

T. C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI SERVİS ŞEFLİĞİ

GENÇ OBEZ ERKEKLERDE KAROTİS ARTER
DOPPLER PULSATİLİTE VE REZİSTİVİTE
İNDEKSLERİ İLE İNSÜLİN DİRENCİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ

H. Onur ÖZARİ
J. TBP. YZB.

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
2010

**T. C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI SERVİS ŞEFLİĞİ**

**GENÇ OBEZ ERKEKLERDE KAROTİS ARTER DOPPLER
PULSATİLİTE VE REZİSTİVİTE İNDEKSLERİ İLE İNSÜLİN
DİRENCİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**H. Onur ÖZARİ
J. TBP. YZB.**

**Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim
Hastanesi'nin İç Hastalıkları Servisi Programı İçin
Öngördüğü UZMANLIK TEZİ olarak hazırlanmıőtır.**

**TEZ DANIŞMANI
Çağatay ÖKTENLİ
Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb.**

**İSTANBUL
2010**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi /
Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Komutanlığına;

“Genç Obez Erkeklerde Karotis Arter Doppler Pulsatilite ve Rezistivite İndeksleri İle İnsülin Direnci Arasındaki İlişki” konulu bu çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Prof. Dz. Tbp. Kd. Alb.ağatay  KTENL 

 ye :

 ye :

 ye :

 ye :

 ye :

ONAY:

J.Tbp.Yzb. H. Onur ÖZARI’nın 08.07.2010 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri  yeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Dekan

TEŞEKKÜR

“Genç Obez Erkeklerde Karotis Arter Doppler Pulsatilite ve Rezistivite İndeksleri İle İnsülin Direnci Arasındaki İlişki” konulu uzmanlık tezi, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Servis Şefliği’nin emri ile verilmiş ve çalışmaya Mayıs 2009’da başlanmıştır.

Uzmanlık öğrenciliğim süresince yetişmemde büyük katkıları ve emekleri olan başta İç Hastalıkları Servis Şefi Prof.Hv.Tbp.Kd.Alb. M. Emin ÖNDE’ye, İç Hastalıkları Kısım Şefi ve tez sorumlu öğretim üyesi Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb. Çağatay ÖKTENLİ’ye, ve değerli hocalarım; Prof.Tbp.Kd.Alb. Levent DEMİRTÜRK, Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb. A.Kemal GÜRBÜZ, Prof.Tbp.Kd.Alb. T.Rıfki EVRENCAYA, Prof.Dr.Tbp.Kd.Alb Gökhan KANDEMİR, Prof.Tbp.Alb. Cihan TOP, Doç.Tbp.Kd.Alb. Yusuf YAZGAN, Doç.Tbp.Kd.Alb. Arif YÖNEM, Doç.Tbp.Alb. Selim NALBANT, Doç.Dz.Tbp.Alb. Suat ÜNVER, Doç.Tbp.Alb. Gökhan ÖZİŞİK, Doç.Dz.Tbp.Yb. Alev AKYOL ERİKÇİ, Yrd.Doç.Hv.Tbp.Kd.Alb. Özkan SAYAN, Yrd.Doç.Tbp.Yb. Bülent KARAGÖZ, Yrd.Doç.Hv.Tbp.Yb. Oğuz BİLGİ, Yrd.Doç.Dz.Tbp.Yb. Sinan ÇAĞLAYAN, Yrd.Doç.Hv.Tbp.Yb. Yalçın ÖNEM, Yrd.Doç.Dz.Tbp.Kd.Bnb. Hakan TEREKECİ, Yrd.Doç.Tbp.Kd.Bnb. Kemal ÖNCÜ’ye saygılarımı ve şükranlarımı arz ederim. Eğitim rotasyonlarım sırasında eğitimime olan katkılarından dolayı Prof.Tbp.Kd.Alb. Mustafa GÜLTEPE, Prof.Tbp.Kd.Alb. Levent GÖRENEK, Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb. B.Sıtkı CEBECİ ve Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb Zafer KARTALOĞLU’na teşekkürlerimi arz ederim. Aynı ekipte çalışma mutluluğuna eriştiğim tüm uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bana her konuda destek olup varlıklarıyla güven veren anneme, babama ve kardeşime; huzurlu ve sevgi dolu bir ortam sağlayan sevgili eşim Özlem ÖZARİ ve biricik çocuklarım Arda ile Naz’a sonsuz sevgilerimi sunarım.

Dr. H. Onur ÖZARİ

ÖZET

J.Tbp.Yzb. H. Onur ÖZARI, Genç Obez Erkeklerde Karotis Arter Doppler Pulsatilite ve Rezistivite İndeksleri ile İnsülin Direnci Arasındaki İlişki

Bu çalışma genç obez erkeklerde karotis arter Doppler ultrason incelemesi ile obezite ve insülin direncine bağlı serebral hemodinamik değişiklikleri tespit etmek maksadı ile yapılmıştır. Bu amaçla 35 obez ve 23 yaş ve cinsiyetçe uyumlu obez olmayan gönüllüde ana karotis arterde akım hızlarını tespit ederek Gosling pulsatilite indeksi (PI) ile Pourcelot rezistivite indekslerini (RI) elde ettik. Çalışmaya katılanlarda HOMA-IR yöntemi ile insülin direnci hesaplandı.

Kontrol grubu ile kıyaslandığında obezlerde PI ve RI daha yüksek olarak tespit edildi. Obezlerde insülin direnci, kan basıncı, trigliserit ve yüksek duyarlılıklı c-reaktif protein (HSCRp) seviyeleri de istatistiki olarak daha yüksek tespit edildi. Yapılan korelasyon analizinde pulsatilite ve rezistivite indeksleri ile diğer parametreler arasında korelasyon tespit edilemedi.

Genç erkek obezlerde kontrol grubu ile kıyaslandığında karotis arter içerisinde kan akımına karşı daha yüksek direnç mevcuttur. Bu durumun orta ve uzun vadeli sonuçları bilinmemektedir. Bu konun aydınlatılması için daha fazla sayıda çalışma yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Obesite, pulsatilite ve rezistivite indeksleri, insülin direnci

Yazar : H. Onur ÖZARI

Danışman : Çağatay ÖKTENLİ

SUMMARY

Captain H. Onur ÖZARI, M.D., The Relation Between Carotid Artery Pulsatility and Resistivity Indexes and Insulin Resistance in Young Obese Males

This study was designed to evaluate cerebral hemodynamic changes related to obesity and insulin resistance in young male patients with carotid artery Doppler ultrasonography. For this reason we measured the flow velocities and the Gosling pulsatility index (PI) and Pourcelot resistivity index (RI) of the common carotid artery in 35 obese non diabetic patients and 23 age and gender match non obese volunteers. The insulin sensitivity were determined by using homeostasis model assesment indexes.

Compared with control group PI and RI were significantly higher in obese patients. Insulin resistance, blood pressure, triglyceride levels and high sensitivity c-reactive protein (HSCRP) levels were also statistically higher in this group. Corelation analyze of data obtained from the obese patients failed to show a corolation between Doppler indexes and the variables above.

Young male obese patients have higher resitance against the blood flow in carotid artery compared with the control group. Consequences of this situation in the medium and long term is unknown. We need more studies to established signifigance of this abnormality in obese population

Key words : Obesity, pulsatility and resistivity index, insulin resistance
Author : H. Onur ÖZARI
Advisor : Çağatay ÖKTENLİ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
İNGİLİZCE ÖZET	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	ix
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Vücut Ağırlığının Düzenlenmesi	3
2.2. Obezite	8
2.3. İnsülin	15
2.4. İnsülin Direnci	17
2.5. Metabolik Sendrom	22
2.6. Doppler Ultrasonografi	22
III. GEREÇ VE YÖNTEMLER	26
3.1. Kan Alımı Ve Laboratuvar İncelemesi	26
3.2. Araştırmanın Olanakları	27
3.3. İstatistik	27
IV. BULGULAR	28
V. TARTIŞMA	32
VI. SONUÇ	38
VII. KAYNAKLAR	39

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADP	: Adenozin Difosfat
AgRP	: Agouti Related Peptide
ATP	: Adenozin Trifosfat
EDAT	: Egzersiz Dışı Aktivite Termogenezi
GLP-1	: Glucagon Like Peptide-1
GLUT	: Glikoz Transporter
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assessment- Insulin Resistance
HSCRp	: Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein
IRS-1	: Insulin Reseptor Substrat-1
JNC	: Joint National Committee
MCH	: Melanine Concentrating Hormone
MSH	: Melanosit Stimüle Edici Hormon
NPY	: Nöropeptid Y
PI-3	: Fosfatidil İnositol 3 Kinaz
PI	: Pulsatilité İndeksi
POMC	: Proopiomelanocortin
PYY	: Peptid YY
Rİ	: Rezistivite İndeksi
SSS	: Santral Sinir Sistemi
UCP	: Uncoupling Proteins
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 4.1. Grupların HOMA-IR yönünden karşılaştırılması	29
Şekil 4.2. Grupların Pulsatilité indeksi yönünden karşılaştırılması	30
Şekil 4.3. Grupların Rezistivite İndeksi yönünden karşılaştırılması	30
Şekil 4.4. Grupların HSCRP yönünden karşılaştırılması	31

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1. Vücut Ağırlığının VKİ kullanılarak sınıflandırılması	9
Tablo 2.2. Karotis Doppler ultrason endikasyonları	25
Tablo 4.1. Grupların biyokimyasal ve antropometrik değerlerinin karşılaştırılması	28
Tablo 4.2. Grupların insülin direnci ve Doppler ölçümlerinin karşılaştırılması	29

I. GİRİŞ

Kronik metabolik bir hastalık olarak kabul edilen obezite, genetik ve çevresel faktörlerin oluşumuna birlikte katıldıkları, düşük derecede enflamasyonun da eşlik ettiği bir süreçtir. Obezite kısaca vücutta olması gerekenden daha fazla yağ olması durumu şeklinde tarif edilebilir. Hipotiroidi, Cushing sendromu gibi endokrin hastalıklarda ve Prader-Willi sendromu gibi genetik hastalıklarda mevcut klinik tabloya eşlik eder. Ancak obez hastaların büyük kısmında vücuttaki yağ miktarındaki artışı açıklayacak bir hastalığa rastlanmamaktadır. Bu hastalar bazı sebepler yüzünden (beslenmeden alınan zevk, yüksek yağ içeren hazır gıdalar ile beslenme vb.) ihtiyaçları olandan daha fazla kalori almaktadırlar. Obezler aynı zamanda normalden daha az fiziksel aktivite gösterme eğilimindedirler. Yükselen vücut ağırlığı ve adipoz dokunun diğer dokulara oranla artmış kitlesi, organizma için gerekli olan bazı fizyolojik işlemleri bozmakta ve bir takım yıkıcı kaskadları harekete geçirmektedir.

Obezitenin hipertansiyon, dislipidemi ve tip 2 diyabet ilişkili olduğu bilinmektedir. Hipertansiyon ve diyabet komplikasyonlarını damar hasarı yolu ile gerçekleştirirler. Dislipideminin de vasküler yapı üzerinde zararlı etkileri olduğu bilinmektedir. Bu bozukluklar doğal seyirlerine bırakılır ise damar zedelenmesi organ hasarı (renal, retinal, kardiyak v.b.),organ hasarı ise morbidite ve mortalite ile sonuçlanmaktadır. Gerçekten de obezler kardiovasküler ve serebrovasküler hadiseler açısından normal popülasyona oranla daha yüksek riske sahiptirler.

Obezlerde insülinin fizyolojik etkisinde bir azalma mevcuttur. İnsülin direnci olarak adlandırılan bu durum obeziteye spesifik değildir. Ancak insülin direncinin pratikte en sık rastlanan sebebi obezitedir. İnsülin direncinin tip 2 diyabet gelişiminde de önemli bir kilometre taşı olduğu bilinmektedir. Bu metabolik bozukluğun diyabetik olmayan hastalarda bile damar zedelenmesi yapabileceğini düşündüren bulgular mevcuttur.

Ana karotis arter sağlıklı bireylerde beyine kesintisiz kan akımı sağlayabilmek için düşük pulsatilite özelliği gösterir. İnvazif olmayan bir yöntem olan karotis Doppler incelemesinde karotis arterin anatomik özelliklerine ek olarak içindeki kan akımının karakteristiğini yansıtan pulsatilite ve rezistivite indeksleri tespit edilebilir. Bu indekslerdeki yüksekliğin, kan akımına karşı artmış direncin göstergesi olduğu kabul edilir.

Obezite ve ilişkide olduğu tip 2 diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi gibi süreçler göz önüne alındığında olası damar hasarının hepsinin ortak noktası olduğu görülmektedir. Biz genç erkek obezlerde insülin direnci durumunu, kan basıncını, sistemik enflamasyonun bir göstergesi olan yüksek duyarlılıklı C reaktif protein (HSCR) seviyesini, kan yağlarının seviyelerini ve bel çevresi ölçümlerini değerlendirdik. Bu hastalarda karotis arter Doppler incelemesi yaparak genç obez erkeklerde karotis arter pulsatilite ve rezistivite indekslerinde görülecek değerikliklerin, vücut kitle indeksi ve yukarıdaki parametreler ile ilişkisini araştırdık.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. Vücut Ağırlığının Düzenlenmesi:

Bir sağlık sorunu olarak obezite binlerce yıl öncesinde tanımlanmıştır. Buna karşılık vücut ağırlığının organizmanın bir takım karmaşık düzenleyici mekanizmaları ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimler vasıtası ile belirlendiği konsepti 20. yüzyılın ortalarında kabul görmeye başlamıştır. Hayvan çalışmalarında ventromedial hipotalamusun tahribinin hiperfaji ve obeziteye yol açtığı, buna karşılık lateral hipotalamustaki tahribatın afaji, adipsi ve dramatik kilo kaybı ile sonuçlandığı görülmüştür. 1994 yılında Leptin geninin tespiti ile obezite etyopatogenezinin anlaşılmasında önemli bir aşama sağlanmıştır. Bu hormonun hem kendisindeki hem de reseptöründe meydana gelen mutasyonların obezite ile sonuçlandığı görülmüştür. Ayrıca adipoz dokunun enerji depolanmasında pasif bir depo olmaktan öte bu hormonun salgısı ile organizmanın enerji dengesinin yönetimine aktif bir aktör olarak katıldığı anlaşılmıştır.

Vücut ağırlığının korunması enerji alımı ve enerji harcaması arasındaki dengenin korunmasına bağlıdır. Gıda alımı sonrasında alınan kalorilerin fizyolojik işlevlerde harcanması sonucu bir kalori açığı meydana gelir. Bu durum organizmayı gıda aramaya iter. Beslenmenin bu fazı homeostatik açlık olarak adlandırılır. Burada beslenme gerçek bir kalori açığının sonucu olup beslenme işlemi enerji depolarının idamesine yöneliktir.

2.1.1. Enerji Sarfiyatı:

Organizmanın enerji tüketimi bazal termogenez, adaptif termogenez ve fiziksel aktivite başlıkları altında olur. Bazal termogenez organizmanın istirahat halinde gerçekleştirdiği fizyolojik faaliyetlerin gerektirdiği enerji harcamalarını temsil eder. Adaptif termogenez, soğuk gibi çevresel faktörler yüzünden bu bazal harcamanın üzerine eklenen harcamaları kapsar. Fiziksel aktivite ise kas-iskelet sisteminin hareket oluştururken harcadığı kalorileri içerir. Yaklaşık olarak bazal termogenez total harcamaların %70 kadarını, adaptif termogenez %10 kadarını, fiziksel aktivite ise % 20 kadarını

oluşturur. Termogenezde harcanan enerji yaş, cinsiyet, hormonlar, nöropeptidler, yağ ve kas kitlesinden etkilenir. Fiziksel aktivitede harcanan enerji ise başlıca aktivitenin boyutu, vücut ağırlığı ve aktivite süresinden etkilenir

2.1.2. Enerji Dengesinin Düzenlenmesi:

Sağlıklı bireylerde santral sinir sistemi (SSS) enerji arzı ve talebi konusunda periferden aldığı sinirsel ve endokrin mesajları değerlendirir. Enerji dengesinin mevcut durumu hakkında karar verdikten sonra yine aynı kanallardan perifer dokulara yolladığı emirler ile enerji dengesini korur. Santral sinir sisteminin enerji dengesine katkıda bulunan çeşitli merkezleri birbirleri ile nöropeptidler ve nörotransmitterler olarak adlandırdığımız moleküller vasıtası ile haberleşirler. Bu konuda bildiklerimiz hala sınırlı olmakla beraber azalmış sempatik aktivitenin obezite ile ilişkili olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Beslenmeyi uyaran peptidlerin enerji sarfiyatını azaltıcı etkisi olduğu, beslenmeyi inhibe edici peptidlerin ise enerji sarfiyatını arttırıcı etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu alanda görev alan maddeler genellikle SSS, sindirim sistemi ya da adipoz dokuda sentez edilirler.

Spesifik Hormon ve Peptidler :

Adipoz Doku Kaynaklı Peptidler:

En önemlileri leptin, adiponektin, rezistin ve TNF- α dır. Leptin adipositler tarafından sentezlenen 167 amino asitlik bir peptid hormondur. Klas I sitokin reseptörü ailesine mensup hücre yüzeyi reseptörü vasıtası ile etkisini gösterir (1). Leptin ya da reseptöründe mutasyonu olan insan ve farelerde hiperfaji olduğu ve obezite geliştiği gösterilmiştir (2,3).

Sindirim Sistemi Kaynaklı Peptidler:

Gherelin: Mideden salgılanır. Büyüme hormonu salgılatan reseptörün ligandı olduğu gösterilmiş bir peptiddir (4). Büyüme hormonu salgısındaki etkisinden bağımsız olarak kemirgenlerde adipoz doku kitlesinde artışa yol açtığı gösterilmiştir (5). Ekzojen ghrelin uygulanması açlık hissine yol açarak

gıda alımında artışa yol açmakla beraber obezlerde kan seviyeleri normalden düşüktür ve kilo kaybı ile artış gösterir. Gherlin salgılandıktan sonra kan beyin bariyerini geçerek arkuat nükleusta bulunan NPY/AGRP reseptörlerini etkilemektedir.

Peptid YY (PYY): Bütün barsak segmentlerinde sentez edilir. Beslenme PYY salgısını arttırmaktadır. Özellikle yağ içeriği yüksek yiyecekler PYY salgısını daha fazla uyarmaktadır. Hem sindirim sisteminde hem de beyinde etki gösterir. Sindirim sisteminde sıvı emilimini artırır ve mide boşalmasını geciktirir. Beyindeki etkileri daha karışıktır. İntravenöz uygulandığında kan beyin bariyerini geçerek nöropeptid Y reseptörü olan Y2 reseptörü üzerinden gıda alımını azaltır ve doyumluk hissini uyarır (6). Ventrikül içine verildiğinde ise muhtemelen başka bir reseptör üzerinden beslenmeyi arttırıcı etkisi mevcuttur (7).

GLP-1 ve Oksintomodulin: Her iki peptid de preproglucagon geninin ürünüdür. Hem GLP-1 hem de oksintomodulin GLP-1 reseptörü üzerinden doyumluk hissinin oluşumunda rol almaktadır (8,9,10). Gıda alımı sonrasında ince barsaktan GLP-1 salgısı olmakta fakat salgılanan peptid dipeptidil peptidaz IV enzimi ile hızla parçalanmaktadır. Dipeptidil peptidaz IV inhibitörleri ve GLP-1 hem diyabet hem de obezite tedavisinde yer almaktadır. Kolesistokinin de beslenmeye cevap olarak salgılanan ve doyumluk hissi oluşturan bir proteindir (11,12,13).

Santral Sinir Sistemi Kaynaklı Peptidler:

Nöropeptid Y: NPY arkuat nükleustan salgılanmakta ve ventrikül içi uygulandığında güçlü bir beslenme isteği oluşturmaktadır (14,15,16). Açlık durumlarında da NPY salgısı artmakta ve bunun enerji dengesinin korunmasına yönelik periferik uyarılara verilen santral bir yanıt olduğu düşünülmektedir (17,18).

Melanokortin Sistemi, α -MSH, *Agouti Related Peptid* ve Melanokortin Reseptörleri: α -MSH iştah azaltıcı bir etkiye sahiptir. Ancak enerji dengesindeki etkisi *Agouti* ismi verilen cilt renginde etkili bir proteinin

mutasyonu tespit edilene kadar anlaşılmamıştır. Mutant Agouti proteinine sahip farelerde bu proteinin α -MSH reseptörlerini bloke ederek α -MSH etkisini engellediği ve hayvanlarda obezite geliştiği gösterilmiştir (19,20). Bu bulgulardan yola çıkılarak beyinde hipotalamusta normal olarak bulunan ve α -MSH reseptörleri MC3R ve MC4R ile etkileşen bir protein olan Agouti related peptid (AgRP) bulunmuştur. AgRP artışı obezite ile sonuçlanmaktadır.

Melanin Concentrating Hormone (MCH): Bu hormon lateral hipotalamusun magnoselüler nöronlarından salgılanan 19 amino asitlik bir peptiddir. MCH farelerde ventrikül içine uygulandığında gıda alımında ani bir artışa yol açmaktadır. Farelerde kronik uygulamada enerji sarfiyatında azalma ile birlikte obezite geliştiği gösterilmiştir (21). MCH ve MCH reseptörünün işlevini yitirmesi ile sonuçlanan mutasyonlar vücut ağırlığında azalma ile sonuçlanır (22,23). MCH reseptörlerinin farmakolojik olarak bloke edilmesi kilo kaybı ile sonuçlanmaktadır. İnsanlarda bu molekülün tedavide kullanılması ile ilgili çalışmalar halen sınırlıdır.

2.1.3 Enerji Sarfiyatının Vücut Ağırlığına Olan Etkisi

Enerji Sarfiyatının Ölçülmesi: Organizmanın harcadığı enerjinin hesaplanması aldığı enerjinin hesaplanmasından daha zordur. Direkt kalorimetre yöntemleri (su tüketimi yöntemi ve kapalı oda ısı konveksiyonu yöntemi) ile yaptığımız enerji sarfiyatı ölçülebilmektedir. Ancak bu yöntemler uygulaması zor ve pahalı yöntemlerdir. Bundan dolayı yaygın klinik kullanıma girmemişlerdir.

Oksidatif Fosforilasyon ve Elektron Transport Zinciri: Ökaryotlarda enerji sarfiyatının kilit basamakları mitokondrilerde gerçekleşmektedir. Karbonhidrat ve lipidlerin metabolizması sonucunda ortaya çıkan indirgeyici eşdeğerler (NADH,FADH₂) taşıdıkları yüksek enerjili elektronları elektron transport zincirine devrederler. Bu işlem ile iç mitokondri membranında bir proton gradienti oluşturulur. Bu gradient sebebi ile iç membrandan mitokondri

matriksine doğru hareket eden protonlar kompleks V tarafından yakalanırlar. Taşıdıkları enerji ADP fosforilasyonu yolu ile ATP sentezinde kullanılır.

Bu işlemin etkinliğini bozacak müdahalelerin (örnek olarak proton gradientinin bozulmasının yada matrikse doğru hareket eden protonların kompleks V yerine başka bir madde tarafından tutulmasının) ATP sentezini bozacağı ve negatif bir enerji dengesi oluşturacağı düşünülmektedir (24) . Kahverengi yağ dokusunda mitokondrilerde enerji taşıyan protonları yakalayan ancak ATP sentezlemeyerek ısı oluşumuna yol açan bu yolla fazla enerjinin sarf edilmesinde görev alan bir dizi protein olduğu düşünülmektedir. *Uncoupling Proteins* (UCP): Mitokondride oksidatif fosforilasyon sonucunda ortaya çıkan enerji normal şartlar altında ATP sentezinde kullanılır. UCP molekülleri ortaya çıkan enerjinin ATP sentezinde kullanılmasını engellerler (25,26). Bu işlem sonucunda hem fazla kaloriler depolanmadan harcanmış, hem de ısı oluşturulmuş olur. UCP-1 kahverengi adipoz dokuda bulunur. UCP-2 ve UCP-3 ise pek çok farklı dokuda da tespit edilmiştir.

Enerji alımında % 1 gibi küçük artışlar bile zaman içinde vücutta yağ birikimi ile sonuçlanacağından vücut ağırlığını korumada bazı kontrol noktalarının görev aldığı düşünülmektedir. Bu modelde hayvanların yiyecek alımları arttırıldığında refleks mekanizmalar ile enerji sarfiyatlarını da arttırarak vücut ağırlıklarını korudukları düşünülmektedir. Eğer enerji fazlalığı düzenleyici mekanizmaların düzeltemeyeceği seviyede ise obezite ortaya çıkar.

Düzenleyici mekanizmalara örnek olarak sempatik sinir sistemi aktivasyonu, parasempatik sinir sistemi inaktivasyonu ve egzersiz dışı aktivite termogenezi (EDAT) sayılabilir. EDAT postür ve diğer günlük faaliyetlerin organizma için daha 'masraflı' hale getirilmesi durumudur. Kişinin otururken farkında olmadan bacaklarını sallaması gibi belirli bir amaca hizmet etmeyen hareketler bu duruma bir örnek oluşturur. Sempatik sistem aktivasyonun artmış enerji sarfiyatı ile birlikteliği uzun zamandan beri bilinmektedir. Benzer şekilde parasempatik aktivasyon enerji sarfiyatını azaltmaktadır. Düşük sempatik aktiviteye sahip obez kemirgenlerde β -

adrenerjik agonistlerin obeziteyi azalttığı gösterilmiştir (27,28). Adrenerjik sistem hücresele seviyede enerji sarfiyatını termogenezi uyararak yükseltir. Tiroid hormonları da bazal enerji metabolizması üzerinde çok önemli bir etkiye sahiptir. Hem tiroid hormonlarının uzun plazma yarı ömrü, hem de hedef organlarda meydana getirdikleri genomik etkilerin uzun süreli olması sebebi ile enerji dengesindeki etkileri orta ve uzun vadelidir.

Tüm bu kontrol mekanizmalarının obeziteyi engellemekte genellikle başarısız oluşları, memelilerin genetik olarak kaloriyi harcamaya değil biriktirmeye eğilimli olmaları ile açıklanmaktadır

2.2. Obezite

Obezite vücut kitle indeksinin $30 \text{ m}^2/\text{kg}$ ve üzerinde olması durumudur. Obezite tanısı koyabilmek için vücut ağırlığında artış olması beklenmekle beraber bu durum aslında tanı için tek başına yeterli değildir. Kişinin standart boy-ağırlık çizelgelerine göre olması gerekenden daha ağır olması her zaman obez olması anlamına gelmemektedir. Bu duruma bir örnek vücut geliştirme ile uğraşan insanlardır. Bu kişiler standartlara göre olmaları gerekenden daha yüksek vücut ağırlıklarına sahiptirler. Ancak vücut ağırlığındaki fazlalık yağdan kaynaklanmadığı için bu kişiler obez olarak kabul edilemezler. Genel olarak sağlıklı kadınların vücutlarındaki yağ toplam vücut ağırlıklarının %18-30 kadardır. Erkeklerde de yağ miktarı toplam ağırlığın % 25 ini geçmemelidir.

Vücut yağının miktarını ölçmek için çeşitli metotlar geliştirilmiştir. Bunlar arasında vücut dansitesi, total vücut suyu ve iyon dilüsyon yöntemi, dual enerji x-ray absorbtivitesi (DXA), kreatinin ekskresyonu, elektrik impedansı sayılabilir. Bu yöntemler genellikle pahalı ve yüksek düzeyde kooperasyon gerektiren işlemler olduğundan klinik pratikte yaygınlaşmamışlardır.

Günümüzde obezite ve ilişkili hastalıklara klinik yaklaşımda yaygın olarak vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılmaktadır. VKİ, boy için göreceli olarak kiloyu tanımlayan, total vücut yağ içeriği ile anlamlı olarak ilişki gösteren bir

ölçü birimidir. Hem obezite derecesinin tayininde hem de vücut ağırlık değişikliklerinin takibinde kullanılmaktadır. VKİ, ağırlığın (kg) boyun karesine (m^2) bölünmesiyle elde edilen bir değerdir (kg/m^2).

Tablo 2.1. Vücut ağırlığının VKİ Kullanılarak Yapılan Sınıflandırması

Vücut Ağırlığının Sınıflandırması	VKİ (kg/m^2)
Kilo Azlığı	< 18.5
Normal	18.5 – 24.9
Kilo Fazlalığı	25 – 29.9
Obezite	30 – 39.9
Morbid Obezite	≥ 40

VKİ (kg/m^2): Vücut Kitle İndeksi

2.2.1.Obezite ile İlişkili Durumlar:

Mortalite: Pek çok çalışmada obezite ile mortalite arasında doğrudan bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Mortalite riski vücut kitle indeksi (VKİ) 25 in üzerine çıktığında artmaya başlamakta, VKİ ≥ 30 olduğunda ise büyüyerek artmaktadır. Obezler VKİ ≤ 25 olan kişiler ile kıyaslandığında yaklaşık olarak iki kat daha yüksek bir mortalite riskine sahiptirler (29).

Kardiyovasküler ve Serebrovasküler Hastalıklar: Obezite özellikle de abdominal obezite bu hastalıklar için risk artışına yol açar. Bu durum obezitenin LDL, trigliserit, küçük dense LDL, fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitör-1, insülin ve kan basıncı seviyelerinde artma ve HDL seviyelerinde azalmaya yol açması ile ilişkilidir.

Hipertansiyon: Vücut ağırlığında 10 kg artışın sistolik kan basıncında 3 mm Hg, diyastolik kan basıncında ise 2,3 mm Hg artışa yol açtığı gösterilmiştir (30). Bu seviyelerdeki kan basıncı artışları ise koroner kalp hastalığı riskini % 12, serebrovasküler hastalık riskini ise %24 arttırmaktadır.

Konjestif Kalp Yetmezliği: Obezite kalp yetmezliği için bağımsız bir risk faktörüdür. Ayrıca diğerk bağımsız risk faktörleri olan diyabet ve hipertansiyon içinde risk oluşturmaktadır (31).

Stroke: Özellikle iskemik stroke sıklığında vücut ağırlığı ile beraber artış olduğu gösterilmiştir (32).

Dislipidemi: VKİ artışı total kolesterol, LDL, küçük dense LDL ve trigliserit seviyelerinde artış, HDL seviyesinde ise düşüş ile beraber seyretmektedir. VKİ nin 20-30 kg/m² arası bir değerkden 10 birim daha yüksek bir seviyeye çıkması ile LDL seviyelerinde 10-20 mg/dl kadar bir artış olmaktadır.

Diyabet: Tip 2 DM ile vücut ağırlığında artış arasındaki bağlantı pek çok çalışmada gösterilmiştir. VKİ 22 kg/m² nin üzerine çıktığında, her 1 birimlik artış için risk yaklaşık olarak % 25 artmaktadır. A.B.D de yeni tanı alan tip 2 DM vakalarının yaklaşık % 25 kadarı 5 kg ve üzerinde bir ağırlık artışını takiben ortaya çıkmaktadır.

Kanser: Yapılan çeşitli çalışmalarda kadınlarda meme, endometrium ve mesane karsinomları ile erkeklerde kolon karsinomunun obezite ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Genital Sistem Bozuklukları: Hirşutizm, obezite, ovülasyon ve menstürasyon bozuklukları ile insülin direncinden oluşan polikistik over sendromu, kadınlardaki infertilitenin önemli sebeplerinden birisidir. Vücut ağırlığındaki hafif düzeydeki artışlar bile kadınlarda fertilitiyi olumsuz etkileyebilmektedir.

Diğerk: VKİ 40 kg/m² üzerine çıktığında kolelityazis riski VKİ 24 kg/m² nin altında olanlara kıyasla 7 kat artmaktadır. Uyku apnesi, osteoartrit ve diğerk pek çok rahatsızlık ile ilgili riskler vücut ağırlığının artışına paralel olarak artmaktadır. İntraabdominal (santral) yağ birikimi cilt altı (periferal) yağ birikimi ile kıyaslandığında obezite ile ilgili tüm risklerde daha yüksek bir artışa yol açmaktadır.

2.2.3. Adipoz Doku

Adipoz doku hakkındaki klasik bilgiler bu dokunun enerji fazlasını triaçilgliserol halinde saklayan bir depo olduğu yönündedir. Ancak son yirmi yıl içerisinde keşfedilen leptin ve diğ er adipokinler bize bu dokunun sadece bir depo olmadığını, gerçek bir endokrin organ olarak organizmanın enerji dengesi ile ilgili bilgileri santral sinir sistemi ve diğ er dokularla paylaşarak enerji dengesinin korunmasında aktif rol aldığını göstermiştir (33).

Organizmanın enerji fazlasının depo formu olarak triaçilgliserolü seçmesinin iki sebebi vardır. İlk olarak karbonhidratlar ve proteinler ile kıyaslandığında birim ağırlık başına lipidler yaklaşık iki kat daha fazla enerji vermektedirler. İkinci olarak karbonhidrat ve proteinlerin aksine lipidler hidrofobik moleküllerdir. Bu sebeple depolanmaları esnasında su tutulmaz ve birim hacimde daha fazla enerji saklanmasına olanak verirler. İnsanlarda bu depo 20-40 milyar arasındaki adipositin sitoplazmalarında saklanır.

Artmış vücut yağ kitlesi olarak tarif edilen obezite plazma serbest yağ asitlerinde artış ile beraberdir. Yapılan çalışmalar insülinin karbonhidrat metabolizması üzerindeki fonksiyonunun yüksek plazma yağ asidi konsantrasyonlarından olumsuz yönde etkilendiğini göstermiştir. (34,35).

Obezitedeki insülin rezistansının iskelet kasındaki serbest yağ asidi oksidasyonundaki primer bozukluktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Burada ana rol glikoza verilmekte, yağ asidi oksidasyon hızının glikoz konsantrasyonu tarafından belirlendiğini düşünülmektedir (36). İskelet kası açlık durumunda yağ asitlerini enerji kaynağı olarak kullanırken beslenme sonrasında insülin varlığında yağ asitleri yerine glikoz kullanımına yönelmektedir. Tip 2 diyabetiklerde iskelet kasında glikoz kullanımında yağ asitlerinin aleyhine artış olduğu gösterilmiştir (37). Bu sonuçlar hipergliseminin iskelet kasında açlık durumunda hücrelerin tercihi olan yağ asidi kullanımını bozduğunu ve kullanılamayan lipidlerin dokularda biriktiğini göstermektedir. Sağlıklı bireylerde yüksek plazma serbest yağ asidi konsantrasyonlarında insülin ve glikoz infüzyonu uygulandığında iskelet

kasında hücre içine glikoz girmesi ve glikoz oksidasyonunda azalma olduğu gösterilmiştir. Ancak bu durumun glikolizin inhibisyonuna bağlı olmadığı düşünülmektedir çünkü hücre içinde glikoz-6-fosfat gibi glikoliz substratlarının birikimi gösterilememiştir (38,39). Sonuç olarak artmış yağ kitlesi ve yağların azalmış β oksidasyonunun insülin direnci ve diyabete yol açtığı düşünülmektedir.

Obezitede adipoz doku kitlesindeki artışın yanı sıra karaciğer ve iskelet kasının da yağ içeriği artmaktadır. Obezite adipositlerin hem sayısında hem de büyüklüğünde artışa yol açar. Adiposit büyüklüğündeki artış (hipertrofi) hücrede lipid alımı ve sentezi ile lipoliz arasındaki dengesizliğin bir göstergesidir. Bunun yanı sıra obezlerde adiposit sayısında artış da (hiperplazi) görülür. Artan trigliserit miktarını depolamak için adipositler daha fazla büyüyemez ve çoğalamaz hale gelince fazla yağ adipoz dokudan 'taşmakta' ve öncelikle yukarıdaki iki dokuda birikmeye başlamaktadır. . Adiposit hipertrofisi açlık insülin seviyesi ile doğru, insülin duyarlılığı ile ters orantı göstermektedir. Adipositler artan yağ miktarı ile beraber 0,8-1 mikrometre çapa kadar büyüyebilmektedirler. Eğer yağ arzı devam ederse bunu depolayabilmek için adipoz dokunun stromal hücrelerinden yeni adipositlerin diferansiasyonu gereklidir.

Adipoz doku prekürsör hücreleri mezenkimal kaynaklı olup uygun uyarılar ile adiposit, kondrosit veya osteoblastlara dönüşme potansiyelini taşırlar (40). İnsülin, *insülin-like growth faktör-1* (IGF-1), büyüme hormonu, kortizol, tiroksin ve retinoik asit adiposit diferansiasyonuna olumlu katkıda bulunmaktadır. PPAR- γ aktivasyonu da adipogenezde önemli etkiye sahiptir. Tiazolidinedionların tip 2 diyabet tedavisinde sağladıkları faydalardan biriside adipogenezi hızlandırarak fazla yağ için depo yeri oluşturmaları ve visseral yağlanmayı azaltmalarıdır (41,42). Buna karşılık TNF- α , IFN- γ , resistin ve TGF- β adipogenezi olumsuz olarak etkiler.

Triasilgliserollerin parçalanması ve gliserol ile yağ asitlerinin adipoz dokudan dolaşıma salınması olan lipoliz, hormon duyarlı lipaz isimli enzimin kontrolü altındadır. Lipolizin hızını belirleyen hormonlar ise katekolaminler

(lipolizi artırır) ve insülin (lipolizi azaltır). Adrenerjik sistem β reseptörleri üzerinden adipoz dokuda c AMP düzeyini artırarak lipolizi uyarır. Öte yandan insülin kendi sinyalizasyon yolağı üstünden fosfodiesteraz 3 aktivasyonu ile hücrel c AMP seviyesini azaltarak lipolizi baskılar.

Adipokinler

Adipoz dokudan salgılandığı tespit edilen ilk hormon daha önce de bahsettiğimiz leptindir. Leptinin keşfi sonrasında bu dokunun lipid depolanması dışındaki fonksiyonlarına yönelik araştırmalar hız kazanmıştır. Adipoz doku dikkatle kontrol edilen mekanizmalar ile proliferasyon, diferansiasyon ve apoptoz işlemlerini yöneterek büyüklüğünü konjonktüre göre değiştirebilmektedir. Dahası artık adipokinler olarak adlandırdığımız bir dizi proteini sentezleyerek bunlar vasıtası ile endokrin-parakrin etkiler oluşturmaktadır.

Leptin: 16 kDa ağırlığında bir proteindir. Hem santral sinir sisteminde hem de periferde etki gösterir. Leptin hipotalamusta NPY/AGRP nöronları ile arkuat nükleustaki pro-opiomelanokortin (POMC) nöronlarını hedef almaktadır. Plazma leptin konsantrasyonları vücut yağ kitlesi ile doğru orantı gösterir. Leptinin asıl biyolojik görevinin kalori kısıtlaması durumlarında minimum yeterli enerji yedeğinin korunması olduğu düşünülmektedir (43). Dolayısı ile düşük leptin seviyeleri santral sinir sisteminde açlık sinyali olarak algılanır. Enerji depolarının boşaldığını bildiren bu sinyal organizmayı besin aramaya yönlendiren mekanizmaları tetikler. Leptinin düşük seviyeleri kuvvetli bir cevap tetikler iken, obezitede olduğu gibi yüksek seviyelerinin oluşturduğu yanıt genel olarak daha zayıftır. Açlık durumunda normal fizyolojik yanıtlar olan tiroid ve gonadal hormon akslarında baskılanma ile plazma kortizol seviyesindeki artışın leptin seviyesindeki düşme ile beraber olduğu gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında açlık esnasında görülen bu değişikliklerin leptin uygulanması ile geriye döndüğü gösterilmiştir (43). Bu durum bize leptinin enerji kısıtlaması durumlarında organizmanın verdiği nöro-endokrin cevabın yöneticilerinden birisi olduğunu düşündürmektedir. Leptin iskelet kasında ve karaciğerdeki etkilerini *5'-AMP-activated protein*

kinase enzimini aktive ederek gösterir (44,45). Bu aktivasyon anabolik süreçleri inhibe ederek katabolik (yağ asitlerinin β oksidasyonu, glikoliz v.b) süreçleri aktive eder.

Adiponektin: 30 kDa ağırlığında bir proteindir (46). Dolaşımdaki adiponektin konsantrasyonu vücut yağ kitlesi ile ters orantılıdır. Adiponektin insüline olan duyarlılığı artırır. Hayvan deneylerinde iskelet kasında hücreye glikoz girişini ve yağ oksidasyonunu arttırmakta, karaciğerde glikoz sentezini ise azaltmaktadır. AdipoR1 ve AdipoR2 olarak adlandırılan 2 adet reseptörü mevcuttur. Diyabetik olmayan bireyler incelendiğinde ailesinde diyabet öyküsü olanlarda olmayanlara göre karaciğerde daha düşük seviyelerde adiponektin reseptörü olduğu tespit edilmiştir (47). Yine farelerde yapılan çalışmalarda yüksek lipid içeren diyetler ile beslenen farelerde adiponektin uygulamasının yağ asidi oksidasyonunda artışa yol açtığı ve yağ depolanmasını azalttığı gösterilmiştir (48). Leptin gibi adiponektin de *5'-AMP-activated protein kinase* enzimini aktive etmektedir. Yapılan insan çalışmalarında düşük kan adiponektin seviyelerinin obezite ve tip 2 diyabet ile berberliği olduğu, yüksek adiponektin seviyelerinin ise insüline artmış duyarlılığa yol açtığı gösterilmiştir.

Rezistin: Rezistin insülin duyarlılığını azaltan bir proteindir. Farelerde kan rezistin seviyelerinin yüksek lipid içerikli beslenme ile arttığı, PPAR- γ agonistlerinin uygulanması ile de azaldığı gösterilmiştir (49,50). Rezistin adiposit diferansiasyonunu azaltmaktadır. Bu yolla trigliserit fazlalığı adipoz doku yerine iskelet kası ve karaciğerde depolanmakta ve bu dokularda insülin rezistansı ortaya çıkmaktadır (51).

Tümör Nekrozis Faktör- α : Lenfositler, makrofajlar, endotelyal hücreler, adipositler ve nötrofiller tarafından sentezlenen bir sitokindir. Bazı adipositlerce dolaşıma verilse de yağ dokusunda temel olarak otokrin/parakrin mahiyette bir etki gösterir. TNF- α da rezistin gibi adiposit diferansiasyonunu inhibe etmektedir (52). Hem obezitede hem de insülin rezistansı durumlarında adipoz dokuda arttığı gösterilmiştir (53). Adipoz dokuda insülinin post reseptör etkilerini bloke ederek adiposite lipid girişini

azaltırken lipolizi artırır (54,55). İnsülinin post reseptör etkilerini IRS-1 molekülündeki serin rezidülerini fosforilleyerek yaptığı düşünülmektedir (56). Sonuç olarak yüksek TNF- α kan seviyeleri daha yüksek vücut kitle indeksi, daha yüksek plazma insülin seviyesi ve bozulmuş glikoz toleransı ile beraberdir (57).

2.3. İnsülin

2.3.1. İnsülin Sentez ve Salgısı

İnsülin pankreasın Langerhans adacıklarının β hücrelerinde endoplazmik retikulum ribozomlarında sentezlenir. Hipogliseminin yıkıcı etkileri olması sebebi ile insülin salgısının ana düzenleyicisi kan glikoz konsantrasyonudur. β hücrelerinin glisemi seviyesini iyi takip edebilmeleri ve salgılarını buna göre ayarlamaları için iyi kanlanmaları ve sitoplazmalarına glikoz ulaşımının engelsiz olması gerekir. Gerçektende adacıklar oldukça iyi bir damar ağına sahiptirler. Damarları yoğun fenestrasyon gösterir. Adacıklar pankreas ağırlığının % 1 kadarını oluşturmakla beraber kan akımının yaklaşık % 10 kadarını alırlar. Glikozun hücre içine alınması hücre yüzeyinde fazla miktarda bulunan GLUT-2 (glikoz transporter 2) molekülleri ile olur. Glikoz β hücresine girdikten sonra glikolitik yola girer ve pürivate dönüşür. Pürivat trikarboksilik asit döngüsüne katılarak ATP sentezinde karbondioksit ve su oluşuna dek yıkılır. Elde edilen adenozin trifosfat, ATP duyarlı potasyum kanallarını kapatır, hücre depolarizasyonu ve hücre içine kalsiyum girişi meydana gelir (58,59). İyonize kalsiyum salgı granüllerindeki insülinin hücre dışına atılmasını sağlar (60,61). Salgı granüllerinin ekzositozu insülin salgısındaki hız kısıtlayıcı basamaktır. Sekresyon sonrası adacıkların sahip olduğu zengin vasküler yapı salgılanan hormonu hızla portal dolaşıma taşır.

Bazal durumda dolaşımdaki insülin seviyeleri 10-20 mic Ü/ml (0.4-0.8 ng/ml) dir. Açlıkta durumunda yaklaşık 2 pmol/kg/dk olan pankreasın insülin salgısı beslenme sonrasında 10 pmol/kg/dk seviyesine çıkmaktadır (62). Salgı miktarını belirleyen önemli bir faktör de insülin duyarlılığıdır. Yaşlanma, vücut ağırlığındaki değişiklikler ve fiziksel egzersiz insülin duyarlılığını

değiştirmektedir (63,64). Artmış insülin salgısının en sık sebebi obeziteye sekonder gelişen insülin direncidir (65). İnsülin direnci sebebi ile insülin salgısı 10 kata kadar artabilmektedir. Buna karşılık β hücre kitlesindeki artış yaklaşık 0,5 kattır (66). Dolayısı ile salgı artışı β hücre sayısında artış ile değil, her bir β -hücresinin yaptığı salgı miktarındaki artış ile sağlanır. Bu durum tip 2 diyabet gelişiminde önemli bir basamaktır. Glikoz sadece sentezlenmiş insülinin salgısını artırmakla kalmaz yeni hormon sentezini de artırır.

Portal vene salınan insülin hepatosit yüzeyindeki reseptörlerine bağlanır. Hormon- reseptör kompleksleri hücre içine alınır. Hücre içinde insülin yıkılırken reseptörler tekrar hücre yüzeyine çıkarlar (67). Normal şartlar altında salgılanan insülinin % 80 kadarı karaciğerden ilk geçişte elimine edilir. Böbrek de insülin yıkımının % 15- 20 den sorumludur. İnsülin yıkımında iki enzim görev alır. Glutasyon insülin transhidrogenaz enzimi disülfid bağlarını kırarak α ile β zincirlerini ayırır. Diğer bir proteaz da peptid bağlarını yıkar.

2.3.2. Reseptör ve Post Reseptör Etkileri

İnsülin reseptör geni 19. kromozom kısa kolunda yerleşir ve LDL reseptör genine komşudur (68). İnsülin reseptörünün IR a ve IR b olmak üzere iki adet izoformu mevcuttur (69). IR b genel olarak insüline duyarlı hedef organlar olan adipoz doku, iskelet kası ve karaciğerde bulunur. Karbonhidrat metabolizmasındaki etkilerini bu reseptör üzerinden gösterdiği kabul edilir. IR a ise SSS, hematopoetik sistem ve fetal dokularda bulunur. Bu reseptör hormonun proliferasyon ve maturasyon ile ilgili etkilerinden sorumludur. İnsülin reseptörü iki alfa ve iki beta subünitten oluşan, disülfid bağları ile bağlanmış bir tetramerdir. Ekstraselüler alfa subünitler insülin bağlanma sahaları olarak görev yaparken beta subünitler tirozin kinaz aktivitesi gösterir. İnsülinin reseptörün alfa subünitine bağlanması ile beta subünit üzerinde yer alan birden fazla tirozin artışı fosforile olmaktadır. Sonraki basamakta insülin reseptör substratı (IRS) denilen bir dizi protein

hücre içi sinyal iletiminde rol alır .(metabolik etkiler). Ras yolağı üzerinden ise mitotik etkilerini gösterir.

β -subünit içerdığı tirozin rezidülerinin fosforilasyonu ile aktif hale gelir. Bir sonraki basamak insülin sinyalini hücre içindeki organellere ve nükleusa taşıyacak olan sekonder habercilerin (insülin reseptör substratları-IRS) fosforilasyonudur. İnsülin etkisi ile içerdığı tirozin rezidüleri fosforile olarak aktif hale gelen ilk protein hepatoma hücrelerinde gösterilmiş ve sonradan IRS-1 olarak adlandırılmıştır (70). Devam eden çalışmalarda IRS 2,3,4 moleküllerinin yanı sıra Shc,Gab 1-2,Doc 1-2, APS, Cbl gibi pek çok proteinin insülin etkisi ile fosforile olduğu gösterilmiştir. Ancak hayvan deneylerinde somatik büyüme ve karbonhidrat metabolizması ile etkilerin ağırlıklı olarak IRS-1 VE IRS-2 aracılığı ile yapıldığı gösterilmiştir.

İnsülinin hücrede oluşturduğu yanıtlardan en önemlilerinden biri glikoz transportudur. Hücresel seviyede glikoz transportu yapan glikoz transporter (GLUT) proteinler tanımlanmıştır. GLUT 4 proteini insüline yanıt olarak iskelet kası, adipoz doku ve kalp kasında glikoz transportunu sağlar. İnsülin etkisi olmadan GLUT 4 hücre içi veziküllerde tutulur. İnsülin uyarısı ile glikoz transportunu yapacağı hücre membranı üzerindeki yerini alır (71). İnsülin ayrıca hali hazırda hücre membranı üzerinde olan GLUT 4 moleküllerinin endositozunu da engeller.

2.4. İnsülin Direnci

İnsülin direnci, insülinin belirli bir konsantrasyonunun normalde gerçekleştireceğinden daha az biyolojik etki gösterdiği metabolik durumdur. Doku seviyesinde insülinin aracılık yaptığı tüm proseslerde aksama olsa da en belirgin bozukluk hormonun karbonhidrat metabolizması ile ilişkili etkilerinde görülür.

İnsülin direncinin klinik prezantasyonu geniş bir spektrumda ortaya çıkar. Bir uçta yüksek dozda ekzojen insülin uygulamalarına rağmen hipergliseminin baskılanamadığı tip 2 diyabet hastaları varken diğer uçta hastaların büyük çoğunluğu asemptomatik olup, insülin tedavisi

gerektirmeyen glikoz tolerans bozukluğuna sahiptirler. Aşıkar diyabeti olmayan vakalarda teşhis bazı klinik ip uğlarının tanınmasına bağlıdır. Bunlar arasında akantozis nigrikans, alopesi, amenore, hirşutizm, obezite ve lipodistrofiler sayılabilir.

2.4.1 İnsülin Rezistansı Oluşum Mekanizmaları:

1. β hücrelerince anormal bir proteinin salgılanması: Bazı hastalarda insülin genindeki yapısal mutasyonlara bağlı olarak salgılanan mutant proteinin esas molekül ile eşdeğer etkiyi sağlayamadığı gösterilmiştir (72). Yine bazı hastalarda proinsülinin insüline dönüşümünde bozukluk tespit edilmiş ve bu durumun insülin etkisinde azalmaya yol ağtığı gösterilmiştir.

2. Dolaşımdaki insülin antagonistleri: Kortizol, büyüme hormonu, katekolaminler ve glukagon doku düzeyinde insülinin etkilerine zıt etkiler oluştururlar. Bu hormonların plazmada anormal yüksek seviyelerde bulunmaları (Cushing sendromu vb) insülin direnci oluşturacaktır. Hormonlar dışında serbest yağ asitleri, anti-insülin antikorlar, anti-insülin reseptör antikorlar ve TNF- α gibi anti insülin etkisi olan sitokinlerin plazmada patolojik seviyelere ulaşmaları da insülin direncine yol açar. Diyabet tedavisinde rekombinan insan insülinin hayvan insülinlerinin yerini alması, antikor gelişimine bağlı insülin direnci vakalarında geğmişe göre bir azalmaya yol ağmıştır.

3. Hücre seviyesinde post-reseptör direnę: Obezite ve tip 2 diyabet hastalarında görülen asıl direnę tipidir. İnsülinin reseptörüne bağlanması sonrasında oluşması gereken fizyolojik yanıtın yeterli seviyede oluşmaması durumudur. Bu çok basamaklı ve birden fazla hücre içi iletişim yolağı içeren sistemde, herhangi bir basamakta meydana gelecek ileti bozukluğu insülin direnci ile sonuğlanacaktır. Bizim esas olarak ilgilendiğimiz insülinin karbondhidrat metabolizması ile ilgili etkileri; birinci basamakta IRS-1 ve IRS-2, bir sonraki basamakta da fosfotidil inositol-3 üzerinden geręekleřir. Bu yolağın aktivasyonu, GLUT 4 molekülünün hücre içindeki veziküllerden ayrılarak hücre membranı üzerindeki yerini almasını sağlar.

İskelet Kasında İnsülin Rezistansı

İnsüline bağımlı dokular içerisinde glikoz tüketimi en yüksek olan doku iskelet kasıdır. İskelet kasının tüm vücutta insülin bağımlı glikoz kullanımının % 80-85 kadarından sorumlu olduğu gösterilmiştir (73).

İnsülin Reseptörü Seviyesinde Direnç: İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için öncelikle reseptörüne bağlanması gerektiğinden hücredeki reseptör sayısında azalmanın insülin direnci ile sonuçlanacağı düşünülebilir. Buna karşılık reseptör sayısı ile insülin etkisi arasındaki ilişki lineer değildir. Maksimal insülin etkisi elde edilebilmesi için hücre yüzeyindeki insülin reseptörlerinin % 10-20 kadarına insülin bağlanması gerekmektedir. Bu etkileşim gerçekleşip maksimal yanıt elde edildikten sonra bunun üzerindeki oranlarda insülin-reseptör komplekslerinin oluşumu insüline biyolojik yanıtı daha da fazla artırmamaktadır. Bu durum bize insülinin biyolojik etkilerinin ile hız kısıtlayıcı basamağının reseptör seviyesinden daha ilerde olduğunu düşündürmektedir. Bununla beraber obezlerde ve tip 2 diyabet hastalarında adipositlerde ile iskelet kası hücrelerinde insülin reseptörü sayılarında bir azalma olduğu gösterilmiştir (74,75). Bunun bu kişilerdeki yüksek kan insülin seviyelerinin yol açtığı bir down regülasyon fenomeni olduğu düşünülmektedir.

Reseptör sayısının yanı sıra reseptör fonksiyonlarında da azalma olduğu bildirilmiştir. Özellikle tip 2 diyabet hastalarında reseptörün kinaz aktivitesinin azalığı gösterilmiştir (76).

Reseptör Sonrası İnsülin Sinyalinde Bozulma: Tip-2 diyabet hastalarında IRS-1 seviyesinde değişiklik olmadığı, buna karşılık IRS-1 molekülünün işlevi için gerekli olan tirozin rezidülerinin fosforillenmesinde bozukluk olduğu gösterilmiştir. Ayrıca IRS-1 inaktivasyonuna yol açan serin rezidülerinin fosforillenmesinde de artış olduğu tespit edilmiştir. Bu serin kinaz aktivitesinin hem IRS-1 in kendisinden sonra gelen basamaktaki moleküller ile ilişkisini bozacağı, hem de molekülün yıkımını artıracığı düşünülmektedir (76). Fosfoidil inositol-3 kinaz (PI-3) insülin

sinyalizasyonunda IRS den sonra gelen basamaktır. Hem obezitede hem de tip 2 diyabette bu basmakta aksama olduğu gösterilmiştir. PI-3 kinaz aktivitesinde azalma glikoz kullanımında azalma ile beraberdir (77).

Glikoz Transport Sistemi: Tip 2 diyabet hastalarında insülin bağımlı dokularda hücrelerin glikoz alımı ileri derecede bozulmuştur. Bu hastalarda adipoz dokuda GLUT 4 molekülünde azalma olduğu gösterilmiştir. İskelet kasında ise GLUT 4 miktarı ve mRNA seviyeleri normal düzeylerde bulunmuştur (78,79). Bilindiği gibi GLUT 4 proteinin fizyolojik görevini yapabilmesi için hücre yüzeyinde yer alması gerekmektedir. Obezlerde ve tip 2 diyabet hastalarında iskelet kasında bazal seviyede hücre yüzeyindeki GLUT 4 seviyeleri eşit iken insülin uygulanması sonrası normal bireylerde görölen hücre yüzeyindeki GLUT 4 artışının ancak % 25 kadarı gösterilebilmiştir. GLUT 4 proteinin hücre içinden hücre yüzeyine çıkması olan translokasyondaki bozukluğun hem obezlerde hem de tip 2 diyabet hastalarında görölen insülin direncinin asıl mekanizması olduğu kabul görmektedir.

Adipoz Dokuda İnsülin Direnci:

Adipoz dokunun insülin bağımlı glikoz alımı iskelet kasına göre oldukça küçüktür. İnsülin direnci adipoz dokuda esas etkisini glikoz metabolizması üzerinde değil lipid metabolizması üzerinde gösterir. Triasilgliserollerin parçalanarak yağ asidi ve gliserol moleküllerinin dolaşıma verilmesi olan lipoliz insülin tarafından baskılanır. İnsülinin lipolizi inhibe edememesi durumunda serbest yağ asitlerindeki artış karaciğerde ve iskelet kasında insüline bağımlı olan glikoz metabolizmasını olumsuz etkiler. Ayrıca yüksek yağ asidi konsantrasyonlarının hücreye glikoz girişini de bozduğu yönünde kanıtlar mevcuttur. Yüksek plazma serbest yağ asidi konsantrasyonlarının iskelet kasında IRS-1 ve PI 3 aktivasyonunda azalmaya yol açtığı gösterilmiştir.

İntraperitoneal yağ dokusundaki artış glikoz metabolizması üzerinde daha da olumsuz bir etkiye sahiptir. Bu bölge katekolamin aracılıklı lipolize

daha duyarlı olduğu gibi insülinin lipolizi baskılayıcı etkisine de daha dirençlidir (80). Anatomik olarak bu bölgede meydana gelen lipoliz sonrasında ortaya çıkan serbest yağ asitleri doğrudan portal vene dökülerek yüksek konsantrasyonda karaciğere ulaşmaktadır. Bu durum hepatosteatoz için uygun bir zemin meydana getirmektedirler. Abdominal obezite periferik obeziteye göre daha yüksek tip 2 diyabet, dislipidemi ve mortalite riski oluşturmaktadır. Adipositlerin boyutu da adipoz dokunun insüline verdiği cevabı etkiler. Büyük adipositler insülinin uyardığı glikoz alımına ve lipolizi baskılama etkisine daha dirençlidirler (81). Küçük boyutlu adipositler ise serbest yağ asitlerini dolaşımdan temizlemekte daha başarılıdır.

Obezitenin tam tersi bir durum olan lipodistrofilerde vücutta yeterli adipoz doku bulunmamaktadır. İlginç olarak bu hastalarda da insülin direnci mevcuttur. Normal bireylerde adipoz dokuda depolanan triağılgliceroller, bu hastalarda karaciğer ve iskelet kasında birikerek aynı obezlerde olduğu bu gibi bu dokuların insüline yanıtını bozarlar. Bu hastalarda görülen insülin direnci bize sağlıklı bireylerde adipoz dokunun serbest yağ asitlerini dolaşımdan uzaklaştırarak insülinin etkisini güçlendirdiğini göstermektedir.

2.4.2. İnsülin Direncinin Ölçülmesi:

İn vivo insülin direncini ölçebilmek maksadı ile pek çok yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin hemen hepsi sabit miktarda insülinin dolaşımdan uzaklaştırdığı glikoz miktarının tespitine dayanır. 'Öglisemik hiperinsülinemik klemp yöntemi' bu yöntemler içerisinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Daha hassas sonuçlar vermelerine karşılık pahalı ve zaman alıcı olmaları sebebi ile bu tetkiklerin klinik pratikte kullanımları sınırlıdır.

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{API} \times \text{AKŞ}}{22,5}$$

API: Açlık plazma insülini (U/ml) AKŞ: Açlık kan şekeri (mmol/Lt) Açlık Kan Şekeri (mMol/Lt)= AKŞ (mg/dl) x 0.0555

HOMA-IR (*Homoestasis Model Assesment-Insuline Resistance*) formülü ile hesaplanan insülin direnci değerleri öglisiemik hiperinsülinemik klemp metodu sonuçları ile oldukça yüksek korelasyon göstermektedir. Yöntem kolay uygulanabilirliği sebebi ile yaygın olarak kullanılmaktadır. Daha önce Fontbonne ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı bireyler için erkeklerde HOMA-IR hesaplaması sonucunun 2.12 ve üzerindeki değerler insülin direnci olarak kabul edilmiştir (82,83).

2.5. Metabolik Sendrom

Kişide obeziteye eşlik eden hipertansiyon, dislipidemi ve hipergliseminin olması durumunda mevcut tabloya metabolik sendrom ismi verilmektedir. Diğer bir deyişle metabolik sendrom kişide kardiovasküler hastalık ve diyabet riskini arttıran anormalliklerin bir arada bulunması durumudur. Santral obezite, hipertrigliseridemi, düşük HDL, hiperglisemi ve hipertansiyon birlikteliğinden oluşur. Obezite doğası gereği metabolik sendromun diğer komponentlerinin oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Tedavide de obezitenin ortadan kaldırılması diğer komponentlerin düzeltilmesinde çok önemli bir kolaylık sağlamaktadır. Metabolik sendromun klinik önemi ise ilişkili olduğu kardiovasküler hastalıklardan korunma noktasında dikkat çekici bir hedef oluşturması ve önemli ölçüde yaygın bir bozukluk olmasında yatmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde 20 yaş üzerinde yaklaşık 50 milyon hastada metabolik sendrom olduğu tahmin edilmektedir (84).

2.6. Doppler Ultrasonografi

Kan damarlar içerisinde tabakalar halinde akmaktadır. Damar duvarına en yakın tabakanın akış hızı daha düşük iken damar merkezindeki tabaka en yüksek akım hızına sahiptir. Bu laminar akım şekli kalbin pompa işlevinde yetersizlik ve damarlarda daralma olması gibi durumlarda bozularak türbülant akıma dönüşür. Kalbin kasılması arteryel sistemde basınç dalgaları oluşmasına neden olur. Buna pulsatilite adı verilir. Bu basınç dalgalarının büyüklüğü atım hacmi, kalp hızı ve arter duvarındaki direnç ile doğru orantılı

olarak artar. Bu basınç dalgasının yayılma hızı ise damar duvarının sertliği arttıkça ve duvar kalınlığının damar çapına olan oranı arttıkça artar. Ateroskleroz ismini verdiğimiz sürecin hem damar duvarında kalınlık artışına yol açacağı hem de duvar sertliğini arttıracacağı göz önüne alınır ise arteriyel basınç dalgasının büyüklüğünü ve yayılma hızını artıracacağı ortaya çıkar.

Doppler etkisi bir kaynaktan çıkan ses dalgasının hareketli bir cisme çarparak yansıdığı durumlarda ses dalgası frekansında ortaya çıkan farklılıktır. Kaynaktan çıkan ses dalgasının çarptığı cisim (kanın şekilli elemanları) kaynağa yaklaşıyor ise ölçülen frekans yollanan frekanstan daha yüksek olarak ölçülür. Eğer cisim kaynaktan uzaklaşıyor ise yollanan dalga'nın frekansı yansıyan dalga'nın frekansından daha büyük olacaktır. Bu frekans farkı Doppler frekansı olarak adlandırılır.

Vasküler sistemin ultrason ile incelemesi esnasında kullanılan B-mode ultrasonografi damar duvarının anatomik yapısı (duvar kalınlığı, lümen çapı gibi) hakkında bilgi verirken Doppler incelemesi sistol ve diyastole göre değişen kan akım hızı ve yönü ile akım paterni (laminar, türbülant v.b) hakkında bilgi verir. Bu ikisinin bir arada kullanılması ile 'duplex ultrasonografi' tekniği olarak adlandırılır. Genel olarak bu incelemede dikkate alınan hemodinamik özellikler damar içindeki kanın akım hızı, akım yönü, hız ve zaman eğrisi kullanılarak oluşturulan spektrum dalgasının şeklidir. Ayrıca sistolik ve diyastolik akım hızları ile hesaplanan iki değer de kan akım paterni hakkında bilgi verir. Bunlar pulsatilite indeksi (PI) ve rezistivite indeksleridir (RI).

$$PI = \frac{\text{Sistolik akım hızı} - \text{Diyastolik akım hızı}}{\text{Ortalama akım hızı}}$$

$$RI = \frac{\text{Sistolik akım hızı} - \text{Diyastolik akım hızı}}{\text{Sistolik akım hızı}}$$

Pulsatilite indeksi 1971 yılında Gosling ve arkadaşları tarafından rezistivite indeksi ise 1974 yılında Pourcelot ve arkadaşları tarafından

periferik vasküler hastalıkları teşhiste kullanılmaları maksadı ile geliştirilmişlerdir (85). Bu indekslerde yükselme ilgili damarlar içerisindeki sistolik ve diyastolik kan akımı hızları arasındaki farkın büyüklüğüne işaret eder. Akım hızları arasındaki fark hem o damar içerisindeki kan akımına karşı oluşan direncin hem de damar duvar sertliğinin bir göstergesi olarak kabul edilir. Hem serebral hem de renal arterler üzerinde yapılan pek çok çalışmada bu indekslerde yükselmenin organ perfüzyonunun bozulması ile ilişkili olduğunu gösteren bulgulara ulaşılmıştır.

Her sistol esnasında kalp kasılması ile sağlanan enerjinin bir kısmı kanın doğrusal olarak damar içerisinde ileri atılmasında kullanılırken bir kısmı da arter duvarının gererek bir miktar kanın damar içerisinde depo edilmesinde kullanılır. Arter duvarının gerilmesi ile burada depolanan potansiyel enerji ise diyastol esnasında dokulara kan akımının sağlanmasına yardımcı olur. Diyastoldeki kan akımı özelliklerine göre arterler kendi aralarında üç ana gruba ayrılırlar. Birinci grup diyastolde de yukarıda anlatılan mekanizma ile suladığı alana kesintisiz kan veren arterlerin oluşturduğu düşük pulsatilite gösteren arterlerdir. Bunlara örnek olarak ana karotis, renal, vertebral, çölyak arterler verilebilir. İkinci grupta diyastolde ileri doğru kan akımının daha az olduğu eksternal karotis ve süperior mezenterik arter gibi orta pulsatiliteye sahip arterler vardır. Üçüncü grupta ise diyastolde bir miktar kanın arter içinde geriye doğru kaçtığı yüksek pulsatilite gösteren arterler vardır. Ekstremitelerdeki arterler bu gruba örnektir.

Düşük pulsatilite gösteren arterlerin Doppler ultrason incelemesinde diyaqramda geniş sistolik zirveler ve diyastol süresince ileri doğru akım gözlenir. Orta şiddetli pulsatilite durumunda, arterler uzun ve dar sistolik akıma ve görece küçük diyastolik akıma sahiptir. Yüksek pulsatilite ise dar sistolik zirveler, diyastol başında bir miktar geri akım ve ileri yönde diyastolik akım olarak trifaziktir.

Stenotik Arterlerde Akım Özellikleri:

Herhangi sebeple bir arterde meydana gelen daralma stenotik lezyonun distalinde akım ve basınçta azalmaya yol açar. Arter stenozlarında kan akımında görülen ortak değişiklikler arasında stenotik bölgede akım hızında artma, post stenotik bölgede laminar akım paterninin bozularak türbülant akımların gözlenmesi ve stenozun proksimalinde görülen pulsatilite artışı sayılabilir. Normalde düşük pulsatilite gösteren ana karotis arter gibi arterlerde yüksek pulsatilite tespit edilmesi bu sistemde kan akımına direnç gösterecek stenotik bir oluşumun olduğunu düşündürür.

Tablo 2.2. Karotis arterde Doppler ultrason incelemesi için endikasyonlar

-
- Karotis arter sulama alanına uyan trans-iskemik atak veya inme semptomları olması.
 - Karotis üfürümü alınması.
 - Preoperatif karotis stenozu taranması.
 - Diğer görüntüleme yöntemleri ile stenoz şüphesi oluşması.
 - Yüksek kardiovasküler riske sahip hastaların değerlendirilmesi.
-

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Tez çalışması Ekim 2009-Mayıs 2010 tarihleri arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvurmuş hastalar ile yapılmıştır. 18-35 yaş aralığında bulunan ve vücut kitle indeksleri 30 kg/m^2 ve üzerinde olan, çalışmadan dışlanma kriterlerini taşımayan 35 erkek obez gönüllü çalışmanın hasta grubuna dahil edilmiştir. Çalışmadan dışlanma kriterlerini taşımayan, aynı yaş grubunda olan, vücut kitle indeksi $< 30 \text{ kg/m}^2$ nin altında olan 23 erkek hasta ise kontrol grubuna dahil edilmiştir. Bu hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelenerek dosyalardaki anamnez, fizik muayene ve laboratuvar kayıtları gözden geçirilmiştir.

Çalışma Dışlama Kriterleri :

1. Diyabetik olan hastalar.
2. Akselere hipertansiyonu olanlar, 5 yıldan uzun süredir hipertansif olanlar.
3. Nefropatili hastalar (Serum kreatinin $> 150 \mu\text{mol/L}$).
4. Herhangi bir kronik inflamatuvar-otoimmün hastalığı mevcut hastalar.
5. Tıbbi tedavi gerektiren psikiyatrik hastalığı bulunanlar.
6. Kognitif fonksiyonları bozuk olan hastalar.
7. Tanı almış kardiovasküler/serebrovasküler hastalığı olanlar.
8. Sigara içen hastalar.

GATA Ankara Tıbbi Etik Kurulunca 05 Mayıs 2010 tarih ve 151 sayılı toplantıda çalışma için onay verilmiştir..

Hastaların yaş, sigara içme durumları, soy geçmişleri, kronik hastalık hikayeleri, hipertansiyon ve damar hastalığı olup olmadığı incelenmiştir. Hastaların yapılan poliklinik muayenelerinde; kan basıncı ölçümleri, nabız sayıları ve antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı, boy, bel çevresi) yapılmış, vücut kitle indeksleri hesaplanmıştır.

Laboratuvar: Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların laboratuvar kayıtları incelenmiştir. Bu maksatla hastalardan poliklinik muayeneleri esnasında istenmiş olan tetkikler arasından açlık kan şekeri, açlık plazma insülin

seviyeleri, HSCRP (yüksek duyarlılıklı C reaktif protein) düzeyleri, lipid profili (LDL kolesterol, HDL kolesterol, VLDL kolesterol, total kolesterol ve trigliserit seviyeleri) sonuçları toplanmıştır.

Açlık kan şekerinin de içinde bulunduğu biyokimyasal tetkikler GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında Beckman Couter firmasının Synchron LX 20 cihazı ile çalışılmıştır. Açlık plazma insülin seviyeleri Roche COBAS 6000 cihazı ile Roche marka kitler ile çalışılmıştır. Bu yöntem ile açlık insülininin normal seviyeleri 2.6-14.9 IU/ml olarak kabul edilmiştir. Hastaların insülin direnci durumları HOMA-IR yöntemi ile hesaplanmıştır.

3.2. Araştırmanın Olanakları

Çalışmaya alınan hastalar GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğinde obezite sebebi ile takip edilen hastalardır. Çalışma için kullanılan biyokimya parametreleri GATA HEH Biyokimya Servisinin imkanları kullanılarak yapılmıştır. Karotis arter Doppler ultrasonografi incelemeleri İç Hastalıkları Kısmında Toshiba 5 MHz konveks prob yardımı ile sağ ve sol ana karotid arterlerde pulsatilite ve rezistivite indekslerinin tespiti yolu ile yapılmıştır.

3.3. İstatistik

Verilerin analizi, SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) 13.0 istatistik paket programıyla yapılmıştır. Değişkenlerin tanımlanmalarında sayı, ortalama, standart sapma ve/veya yüzde değerleri kullanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda; sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğini araştırmak için “*Kolmogorov Smirnov*” testi kullanılmıştır. Non parametrik dağılım gösteren sürekli değişkenler için “*Mann Whitney U*” testi kullanılmıştır. Değişkenler arası ilişkinin değerlendirilmesinde “*Spearman Korelasyon*” testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ düzeyi anlamlı kabul edilmiştir.

IV. BULGULAR

Çalışma toplam 58 kişi üzerinde yapılmıştır. Çalışmaya katılanların tümü erkektir. Hasta grubunda ortalama yaş $23,22 \pm 3,85$ olup kontrol grubunda ortalama yaş $22,68 \pm 3,92$ olarak tespit edilmiştir. Her iki grubun yaş ortalamaları arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($P>0,05$). Çalışma sadece erkek hastalar üzerinde yapıldığından her iki grup arasında cinsiyet bakımından fark yoktur.

Tablo 4.1. Grupların biyokimyasal ve antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P*
Yaş	$23,22 \pm 3,85$	$22,68 \pm 3,92$	0,4277
AKŞ	$88,68 \pm 14,68$	$80,27 \pm 11,44$	0,0173
VKI	$37,68 \pm 3,31$	$23,56 \pm 2,38$	0,0001
İnsulin	$27,22 \pm 20,41$	$8,86 \pm 9,94$	0,0001
C-peptid	$3,91 \pm 1,79$	$1,91 \pm 1,37$	0,0001
HDL	$36,62 \pm 7,50$	$38,86 \pm 7,80$	0,4117
Trigliserit	$169,85 \pm 79,78$	$92,77 \pm 54,68$	0,0001
S.AKB.	$128,57 \pm 15,74$	$111,59 \pm 10,95$	0,0001
D.AKB.	$79,57 \pm 8,85$	$70,22 \pm 7,78$	0,0005
Bel çevresi	$118,85 \pm 11,29$	$64,18 \pm 4,22$	0,0001
HSCR	$5,029 \pm 4,81$	$1,53 \pm 1,41$	0,0005

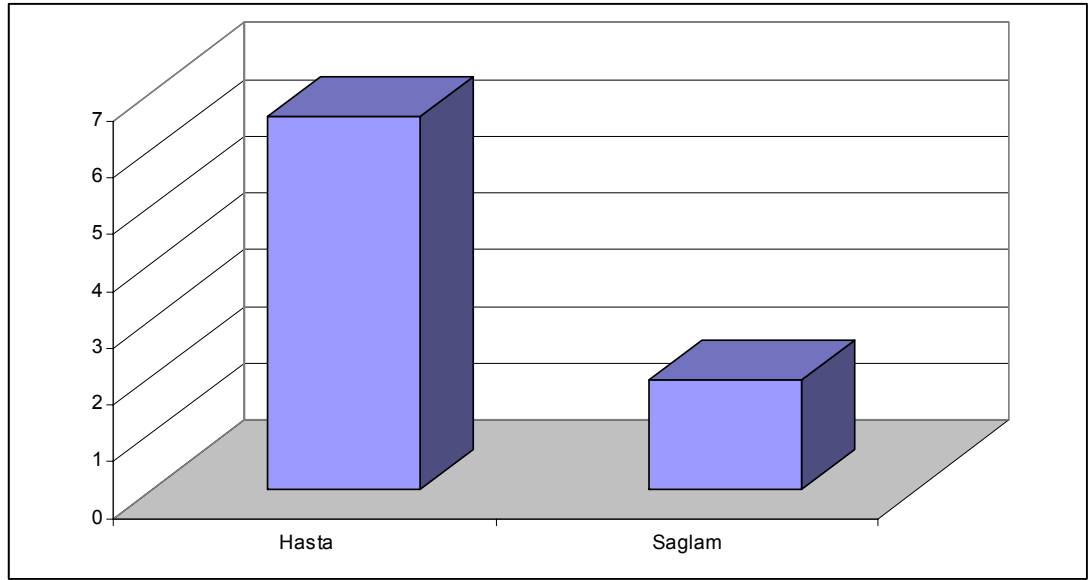
*Mann Whitney U Test kullanıldı

Hasta ve kontrol grupları insülin direnci açısından karşılaştırıldığında HOMA-IR değerleri yönünden her iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmıştır. İnsülin direnci hasta grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir ($P<0,05$).

Tablo 4.2. Grupların insülin direnci ve Doppler ölçümleri yönünden karşılaştırılması

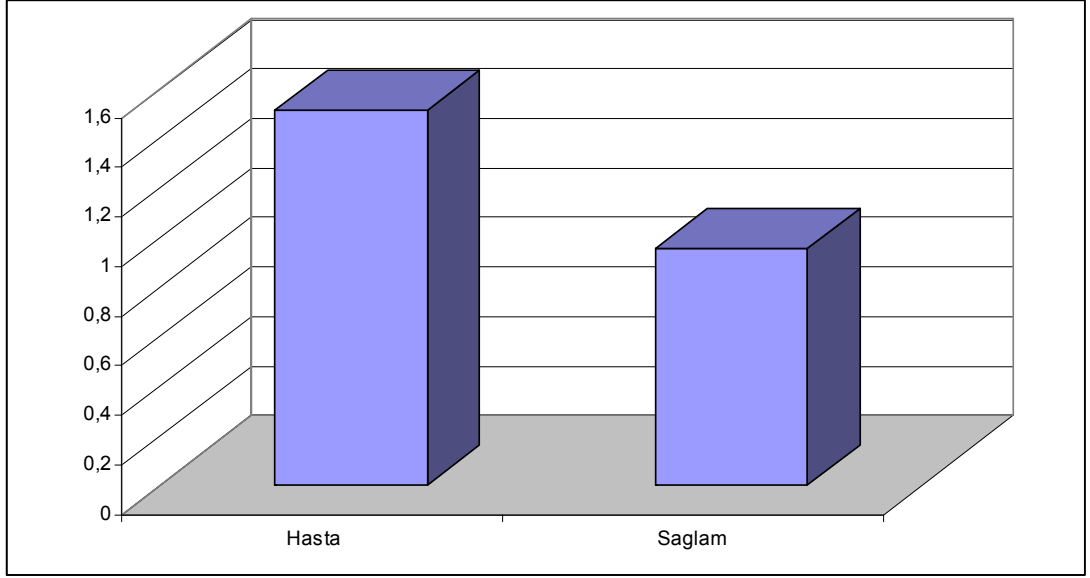
	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P*
r.pi	1,51 ± 0,30	0,95 ± 0,14	<0,0001
r.ri	0,70 ± 0,10	0,57 ± 0,08	<0,0001
homa.ir	6,57 ± 6,34	1,91 ± 2,64	<0,0001

*Mann Whitney U Test

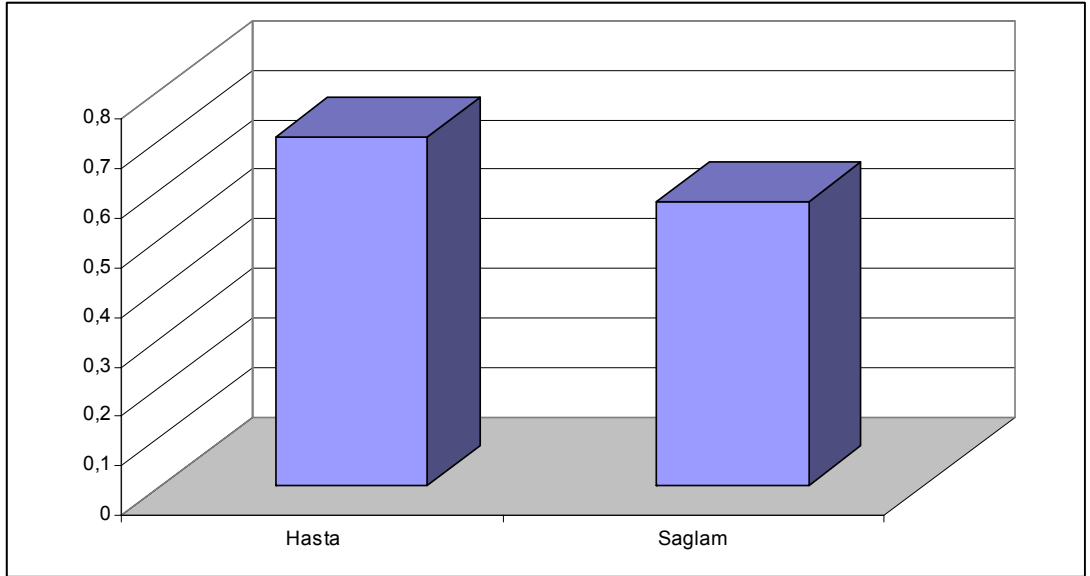


Şekil 4-1, Gruplarının HOMA-İR ile hesaplanan insülin direnci yönünden karşılaştırılması:

Hasta ve kontrol grupları ana karotis arter pulsatilite ve rezistivite indeksleri açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Ana karotis arter pulsatilite ve rezistivite indeksleri hasta grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek olarak tespit edilmiştir (P<0,05).



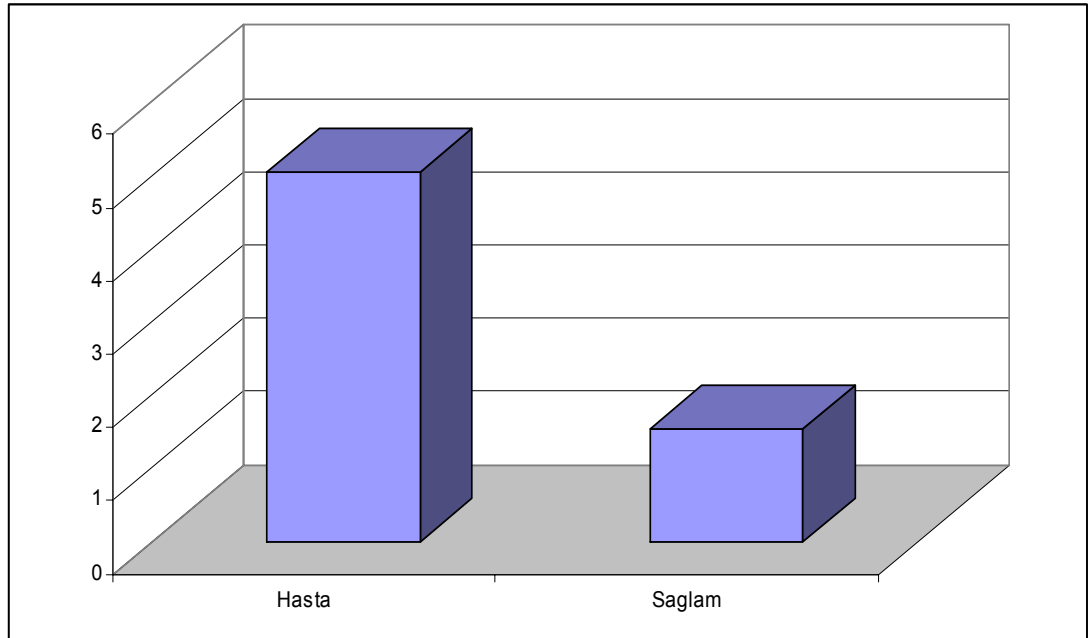
Şekil 4.2. Hasta ve kontrol gruplarının pulsatilite indeksleri açısından karşılaştırılması:



Şekil 4.3 Hasta ve kontrol gruplarının rezistivite indeksleri açısından karşılaştırılması:

Hasta grubunda insülin, c-peptid, açlık kan şekeri, LDL ve trigliserit seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmişlerdir.($P<0,05$). Hasta grubu ile kontrol grubu arasında HDL seviyesi yönünden istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($P>0,05$).

Hasta grubunda sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. ($P<0,05$). Hasta grubunda 10 hastanın kan basıncı değerleri JNC 7 kriterlerine göre evre I hipertansiyon olarak kabul edilecek seviyede tespit edilmiştir (sistolik ≥ 140 mm Hg, diyastolik ≥ 90 mm Hg). Hasta grubunda JNC 7 kriterlerine göre evre II hipertansif (sistolik ≥ 160 mm Hg, diyastolik ≥ 100 mm Hg) hasta yoktur. Kontrol grubunda tüm hastaların kan basınçları sistolik 140 mm Hg, diyastolik 90 mm Hg seviyesinin altında olarak tespit edilmiştir.



Şekil 4.4. Hasta ve kontrol gruplarının HSCRP seviyeleri yönünden karşılaştırılması

Hasta grubunda pulsatilite ve rezistivite indeksleri ile HDL, trigliserit, HSCRP, kan basıncı, HOMA-İR ve bel çevresi değerlerinin ilişkisini tespit etmek için yapılan korelasyon analizinde bu değerler arasında korelasyon tespit edilmemiştir.

V. TARTIŞMA

Obezite gelişmiş ülkelerde sigara ile beraber önlenabilir ölümlerin en önemli sebebinin oluşturmaktadır. Günümüzde kardiovasküler ve serebrovasküler olayları önlemede obeziteyi beraberinde ona eşlik eden diğer risk faktörleri olan dislipidemi, hiperglisemi ve hipertansiyon ile beraber değerlendirmenin gerekliliği kabul edilmektedir. Buradan hareketle metabolik sendrom tanımlanmıştır. İnsülin direnci metabolik sendrom oluşumunda ana kilometre taşlarından birisidir. İnsülin etkisi ile baskılanamayan lipoliz sonucunda yüksek miktarda yağ asidi adipoz dokudan salınarak iskelet kası ve karaciğerde depolanarak ve bu dokuların insüline verecekleri fizyolojik yanıtları bozmaktadır. Metabolik sendrom ile ilişkili olan dislipidemi, hipertansiyon ve diyabetin ortak noktaları damar hasarıdır. Bu hastalarda patolojik süreç; metabolik dengesizliğin damar zedelenmesine yol açması, bu durumda doku perfüzyonunda bozulma oluşturması şeklinde gelişir. Sonuç kalp, böbrek ve beyin gibi hedef organların hasarıdır.

B-mode ve Doppler ultrasonografi yöntemleri hem vasküler anatomiye hem de damar içindeki kan akımının karakteristiklerini tespit etmek bakımından kolay, invazif olmayan ve nispeten ucuz bir görüntüleme imkanı vermektedir. Doppler incelemesinde herhangi bir damar segmentinde kan akım hızında artış tespit edildiğinde bu durumun olası açıklamalarından bir tanesi de o damar segmentinde stenoz olmasıdır. Aynı debiyi sağlamak için kan akımı daralmış damar segmentlerinde geniş segmentlere göre daha hızlı olmalıdır. Bu durum fizikte Poiseuille yasası ile kanunlaşmıştır. Karotis arterler ve baziler arter beyinin perfüzyonunu sağlayan arterlerdir. Bu arterlerin ultrasonografik incelemesi serebral kan akımı özelliklerinde meydana gelen subklinik değişiklikleri tespit etmede tomografik yöntemlerden daha başarılıdır. Bu konuda çok iyi sonuçlar veren MR anjiyografi ise pahalı bir yöntemdir ve risk altındaki gruplarda tarama testi olarak kullanılmaya uygun değildir.

Pulsatilité indeksi Gosling ve arkadaşları tarafından 1970'li yıllarda vasküler direncin noninvazif bir göstergesi olarak kullanılması maksadı ile

geliştirilmiştir (85). Bu parametrenin vasküler direnç ile olan ilişkisi; Legarth ve arkadaşlarının sağlıklı insanların brakial arterlerinde yaptıkları çalışmada gösterilmiştir (86). Dahası pulsatile indeksindeki artışın özellikle beyinde küçük damar hastalığının bir belirteci olabileceğini gösteren bazı çalışmalar mevcuttur. Kidwell ve arkadaşları yaptıkları çalışmada magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ile tespit edilmiş laküner infarktların orta serebral arter pulsatile indeksinde artış ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (87). Laküner infarktlar yaygın küçük damar hastalığının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Lippera ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da diyabetik hastalarda orta serebral arter pulsatile indekslerinin retinopatisi olan hastalarda retinopatisi olmayanlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (88). Ancak bu çalışmada Doppler incelemesi üzerinde büyük etkisi olduğu bilinen hipertansiyonun varlığı dikkate alınmamıştır ki bu çalışmaya katılan hastaların büyük kısmı aynı zamanda hipertansiyon hastasıdır. Lee ve arkadaşları tip 2 diyabetli, normotansif, obez olmayan hastalar ile yaptıkları çalışmada, baziler arter, orta serebral arter ve internal karotis arterde kan akım hızında ve pulsatile indeksinde artış olduğunu göstermişlerdir (89). Bu çalışmada da pulsatile indeksinde artış nefropati, retinopati ve nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlu hastalarda gözlenirken komplikasyonsuz diyabetiklerde kontrol grubundaki hastalardan farklı bulunmamıştır. Bu sonuçlar bize pulsatile indeksinin diyabetin ortaya çıkardığı metabolik değişikliklerden ziyade küçük damar hasarının yol açtığı morfolojik değişikliklere duyarlı bir parametre olduğunu düşündürmektedir. Bu hipotezi destekler şekilde araştırmacılar pulsatile indeksini arttıran en önemli parametre olarak diyabet süresini tespit etmişlerdir.

Kernan ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada diyabetik olmayan iskemik stroke hastalarında insülin rezistansında artış olduğunu göstermişlerdir (90). Zunker ve arkadaşları ise çalışmalarında iskemik serebrovasküler hastalıklarda hiperinsülineminin komplikasyon gelişimini arttırdığını göstermişlerdir (91). Bu çalışmalar bize aşikar diyabet olmaksızın

insülin direncinin serebral kan akım karakteristiklerini bozarak serebral iskemiye katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Hiperglisemi olmadan hiperinsülineminin serebrovasküler dolaşımı bozması dikkat çekici bir noktadır.

Biz genç erkek obezleri insülin direncinin erken bir modelini oluşturabileceklerini düşünerek seçtik. Çalışmamızda hasta grubunda HOMA-İR yöntemi ile hesaplanan insülin direnci değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir. Trigliserit, açlık kan şekeri, LDL, ve insülin seviyelerinin de hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Yapılan Doppler ultrasonografi incelemesi sonucunda ana karotis arter pulsatilite ve rezistivite indeksleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Lippera ve Lee'nin çalışmaları diyabetik hastalarda pulsatilite ve rezistivite indekslerinin komplikasyon gelişmiş hastalarda yükseldiğini göstermişti. Bizim hastalarımız diyabetik olmadıkları halde yüksek pulsatilite ve rezistivite indekslerine sahiptirler. Bu sonuç bize Kernan ve Zunkerin çalışmalarının sonucu ile uyumlu olarak diyabet olmadan bile insülin direncinin serebral kan akımını bozucu bir etki gösterebileceğini düşündürmektedir. Bu durum için olası bir başka açıklamada obezitenin karotis kan akımı dinamiklerini bozucu etkisinde insülin direncine ilaveten başka mekanizmalarında rol alıyor olmasıdır.

Çalışmamızdaki hasta grubu ele alındığında insülin direncinin göstergesi olan HOMA-İR değerleri ile pulsatilite ve rezistivite indeksleri arasında bir korelasyon tespit edilememiştir. Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların ortalama yaşı 59 ± 9 olup bizim çalışmamızdaki hastalardan daha yüksektir. Benzer şekilde Lippera, Kernan ve Zunker de bize göre daha yaşlı hasta popülasyonları ile çalışmışlardır. Bizim çalışmamız yukarıdaki çalışmalara göre daha küçük ölçeklidir. Hastalarımızın insülinin fizyolojik etkisindeki azalmaya daha kısa süre ile maruz kalmış olmaları insülin direnci ile pulsatilite ve rezistivite indeksleri arasında korelasyon tespit edemememizin sebebi olabilir.

Petrica ve arkadaşları da tip 2 diyabetli hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada diyabetik hastaları kendi aralarında mikrovasküler komplikasyonu olanlar ve komplikasyonsuz hastalar olmak üzere ayırmışlardır (92). Komplikasyon gelişmiş diyabetiklerde hem pulsatilite hem de rezistivite indekslerini komplikasyonsuz gruba göre daha yüksek olarak tespit etmişlerdir. Bu indeksler ile korelasyon gösteren değişkenler olarak diyabetin süresi, proteinüri varlığı, serum kreatinin, fibrinojen ve C-reaktif protein (CRP) seviyelerini tespit etmişlerdir. Bu çalışmada tespit edilen iki önemli nokta; serebral mikrovasküler hemodinamiyi değiştirmede nefropatinin diğer komplikasyonlardan daha etkili olması ve enflamasyon belirteçleri olan CRP ve fibrinojenin pulsatilite ve rezistivite indeksleri ile pozitif korelasyon göstermeleridir.

Bizde kendi çalışmamızda enflamasyon belirteci olarak yüksek duyarlılıklı C-reaktif proteini (HSCR) seçtik. Obezlerde bu konuda yapılan diğer çalışmalar ile uyumlu olacak şekilde HSCR seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğunu gördük. Buna karşılık insülin direncinde olduğu gibi hasta grubunda HSCR seviyelerinin pulsatilite ve rezistivite indeksleri ile korelasyonunu gösteremedik. Daha önceki çalışmalara benzer şekilde Petrica'nın çalışmasındaki hastalar da bizim çalışmamızdaki hastalardan belirgin olarak daha yaşlıdır (Ortalama yaş: 58.77 ± 8.91). Damar hasarı ile enflamasyonun birlikteliği pek çok çalışmada gösterilmiştir. İndekslerde yükselmeyi damar hasarının bir göstergesi kabul ettiğimizde HSCR seviyeleri ile pulsatilite ve rezistivite indeksleri arasında korelasyon tespit edememizde hastalarımızın yaş ortalamalarının önceki çalışmalardan küçük olması rol oynamış olabilir.

Hem Lippera hem de Lee'nin yaptıkları çalışmaların vurguladığı ortak nokta diyabete bağlı mikrovasküler hasarın pulastilite indeksinde artışa yol açmasıdır. Bilindiği gibi diyabetin mikrovasküler komplikasyonları sıkı glisemik kontrol ile engellenebilen hadiselerdir. Buradan hareket ile diyabetiklerde Doppler ultrason incelemesi ile intrakranial arterlerde tespit edilecek yükselmiş pulsatilite indekslerinin nefropati, retinopati ve nöropati

açısından daha yüksek risk taşıyan hastaların tespitinde yararlanılabilecek bir tarama testi olarak kullanılması mümkün gözükmemektedir. Artmış Doppler indeksleri karotis kan akımının maruz kaldığı yüksek direnci göstermektedir. Diyabetiklere benzer şekilde obezlerde de iskemik stroke riski normal popülasyona göre daha yüksektir (32). Hasta grubunda tespit edilen yüksek pulsatilite ve rezistivite indeksleri bu durumun bir yansıması olabilir.

Park ve arkadaşlarının tip 2 diyabetiklerde yaptıkları çalışmada ise diyabetik hastalar insülin duyarlı ve insülin dirençli olarak iki gruba ayrılarak transkranyal Doppler incelemesi yapılmıştır (93). Hastalarda orta serebral arter pulsatile indeksi ile insülin direnci arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Buna karşılık bu çalışmada mikrovasküler komplikasyonlar olarak kabul edilen diyabetik nefropati, retinopati ve nöropati ile pulsatilite indeks artışı arasında bir ilişki tespit edilememiştir.

Lee, Lippera ve Parkın diyabetikler üzerinde yaptıkları her üç çalışma da incelendiğinde, insülin direnci dışında ortak olarak pulsatilite indeksi ile korelasyon gösteren değişkenlerin yaş, hipertansiyon varlığı ve diyabet süresi olduğu görülmüştür. Bizim bulduğumuz sonuçlarda yukarıdaki üç çalışmanın sonuçları ile uyumlu olacak şekilde insülin direncinin, ana karotis arter kan akımının hemodinamik özelliklerindeki olumsuz değişikliklere eşlik ettiğini göstermektedir.

Cho ve arkadaşları transkranyal doppler incelemesi ile diyabeti olmayan ve vücut kitle indeksi 30 kg/m^2 'nin altında olan hipertansif hastalarda bir çalışma yapmışlardır (94). Bu çalışmada kan basıncı yüksekliği ile pulsatilite indeksinde artış arasında bağlantı olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışma izole hipertansiyonun da pulsatilite indeksini yükselttiğini göstermiştir. Önemli bir nokta ise, pulsatilite indeksi ile yüksek kan basıncı arasındaki ilişki hipertansiyon öyküsü beş yıldan daha kısa süreli olanlarda gösterilememiştir. Buna karşılık beş yıldan daha uzun zamandır hipertansif olanlarda bu ilişki tespit edilmiştir. İndeks artışında hipertansiyonun ağırlığından ziyade süresinin etkili olması bize incelediğimiz parametrenin

damar yatağında kronik hipertansiyonun yol açtığı morfolojik değişikliklere duyarlı olduğunu düşündürmektedir.

Okura ve arkadaşları da diyabetik olmayan hipertansiyon hastalarında renal arter pulsatilite ve rezistivite indeksleri ile karotis arter intima-media kalınlığını araştırmışlardır (95). Araştırmacılar renal arterde hem pulsatilite hem de rezistivite indekslerindeki yükselişin karotis arter intima-media kalınlığında artma ile beraber olduğunu gösterip bu indekslerin herhangi bir arter yatağında yüksek tespit edilmesinin sistemik arteriosklerozun bir göstergesi olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Bizim çalışmamızda da 10 hasta JNC 7 kriterlerine göre evre I hipertansif olarak kabul edilecek kan basıncı değerlerine sahiptir. Hastaların hiçbirisi anti hipertansif tedavi almamaktadır. Hiç birinin bilinen hipertansiyon öyküsü 5 yıldan daha eski değildir. Hasta grubunda yapılan korelasyon analizinde hipertansiyon ile Doppler indeksleri arasında korelasyon tespit edilememesinde hastaların hipertansiyon sürelerinin uzun olmamasının rolü olabileceğini düşünüyoruz.

VI. SONUÇ

Karotis arter ve diğer serebral arterlerin pulsatilite ve rezistivite indeksleri diyabetiklerde ve hipertansif hastalarda değişik çalışmalarda ele alınmıştır. Bu çalışmaların ortak sonucu diyabetin ve hipertansiyonun süresi ile serebral kan akımı parametrelerindeki bozulmanın ilişkili olduğu yönündedir. Biz çalışmamızda genç obez erkeklerde karotis arter pulsatilite ve rezistivite indeksleri ile insülin direnci değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu bulduk. Bu bulgu hastalarda karotis arterdeki kan akımına karşı normalden daha yüksek direnç olduğunu göstermektedir.

Hasta grubumuz İnsülin direncinin erken bir modelini oluşturmak maksadı ile seçilmiştir. Bu genç hastalarda hipertansiyon ve diyabet olmasa bile obezite ve onun tetiklediği insülin direncinin serebral hemodinamide olumsuz değişiklikler yaptığını tespit ettik. Bu durumun obez hastalarda orta ve uzun vadede ortaya çıkaracağı sonuçları tespit etmek ve indekslerin vaskülopati yönünden bir teşhis ve takip parametresi olarak değerlerini belirlemek için daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

VII. KAYNAKLAR

1. Tartaglia, L.A., Demski, M., Weng, X., et al, Identification and expression cloning of a leptin receptor, *OB-R.Cell*, 83, 1263-1271, 1995.
2. Faaroqi, S., Rau, F., Whitehead, J., O'Rahilly, S., Ob gene mutations and and human obesity, *Proc Nutr Soc.*, 57, 471-475, 1998.
3. Clement, K., Vaisse, C., Lahlou, N., et al, A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction, *Nature*, 392, 398-401, 1998.
- 4.Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., et al, Gherelin is a growth hormon releasing acylated peptide from stomach, *Nature*, 402, 656-660, 1999.
- 5.Tschop, M., Smiley, D.L., Heiman, D.L., Gherlin induces adiposity in rodents, *Nature*, 407, 908-913, 2000.
6. Tang-Cristensen, M., Vrang, N., Ortmann, S., et al, Central administration of gherelin and agouti related protein increases food intake and decreases spontaneous locomotor activity in rats, *Endocrinology*, 145, 4645-4652, 2004.
7. Alvarez, BM., Borque, M., Martinez-Sarmiento, J., et al, Peptide YY secretion in morbidly obese patients before and after vertical banded gastroplasty, *Obes Surg.*, 12, 324-327, 2002.
- 8...Flint, A., Raben, A., Astrup, A., Holst J.J., Glucagon like peptide 1 promotes satiety and supresses energy intake in humans, 1998.
- 9.. Gutzwiller, J.J., Goke, B., Drewe, J., et al, Glucagon like peptide 1: A potenet regulator of food intake in humans, *Gut*, 44, 81-86, 1999.
10. Chronwall, B.M., Anatomy and physiology of neuroendocrin arcuat nucleus, *Peptides*, 6, 1-11, 1985.
11. Druce, M.R., Small, C.J., Bloom, S.R., Minireview: Gut peptides regulating satiety, *Endocrinology*, 145(6), 2660-2665, 2004.

- 12.. Drucker, D.J., Glucagon like peptides, *Diabetes*, 47, 159-169, 1998.
13. Verdich, C., Toubro, S., Bueman, B., The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal induced satietey effect of obesity and weight reduction, *Int J Obes Relat Metab Disord.*, 25, 1206-1214, 2001.
14. Stanley, BG., Leibowitz, SF., Neuropeptide Y injected in the paraventricular hypothalamus: A powerful stimulant of feeding behavior, *Proc Natl Acad Sci., USA* 82, 3940-3943, 1985.
15. Allen, L.G., Kalra, P.S., Crowley, W.R., Comparison of the effects of neuropeptide Y and the adrenergic transmitters on the LH release and food intake in male rats, *Life Sci.*, 37, 617-623, 1985.
16. Billington, C.J., Briggs, J.E., Harker, S., Neuropeptide Y in the hypothalamic paraventricular nucleus: A center coordinating energy metabolism, *Am J Physiol.*, 266, 1765-1770, 1994.
17. Wilding, J.P., Gilbey, S.G., Bailey, C.J., Increased neuropeptide Y mRNA and decreased neurotensin mRNA in the hypothalamus of the obese (ob/ob) Mouse, *Endocrinology*, 132, 1939-1944, 1993.
18. Segal-Liberman, G., Trombly, D.J., Juthani, V., NPY ablation in the C57BL/6 mice leads to mild obesity and to an impaired refeeding response to fasting, *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 284, 1704-1707, 2003.
- 19..Yen, T.T., Gill, A.M., Frigeri L.G., Obesity, diabetes and neoplasia in yellow A(vy)/- mice :Ectopic expresion of the agouti gene, *FASEB J*, 8,479-488, 1994.
20. Qu, D.,Ludwig, DS., Gammeltoft, S., A role for melanine concentrating hormone in the central regulation of feeding behavior, *Nature*, 380, 243-247, 1996.
21. Shimada, M., Tritos, M.A., Lowell, B.B., Mice lacking melanine concentrating hormone are hypophagic and lean, *Nature*, 396, 670-674, 1996.

- 22 .Chen, Y., Hu, C., Hsu, C.K., Targeted disruption of the melanine concentrating hormon receptor-1 results in hyperphagia and resistance todiet induced obesity, *Endocrinology*, 143, 2469-2477, 2002.
23. Segal-Liberman, G., Bradley, R.L., Kokkoutu, E., Melanine concentrating hormon is a critical mediator of the leptin deficient phenotype, *Proc Natl Acad Sci USA.*, 100, 1085-1090, 2003.
24. Rosset,S., Alves Guerra, MC., Mozo, J., The biology of mithochondrial uncoupling proteins, *Diabetes* 53, S130-S135, 2004.
25. Ricquier, D., Kader, J.C., Mithochondrial protein alteration in active brown fat: A sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoretic study, *Biochem Biophys Res Commun*, 73, 577-583, 1976.
26. Lowell, B.B., Flier, J.S., Brown adipose tissue, beta 3 adrenergic receptors and obesity, *Annu Rev Med*, 48, 307-316, 1997.
27. Arch, J.R., Ainsworth, A.T., Cawthorne, M.A., Atypical beta-adrenoreceptor on Brown adipocytes as target for an anti obesity drug, *Nature*, 309, 163-165, 1984.
28. Himms-Hagen, J., Cui, J., Danforth, E., Effect of CL316,243 a thermogenic beta 3 agonist on energy balance and brown and white adipose tissues in rats, *Am J Physiol.*, 266, 1371-1382, 1994.
29. . Manson, J.E., Stampfer, M.J., Hennekens, C.H., Body weight and longevity. A reassessment, *JAMA.*, 257, 353-358, 1987.
30. Dyer, A.R., Elliot, P., The INTERSALT study: Realations of body mass index to blood pressure. INTERSALT Co-operative Research Group, *J Hum Hypertens.*, 3, 299-308, 1989.
31. Urbina, E.M., Gidding, S.S., Bao, W., Effect of body size, ponderosity and the blood pressure on the left ventriculer growth in children and young adults in the Bogalusa Herat Study, *Circulation.*, 91,2400-2406, 1995.

32. Rexrode, K.M., Hennekens, C.H., Willet, W.C., A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women, *JAMA.*, 277, 1539-1545, 1997.
33. Rajala, M.W., Scherer, P.E., Minireview: The adipocyte: At the crossroads of energy homeostasis, inflammation and atherosclerosis, *Endocrinology*, 9(144), 3765-3773, 2003.
34. Boden, G., Chen, X., Ruiz, J., Mechanisms of fatty acid induced inhibition of glucose uptake, *J Clin Invest.*, 693, 2438-2446, 1996.
35. Boden, G., Chen, X., Effects of fat on glucose uptake and utilization in patients with non insulin depended diabetes, *J Clin Invest.*, 396, 1261-1268, 1995.
36. Wolfe, R.R., Metabolic interactions between glucose and fatty acids in human, *Am J Clin Nutr.*, 67, 519-526, 1998
37. Kelley, D.E., Mandarino, L.J., Fuel selection in human skeletal muscle in insulin reistance: A reexamination, *Diabetes*, 549, 667-683, 2000.
38. Roden, M., Price, T.B., Perseghin, G., Mechanisms of free fatty acid-induced insulin resistance in humans, *J Clin Invest.*, 12(97), 2859-2865
39. Schulman, G.I., Cellular mechanisms of insulin resistance, *J Clin Invest.*, 2(106), 171-176, 2000.
40. Gimble, J., Guilak, F., Adipose derived adult stem cells: Isolation, chacracterization and differantiation potential, *Cytotherapy*, 5,362-369, 2003.
41. Adams, M., Montague, C.T., Prins, J.B., Activators of peroxisome proliferator-activated receptor gamma have depot specific effects on human preadipocyte differantiation, *J Clin Invest.*, 121, 3149-3153, 1997.
42. Akazawa, S., Sun, F., Ito, M., Efficacy of troglitazone on body fat distrubution in type 2 diabetes, *Diabetes Care*, 823, 1067-1071, 2000.

43. Ahima, R.S., Prabakaran, D., Mantzoros C., Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting, *Nature*, 250-252, 1996.
44. Minokoshi, Y., Kim, Y., Peroni, O., Leptin stimulates fatty acid oxidation by activating AMP activated protein kinase, *Nature*, 415, 339-343, 2002.
45. Minokoshi, Y., Kahn, B.B., Role of AMP activated protein kinase leptin induced fatty acid oxidation in muscle, *Biochem Soc Trans.*, 131, 196-201, 2003.
46. Pajvani, U.B., Du, X., Combs, T.P., Structure-function studies of the adipocyte secreted hormone Acrp30/Adiponectin : Implications for metabolic regulation and bioactivity, *J Biol Chem.*, 278, 9073-9085, 2003.
47. Civitarese, A.E., Jenkinson, C.P., Richardson, D., Adiponectin receptor gene expression and insulin sensitivity in non diabetic Mexican Americans with or without history of type 2 diabetes, *Diabetologica*, 2004.
48. Yamauchi, T. , Kamon, J. , Waki, H. , The fat derived hormon adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity, *Nat Med.*, 87:941-946, 2001
49. Weyer, C., Funahashi, T., Tanaka, S., Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: Close assosiation with insulin resistance and hyperinsulinmia, *J Clin Endocrinol Metab.*, 586,1930-1935, 2001.
50. Steppan, C.M., Bailey, S.T., Bhat, S., The hormone resistin links obesity to diabetes, *Nature*, 409,307-312, 2001.
51. Kim, K.H., Lee, K., Moon, Y.S., A cysteine rich adipose tissue specific, secratory factor inhibits adipocyte differantiation, *J Biol Chem.*, 276, 11252-11256, 2001.
52. Xing, H., Northop, J.P., Groove, J.R., TNF-alpha mediated inhibition and reversal of adipocyte differantiation accompanied by supressed expression of PPAR gamma without effects on Pref-1 expression, *Endocrinology*, 138, 2776-2783, 1997.

53. Tsigos, C., Kyrou, I., Chala, E., Circulating tumor necrosis factor alpha concentrations are higher in abdominal obesity versus peripheral obesity, *Metabolism*, 48, 1332-1335, 1999
54. Ruan, H., Miles, P.D., Ladd, C.M., Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor alpha: Implications for insulin resistance, *Diabetes*, 51, 3176-3188, 2002.
55. Lofgren, P., van Harmalen, V., Reynisdottir, S., Secretion of tumor necrosis factor alpha shows a strong relation to insulin stimulated glucose transport in human adipose tissue, *Diabetes*, 49, 688-692, 2000.
56. Sykiotis, G.P., Papavassiliou, A.G., Serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1: A novel target for the reversal of insulin resistance, *Mol Endocrinol.*, 15, 1864-1869, 2001.
57. Nilsson, J., Jovinge, S., Niemann, E.A., Relation between plasma tumor necrosis factor alpha and insulin sensitivity in elderly men with non insulin depended diabetes mellitus, *Arterioscler Thoromb Vasc Biol.*, 18, 1199-1202, 1998.
58. MacDonald, P.E., Wheeler, M.B., Voltage depended K (+) channels in pancreatic beta cells: Role, regulation and potential as theuopotic targets, *Diabetologia*, 46, 1046-1062, 2003.
59. Henquin, J.C., Ravier, M.A., Nenquin, M., Hierarchy of beta cell signals controlling insulin secretion, *Eur J Clin Invest.*, 33, 742-750, 2003.
60. Tsuboi, T., Rutter, G.A., Insulin secretion by "kiss and run" exocytosis in clonal pancreatic islet beta cells, *Biochem Soc Trans.*, 31, 833-836, 2003.
61. Tsuboi, T., Mc Mahon, H.T., Rutter, G.A., Mechanisms of dense core vesicle recapture following "kiss and run" ("cavcapture") exocytosis in insulin secreting cells, *J Biol Chem.*, 279, 4715-4724, 2004.

62. Polonsky, K.S., Given, B.D., Hirsh, L., Quantitative study of insulin secretion and clearance in normal and obese subjects, *J Clin Invest.*, 81, 435-441, 1988.
63. Watson, C., Godsland, I.F., Proudler, A.J., Effect of body mass index and fat distribution on insulin sensitivity, secretion, and clearance in non obese healthy men, *J Clin Endocrinol Metab.*, 75, 170-175, 1992.
64. Kings, D.S., Dalsky, G.P., Clutter, W.E., Effects of exercise and lack of exercise on insulin sensitivity and responsiveness.
65. Polonsky, K.S., Given, B.D., Van Cauter, E., Twenty four hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects, *J Clin Invest.*, 81, 442-448, 1988.
66. Butler, A.E., Janson, J., Bonner-Weie, S., Beta cell deficit and increased beta cell apoptosis in humans with type 2 diabetes, *Diabetes*, 52, 102-110, 2003.
67. Duckworth, W.C., Insulin degradation: Mechanisms, products and significance, *Endocr Rev.*, 9, 319-345, 1988.
68. Mosthaf, L., Grako, K., Dull, T.J., Functionally distinct insulin receptors generated by tissue –specific alternative splicing, *EMBO J.*, 9, 2409-2413, 1990.
69. Seino, S., Seino, M., Nishi, S., Bell, G.I., Structure of human insulin receptor gene and characterization of its promoter, *Proc Natl Acad Sci USA.*, 86, 114-118, 1989.
70. White, M.F., Maron, R., Kahn, C.R., Insulin rapidly stimulates tyrosine phosphorylation of a Mr 185,000 protein in intact cells, *Nature*, 318, 183-186, 1985.
71. Pessin, J.E., Thurmond, D.C., Elmendorf, J.S., Molecular basis of insulin-stimulated GLUT-4 vesicle traffic. Location !, *J Biol Chem.*, 274, 2593-2596, 1999.

72. Given, B.D., Mako, M.E., Tager, H., Circulating insulin with reduced biological activity in a patient with diabetes, *N Eng J Med.*, 302, 129-135, 1980.
73. Edelman, S.V., Laakko, M., Wallace, P., Kinetics of insulin mediated and non insulin mediated glucose uptake in man, *Diabetes*, 39, 955-964, 1990.
74. Freidenberg, G.R., Reichart, D., Olefsky, J.M., Reversibility of defective adipocyte insulin receptor kinase activity in non insulin dependent diabetes mellitus: Effect of weight loss, *J Clin Invest.*, 82, 1398-1406, 1990.
75. Maegawa, H., Shigeta, Y., Egawa, K., Impaired autophosphorylation of insulin receptors from abdominal skeletal muscles in nonobese subjects with NIDDM, *Diabetes*, 40, 815-819, 1991.
76. Pederson, T.M., Kramer, D.L., Rondinone, C.M., Serine/threonine phosphorylation of IRS-1 triggers its degradation: Possible regulation by tyrosine phosphorylation, *Diabetes*, 50, 24-31, 2001.
77. Bjornholm, M., Kawano, Y., Lehtihet, M., Insulin receptor substrate-1 phosphorylation and phosphatidylinositol 3 kinase activity in skeletal muscle from NIDDM subjects after in vivo insulin stimulation, *Diabetes*, 46, 524-527, 1997.
78. Eriksson, J., Koranyi, L., Bournay, R., Insulin resistance in type 2 diabetic patients and their relatives is not associated with a defect in the expression of insulin responsive glucose transporter (GLUT-4) gene in human skeletal muscle, *Diabetologia*, 35, 143-147, 1992.
79. Garvey, W.T., Maianu, L., Hancock, J.A., Gene expression of GLUT-4 in skeletal muscle from insulin resistant patients with obesity, IGT, GDM and NIDDM, *Diabetes*, 41, 465-475, 1992.
80. Rebuffe Scriver, M., Andersson, B., Olbe, L., Metabolism of adipose tissue in intraabdominal depots of non obese men and women, *Metabolism*, 38, 453-458, 1989.

81. Czech, M.P., Cellular basis of insulin insensitivity in large rat adipocytes, *J Clin Invest.*, 57, 1523-1532, 1976.
82. Matthews, D.R., Hosker, S.P., Rudhenski, A.S., et al, Homeostasis Model Assesment: Insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concantration in man, *Diabetologia*, 28, 412-419, 1985
83. Fontbonne, A., Chaeles, M.A., Thibult, M., Hyperinsulinemia as a predictor of coranary heart disease mortality in a healty population, The Paris Prospective Study, 15 years follow up, *Diabetologia*, 34, 356-361, 1991.
84. Ford, E., Giles, W.H., Dietz, W.H., Prevalance of the metabolic syndrome among U.S. adults: Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, *JAMA.*, 287, 356-359, 2002.
85. Gosling, R.G., King, D.H., Arterial assessment by Doppler shift ultrasound, *Proc R Soc Med.*, 67, 447– 449, 1974.
86. Legarth, J., Nolsoe, C., Doppler blood velocity waveforms and the relation to peripheral resistance in the brachial artery, *J Ultrasound Med.*, 9, 449–453, 1990.
87. Kidwell, C.S., El-Saden, S., Livshits, Z., et al, Transcranial Doppler pulsatility indices as a measure of diffuse small-vessel disease, *Diabetes Research and Clinical Practise*, 79, 237-242, 2008
88. Lippera, S., Gregorio, F., Ceravolo, M.G., Diabetic retinopathy and cerebral hemodynamic impairment in type II diabetes, *Eur J Ophthalmol.*, 7, 156-162, 1997.
89. Lee, K.Y., Soung, Y.H., Baik, J.S., Arterial pulsatility as an index of cerebral microangiopathy in diabetes, *Stroke*, 31, 1111-1115, 2000.
90. Kernan, W.N., Inzucchi, C.M., Viscoli, C.M., et al, Impaired insulin sensitivity among nondiabetic patients with a recent TIA or ischemic stroke, *Neurology*, 60, 1447–1451, 2003
91. Zunker, P., Schick, A., Buschmann, HC., et al, Hyperinsulinism and cerebral microangiopathy, *Stroke* ,27, 219–223 (1996).

92. . Petrica, L., Petrica, M., Munteanu, M., et al, Cerebral microangiopathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus, *Annals Academy of Medicine*, 36, 259-266, 2007
93. Park, J.S., Cho, M.H., Lee, K.Y., et al, Cerebral arterial pulsatility and insulin resistance in type 2 diabetic patients, *Diabetes Research and Practise*, 79, 237-242, 2008
94. Cho, S.J., SohN, Y.H., Kim, G.W., Blood flow velocity changes in the middle cerebral artery as an index of the chronicity of hypertension, *Journal of Neurological Sciences*, 150 , 77–80, 1997.
95. Okura, T., Watanabe, S., Miyoshi, K., et al, Intrarenal and carotid hemodynamics in patients with essential hypertension, *American Journal of Hypertension*, 17, 240-244, 2004.