regulator of adipose tissue mass", *J Endocrinol* 177(3):351-5.
- [151] Zulet, M.A., Puchau, B., Navarro, C., Marti, A. ve Martinez, J.A., (2007). "Inflammatory biomarkers: the link between obesity and associated pathologies", *Nutr Hosp*, 22(5):511-27.
- [152] Zabel, B.A., Allen, S.J., Kulig, P. vd., (2005). "Chemerin activation by serine proteases of the coagulation, fibrinolytic, and inflammatory cascades", *J Biol Chem*, 280:34661–6.
- [153] Sell, H., Laurencikiene, J., Taube, A. vd. (2009). "Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells", *Diabetes*, 58:2731–40.
- [154] Garten, A. vd., (2009). "Nampt: linking NAD biology, metabolism and cancer", *Trends Endocrinol Metab*, 20:130–138.
- [155] Yang, R.Z. vd., (2006). "Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action", *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 290:E1253–1261.
- [156] Tan, B.K., Adya, R., Farhatullah, S., Lewandowski, K.C., O'Hare, P., Lehnert, H. ve Randeve, H.S., (2008). "Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome - Ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose", *Diabetes*, 57(4):801-8.
- [157] Tan, B.K., Adya, R., Farhatullah, S., Chen, J., Lehnert, H. ve Randeve, H.S., (2010). "Metformin Treatment May Increase Omentin-1 Levels in Women With Polycystic Ovary Syndrome", *Diabetes*, 59(12):3023-31.
- [158] Batista, C.M.D.S., Yang, R.Z., Lee, M.J., Glynn, N.M., Yu, D.Z., Pray, J., Ndubuizu, K., Patil, S., Schwartz, A., Kligman, M., Fried, S.K., Gong, D.W., Shuldiner A.R., Pollin, T.I. ve McLenithan, J.C., (2007). "Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity", *Diabetes*, 56(6):1655-61.
- [159] Lee, D.K., George, S.R. ve O'Dowd, B.F., (2006). "Unravelling the roles of the apelin system: prospective therapeutic applications in heart failure and obesity", *Trends Pharmacol Sci*, 27:190–194.
- [160] Halberg, N. vd., (2009). "Hypoxia-inducible factor 1alpha induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue", *Mol Cell Biol*, 29:4467–4483.

- [161] Trayhurn, P., Drevon, C.A. ve Eckel, J., (2011). "Secreted proteins from adipose tissue and skeletal muscle – adipokines, myokines and adipose/muscle cross-talk", *Arch Physiol Biochem*, 117:47–56.
- [162] Pal, D., Dasgupta, S., Kundu, R. vd., (2012). "Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance", *Nat Med*, 18:1279–85.
- [163] Liu, Y., Chewchuk, S., Lavigne, C. vd., (2009). "Functional significance of skeletal muscle adiponectin production, changes in animal models of obesity and diabetes, and regulation by rosiglitazone treatment", *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 297:E657–64.
- [164] Raschke, S. ve Eckel, J., (2013). "Adipo-myokines: two sides of the same coin – mediators of inflammation and mediators of exercise", *Mediat Inflamm*, 2013:320724.
- [165] Yang, J., (2014). "Enhanced skeletal muscle for effective glucose homeostasis", *Progr Mol Biol Transl Sci*, 121:133–63.
- [166] Elliott, B., Renshaw, D., Getting, S. ve Mackenzie, R., (2012). "The central role of myostatin in skeletal muscle and whole body homeostasis", *Acta Physiol (Oxf)*, 205:324–40.
- [167] Hittel, D.S., Berggren, J.R., Shearer, J. vd., (2009). "Increased secretion and expression of myostatin in skeletal muscle from extremely obese women", *Diabetes*, 58:30–8.
- [168] Zhao, B., Wall, R.J. ve Yang, J., (2005). "Transgenic expression of myostatin propeptide prevents diet-induced obesity and insulin resistance", *Biochem Biophys Res Commun*, 337:248–55.
- [169] Hittel, D.S., Axelson, M., Sarna, N. vd., (2010). "Myostatin decreases with aerobic exercise and associates with insulin resistance", *Med Sci Sports Exerc*, 42:2023–9.
- [170] Eehalt, S., Schweizer, R., Blumenstock, G. vd., (2011). "Investigation of myostatin serum levels before and after a 6-month lifestyle intervention program in obese children", *Exp Clin Endocrinol, Diabetes*, 119:238–42.
- [171] Hotamisligil, G.S., (2006). "Inflammation and metabolic disorders", *Nature*, 444:860–7.
- [172] Pedersen, B.K., Febbraio, M.A., (2012). "Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ", *Nat Rev Endocrinol*, 8:457–65.
- [173] Pedersen, B.K., (2013). "Muscle as a secretory organ", *Comprehens Physiol*, 3:1337–62.
- [174] Carey, A.L., Steinberg, G.R., Macaulay, S.L. vd., (2006). "Interleukin-6 increases insulin-stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMP-activated protein kinase", *Diabetes*, 55:2688–97.

- [175] Weigert, C., Hennige, A.M., Lehmann, R. vd., (2006). "Direct cross-talk of interleukin-6 and insulin signal transduction via insulin receptor substrate-1 in skeletal muscle cells", *J Biol Chem*, 281:7060–7.
- [176] White, P.J., St-Pierre, P., Charbonneau, A. vd., (2014). "Protectin DX alleviates insulin resistance by activating a myokine-liver glucoregulatory axis", *Nature Med*, 20:664–9.
- [177] Hofmann, T., Elbelt, U. ve Stengel, A., (2014). "Irisin as a muscle-derived hormone stimulating thermogenesis – a critical update", *Peptides*, 54:89–100.
- [178] Huh, J.Y., Panagiotou, G., Mougios, V. vd., (2012). "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", *Metab: Clin Exp*, 61:1725–38.
- [179] de Almeida Pdel, V., Grégio, A.M., Machado, M.A., de Lima, A.A. ve Azevedo, L.R., (2008). "Saliva composition and functions: a comprehensive review", *J Contemp Dent Pract*, 9: 72-80.
- [180] Mandel, I.D., (1987). "The functions of saliva", *J Dent Res*, 66 Spec No: 623-627.
- [181] Inoue, H., Ono, K., Masuda, W., Inagaki, T., Yokota, M. ve Inenaga, K., (2008). "Rheological properties of human saliva and salivary mucins", *J Oral Biosci*, 50: 134-141.
- [182] Baum, B.J., Yates, J.R., Srivastava, S., Wong, D.T. ve Melvin, J.E., (2011). "Scientific frontiers: emerging technologies for salivary diagnostics", *Adv Dent Res*, 23: 360-368.
- [183] Stokes, J.R. ve Davies, G.A., (2007). "Viscoelasticity of human whole saliva collected after acid and mechanical stimulation", *Biorheology*, 44: 141-160.
- [184] van der Reijden, W.A., Veerman, E.C. ve Amerongen, A.V., (1993). "Shear rate dependent viscoelastic behavior of human glandular salivas", *Biorheology*, 30: 141-152.
- [185] Rhoades, R. ve Bell, D.R., (2013). *Medical Physiology: Principles of Clinical Medicine*, Chapter 26: Gastrointestinal Secretion, Digestion, and Absorption, Lippincott Williams and Wilkins, 4th ed.
- [186] Pfaffe, T., Cooper-White, J., Beyerlein, P., Kostner, K. ve Punyadeera, C., (2011). "Diagnostic potential of saliva: current state and future applications", *Clin Chem*, 57: 675-687.
- [187] Kaufman, E. ve Lamster, I.B., (2002). "The diagnostic applications of saliva- a review", *Crit Rev Oral Biol Med*, 13: 197-212.
- [188] Ben-Aryeh, H., Fisher, M., Szargel, R. ve Laufer, D., (1990). "Composition of whole unstimulated saliva of healthy children: changes with age", *Arch Oral Biol*, 35: 929-931.

- [189] Agha-Hosseini, F., Dizgah, I.M. ve Amirkhani, S., (2006). "The composition of unstimulated whole saliva of healthy dental students", *J Contemp Dent Pract*, 7: 104-111.
- [190] Yoon, A.J., Cheng, B., Philipone, E., Turner, R. ve Lamster, I.B., (2012). "Inflammatory biomarkers in saliva: assessing the strength of association of diabetes mellitus and periodontal status with the oral inflammatory burden", *J Clin Periodontol*, 39: 434-440.
- [191] Shivashankara, A.R., Johnny, C., Malathi, M., Arun Kumar, K., Avinash, S.S. ve Thomas, T., (2011). "A correlative study on the aminotransferases and gamma glutamyl transferase in the saliva and serum of chronic alcoholics before and after alcohol deaddiction", *J Clin Diagn Res*, 5: 512-515.
- [192] Krakoff, J., Funahashi, T., Stehouwer, C.D., Schalkwijk, C.G., Tanaka, S., Matsuzawa, Y., vd., (2003). "Inflammatory markers, adiponectin, and risk of Type 2 diabetes in the Pima Indian", *Diabetes Care*, 26:1745–1751.
- [193] Choi, Y.K., Kim, M.K., Bae, K.H., Seo, H.A., Jeong, J.Y. vd., (2013). "Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes", *Diabetes Res Clin Pract*, 100:96–101.
- [194] Moreno-Navarrete, J.M., Ortega, F., Serrano, M., Guerra, E., Pardo, G., Tinahones, F. vd., (2013). "Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance", *J. Clin. Endocrinol Metab*, 98(4):E769-78.
- [195] Eckardt, K., Gorgens, S.W., Raschke, S. ve Eckel, J., (2014). "Myokines in insulin resistance and type 2 diabetes", *Diabetologia*, 57(6):1087-1099.
- [196] Abbasi, F., Brown, J.B.W., Lamendola, C., McLaughlin, T. ve Reaven, G.M., (2002). "Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk", *J Am Coll Cardiol*, 40(5):937-943.
- [197] Ford, E.S., (2005). "Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence", *Diabetes Care*, 28(7):1769-1778.
- [198] Pedersen, B.K., Åkerström, T.C.A., Nielsen, A.R. ve Fischer, C.P., (2007). "Role of myokines in exercise and metabolism", *J Applied Physiol*, 103(3):1093-1098.
- [199] Bostrom, P.A., Fernandez-Real, J.M. ve Mantzoros, C., (2014). "Irisin in humans: recent advances and questions for future research", *Metabolism*, 63(2):178-180.
- [200] Alis, R., Sanchis-Gomar, F., Pareja-Galeano, H., Hernandez-Mijares, A., Romagnoli, M., Victor, V.M. ve Rocha, M., (2014). "Association between irisin and homocysteine in euglycemic and diabetic subjects", *Clin Biochem*, 47:333-335.
- [201] Xiang, L., Xiang, G., Yue, L., Zhang, J. ve Zhao, L., (2014). "Circulating irisin levels are positively associated with endothelium dependent vasodilation in newly diagnosed type 2 diabetic patients without clinical angiopathy", *Atherosclerosis*, 235:328-333.

- [202] Song, H., Wu, F., Zhang, Y., Zhang, Y., Wang, F., Jiang, M., Wang, Z., Zhang, M., Li, S., Yang, L., Wang, X.L., Cui, T. ve Tang, D., (2014). "Irisin promotes human umbilical vein endothelial cell proliferation through the ERK signaling pathway and partly suppresses high glucose-induced apoptosis", *PLoS One*, 9:e110273.
- [203] Zhang, Y., Li, R., Meng, Y., Li, S., Donelan, W., Zhao, Y., Qi, L., Zhang, M., Wang, X., Cui, T., Yang, L.J. ve Tang, D., (2014). "Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling", *Diabetes*, 63: 514-525.
- [204] Liu, J.J., Wong, M.D., Toy, W.C., Tan, C.S., Liu, S., Ng, X.W. vd., (2013). "Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus", *J Diabetes Complications*, 27(4):365–9.
- [205] Al-Daghri, N.M., Alkharfy, K.M., Rahman, S., Amer, O.E., Vinodson, B., Sabico, S. vd., (2014). "Irisin as a predictor of glucose metabolism in children: sexually dimorphic effects", *Eur J Clin Invest*, 44(2):119–24.
- [206] Kurdiova, T., Balaz, M., Vician, M., Maderova, D., Vlcek, M., Valkovic, L. vd., (2014). "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", *J Physiol*, 592(Pt 5):1091–107.
- [207] Zhang, M., Chen, P., Chen, S., Sun, Q., Zeng, Q.C., Chen, J.Y. vd., (2014). "The association of new inflammatory markers with type 2 diabetes mellitus and macrovascular complications: a preliminary study", *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 18(11):1567–72.
- [208] Jameel, F., Thota, R.N., Wood, L.G., Plunkett, B. ve Garg, M.L., (2015). "Sex dependent association between circulating irisin levels and insulin resistance in healthy adults", *Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism*, 2(2015):86-92
- [209] Sanchis-Gomar, F. ve Perez-Quilis, C., (2014). "The p38-PGC-1 α -irisin-betatrophin axis: exploring new pathways in insulin resistance", *Adipocyte* 3(1):67-68.
- [210] Guerre-Millo, M., (2008). "Adiponectin: an update", *Diabetes Metab*, 34: 12-18.
- [211] Mamali, I., Roupas, N.D., Armeni, A.K., Theodoropoulou, A., Markou, K.B. ve Georgopoulos, N.A., (2012). "Measurement of salivary resistin, visfatin and adiponectin levels", *Peptides*, 33:120-124.
- [212] Yin, J., Gao, H., Yang, J., Xu, L. ve Li, M., (2012). "Measurement of salivary resistin level in patients with type 2 diabetes", *Int J Endocrinol*, 2012:359724.
- [213] Goodson, J.M., Kantarci, A., Hartmen, M.L, Denis, G.V., Stephens, D. vd., (2014). "Metabolic Disease Risk in Children by Salivary Biomarker Analysis", *PLoS One*, 9(6):e98799.
- [214] Toda, M., Tsukinoki, R. ve Morimoto, K., (2007). "Measurement of salivary adiponectin levels", *Acta Diabetol*, 44: 20-22.

- [215] Thanakun, S., Watanabe, H., Thaweboon, S. ve Izumi, Y., (2013), "An effective technique for the processing of saliva for the analysis of leptin and adiponectin", *Peptides*, 47: 60-65.
- [216] Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II, http://www.istanbul.edu.tr/itf/attachments/021_turdep.2.sonuclarinin.aciklamasi.pdf , 10 mart 2016
- [217] Reusch, J.E.B, (2002). "Current concepts in insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome", *Am J Cardiol*, 90:19-26.
- [218] Mc Farlane, S.I. vd., (2001). "Insulin resistance and Cardiovascular Disease ", *J Clin Endocrinol Metab*, 86(2):713-718.
- [219] T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Türk Toplumundaki Erişkinlerde BKİ Değişimi, Türkiye Obezite ile Mücadele ve Kontrol Programı (2010-2014)., Sağlık Bakanlığı Yayınları, No.773, Kuban Matbaası, Ankara 2010.
- [220] Tam, C.S, Lecoultre, V. ve Ravussin, E., (2012). "Brown Adipose Tissue: Mechanisms and Potential Therapeutic Targets", *Circulation*, 125:2782-2791.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Hatice BAYINDIR
Doğum Tarihi ve Yeri : 02/01/1989 İzmir
Yabancı Dili : İngilizce
E-posta : hattuba@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Biyomühendislik	Yıldız Teknik Üniversitesi	2016
Lisans	Genetik ve Biyomühendislik	Fatih Üniversitesi	2013