

**T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**OBEZ ERİŞKİNLERDE ADİPONEKTİN VE PROİNFLAMATUAR
SİTOKİNLER ARASINDAKİ İLİŞKİ: KESİTSEL İLİŞKİLENDİRME
ÇALIŞMASI**

Seçil KARAKOÇ

**Danışman
Prof. Dr. Mustafa CALAPOĞLU**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ISPARTA - 2019**



©2019 [Seçil KARAKOÇ]

TEZ ONAYI

Seçil KARAKOÇ tarafından hazırlanan "**Obez Erişkinlerde Adiponektin ve Proinflamatuvar Sitokinler Arasındaki İlişki: Kesitsel İlişkilendirme Çalışması**" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri üyeleri önünde Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Kimya Anabilim Dalı**'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak başarı ile savunulmuştur.

Danışman

Prof. Dr. Mustafa CALAPOĞLU
Süleyman Demirel Üniversitesi



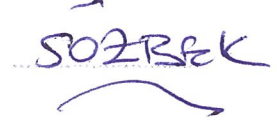
Jüri Üyesi

Prof. Dr. İsmail ÖZMEN
Süleyman Demirel Üniversitesi



Jüri Üyesi

Prof. Dr. Sercan ÖZBEK YAZICI
Süleyman Demirel Üniversitesi



Enstitü Müdürü

Doç. Dr. Şule Sultan UĞUR



TAAHHÜTNAME

Bu tezin akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin referans gösterilerek tezde yer aldığını beyan ederim.

Seçil KARAKOÇ



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ.....	5
2.1. Obezite- İndüksiyonlu enflamasyon.....	5
2.1.1. Obezite – İndüksiyonlu adipoz doku enflamasyonun hücrel bileşenleri.....	13
2.1.2. Obezite İdüksiyonlu enflamasyonda moleküler yollar	17
2.1.2.1. IKK β /NF κ B yolu.....	17
2.1.2.2. Jun N- termal kinozlar(JNKs).....	19
2.1.2.3. İnflamasom yolu.....	21
2.1.2.4. Sitokinler.....	23
2.2. Adipokinler	25
2.2.1. Adipokinler ile inflamator sitokinlerin üretiminin ve salınımının düzenlenmesi.....	29
2.2.2. Adipokinler, enflamasyon ve insülin direnci	30
2.2.3. Adipokinlerin obezite, enflamasyon ve bağışıklık ile ilişkileri	31
2.2.4. Leptin.....	32
2.2.5. TNF- α	33
2.2.6. İnterlökin-6.....	33
2.2.7. Adiponektin.....	35
2.2.8. Resistin.....	36
3. MATERYAL VE YÖNTEM	38
3.1. Deneylerde Kullanılan Cihazlar.....	38
3.2. Çalışma Dizaynı ve örneklem	38
3.3. Kan örneklerinin alınması ve saklanması	39
3.4. Kan örneklerinde İncelenen Parametreler ve Yöntemleri	39
3.4.1. ELİSA yöntemi ile TNF- α seviyelerinin belirlenmesi.....	39
3.4.1.1. Yöntemin prensibi.....	39
3.4.1.2. TNF- α ölçümü	40
3.4.2. ELİSA Yöntemi İle IL-6ve adiponektin seviyelerinin belirlenmesi	40
3.4.2.1. Yöntemin prensibi.....	40
3.4.2.2. IL-6 ve adiponektin tayini	41
3.5. Sonuçların Hesaplaması	41
3.6. İstatistiksel Analiz	43
4. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	44
5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	55
KAYNAKLAR.....	57
ÖZGEÇMİŞ	72

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

OBEZ ERİŞKİNLERDE ADİPONEKTİN VE PROİNFLAMATUAR SİTOKİNLER ARASINDAKİ İLİŞKİ: KESİTSEL İLİŞKİLENDİRME ÇALIŞMASI

Seçil KARAKOÇ

Süleyman Demirel Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Mustafa CALAPOĞLU

Obezite düşük-dereceli inflammatuar bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmanın amacı, yetişkin katılımcılarda beyaz kan hücreleri (BKH) sayımları, adiponektin, İnterlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü (TNF- α) içeren inflammatuar belirteçler ile vücut kitle indeksi (VKİ) arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Bu kesitsel çalışmaya, Isparta ilinde yaşayan 19 yaş ve üzeri 260 kişi (151 erkek ve 109 kadın) dahil edildi. Serum adiponektin, IL-6 ve TNF- α seviyeleri, enzim-bağlı immünosorbent analiz (ELISA) yöntemi ile ölçüldü. WBC sayısı otomatik hematoloji analizörü ile belirlendi. VKİ, ağırlık ve boy ölçüleri kullanılarak hesaplandı. Yetişkinler, DSÖ kriterlerine dayanan VKİ gruplamasına göre normal kilolu, fazla kilolu obez ve morbid obez grubu olarak sınıflandırıldı.

Morbid obez grubu en yüksek WBC, IL-6, TNF- α ve en düşük adiponektin düzeylerine sahip olan gruptu. VKİ artışı ile TNF- α , IL-6 ve BKH düzeylerinde doğrusal bir artış gözlemlendi. Adiponektin, VKİ ile ters korelasyon gösterdi. Çoklu doğrusal regresyon analizi, TNF- α ve IL-6 seviyelerindeki artışın yanı sıra adiponektin düzeylerindeki azalışın VKİ artışı ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu gösterdi.

Bu sonuçlar, obezitenin, inflammatuar bir durum olduğunu kanıtlamaktadır. Adiponektin düzeylerindeki azalma, bu peptidin insanlarda obezitenin gelişiminde merkezi bir rol oynadığı düşündürmektedir. Obezite ile ilgili patolojilerin sonucu olarak endojen adiponektin üretiminin bozulması durumunda, adipoz dokunun adiponektin üretim kapasitesinin yeniden sağlanmasında farmakolojik veya diyetsetel müdahaleler pratik bir tedavi yaklaşımı olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Obezite, adiponektin, enflamasyon, interlökin-6

2019, 72 sayfa

ABSTRACT

M.Sc. Thesis

ASSOCIATION BETWEEN ADIPONECTIN AND PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN ADULT WITH OBESITY: A CROSS-SECTIONAL ASSOCIATION STUDY

Seçil KARAKOÇ

**Süleyman Demirel University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry**

Supervisor: Prof. Dr. Mustafa CALAPOGLU

Obesity considered being a low-grade inflammatory disease. the objective of this study was to examine the association between inflammatory markers including white blood cells (WBC) counts, adiponectin, Interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor(TNF- α) and body mass index (BMI) in adult participants.

In this cross-sectional study, 260 individuals (151 men and 109 women), age ≥ 19 years, living in Isparta province were included the study. the serum levels of adiponectin, IL-6, TNF- α were determined using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. WBC count was determined by the automated hematology analyzer. Weight and height were determined, and BMI was calculated. Adults were classified into normal weight, overweight obese and morbidly obese groups by BMI based on WHO criteria.

Morbidly obese group showed the highest WBC, IL-6, TNF- α and lowest adiponectin levels. A linear augmentation in TNF- α , IL-6 and WBC levels were observed in association with obesity categorizes. Adiponectin exhibited an inverse correlation with BMI. Multiple linear regression analysis showed that increasing TNF- α , IL-6 and decreasing adiponectin levels were independently associated with higher BMI in adults.

the present results support evidence that obesity represents an inflammatory state. Decreased adiponectin levels are thought to play a central role in the development of obesity in humans. As the production of endogenous adiponectin is impaired as an effect of obesity and related pathologies, a practical therapeutic approach may be used pharmacological or dietary interventions to restore the capacity of adipose tissue in secreting adiponectin.

Keywords: Obesity, adiponectin, inflammation, interlokin-6

2019, 72 pages

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösteren desteklerini esirgemeyen değerli danışman hocam *Prof. Dr. Mustafa CALAPOĞLU*'na sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tez ve laboratuvar çalışmalarım süresince materyal ve metod geliştirme, malzeme temini gibi konulardaki yardımları ile birlikte engin tecrübe ve sevgisini esirgemeyen Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı öğretim üyelerinden *Sayın Prof. Dr. Nilüfer Şahin CALAPOĞLU*'na teşekkür ederim.

Tez aşamasında ve laboratuvar çalışmalarım boyunca materyal ve yöntem oluşturmada yardımını esirgemeyen Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyelerinden *Sayın Doç. Dr. Önder ÖZTÜRK*'e teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca maddi manevi destekleriyle beni yalnız bırakmayan aileme, annem *Cansu KARAKOÇ*, babam *Ali KARAKOÇ*, kardeşim *Afşar KARAKOÇ* eşi *Nil KARAKOÇ*'a teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca yardımlarını esirgemeyen değerli arkadaşım *Merve EKER*'e ve yine tez çalışmam boyunca aynı laboratuvarı paylaştığım tez arkadaşlarım *Tuğba ÇETİNTÜRK*, *Defne CEBECİ* ve *Ayşe BÜLBÜL*'e teşekkürü bir borç bilirim.

4423-YL2-15 No'lu Proje ile tezimi maddi olarak destekleyen Süleyman Demirel Üniversitesi *Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Başkanlığı*'na teşekkür ederim.

Seçil KARAKOÇ
ISPARTA, 2019

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Metabolizma ve bağışıklık arasındaki ilişki.....	7
Şekil 2.2. İnflamasyon bağlamında adipositler ve makrofajlar arasındaki önerilen ilişkilerin şeması ve obezitede immün değişiklikler	13
Şekil 2.3. Obezite kaynaklı enflamasyonun gelişiminde AT immün hücrelerin rolleri	16
Şekil 2.4. Adipoz doku depoları	26
Şekil 2.5. Yağsız kişilerde adipoz doku adipokin ekspresyonu ve salgılanması	30
Şekil 2.6. İnsüline dirençli, obez kişilerde adipoz doku adipokin ekspresyonu ve salgılanması.....	31
Şekil 2.7. Beyaz adipoz doku tarafından salgılanan pro-ve anti-inflamatuar adipokinlerin dengesi.....	32
Şekil 3.1. Adiponektin standart konsantrasyona karşı absorbans değerleri	42
Şekil 3.2. IL-6 standart konsantrasyona karşı absorbans değerleri.....	42
Şekil 3.3. TNF- α standart konsantrasyona karşı absorbans değerleri.....	43
Şekil 4.1. Vücut kitle indeksi kategorilerine göre cinsiyet ayrımı yapılmadan tüm olguların lökosit ve serum inflamatuvar adipokin düzeylerinin karşılaştırılması.....	46
Şekil 4.2. Vücut kitle indeksi kategorilerine göre erkek olguların lökosit ve serum inflamatuvar adipokin düzeylerin karşılaştırılması	47
Şekil 4.3. Vücut kitle indeksi kategorilerine göre kadın olguların lökosit ve serum inflamatuvar adipokin düzeylerinin karşılaştırılması.....	48

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 2.1. Obezite kaynaklı AT enflamasyonu ve insülin direncinin gelişimine katılan hücresel oyuncuları	16
Çizelge 2.2. Adipokinlerin kaynakları ve fonksiyonları	28
Çizelge 3.2. Çalışmaya katılan bireylerin obezite sınıflaması	39
Çizelge 4.1. VKİ kategorilerindeki olguların cinsiyete göre demografik ve antropometrik ölçüm değerleri.....	44
Çizelge 4.2. VKİ kategorilerinin biyokimyasal ölçüm verileri ve ANOVA p değerleri.....	45
Çizelge 4.3. VKİ ve BKH, IL-6, TNF ve adiponektin arasındaki korelasyonlar	49
Çizelge 4.4. VKİ ve biyokimyasal ölçümler arasındaki ilişkinin çoklu doğrusal regresyon analizi.....	49

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADSF	Adipositen salgılanan faktör
AMP	Adenosin monofosfat
AMPK	AMP aktive protein kinez
ANOVA	Varyans analizi
BAD	Beyaz Adipoz Doku
BMT	Kemik iliği transplantasyonu
CRP	C-reaktif protein
ELİSA	Enzime bağlı immünosorbent analizi
HRP	Horseradish peroksidat
IL-6	İnterlökin-6
IRS-1	İnsülin reseptör substrat -1
Mab-1	Monoklonal antikor
MAP	Mitojen ile aktive edilmiş protein
NLS	Nükleer lokalizasyon sekansı
PKMH	Periferik kan mononükleer hücreler
ROT	Reaktif oksijen türleri
SD	Standart Sapma
SVC	Stromal vasküler hücre
SYA	Serbest Yağ asitleri
T2D	Tip 2 Diyabet
TNF- α	Tümör nekroz faktörü
VKI	Vücut Kitle İndeksi
WBC	Beyaz Kan Hücreleri
YDM	Yağ dokusu makrofajı

1. GİRİŞ

Obezite, aşırı beslenme ve aşırı vücut ağırlığının yetersiz beslenme ile benzer bir yaygınlığa sahip olduğu günümüzde artık küresel bir sağlık sorunudur (WOF, 2015). Son 50 yıl içinde dünya genelinde, obezite ve obeziteye bağlı hastalıkların insidansında muazzam bir artış görülmektedir. Mevcut WHO istatistikleri, 20 yaşından büyük yetişkinlerin % 35 kadarının şu anda aşırı kilolu ($VKİ > 25 \text{ kg/m}^2$) ve % 11'inin obez ($VKİ > 30 \text{ kg/m}^2$) olduğunu, yani bu durumda neredeyse 2,5 milyar insan obeziteden etkilenmektedir (WOF, 2015). Gelişmiş ülkelerden biri olan Amerika Birleşik Devletleri'nde 2008 yılı verilerine göre yetişkin nüfusun % 30'undan fazlasında obezite görülmektedir (Flegal vd., 2010). Obeziteden etkilenen ülkeler sadece yüksek gelirli ülkeler olmayıp, obezite gelişmekte olan ülkeler için de endişe verici bir artış içermektedir (Hossain vd., 2007). Dünya Sağlık Örgütü, en az bir milyar yetişkinin fazla kilolu ve 300 milyon obezin olduğunu ve bu sayının gelecekte müdahale olmaksızın artmasının beklendiğini bildirmektedir (WHO 2015). Daha da önemlisi, obezite epidemisi çocukları da etkilemektedir, çünkü çocukluk çağı obezitesinin yaygınlığı son 30 yılda üç kat artmış olup bu durum çocuk popülasyonunda da önemli sağlık sorunlarına yol açmaktadır (Ogden vd., 2010). Fazla vücut ağırlığı, dünya çapında ölüm için beşinci sırada risk faktörü olarak tanımlanmıştır (Australian Health Survey, 2012). Bununla birlikte, ölüm riski için en önemli risk faktörlerinden olan yüksek tansiyon, yüksek kan şekeri ve fiziksel hareketsizlik, aşırı vücut ağırlığına neden olabilir ya da tam tersine vücut ağırlığındaki artışın sonucu olabilir; bu durum, şişmanlık ve mortalite ile ilişkili olarak obezite sorununun ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Obezitenin etiyolojisi karmaşıktır. Obezite, yüksek kalorili diyetin tüketimine ve fiziksel aktivitenin azalmasına katkıda bulunan hem biyolojik hem de çevresel faktörleri içermektedir. Aslında, sedanter yaşam tarzlarının baskın olduğu birçok yüksek gelirli ülkede, yetişkinlerin % 60'ından fazlası aşırı kilolu veya obez kısmında yer almaktadırlar (Health, 2012; NHS, 2013). Metabolik sendrom (hipertansiyon, dislipidemi ve insülin direncini kapsayan), tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık, son dönem böbrek hastalığı ve alkolsüz yağlı karaciğer

hastalığı gibi obezite ile ilişkili hastalıkların artan prevalansı bu nedenle şaşırtıcı değildir.

Obezite yaban hayatında nadir olmakla birlikte ren geyiği, foklar ve kutup ayıları gibi hayvanlar doğal olarak obezdirler ve bu hayvanların yüksek yağ yüzdesinesahipolmalarının sağlığını olumsuz yönde etkilediği anlamına gelmemektedir. Fazla yağlanma yüzdelere sahip olan bu hayvanların zorlu çevre şartlarında ayakta kalmaları için gerekli olan bir adaptasyondur (Pond, 1998). Ancak, insanlarda doğal obezitenin açık ve tanımlanabilir bir avantajı olmadığı bilinmektedir. İnsan obezitesinin her zaman hastalık ile sonuçlanmadığını ve bu nedenle tolere edilebilir yağ eşik değeri için bireyler arasında farklılık gösterebilmesinin çevresel ve genetik değişkenler tarafından belirlenebileceğinin de göz ardı edilmemesi gerekir.

Son yıllarda ortaya çıkan obezite artışı, genellikle sağlığı açısından zararlı olan yağ dokusunda büyük bir artışa neden olan artmış enerji alımı ve azalmış enerji tüketiminden kaynaklanmaktadır. İnsan obezitesindeki artış, tip 2 diyabet (T2D), kardiyovasküler hastalık, hepatiksteatoz, nörodejenerasyon, safra hastalığı ve bazı kanserler gibi hastalıklardaki artış ile yakından ilişkilidir (Hotamisligil, 2006). Obezite ilişkili hastalıklar ise yaşam kalitesinde azalma ve erken ölüm ile ilişkili olmaktadır. Günümüz dünya nüfusunun çoğu şehirlerde yaşamaktadır. Dolayısıyla şehirlerde yaşayan bireyler düşük kilolu olmaktan daha çok, fazla kilolu olma eğilimlerinin sonucu olarak sağlık problemleri yaşamaktadırlar (WHO,2015).

Son yıllarda insanların yaşam tarzlarındaki önemli değişimler ile ortaya çıkan obezite ile ilişkili sağlık hizmetleri sistemlerine verilen önemin artması, obezite ve obezite-ilişkili hastalıkların artık küresel halk sağlığı sorunlarının başında gelmesine öncülük etmiştir. Bu nedenle, obezite ile ilişkili olarak normal metabolik durumdan hastalığa geçiş patolojisinin biyolojik temelini anlamak ve metabolik işlev bozuklukların düzeltilmesinde veya tedavi edilmesinde tıbbi tedavileri keşfetmek obezite tedavisi görenler için acil bir ihtiyaç olarak karşımıza çıkmaktadır.

Küresel obezite salgınının sosyal ve ekonomik etkileri geniş kapsamlıdır. Bireysel düzeyde, obez bireyler için sağlık harcamaları, obez olmayan bireylere göre 1,5-1,8 kat daha fazladır (Cawley ve Meyerhoefer, 2012). Direkt ekonomik maliyetlere ek olarak, iş kaybı, verimlilikte azalma ve erken ölüm ile ilgili indirekt maliyetler, artmakta olan obezite sorununun potansiyel olarak ekonomik sonuçlarını daha da ağırlaştırmaktadır.

Son yıllarda, enflamasyonun obezitenin etiyopatogenezindeki rolünü araştırmaya yönelik çalışmalar gittikçe artmaktadır. Bazı önemli enflamatuvar belirteçler ile obezite ve obezite ile ilişkili hastalıklar arasında pozitif veya negatif yönlü ilişkilerin bulunması, inflamatuvar sürecin potansiyel olarak bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. Obezite ve obezite ile ilişkili hastalıkların inflamatuvar sürecinde, pro-inflamatuvar proteinlerin dolaşımdaki seviyelerinin artmasına sadece yetişkinlerde değil, aynı zamanda ergenlerde ve çocuklarda da görülmektedir. Kronik inflamatuvar yanıt, adipoz doku ve bağışıklık sistemi arasında var olan bağlantılardan köken almaktadır. Obezitenin, yetersiz beslenme durumlarında olduğu gibi, bağışıklık fonksiyonunu bozduğu, lökosit sayılarını ve ayrıca hücre aracılı immün yanıtları değiştirdiği bilinmektedir. Tüm bunların yanı sıra, bozulmuş veya değişmiş bağışıklık fonksiyonunun obezitenin patogenezine katkıda bulunduğuna dair kanıtlar da ortaya atılmıştır.

Obezite, kronik düşük dereceli inflamatuvar bir durum, dislipidemi, insülin direnci ve hiperglisemi gelişimine yatkınlık yatkınlık ile karakterize olup(Wexler vd., 2005), kardiyovasküler risk artışının yanı sıra morbidite ve mortalite artışı ile ilişkili olan bir hastalık olarak kabul görmektedir (Yusuf vd., 2005; Hubert vd., 1983). Günümüzde, yağ dokusunun sadece yağ asitleri için depo yeri olarak değil aynı zamanda lipid ve glukoz metabolizmasında da merkezi bir rol oynayan doku olarak tanımlanmaktadır.

Son zamanlardaki dikkat çekici keşiflerden biri, obezitenin adipoz dokuda düşük dereceli bir enflamasyon süreci ile ilişkili olduğu, patofizyolojik mekanizmaların çok az anlaşıldığı ve yağ hücreleri ile bağışıklık sistemi arasında ilişki olduğudur. Son on yılda hatırı sayılır miktarda yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda dikkati çeken bir diğer fizyolojik ve patolojik özellik ise, adipositlerin adipokin

olarak adlandırılan çeşitli faktörleri sentezleme ve salgılama kapasitesine sahip olmalarıdır. Obezite ile ilişkili olarak, bu adipokinlerden bazılarının insülin direnci gelişiminde ve kardiyovasküler komplikasyonlarda önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir (Das, 2004; Das, 2002).

Obezitede adipositlerin ve makrofajların fonksiyonlarındaki değişikliklere bağlı olarak kronik düşük inflamatuvar durum ortaya çıkmaktadır. Anti-inflamatuvar adipokin olan adiponektin ve proinflamatuvar adipokinlerden olan C-reaktif protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α)'nın obezite ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Adipoz doku fonksiyonlarındaki bozulmalar, adiponektin üretiminin azalması ile birlikte proinflamatuvar adipokinlerin hipersekresyonu ile karakterizedir (Hajer vd., 2008).

Doku seviyesinde, obezitenin sadece bir adiposit hastalığı olmadığı, aynı zamanda beyaz adipoz doku (BAD)'da bulunan diğer hücre tiplerini de içerdiği unutulmamalıdır. Bu kavram, insülin direnci ve tip 2 diyabetin temelindeki patofizyolojik mekanizmaları anlamamıza yardımcı olabilmektedir.

Yağ dokusu, metabolik olarak aktif olan ve çeşitli inflamatuvar sitokinleri eksprese eden ve salgılayan önemli bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir. İnflamasyon obeziteye bağlı komplikasyonlarda yer almaktadır. Bu nedenle, bu kesitsel ilişkilendirme çalışmasında, obezitede enflamasyonun rolünü değerlendirdik.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

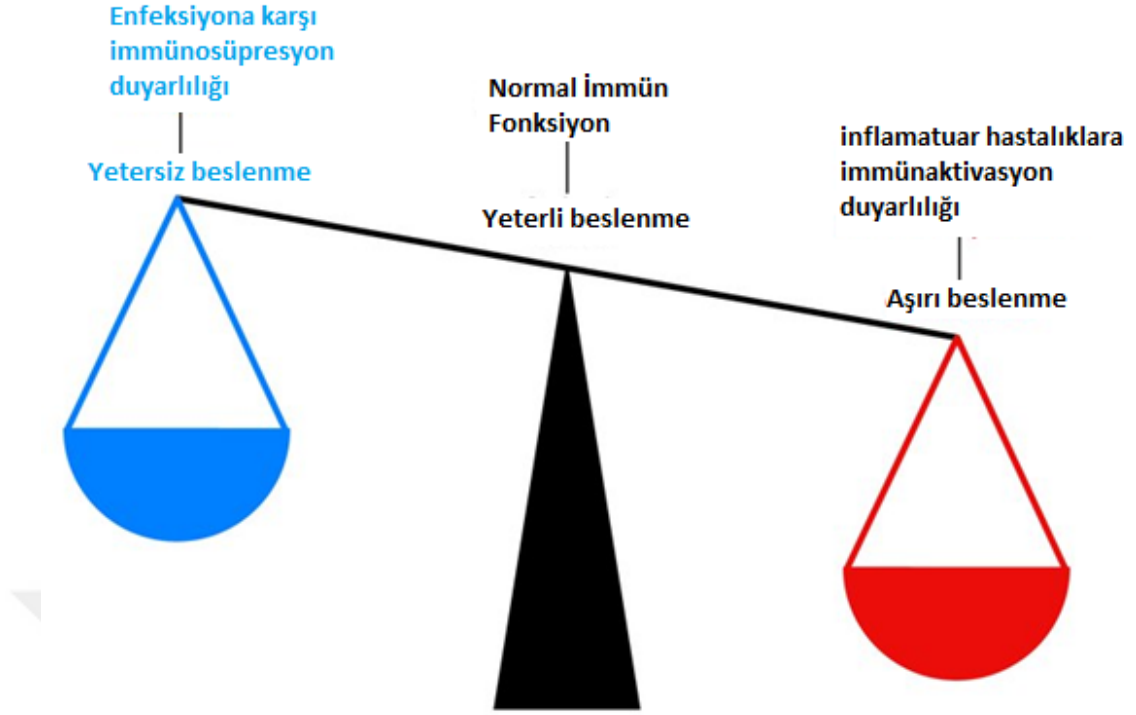
2.1. Obezite-İndüksiyonlu İnflamasyon

Çok hücreli organizmaların hayatta kalması, enfeksiyonla mücadele etme ve hasarı iyileştirme yeteneğine ve besin maddelerinin azlığında veya yüksek enerjiye ihtiyaç duyulduğunda enerji depolayabilme yeteneğine bağlıdır. Bu nedenle, metabolik ve bağışıklık sistemleri, hayvanlar alemindeki en temel gereklilikler arasındadır ve birçok besin maddesi ve patojen-algılama sistemi, *Caenorhabditis elegans* ve *Drosophila*'dan memelilere kadar yüksek derecede korunmuştur. Metabolik ve bağışıklık yollarının birbirlerine yakından bağlantılı olması ve aynı zamanda birlikte gelişmeleri sürpriz bir durum değildir. Birçok hormon, sitokin, sinyalizasyon proteinleri, transkripsiyon faktörleri ve biyoaktif lipidlerin hem metabolik hem de immün işlevlerde rol oynayabilirler. Aynı hücresel mekanizmaların bazılarının kullanılmasına ek olarak, metabolik ve bağışıklık sistemleri de birbirlerini düzenlerler. Normal inflamatuvar yanıt, metabolik desteğe dayanmaktadır ve enerji depolanması, özellikle depolanmış lipidlerin mobilizasyonu, akut faz cevabı sırasında enfeksiyonla mücadelede önemli rol oynamaktadır (Khovidhunkit vd., 2004). Bu nedenle temel enflamasyona tepkisi katabolik bir durumu desteklemektedir ve yüksek oranda korunmuş ve güçlü insülin sinyal yolu gibi anabolik yolları baskılamaktadır.

Normal koşullar altında sağlığın korunması için yararlı olan, metabolizmanın ve bağışıklığın entegrasyonu, yetersiz beslenen veya aç kalan bireylerin kanıtlanan immün baskılayıcı özelliği olduğu gibi metabolik karşı koyma koşulları da zarar görebilir (Khovidhunkit vd., 2004; Chandra, 1996; Blackburn, 2001). Kıtlık, tarih boyunca insan sağlığı için önemli bir tehdit oluşturmuştur ve binlerce yıldır enfeksiyon ile kötü beslenme arasındaki bağlantı iyi bilinmektedir. Günümüzde bu tehdit hala geçerlidir ve dünya çapında yaklaşık 1 milyar birey yetersiz beslenmektedir (Blackburn, 2001). Günümüzde yetersiz beslenmenin yanı sıra geçtiğimiz yüzyıldan itibaren, durum tersine dönmeye başlamıştır ve şimdilerde çok daha fazla insan fazla kilolu ya da obezdir (Cummings ve Schwartz, 2003). Bu aşırı kronik metabolik yükün ortaya çıkmasıyla birlikte, obeziteye bağlı inflamatuvar hastalıklar diyabet, yağlı karaciğer hastalığı, hava

yolu enflamasyonu ve ateroskleroz dahil olmak üzere metabolizma ile bağışıklığın kesiştiği noktada yeni bir dizi problem ve komplikasyon ortaya çıkmaktadır.

Beslenme ve beslenme durumu ile bağışıklık fonksiyonu arasındaki etkileşimler, yıllardır birçok araştırmanın amacı olmuştur ve yetersiz beslenmenin ya da daha genel olarak beslenme bozukluğunun kusurlu bağışıklık fonksiyonuna ve yetersiz immünokompetansa yol açtığı bilinmektedir. Dolayısıyla beslenme bozukluğu durumu vücudu hastalıklara ve enfeksiyonlara karşı daha savunmasız hale getirmektedir. Aşırı beslenme bozukluğu olan obez bireylerin daha yüksek enfeksiyon oranlarına sahip olmalarının yanı sıra bozulmuş yara iyileşmesinin de gözlemlenmesin ardından obezitenin bozulmuş bağışıklık fonksiyonu ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır (Martí vd., 2001). Vücut yağındaki artışa bağlı olarak lökosit, nötrofil, monosit ve lenfosit sayılarındaki artış olmasına rağmen T ve B hücrelerinin mitojen-indüksiyonlu proliferasyonlarında düşüş gözlenmektedir (Martí vd., 2001). Diğer bazı çalışmalarda, aşılama sonrası antikor üretiminin obez hastalarda azaldığını gösterilmiştir (Martí vd., 2001; Sheridan vd., 2012). Çocuklarda dahi, obezitenin hücre-aracılı immün yanıtları bozduğu kanıtlanmıştır (Martí vd., 2001). Tüm bunlar göz önüne alındığında, obezitenin, diğer yetersiz beslenme durumlarında olduğu gibi, bağışıklık fonksiyonunu bozduğu aşıkardır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Metabolizma ve bağışıklık arasındaki ilişki. Hem aşırı beslenme hem de yetersiz beslenme bağışıklık immüniteyi etkilemektedir. Açlık ve yetersiz beslenme bağışıklık fonksiyonunu baskılayabilmesinin yanı sıra enfeksiyonlara karşı duyarlılığı da artırabilmektedir. Obezite, anormal immün aktivite durumu ile ilişkilidir ve ateroskleroz, diyabet, hava yolu enflamasyonu ve yağlı karaciğer hastalığı gibi inflamatuvar hastalık riskini arttırmaktadır. Dolayısıyla optimal beslenme ve metabolik homeostaz, uygun bağışıklık fonksiyonunun ve sağlıklı olmanın önemli bir parçasıdır (Wellen ve Hotamisligil, 2005).

Obezitenin ortaya çıkışında değişmiş veya bozulmuş bağışıklık sisteminin rol oynadığını söylemek oldukça spekülatif ya da yeterince kurgulanmamış gibi görülebilir. Savunma sisteminin bozulması en azından, özellikle enflamasyona ve insülin direncine yol açması dolayısıyla obezite ile ilişkili değişikliklerin gelişmesine önemli katkı sağladığını söylemek artık abartılı bir kurgu değildir.

Obezite ile immün sistem arasındaki bağlantıyı yağ dokusunun oluşturduğu düşünülmektedir. Adipoz doku ve bağışıklık sistemi arasında birkaç bağlantı vardır. Bu bağlantılar; makrofajlar ve lenfositler normal olarak dokunun adipoz olmayan kısmında bulunması (Caspar vd., 2005), beyaz yağ hücrelerinin embriyonik orijinin immün hücrelerle ortak olması ve adipoz dokuya yerleşik lenfosit karakterizasyonunun yapılması bu dokunun atasal olarak bağışıklık organı olabileceğidir (Caspar vd., 2011). Daha yakın zamanda yapılan

çalışmada, yağ dokusu üzerinde olgunlaşmamış hematopoetik hücrelerin bulunmasının immün hücre prekürsörlerinin oluşumu ve olgunlaşması için bu dokunun bir alan oluşturduğu ifade edilmektedir (Poglio vd., 2010).

2000'li yılların başında, farelerde yapılan histolojik çalışmalar, yağ dokusunda makrofaj infiltrasyonunun yağsız hayvanlara göre daha fazla olduğunu göstermektedir (Weisberg vd., 2003). Makrofajlar, romatoid artrit gibi diğer bilinen inflamatuvar durumlarda gözlemlenenlere benzer, taç şeklinde agregatlar halinde ortaya çıkmış ve artan obezite dereceleri ile daha da büyümüştür. Bu bulgu, makrofaj agregatlarının obeziteye bağlı inflamatuvar durumu kısmen açıklayabileceği düşüncesine yol açmıştır (Weisberg vd., 2003). Bu hipotezi desteklemek için, adipoz dokuya yerleşik makrofajlar için iki farklı fenotip daha tanımlanmıştır: birincisi, pro-inflamatuvar (M1 veya klasik olarak aktive olan) diğeri de anti-inflamatuvar olarak görev yapandır (M2 veya alternatif olarak aktive olan). İlginç olarak, obezite M2'den M1 fenotipine geçiş ile ilişkilendirilmiştir (Lumeng vd., 2007). Ayrıca M2 fenotipinin yokluğu obezite, enflamasyon ve insülin direncine daha fazla yatkınlık ile ilişkili bulunmuştur (Odegaard vd., 2007).

Obez adipoz dokusunda artmış makrofaj infiltrasyonu kısmen sitokinlerin ve kemokinlerin artmış üretimini açıklamaktadır. Bu moleküller başlıca bağışıklık hücreleri tarafından üretilirler, örn. monositler, makrofajlar ve T-lenfositler ve aynı zamanda mast hücreleri, fibroblastlar, endotelyal hücreler, nöronlar veya adipositler gibi başka hücreler de üretilmektedirler. Yağ hücreleri, TNF- α , IL-6, monosit kemotaktik protein 1, transforme edici büyüme faktörü β veya akut faz proteinleri salgırlar (Trayhurn vd., 2004). Sonuç olarak, adiposit fonksiyonunun değişmesi obezite ile ilişkili enflamasyonun gelişiminde önemli rol oynamaktadır.

İnflamasyon, vücudu enfeksiyonlardan veya diğer saldırılardan korumak için görev yapan bir dizi hücresel ve moleküler yanıttır. Bu tepkiler, aynı zamanda, saldırılardan hasar gören dokuların (ve saldırıların neden olduğu bağışıklık tepkilerinin) iyileşmesine de yardımcı olur. Enflamasyon çoğunlukla enfeksiyöz modellerde incelenmiştir, ancak inflamatuvar mekanizmaların bozulması

romatoid artrit, ateroskleroz, astım ve diğer otoimmün hastalıklar gibi birçok hastalığın başlıca nedeni olduğu da ortaya koyulmuştur (Hansson, 2005; Choy, 2001; De Caterina ve Zampolli, 2004). Enflamasyondaki ana hücrel oyuncular, göreceli olarak dengeleri ve fonksiyonları enflamasyon işleminde sıkı bir şekilde kontrol edilen kabaca pro- ve anti-inflamatuar immün hücreler olarak iki gruba ayrılan immün hücrelerdir (Lee, 2013). Örneğin, hücreler yabancı bakteriler veya virüsler tarafından enfekte edildiğinde, bu enfekte olmuş hücreler tarafından üretilen tehlike sinyalleri, özellikle nötrofiller gibi, bağışıklık hücreleri tarafından tespit edilirler. Nötrofiller daha sonra lokal enfeksiyon bölgelerine göç ederler ve bu bölgelerde diğer bağışıklık hücrelerinin inflamatuvar bölgeye toplanmasını sağlayan bir dizi kemokin üretirler. Bölgeye ilk önce makrofajlar ardından da lenfositler gelir. İnflamatuar bölgeye sızan immün hücreler daha sonra enfekte olmuş hücreleri öldürür ve ortadan kaldırır, daha sonra enflamasyon çözülür ve doku iyileşmesi başlar. Son olarak, B hücreleri, doğuştan gelen bağışıklıktan adaptif bağışıklığa geçişe aracılık ederler. İnflamasyon, enfeksiyon olmadan indüklendiğinde, steril enflamasyon adını alır. Bu durumda, hücreler esas olarak nekroz ile öldürülür ve TLR'ler gibi PRR'lere bağlanan HMGB1 ve dsDNA gibi DAMP'lar üretilerek enflamasyon başlatılmış olur. Bu nedenle, genel olarak, enflamasyon genellikle dolaşıma ve lokal bölgelere sızan immün hücre sayısındaki artışların yanı sıra lokal enflamasyon bölgelerindeki sitokin seviyelerinin artması ile karakterize edilir. Akut enflamasyon sıklıkla iltihap bölgelerinde nötrofillerin varlığı olarak tanımlanırken, kronik iltihaplanma genellikle makrofajların iltihaplı dokuya sızması olarak tanımlanmaktadır.

Obezitenin neden olduğu enflamasyon klasik bağışıklıktaki enflamasyona birçok yönden benzemesine rağmen, dalaşımdaki sitokinleri daha az üreten düşük dereceli enflamasyon olması ile de farklılık göstermektedir. Obezite adipoz dokuda tamamen insüline cevap veren doku olup en şiddetli obezite kaynaklı enflamasyona sahiptir (artmış sitokin/kemokin ekspresyonu ve immün hücre infiltrasyonu ile karakterize edilir)- açık belirti vermeden önce kısmen uzun diyet tedavisi gerektirdiği için (hayvan modellerinde >8 hafta), kronik bir enflamasyon olarak kabul edilmektedir. Gerçekten de, obezitenin neden olduğu enflamasyon, özellikle insülin direnci ve lipid bozukluğu ile birlikte seyreden metabolik

sendromun komplikasyonlarından biri olan aterosklerozdaki enflamasyona benzemektedir (Libby vd., 2011). Obezite-indüksiyonlu enflamasyon, aşırı beslenme ve stres yollarının neden olduğu metabolik homeostazın bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkan farklı bir tür enflamasyon olabilir (örn., lipid, Serbest yağ asitleri (SYA), glukoz veya reaktif oksijen türleri (ROT) artışı).

Obezitenin neden olduğu insülin direncinin gelişiminde enflamasyonun rolü ilk olarak 1990'larda TNF- α üzerine yapılan çalışmalar ile ortaya koyulmuştur. Bu çalışmalar, adipositler TNF- α ile muamele edildiğinde, başlıca insülin sinyalizasyon moleküllerinin transkripsiyonundaki değişime bağlı olarak - özellikle insülin reseptörü, IRS-1 ve Glut4-insülin sinyalizasyonunun bozulduğunu göstermiştir (Stephens ve Pekala, 1992; Stephens vd., 1997). Hayvan çalışmaları ayrıca TNF- α seviyelerini arttıran müdahalelerin insülin direncini indüklediğini ve TNF- α 'nın genetik ve farmakolojik müdahalelerle bloke edilmesinin obezite-indüksiyonlu insülin direncinin gelişimine yol açtığını ortaya koymuştur (Cheung vd., 1998; Hotamisligil vd., 1997; Ventre vd., 1997; De Taeye vd., 2007). Bu çalışmalar ayrıca, inflamatuvar mekanizmanın, yani pro-inflamatuvar sitokin olan TNF- α 'nın, in vitro ve in vivo olarak obezite kaynaklı insülin direncini düzenleyebildiğini gösteren ilk çalışmalardır. Bu çalışmaların çoğu kendi başına enflamasyondan ziyade TNF- α 'ya odaklı çalışmalardır ve bu çalışmalar immün yolağın obezite-indüksiyonlu insülin direncinin gelişimini düzenleyebileceğini gösteren yeni bir kavramı ortaya koymuştur.

Daha sonra, 2000'li yılların başında, bir dizi epidemiyolojik çalışma, dolaşımdaki inflamatuvar belirteçlerin T2D ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu ve gelecekteki T2D'nin gelişimi için risk faktörleri olduğunu ortaya koymuştur (Festa vd., 2000; Yudkin vd., 2000; Barzilay vd., 2001; Duncan vd., 2003). Bu klinik ama hala gözlemsel çalışmalar daha sonra obezitenin IKK β /NF κ B yolağı yoluyla enflamasyonu aktive ettiğini ve bu yolun IKK β 'nin genetik delesyonu veya bu yolun farmakolojik inhibitörlerinin (yüksek doz salisilat veya aspirin) inhibe edilmesi ile obesite-indüksiyonlu enflamasyonun engellendiğini gösteren preklinik çalışmalarla desteklenmiştir (Kim vd., 2001; Yuan vd., 2001). Klinik çalışmalar daha sonra insülin direncinde veya T2D hastalarında enflamasyonun yüksek dozda aspirin veya salsalat (salisilat dimeri) ile baskılanması durumunda,

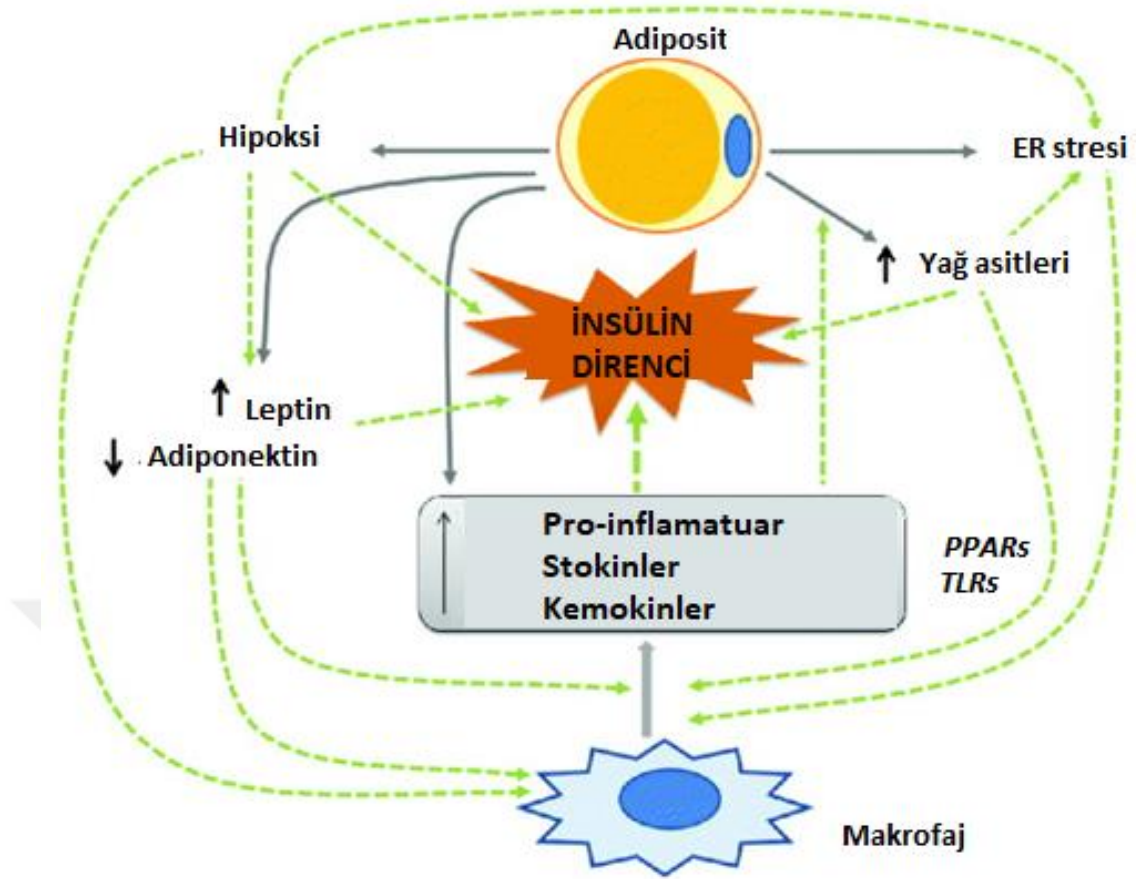
hastaların glisemik kontrolünün, periferik kan mononükleer hücrelerinde (PKMH) NFκB aktivitesinin eş zamanlı inhibisyonu ile birlikte iyileştiğini göstermiştir (Fleischman vd., 2008; Goldfine vd., 2010; Goldfine vd., 2008; Hundal vd., 2002). Günümüzde birçok prelinik ve klinik çalışma, obezitenin neden olduğu enflamasyonun, insülin direnci ve T2D'nin gelişiminde önemli rol oynadığı fikrini desteklemektedir (Lumeng ve Saltiel,2011; Gregor ve Hotamisligil, 2011).

Obezite-indüksiyonlu inflmasyonda merak edilen diğer bir soru ise, obezite kaynaklı enflamasyonun düzenlenmesinde hangi dokuların/hücrelerin aracılık ettiğidir. Chen ve Ferrante (2003) çalışma gruplarının makaleleri bu soruyu doğrudan test ettiğini göstermektedir Obezitenin, yağ dokusu makrofajlarının (YDM) sayılarını artırdığını ve YDM'lerin, obeziteye yanıt olarak sitokinlerin çoğunu ürettiğini göstermişlerdir. Bu durum, YD-infiltrate makrofajların obezite kaynaklı enflamasyonun düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Daha sonra YD'de de birçok başka tipte immün hücreler bulunmuştur. Yağ dokusunda bulunan bu hücrelerin çoğunun YD'de obezite-indüksiyonlu enflamasyonun gelişimine katıldığı belirlenmiştir. Bu nedenle, klasik immünite enflamasyonunda olduğu gibi, dokuya yerleşik immün hücrelerin obezite kaynaklı enflamasyon ve insülin direncinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı genellikle kabul edilmektedir (Ferrante AW.,2007). Bu nosyon ayrıca, immün hücrelerde spesifik inflamatuvar mediatörlerin genetik modülasyonunun etkilerini inceleyen çalışmalarla da desteklenmektedir (Osborn ve Olefsky, 2012; Solinas ve Karin, 2010; Chawla, 2013).

“Adipoz dokuda neden bir inflamatuvar yanıt başlar?” sorusu ele alınması gereken karmaşık bir sorudur. Sitokinler, spesifik bir organ veya hücre tipindeki gen ekspresyonunu düzenlemek için salınan, üretimleri ve etkilerini karşılıklı olarak indüklenen veya inhibe olan ve karmaşık bir yolla etkileşen kimyasal habercilerdir. Obezitede sitokin üretiminin artmasının amacı veya yararı ile ilgili olarak birtakım spekülasyonlar yapılmaktadır. Bu spekülasyonlar başlıca genişlemiş, lipit-yüklü adipositlere dayandırılmaktadır. Aşırı besin girişi ve depolanması durumunda, enerji homeostazını korumak veya yeniden düzenlemek için hem hücre içi ve hem de hücre dışı mekanizmalar olmalıdır. Bazı

sitokinler, ör. IL-6 ve TNF- α 'nın, insülin direncini (Hotamisligil, 2006; Bastard vd., 2006) indüklediği bilinmektedir, dolayısıyla sitokinlerin lokal üretimleri, hipertrofiye adipositlerin lipidleri depolamasına engel olacak bir düzenleyici mekanizma oluşturabilir. Diğer bir mekanizma da, monosit kemotaktik protein 1 veya makrofaj migrasyon inhibitör faktörü gibi adiposit türevi kemokinler aracılığıyla yağ dokusuna makrofaj infiltrasyonu, fagositlerin normal olarak yaptıkları gibi, işlevsiz ve nekrotik yağ hücrelerinin adipoz dokusundan temizlenmesi amacıyla gerçekleşebilmektedir. Asıl sorun ise uzun süreli obezitenin bir sonucu olarak, inflamatuvar cevabın amacına ulaşamaması ve çözilememesine bağlı olarak lokal inflamatuvar durumdan sistemik kronik inflamatuvar duruma dönüştüğü zaman ortaya çıkmaktadır.

Adipoz dokuda ilk inflamatuvar sinyal için tetikleyici mekanizmalar ve/veya obeziteyi ve kronik düşük dereceli sistemik enflamasyonu birbirine bağlayan mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Fakat yinede makul açıklamalar önerilmiştir. Ayrıca, bu süreçlerin karşılıklı olarak kendine has özellikte olmadıklarını akılda tutmak önemli olmasının yanı sıra bu mekanizmaların hepsi, organize sinerjik bir tarzda çalışabildiklerini unutmamak gerekir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. İnflamasyon bağlamında adipositler ve makrofajlar arasındaki önerilen ilişkilerin şeması ve obezitede immün değişiklikler. Hipertrofiye olan adipositler, adipokinlerin, sitokinlerin ve yağ asitlerinin salgılanmasında değişiklikler göstermektedir. Bu durum, makrofaj aktivitesini, pro-inflamatuvar sitokinlerin daha fazla salınımını ve adiposit lipolizi üzerindeki uyarıcı etkiyi değiştirmektedir. Buna ek olarak, Adiposit, lokal inflamatuvar yanıtı şiddetlendiren ve adiposit disfonksiyonuna ve metabolik değişikliklere, özellikle insülin direncine yol açan hipoksi ve hücresel strese maruz kalmaktadır. Kesintisiz oklar, moleküllerin üretimini ve salınımını, kesikli oklar ise uyarıcı olayları göstermektedirler. ER, endoplazmik retikulum; PPAR, peroksizom-proliferatör aktive reseptörler; TLR, Toll-benzeri reseptörler (de Heredia vd., 2012).

2.1.1. Obezite-indüksiyonlu adipoz doku enflamasyonunun hücresel bileşenleri

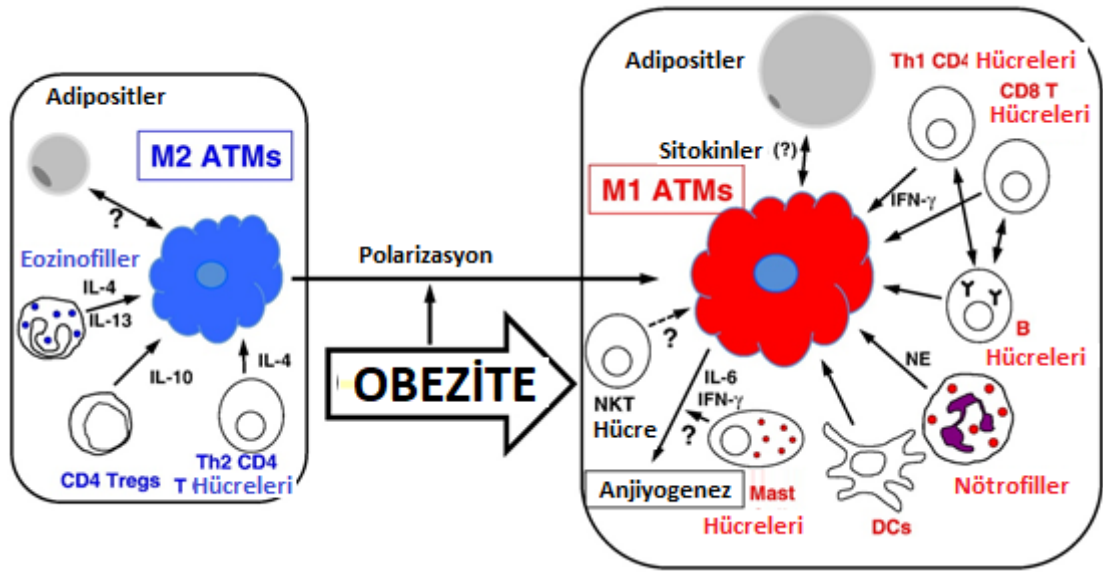
Obezite, yağ dokusunun genişlemesi ve özellikle abdominal yağ depolarında artış olarak tanımlanmaktadır ve obezite metabolik hastalıkların tetiklenmesinde önemli bir risk faktörüdür. Bu nedenle, obezitenin neden olduğu insülin direnci gelişiminin altında yatan moleküler mekanizmaların anlaşılmasında adipoz doku biyolojisi kapsamlı bir şekilde incelenmektedir. Glukoz homeostazına katılan

temel dokular karaciğer, adipoz doku ve kas dokularıdır; Karaciğer glukoz düzeylerini glikojenoliz ve glukoneojenez yoluyla glukoz üreterek dengelerken, adipoz doku ve kaslara glukoz girişi yemekten sonra gerçekleşmektedir. Adipoz doku diğer glukoz homeostazında rol oynayan dokulara göre karşılaştırıldığında sadece yemekten sonra nispeten az miktarda glikozu bu doku tarafından alınmaktadır. Dolayısıyla adipoz doku glukoz homeostazisini doğrudan glukoz alım kabiliyeti ile düzenleyemeyebilir. Bunun yerine adipoz doku, glukoz homeostazını, dolaylı yolla yani lipid homeostazisini etkileyerek düzenleyebilir (Tobias, 2012). Adipoz doku, ana lipid depo bölgesidir ve birçok çalışma, adipoz dokudaki lipid yollarının modülasyonunun, sistemik lipid homeostazisini düzenleyebileceğini göstermektedir. Birçok durumda, bu düzenlemelere, sistemik glukoz homeostazisinin bozulması da eşlik etmektedir. Bunun en önemli örneği, önemli bir hiperlipidemiye neden olan ve insülin direncini indükleyen, yağın neredeyse tamamen kaybedilmesi ile karakterize olan lipodistrofidir (Herrero vd., 2010). Yağ transplantasyon ile restore edildiğinde, metabolik düzensizlik tamamen tersine dönmektedir.

AT'nin obezitede önemli işlevlerinden biri de, çeşitli hormonların ve sitokinlerin üretimini düzenleyen bir endokrin organ olarak hareket etmesidir (Ouchi vd., 2011). Ayrıca adipoz dokudan leptin, adiponektin ve resistin gibi hormonların yanı sıra TNF- α ve IL-6 gibi sitokinler de üretilmektedir. Obezite bu hormonların/sitokinlerin üretimi adipoz doku tarafından düzenlenmektedir. Gerçekten de, AT, obezitede çok yüksek düzeyde inflamatuvar mediatör eksprese ettiğinden obezitenin neden olduğu enflamasyona aracılık eden ana inflamatuvar organ olarak kabul edilir. AT, adipositler, pre-adipositler (adiposit progenitörleri), endotelial hücreler ve immün hücreleri de dahil olmak üzere birçok farklı hücre tipinden oluşurken, son zamanlardaki çalışmalar, inflamatuvar mediyatörlerin regülasyonunun esas olarak immün hücreleri ihtiva eden stromal vasküler hücre (SVC) fraksiyonunun aracılık ettiğini göstermektedir. Bu nedenle adipokinler iki gruba ayrılabilir: adipositler (örn., Leptin, adiponektin ve çoğu resistinler) tarafından üretilen “doğru adipokinler” ve adiposit olmayanlar tarafından üretilen “psödo-adipokinler” (TNF- α ve IL-10 içeren bir çok inflamatuvar mediatörler).

Birkaç çalışma, obezitenin adipoz doku SVC fraksiyonundaki çeşitli immün hücrelerin sayılarını ve fonksiyonlarını değiştirdiğini göstermektedir. Mevcut literatür, immün hücre sayılarında obezitenin neden olduğu değişiklikleri gösterilmesinde üç yol kullanmaktadır. İlk olarak, bağışıklık hücre sayıları toplam SVC'lerin veya AT bağışıklık hücrelerinin yüzdeleri olarak ifade edilir. ATM'ler AT bağışıklık hücrelerinin temel bileşenidir (tüm bağışıklık hücrelerinin % 40-60'ı) ve obezite ATM sayılarını önemli ölçüde artırmaktadır. Immün hücre sayılarını ifade etmenin ikinci yolu, yağ yastığı başına toplam sayıdır. Bu durumda, immün hücre sayısındaki değişiklikler, yağ miktarındaki obezite-indüksiyonlu artış ile birleştirilir. Sonuç olarak, hücre sayısında gerçek bir artış varsa, değişiklikler çok dramatik görünebilir; Buna karşılık, eğer bağışıklık hücresi sayıları azalırsa, bu azalma bu şekilde ifade edildiğinde minimal veya ayırt edilemez olabilir. Üçüncü yol, immün hücre sayıları, ATM sayılarında ve yağ boyutlarında obezite-indüksiyonlu artışları telafi etmek için yağ ağırlığı ile normalleştirilebilir (yani, yağ başına bağışıklık hücresi sayısı olarak ifade edilir).

Lökositler, lenfositler ve miyeloid hücreler olarak iki kısma ayrılırlar (Kondo vd., 2003). Miyeloid hücreler makrofajlar, DC'ler, mast hücreleri, nötrofiller, bazofiller ve eozinofilleri içerirken, lenfositler T, B, NK ve NKT hücrelerini içerir. Miyeloid hücrelerin doğuştan gelen immünitede anahtar oyuncular olduğuna inanılmakla birlikte, adaptif immünitede de önemli rol oynamaktadırlar. Örneğin, DC'ler, adaptif bağışıklığın geliştirilmesi için gerekli olan antijen sunumu için önemlidir. Ayrıca, miyeloid hücreler tarafından üretilen sitokinlerin birçoğu, adaptif bağışıklığın kritik bileşenleri olan T ve B hücrelerini geliştirmeye ve aktive etmeye yardımcı olur. İlk olarak tanımlanan AT bağışıklık hücresi, AT makrofajı (ATM)'dir ve şu anda en fazla çalışılan AT bağışıklık hücresi tipidir. Diğer immün hücre tiplerinin çoğu AT'de de bulunur ve obezitenin neden olduğu enflamasyon ve insülin direncinin gelişimindeki rolleri de kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Çizelge 2.1 ve Şekil 2.3, obezite kaynaklı enflamasyon ve insülin direncinin gelişiminde AT bağışıklık hücrelerinin rollerini özetlemektedir.



Şekil 2.3. Obezite kaynaklı enflamasyonun gelişiminde AT immün hücrelerinin rolleri. Mavi fontlar enflamasyonu baskılayan hücreleri gösterirken, kırmızı fontlar enflamasyonu indükleyen hücreleri temsil etmektedir (Lee ve Lee, 2014).

Çizelge 2.1. Obezite kaynaklı AT enflamasyonu ve insülin direncinin gelişimine katılan hücreler (Lee ve Lee, 2014).

Hücreler	Metod: gen veya fare	İnsülin direnci	Vücut ağırlığı	Adiposite	ATM		
					Sayısı	M1	M2
Dentritik hücreler	T KO: <i>Flt3</i>	↓	↓	↓	↓	↓	ND
	BMT(H):CD11c-DTR	↓	↔	↔	↓	↓	ND
Nötrofiller	T KO:Elastase	↓	↓	↑	ND	↓	↑
Eozinofiller	T KO: Δ dblGATA	↑	↑	↑	↔	ND	↓
	T KO: IL-4/IL-13	ND	ND	ND	ND	ND	↓
Mast hücreleri	T KO:Kit W-sh/W-sh	↓	↓	↓	↓	ND	ND
Th2 CD4 T hücreleri	T KO:Rag-1	↑	↑	↑	ND	ND	ND
CD4 tregs	Tg:Fxop3-DTR	↑	↔	↔	ND	ND	ND
CD8 T hücreleri	T KO:CD8a	↓	↔	↔	ND	↓	↔
NKT hücreleri	T KO:CD1d	↑	↑	↑	↔	↑	ND
	T KO:CD1d	↓	↓	↓	ND	ND	ND
	T KO:CD1d	↔	↔	↔	↔	ND	ND
	T KO:CD1d	↔	↔	ND	ND	ND	ND
	T KO: α 18	↑	↑	↑	↑	↑	↓
	T KO: α 18	↓	↔	↓	↓	ND	ND
	T KO: α 18	↔	↔	↔	↔	ND	ND
	T KO: β 2 microglobulin	↓	↔	↔	↓	ND	ND
B hücreleri	KO T: μ MT	↓	↔	↓	ND	↓	↑
	KO T: μ MT	↓	↔	↓	↓	↓	↑

T KO, Toplam vücut knockout fareleri; BMT (H), Kemik iliği transplantasyonu ile hematopoetik kısımdaki hedef genlerin silinmesi (Donör: T KO veya transgenik fareler, Alıcılar: yabani tip kontrollörler); ND, belirlenmedi.

2.1.2. Obezite-indüksiyonlu enflamasyonda moleküler yollar

Obezite-indüksiyonlu enflamasyonun gelişimine aracılık eden birçok molekülün bütün adipoz dokuda ve adipoz doku immün hücre bölümlerinde olduğu tespit edilmiştir. Bu molekülleri tanımlamak için, çalışmaların çoğunluğu, tüm vücut knockout fareleri dahil olmak üzere genetik fare modellerini, tüm vücut knockout farelerinin kemik iliği transplantasyonu (BMT) ve LysM-Cre farelerini kullanan miyeloid-spesifik knockout fareleri kullanmıştır. Obezite-indüksiyonlu enflamasyonun ve insülin direncinin gelişiminde rol oynayan mediatörleri hedefleyerek yapılan bu çalışmalar, obezite-indüksiyonlu enflamasyonun gelişiminin altında yatan önemli moleküler mekanizmaları açıklığa kavuşturmuştur. Ancak, bu çalışmaların yorumlarken hatırlanması gereken bir takım sınırlılıkları vardır. İlk olarak, üç fare modeli, sadece AT bağışıklık hücresi bölmesinde genin modüle edilmesinden ziyade hedef gen(ler)in sistemik modülasyonunu içerir. Tüm vücut knockout farelerinin tüm dokularındaki/hücrelerindeki hedef genler delesyonludur ve BMT tüm dokulardaki bütün bağışıklık hücrelerini değiştirir. LysM-Cre fareleri kullanılarak miyeloid spesifik gen delesyonları en spesifik modelleri verirken, tüm miyeloid hücreler (DC'ler, makrofajlar, nötrofiller ve eozinofiller dahil) bu delesyonlarla hedeflenmektedir.

Dikkate alınması gereken bir başka nokta da, birçok immünolojik modülasyonun, vücut ağırlığını ve adipositesini etkilemesidir. Çoğu durumda, vücut ağırlığı ve yağlanmanın azalması, obezite-indüksiyonlu insülin direncindeki artışlarla ilişkilidir ve bunun tam tersi de olabilir. Bu nedenle, bu çalışmalarda metabolik fenotipler dikkatlice yorumlanmalıdır. Çizelge 2.1, gen silinmesinin metabolik fenotipler ve vücut ağırlığı ve yağlanma üzerindeki etkisini özetlemektedir. Bu bağışıklık modülasyonlarının vücut ağırlığını ve yağlanmayı nasıl düzenlediğini belirlemek çok önemli olsa da, bu konu henüz kapsamlı olarak çalışılmamıştır.

2.1.2.1. IKK β /NF κ B yolu

NF κ B, enflamasyonu düzenlemede kritik bir rol oynar (Oeckinghaus vd., 2011; Ghosh vd., 2012). Bazal (istirahat) durumunda, NF κ B sitoplazmada I κ Ba'ya bağlanmasıyla alıkonmaktadır ve bu bağlanma sayesinde NF κ B'nin nükleer

lokalizasyon sekansını (NLS) maskeler. Hücreler, büyüme faktörleri, sitokinler ve yabancı patojenler veya LPS gibi moleküller dahil olmak üzere çeşitli uyaranlarla uyarıldığında, IKK enzim kompleksi aktive edilir ve IKK β , I32B'nin Ser32 ve 36'sını fosforile eder. Bu fosforilasyon, NF κ B'nin NLS'sini açığa çıkaran ve NF κ B'nin çeşitli enflamatuar medyatörlerin gen ekspresyonunu başlattığı nükleusa translokasyonuna neden olan I κ Ba'nın proteazom-bağımlı yıkımını indükler. TNF- α , IL-6 ve MCP-1 dahil olmak üzere birçok NF κ B hedef genleri de obezitenin neden olduğu insülin direncinin gelişiminde rol oynamaktadır.

Obez hayvanlarda NF κ B aktivitesi artmaktadır (Yuan vd., 2001) Ayrıca, hayvan modellerinde IKK β /NF κ B yolu, IKK β 'nin farmakolojik inhibitörleri (yüksek doz salisilatlar ve aspirin) veya IKK β 'nin genetik olarak silinmesi ile inhibe olduğunda, obezite-indüksiyonlu insülin direnci artar (Kim vd., 2001; Yuan vd., 2001). Dahası, insülin-direncinin veya T2D hastalarının aspirin veya salsalat ile tedavi edilmesi, bu hastaların PBMC'lerindeki NF κ B aktivitesinin inhibe edilmesi yoluyla glisemik kontrollerinde iyileşme sağlamaktadır (Yudkin vd., 2000; Barzilay vd., 2001; Duncan vd., 2003). LysM-Cre fareleri kullanılarak miyeloid hücrelerdeki IKK β 'nin çıkarılması da bu fareleri obezite-indüksiyonlu insülin direnci gelişiminden korumaktadır (Arkan vd., 2005). Bu sonuçlar, IKK β /NF κ B'ye bağlı enflamasyonun baskılanmasının, insanlarda olduğu gibi hayvan modellerinde de insülin direncini ve T2D gelişimine yol açtığını göstermektedir.

TLR'ler, çoğu bağışıklık sisteminde IKK β /NF κ B yolağının aktivasyonunda majör upstream moleküller olarak dikkate alındığından (Beutler, 2009), obezite-indüksiyonlu enflamasyon ve insülin direnci gelişiminde araştırılan moleküllerin başında gelmektedir. LPS, TLR4 için en iyi bilinen ligand olmasının yanı sıra, SYA'de TLR4'ü aktive edebilir (Shi vd., 2006; Lee vd., 2001). Ayrıca, TLR4'ün tüm vücuttan silinmesi, fareleri lipid ve diyet-indüksiyonlu insülin direnci gelişiminden korumaktadır (Shi vd., 2006). İlginç bir şekilde, dişi *tlr4*^{-/-} fareler, yabani tip kontrollere kıyasla daha yüksek insülin direnci sergilerken daha fazla kilo (ve yağlanma) almışlardır (Shi vd., 2006). Ayrıca, TLR4'te kendiliğinden işlev kaybı mutasyonuna sahip olan C3H/HeJ fareleri de diyetle bağlı insülin direncinden korunur; bununla birlikte, bu durumda dahi, mutant fareler azalmış

kilo ve adipositeye sahiptirler (Tsukumo vd., 2007). Daha yeni çalışmalar, seramid-aracılı insülin direncinin de TLR4 tarafından aracılık edildiğini göstermektedir (Holland vd., 2011). Bu çalışmalarda tüm vücut knockout veya mutant fareler kullanıldığı için, hematopoietik hücrelerde insülin direncinin gelişmesini destekleyen TLR4 olup olmadığı açık değildir. Bu durum, toplam vücut TLR4 knockout farelerinden ışınlanmış vahşi tip farelere kemik dokunun nakledilmesiyle test edildi: hematopoietik bölmedeki TLR4'ün silinmesi, fareleri diyetle-indüklenen insülin direncinden kurumuştur (Saberı vd., 2009).

Bununla birlikte, bu çalışma, ışınlanmış *tlr4*^{-/-} knockout farelerin WT BM ile yeniden oluşturulan TLR4'ün periferik kısmındaki rolünü incelememiştir. TLR4 delesyonu modeli ile yapılan tüm çalışmalarda insülin direncinin engellediği söylenemez. Yakın zamanda yapılan bir alışma, BMT ile hematopoietik veya hematopoietik olmayan bölümlerde TLR4'ün tüm vücut TLR4 knockout veya delesyonunun diyetle-indüklenmiş insülin direncini iyileştirmediğini ve hatta insülin direncini biraz daha şiddetlendirdiğini göstermiştir (Orr vd., 2012). Son bulgular MyD88 knockout farelerin sonuçları ile desteklenmektedir. MyD88, TLR sinyalizasyon yolu için evrensel bir adaptör molekülüdür ve tüm TLR'ler, IKKβ/NFκB yolunu aktive edilmesinde MyD88 ihtiyaç duymaktadır. Bu nedenle, MyD88'in silinmesi, tüm TLR sinyallerini etkili bir şekilde inhibe eder. *MyD88*^{-/-} devre dışı bırakılmış fareler, vücut ağırlığında veya adipositede değişiklik olmaksızın diyetle bağlı insülin direncinde şiddetlenme göstermişlerdir (Hosoi vd., 2010). Bu nedenle, son iki çalışma ve TLR'ler üzerindeki diğer çalışmalar arasındaki tutarsızlıklar, obezitenin neden olduğu NFκB'ye bağlı enflamasyonun TLR sinyal yolunun aracılık edip etmediğinin henüz açık olmadığını göstermektedir.

2.1.2.2. Jun N-terminal kinazlar (JNKs)

Jun N-terminal kinaz/stresle aktive olan protein kinazlar (JNK/SAPK'ler) MAP (mitojen ile aktive edilmiş protein) kinaz ailesine aittir ve birçok farklı stres yolunda yer alırlar (Solinas ve Karin, 2010; Bogoyevitch vd., 2010). İnsülin direnci alanında, JNK'nin obezite kaynaklı insülin direncinin gelişimini düzenleyen ER stresinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu rol, kısmen, bu

molekölü inhibe eden Ser307 ve 310 (fare sekansı) kalıntıları üzerinde IRS-1'in fosforilasyonu ile ilgilidir (Hotamisligil, 2010). Bu nedenle, JNKler veya onun yapı iskele proteini (scaffolding protein) JIP'in silinmesi obezite-indüksiyonlu insülin direncini artırır (Hirosumi vd., 2002; Jaeschke vd., 2004). ER yolundaki JNK, insülin sinyal yolunu doğrudan engellediği için, insüline cevap veren hücreleri doğrudan etkiler. Bununla birlikte, hematopoetik hücrelerde JNK'nin obezite-indüksiyonlu insülin direncinin gelişimine katılıp katılmadığı ve eğer katılıyorsa, bu patogeneze tek başına sorumlu olup olmadığı tartışmalıdır. Solinas ve arkadaşları *Jnk1*^{-/-} knockout fareleri ile BMT tekniğini kullandıklarında, *Jnk1*'in periferik (hematopoietik olmayan) kompartmanında silinmesinin diyetle bağlı insülin direncini artırdığını, ancak vücut ağırlığı ve adipozitesinin ise azaldığını göstermişlerdir (Solinas vd., 2007). *Jnk1*'in hematopoetik bölmedeki silinmesi, diyetin yol açtığı insülin direncini arttırdı, ancak vücut ağırlığını ve yağlanmayı değiştirmedi (Solinas vd., 2007). Bu nedenle, bu rapor hematopoetik bölmedeki (muhtemelen miyeloid hücrelerde) *Jnk1*'in obezite kaynaklı insülin direncinin gelişiminde kritik bir rol oynadığını ileri sürmektedir. Ancak Vallerie ve arkadaşları aynı fare modelini ve benzer bir BMT tekniğini kullandıklarında, obezite-indüksiyonlu insülin direncinin sadece *Jnk1*'in periferik kompartmanda silinmesi durumunda iyileşme gösterdiğini bulmuşlardır; Hematopoetik kompartmanda *Jnk1*'in silinmesi, AT'de pro-inflamatuar genlerin ekspresyonunu düşürse de, insülin direnci üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır (Vallerie vd., 2008). Dahası, *Jnk1*'in miyeloid hücrelerine spesifik olarak silinmesi, metabolik fenotiplerde herhangi bir değişiklik oluşturmazken, *Jnk1*'in adipositlerde spesifik olarak silinmesi, obezite-indüksiyonlu insülin direncini artırmıştır (Sabio vd., 2008). Bu nedenle, son iki çalışma, özellikle adipositlerde, ancak miyeloid hücrelerde değil, çevresel dokuların *Jnk1*'in rolünü desteklemektedir. Bu çalışmalardaki farklılıklar henüz tam olarak anlaşılmamış olsa da, yakın zamandaki bir çalışma, *Jnk1* silinirse miyeloid hücrelerde *Jnk2*'nin obezite kaynaklı insülin direncinin gelişiminde daha büyük bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Han vd., 2013). Tüm vücut *Jnk2*^{-/-} knockout fareleri obezite-indüksiyonlu insülin direnci etkilemez (Hirosumi vd., 2002). Bununla birlikte, hem *Jnk1* hem de *Jnk2*, LysM-Cre fareleri kullanılarak miyeloid hücrelerden silindiğinde, mutant fareler, toplamda ve CD11c⁺ATM sayılarında ve AT'deki pro-

enflamatuar gen ifadesinde azalma dahil, enflamasyonun bastırılması ile birlikte insülin direncinde iyileşme göstermişlerdir (Han vd., 2013.).

2.1.2.3. İnflamasom yolu

İnflamasom, doğal immünitede önemli rol oynayan hücre içi multimerik bir komplekstir (Strowig vd., 2012). Genellikle miyeloid hücrelerde bulunan bu kompleks NRLP, NALP, ASC, Pycard ve kaspaz 1'i içermektedir. İnflamasomun ana işlevi, IL-1 β ve IL-18'in olgunlaşmasını indüklemek ve dolayısıyla tehlike sinyallerine cevap olarak bu sitokinleri üretmektir. Dolayısıyla, iki sinyalleşme olayı meydana geldiğinde inflamazom sadece tam olarak aktive olur. Bu yollardan birincisi gen transkripsiyonu yoluyla pro-IL-1 β ve pro-IL-18'in artmış üretimi (esas olarak TLR'ler tarafından NF κ B aktivasyonu yoluyla indüklendiğinde) ikincisi ise pro-IL-1 β ve IL-18, kaspaz-1 (esas olarak DAMP veya PAMP'lar ile indüklenir) yoluyla inflamazomun aktivasyonudur (Davis vd., 2012). İlginç olarak, ateroskleroza aracılık edebilen kolesterol kristalleri de inflamazomu aktive eder (Duewell vd., 2010).

in vitro çalışmalar, SYA veya seramidin, kemik iliği kökenli makrofajlarlar sadece LPS ile uyarıldığında inflammasomu aktive edebildiğini göstermektedir (Wen vd., 2011; Vandanmagsar vd. 2011). Ek olarak, Wen ve arkadaşları (2011) SYA-indüksiyonlu inflammasom aktivasyonunun ROT üretimini gerektirdiğini ve AMP kinaz aktivasyonu ile de kısmen baskılanabildiğini bulmuşlardır. Wen ve arkadaşları (2011) SYA uygulamasının (artı LPS) otofajiyi baskıladığı ve AMP kinaz aktivasyonunun ise bunu tersine çevirdiğini bulmuşlardır. Bu nedenle, bu araştırmacılar, makrofajların SYA tedavisinin AMP kinaz ve otofajiyi inhibe ettiğini; bu da sırasıyla mitokondriyal hasar ile ROT üretiminde artışa yol açtığını vurgulamaktadırlar. Bu durum bağlı olarak inflamazomun FFA/LPS-indüksiyonlu aktivasyonunu kolaylaşmaktadır (Wen vd., 2011). Bu ilginç bir hipotez olmasına rağmen, in vivo olarak test edilmesini gerektirmektedir. Obezite-indüksiyonlu insülin direncinde inflamazomun rolünü destekleyen üç çalışma, NLRP3, Pycard, kaspaz 1 veya ASC içeren inflamazom komplekslerinin silinmesinin, enflamasyonu baskılayarak (M1 ATM'lerin polarizasyonunu ve pro-inflamatuar gen ekspresyonunun azaltılması gibi) obezite-indüksiyonlu insülin

direncinde iyileşme olduğunu göstermiştir (Wen vd., 2011; Vandanmagsar vd. 2011; Stienstra vd., 2011). Ayrıca, *Pycard*^{-/-} farelerinin BMT'si, hemotopoetik kompartmanda inflamazom olduğunu, stromal kompartmanlarda ise inflammasom olmadığını ve bunun obezite-indüksiyonlu insülin direncinde rol oynadığını göstermektedir (Wen vd.,2011). Bununla birlikte, bu üç çalışmanın detayları, özellikle, vücut ağırlığı ve obezite üzerine inflammasom komponentlerinin delesyonunun etkileri bağlamında farklılık göstermektedir. Bu nedenle, obezitede inflamazom yolunun obezite indüksiyonlu enflamasyonu ve insülin direncini direkt olarak düzenleyip düzenlemediği veya vücut ağırlığındaki ve adipozitedeki değişikliklere bağlı olarak daha dolaylı mekanizmalarla hareket edip etmediği tam olarak net değildir.

İnflamazom tarafından düzenlenen iki sitokin IL-1 β ve IL-18'dir. Her ne kadar IL-18'in obezite kaynaklı enflamasyon ve insülin direncinin gelişimindeki rolü kapsamlı bir şekilde araştırılmamış olsa da, IL-1 β 'nin rolü son zamanlarda klinik etkilerinden dolayı araştırmanın odağı olmuştur. IL-1 β ile hücrelerin veya obez hayvanların muamelesi, insülin sinyal yolunu inhibe ederek insülin direncini indükler (Jager vd., 2007; Lagathu vd., 2006). Dahası, obez hayvanların IL-1 β 'ya karşı nötralize edici bir antikör ile tedavisi insülin direncini iyileştirmektedir. Ancak bu durumdaki iyileşme esas olarak β -hücre fonksiyonlarının düzelmesine aracılık etmesine bağlanmaktadır (Osborn vd., 2008). Bu gözlemler hızlı bir şekilde, bir IL-1R antagonisti olan Anakinra ile bir klinik denemeye yol açmıştır. Antagonist, β -hücre fonksiyonlarını iyileştirerek T2D'de glisemik kontrolü geliştirmiştir (Larsen vd., 2007). Anakinra tedavisi ayrıca sistemik enflamasyon belirteçleri seviyelerini düşürmüştür. Bu çalışmalar, IL-1 β fonksiyonunun ve potansiyel olarak inflammasom aktivitesinin inhibe edilmesinin, insanlarda insülin direncinde ve T2D'de iyileşme sağlayacağını göstermektedir. CANTOS klinik çalışmasında, IL-1 β 'e karşı geliştirilen monoklonal bir antikör olan Canakinumab'ın IL-1 β blokajı ile T2D'de glisemik kontrolü iyileştirmede, ancak uygulamanın enflamasyonu azalttığı ileri sürülmüştür (Ridker vd., 2012). İki klinik çalışma arasındaki ana fark, Anakinra'nın hem IL-1 α hem de IL-1 β 'yı hedeflemesi, buna karşılık Canakinumab'ın tek başına IL-1 β 'yı nötralize etmesidir. Bu nedenle, inflamazom ve hedef sitokinleri, IL-1 β ve IL-18, doğuştan

gelen immünitede önemli araçlar olmasına ve obezitenin neden olduğu enflamasyon ve insülin direncinin gelişiminde de rol oynayabilmesine rağmen, obezite-indüksiyonlu insülin direncinde ve T2D'nin gelişiminde bu moleküllerin önemini belirlemede daha fazla klinik ve prelinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.1.2.4. Sitokinler

Hücreseel seviyede, obezite-indüksiyonlu insülin direnci, insüline duyarlı hücrelerde (örn., Adipositler, hepatositler, miyositler ve β -hücreler) insülin sinyal yolunun bozulmasından kaynaklanmaktadır. Obezite-indüksiyonlu insülin direncinin aksine obezite-indüksiyonlu enflamasyonun ise, başlıca dokuya sızan bağışıklık hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu nedenle, obezite ile iltihaplanan bağışıklık hücreleri, insüline duyarlı hücrelerde insülin direncini indüklemek için “cross-talk” (çapraz konuşma) yapmak veya araçlar üretmek zorundadır. Bu etkileşimdeki ana şüpheli, obezite ile iltihaplanan bağışıklık hücreleri tarafından üretilen sitokinlerdir. IKK β /NF κ B, JNK ve immün hücrelerde inflammatuar yolakların hepsi pro-ve anti-inflamatuar sitokinlerin üretimini artırabilirler. Ayrıca, obezite ile iltihaplanan bağışıklık hücreleri tarafından üretilen sitokinler, diğer dokularda yerleşik olarak bulunan bağışıklık hücrelerinin alımını, gelişimini ve aktivasyonunu düzenleyerek sitokin üretiminin ikincil dalgasını başlatırlar. Hangi sitokinlerin doğrudan insülin sinyalizasyon bozukluğunu indüklediğini belirlemek zordur. Ancak, genetik olarak modifiye fare modelleri kullanılarak, birçok sitokinin obezite kaynaklı enflamasyon ve insülin direncinin gelişimindeki rolleri in vitro yöntemler ile araştırılmıştır.

TNF- α klasik bir pro-inflamatuar sitokin olup, insülin sinyalizasyonundaki rolü kapsamlı olarak incelenmiştir. Gerçekten de, TNF- α obezite kaynaklı enflamasyon fikri ortaya çıkmadan önce çalışılan sitokinlerden biridir. Erken in vitro çalışmalar, TNF α 'nın insülin sinyalleşme bileşenlerinin seviyesini azaltarak insülin sinyalizasyonunu inhibe ettiğini açıkça göstermektedir (Stephens ve Pekala, 1992; Stephens vd., 1997). Bu duruma ilaveten, TNF- α , IRS fosforilasyonunun inhibisyonunu indükleyerek insülin sinyalini bloke edebilir (Rui vd., 2001). Birçok in vivo fare modelinde ayrıca TNF α fonksiyonunun inhibe

edilmesinin obezite-indüksiyonlu enflamasyonu iyileştirdiği açıkça görülmektedir (Cheung vd., 1993; Uysal vd., 2007). Ancak, bu çalışmaların çoğu obezitede ATM'lerin rolü belirlenmeden önce yapıldığından, bu çalışmalar TNF- α fonksiyonunun inhibisyonunun AT enflamasyonu veya ATM fenotiplerini değiştirip değiştirmediğini göstermemektedirler. Ayrıca, anti-TNF- α antikorlarının klinik denemeleri, aynı tedavinin romatoid artritte iyileşme sağlamasına rağmen T2D'de glisemik kontrolde iyileşme sağlamamaktadır (Ofei vd., 1996; Paquot vd., 2000).

IL-6, insanda T2D'nin gelişimi için bir risk faktörü olan bir başka klasik pro-inflamatuar sitokindir (Pradhan vd., 2001). Bununla birlikte, fare modeli çalışmaları, IL-6'nın insülin direnci gelişimindeki rolüne ilişkin çelişkili sonuçlar vermektedir. Farelere akut IL-6 infüzyonun obezite görülmeksizin spontan olarak insülin direncini indüklemektedir (Hong vd., 2009). Fakat IL-6'nın silindiği farelerde ise geç başlangıçlı obezite ve insülin direnci gelişmektedir (Wallenius vd., 2002).

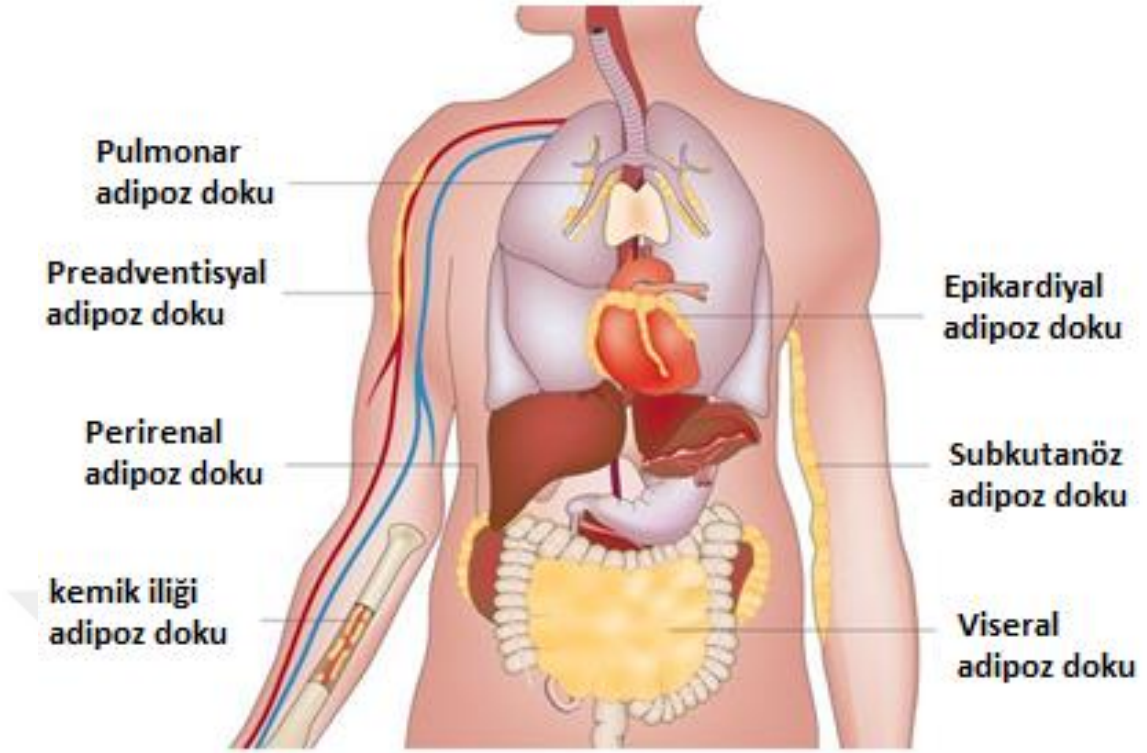
IL-10 klasik bir anti-enflamatuar sitokindir. IL-10, düzenleyici T hücreleri (Tregs) tarafından yüksek seviyelerde ifade edilmesinin yanı sıra makrofajlar ve diğer hücreler tarafından da ifade edilmektedir. IL-10, anti-enflamatuar olduğundan, pro-inflamatuar sitokin fonksiyonlarına karşı koyduğundan obezite-indüksiyonlu insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Gerçekten de, IL-10'un aşırı ekspresyonu M2 ATM sayısını arttırmasının (Fujisaka vd., 2009) yanı sıra IL-10 ve IL-6'nın birlikte infüzyonu IL-6-aracılıklı insülin direncini tersine çevirmektedir (Hong vd., 2009). Treg çalışmaları da bunu desteklemektedir (Cipolletta vd., 2012; Feuerer vd., 2009). IL-10'un obezite-indüksiyonlu obezite ve insülin direnci üzerine etkilerini araştıran diğer bir çalışmada, BMT ile IL-10^{-/-} knockout fareden yabani tip farelere IL-10'un hematopoietik delesyonu, diyetle indüklenen insülin direncini veya enflamasyonu değiştirmediğini göstermiştir (Kowalski vd., 2011). Bu durum, IL-10'un bu batogenezlerde oynadığı rolü şüpheli hale getirmektedir.

in vivo sitokin çalışmaları, sitokinlerin anti-enflamasyon ve pro-enflamasyon yaklaşımlarını çok iyi ortaya koymadığını göstermektedir. Örneğin, pro-

enflamatuar sitokinler (ör, IL-6) insülin direncini düzeltebilir (Wallenius vd., 2002). Sitokinlerin inflammatuar fonksiyonları ve metabolik fonksiyonları arasındaki bu uyumsuzluk, enflamasyonun zamansal ve lokal regülasyonuna bağlı olabilir. Örneğin, obezite gelişiminin erken fazında obezite kaynaklı enflamasyonu ve insülin direncini başlatmak için bazı sitokinlere ihtiyaç duyulurken, obezitenin daha sonraki aşamalarında gerekli olmayabilir. Diğer bir olasılık da, hastalığın gelişimini koordine etmek için birkaç sitokin gerektirmesidir: tek bir sitokin, karmaşık obezite kaynaklı enflamasyon ve insülin direncine aracılık etmek için yeterli değildir.

2.2. Adipokinler

Yağ dokusu geleneksel olarak uzun-dönem enerji depolama organı olarak kabul edilmekteydi. Ancak günümüzde yağ dokusunun depo görevi haricinde sistemik metabolizmanın entegrasyonunda da önemli bir rolesahip olduğu aşikardır. Bu metabolik fonksiyon, kısmen, çok sayıda proteini salgılama yeteneğine aracılık etmektedir. Yağ dokusu tarafından salgılanan faktörler toplu olarak adipokinler olarak adlandırılırlar(Ouchi vd., 2003; Berg ve Scherer, 2005). Özellikle, obezitenin başlangıcından itibaren, adipoz doku deposunun sekretuar durumu, hücre sayılarındaki değişiklikler, immün, vasküler ve yapısal hücrelerin fenotip ve lokalizasyonları içeren dokunun hücresel bileşenlerindeki değişiklikler tarafından modifiye edilebilmektedir. Adipokinlerin ekspresyonu, adipoz doku deposunun yerine bağlı olarak da değişebilir (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Adipoz doku depoları. Yağ dokusu çoğunlukla deri altı ve visceral depolarda bulunur. Obezite koşulları altında, vücudun tüm depolarındaki yağ dokusu genişler. Adipoz doku birikiminin yaygın bölgeleri, kalp, böbrekler ve kan damarlarının adventisyasıdır. Çeşitli adipoz doku depoları ile farklı adipokin sekresyonu, organ fonksiyonunu ve sistemik metabolizmayı seçici olarak etkileyebilir (Ouchi vd., 2011).

En bol adipokin içeren adipoz dokular visceral ve subkutanöz yağ dokulardır ve bu dokular çok sayıda farklı adipokin üretebilmektedir (Samaras vd., 2010; Fried vd., 1998). Buna ek olarak, vücuttaki adiposit depoları, kalp ve böbrekler dahil olmak üzere birçok organla birlikte görülür. Adipositler ayrıca kemik iliğinde, akciğerlerde ve majör kan damarlarının adventisyasında bulunur. Bazı durumlarda, yüksek kalorili diyetlerin, bu depolarda, deri altı ve visceral adipoz dokuda gözlemlenene benzer bir şekilde pro-inflamatuar bir durumun gelişimini destekleyebildiği gösterilmiştir (Chatterjee vd., 2009). Bu bireysel adipoz depolarının çoğunun fonksiyonel önemi genellikle bilinmemekle birlikte, yakın zamandaki kanıtlar adipokin sekresyonlarında diyetle bağlı değişikliklerin ilişkili dokunun işlevini etkileyebileceğini düşündürmektedir (Takaoka vd., 2009). Bebeklerde ve kış uykusuna yatan hayvanlarda bulunan kahverengi adipoz doku, beyaz yağ dokusundan işlevsel olarak farklıdır.

Adipokinler ile ilgili olarak yapılan çalışmaların çoğunda birçok adipokinin inflamatuvar yanıtı uyardığı, obezitede yükseldiğı ve obezite-indüksiyolu metabolik ve kardiyovasküler hastalıkları ilerlettiğı gömrölmüştür. Toplu olarak, bu bulgular aşırı adipoz doku kütesine bağı olan metabolik fonksiyon bozukluğunun kısmen pro- ve anti-inflamatuvar adipokinlerin ekspresyonundaki dengesizlikten kaynaklanabileceğı, dolayısı ile obeziteye bağı komplikasyonların gelişmesine katkıda bulunduğı fikrinin doğmasına yol açmıştır. Adipokinlerin bir kısmının üretim yerleri, reseptörleri ve fonksiyonları izelge 2.2’de özetlenmiştir.



Çizelge 2.2. Adipokinlerin kaynakları ve fonksiyonları (Ouchi vd., 2011)

Adipokin	Primer kaynaklar	Bağlanma partneri veya reseptörü	fonksiyonu
Leptin	Adipositler	Leptin reseptörü	Merkezi sinir sistemi yoluyla iştah kontrolü
Resistin	Periferal kan mononükleer hücreleri (insan), adipositler (kemirgen)	Bilinmiyor	Makrofajlardan salgılanan IL-6 and TNF yoluyla enflamasyon ve insülin direncinin artırılması
RBP4	Karaciğer, adipositler, makrofajlar	Retinol (vitamin A), prealbümin	Sistemik insülin direnci ile ilişkili
Lipokalin 2	Adipositler, makrofajlar	Bilinmiyor	Adipositlerden TNF salgılanmasıyla enflamasyon ve insülin direncinin artırılması
ANGPTL2	Adipositler, diğer hücreler	Bilinmiyor	Lokal ve vasküler enflamasyon
TNF- α	Stromal vasküler fraksiyon hücreleri, adipositler	TNF reseptörü	İnflamasyon, insülin sinyalizasyonunun antagonizmi
IL-6	Adipositler, Stromal vasküler fraksiyon hücreleri, karaciğer, kas	IL-6 reseptörü	Kaynak ve hedef dokuda değişiklikler
IL-18	Stromal vasküler fraksiyon hücreleri,	IL-18 reseptörü, IL-18 bağlayan protein	Geniş-spektrumlu enflamasyon
CCL2	Adipositler, Stromal vasküler fraksiyon hücreleri,	CCR2	Monosit göçü
CXCL5	Stromal vasküler fraksiyon hücreleri, (macrophages)	CXCR2	JAK-STAT yolu ile insülin sinyalizasyonunun antagonizmi
NAMPT	Adipositler, makrofajlar, diğer hücreler	bilinmiyor	Monosit kemotaktik aktivite
Adiponektin	Adipositler	Adiponektin reseptörleri 1 ve 2, T-kaderin, kalretikulin-CD91	İnsülin sensitizasyonu, anti-inflamatuar
SFRP5	Adipositler	WNT5a	Pro-inflamatuar WNT sinyalizasyonunun baskılanması
ANGPTL2, anjiopietin-banzeri protein 2; CCL2, CC-kemokin ligand 2; CXCL5, CXC-kemokin ligand 5; IL, interleukin; JAK, Janus kinase; NAMPT, nikotinamid fosforiboziltransferaz; RBP4, retinol-bağlayan protein 4; SFRP5, salgılanan frizzled-ilişkili protein 5; STAT, transkripsiyon sinyal iletilicileri ve aktive edicileri; TNF, tümörnekroz faktör.			

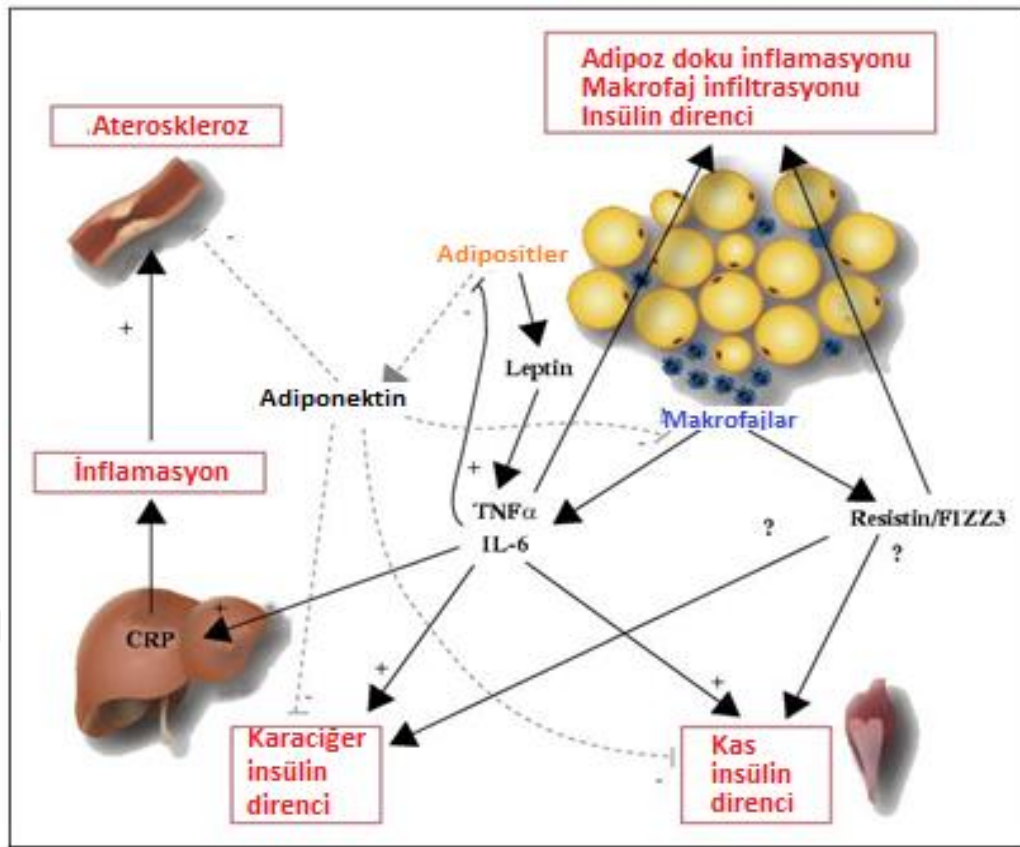
2.2.1. Adipokinler ile inflamatuvar sitokinlerin üretiminin ve salınımının düzenlenmesi

Leptin, ilk keşfedilen adipokindir. Leptin birçok basamakta bağışıklık fonksiyonunu düzenlemektedir. Leptinin bağışıklık sistemi üzerine etkileri şöyle sıralanabilir:

1. Monosit proliferasyonunu ve makrofajlara farklılaşmasının stimülasyonu,
2. Doğal öldürücü lenfositlerin aktivasyonunun düzenlenmesi,
3. TNF- α , IL-6 veya IL-12 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini uyarmak (Martí vd., 2001; Tilg ve Moschen, 2006).

Hayvan modellerinde, leptin veya leptin eyleminin olmaması, kusurlu bağışıklık fonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Örneğin, leptin eksikliği olan *ob/ob* farelerinde lenfoid organ atrofisi, azalmış timus oranı, lenfosit ve doğal öldürücü hücre sayısında düşme, azalmış sitotoksik aktivite ve pro-inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunda azalma görülmektedir. Bu farelerin yanı sıra *db/db* farelerinde de (leptin reseptörleri olmayan) enfeksiyonlarla mücadele etkinliği düşüktür. Ayrıca leptin reseptörü eksik olan Zucker sıçanları, lenfopeni ve düşük fagositik kapasiteye sahiptirler (Martí vd., 2001). Leptin, vücuttaki enerji depolarının durumunun bir algılayıcısıdır ve bu enerji depoları arttığında, leptin, tokluk ve enerji harcamalarını uyaran merkezi sinir sistemini hareketlendirir. Bu nedenle dolaşımdaki leptin düzeyleri vücut yağ kütlesine paralel olarak artmaktadır. Obezitede leptin etkisini baskılayan merkezi bir cevabın olduğu bilinmektedir. Leptine karşı oluşan bu merkezi cevap immün hücrelerin aktivasyonu üzerinde olası sonuçlara yol açabilecek leptin direnci ve kompensatuvar hiperleptinemi durumuna sebebiyet vermektedir.

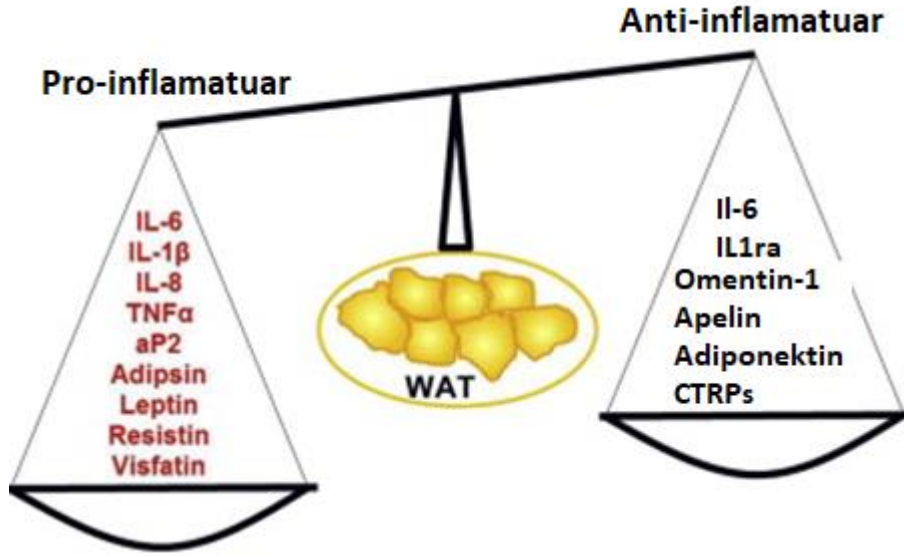
Adiponektin anti-inflamatuvar ve insülin duyarlılığı olan bir hormondur ve immün modülatör etkileri leptin hormonun etkilerine karşıdır. Adiponektin makrofajlarda fagositik aktiviteyi ve TNF- α üretimini, monosit öncüllerinin farklılaşmasını, endotelial adezyon moleküllerinin sentezini ve köpük hücrelerinin oluşumunu inhibe etmektedir (Koerner A, Kratzsch J, Kiess W., 2005). Ayrıca adiponektin, IL-10 veya IL-1 reseptör agonisti gibi anti-



Şekil 2.6. İnsüline dirençli, obez kişilerde adipoz doku adipokin ekspresyonu ve salgılanması (Bastard vd., 2006).

2.2.3. Adipokinlerin obezite, enflamasyon ve bağışıklık ile ilişkileri

Adipokinler, hemostaz/pıhtılaşma, kan basıncı, lipid metabolizması, iştah ve enerji dengesi, anjiyogenez, insülin duyarlılığı, bağışıklık ve enflamasyon/akut faz cevabındakilerine göre çeşitli protein gruplarına ayrılmıştır (Trayhurn ve Wood, 2004). IL-6 gibi sitokinlere ilaveten lipid ile aktive edilmiş adipokin aP2, resistin, visfatin, adipsin ve leptin pro-inflamatuar adipokinlerin yanı sıra kompleman faktörü 1q/TNF- α ile ilişkili proteinler (CTRP), omentin, apelin ve adiponektin anti-inflamatuar adipokinlerin başlıca üretim yerinin beyaz adipoz doku olduğu artık günümüzde kabul görmektedir. Bu iki pro- ve anti-inflamatuar adipokin sınıfı arasındaki dengenin, obezite sırasında proinflamatuar bir duruma kaydığı görülmekte olup (Şekil 2.7) oluşan bu durum ise çeşitli hastalıkların gelişimine katkıda bulunmaktadır.



Şekil 2.7. Beyaz adipoz doku tarafından salgılanan pro-ve anti-inflamatuar adipokinlerin dengesi. Obezitede denge pro-inflamatuar duruma kaymaktadır (Aguilar vd., 2015).

2.2.4. Leptin

Leptin, *ob* geninin ürünüdür ve enerji homeostazının düzenlenmesinde rol oynar (Zhang vd.,1994).Leptinin hemen hemen tamamı sadece beyaz adipoz dokuda ve özellikle de farklılaşmış olgun adipositler tarafından eksprese edilmekte ve üretilmektedir (Ahima ve Flier, 2000). Leptinin dolaşımdaki adipoz doku mRNA ekspresyon seviyeleri obezitede, VKİ ve yağ kitlesi ile güçlü bir ilişki göstermektedir (Considine vd., 1996; Vidal vd.,1996). Leptin, toplam yağın % 80'ni deri altı yağ fraksiyonunun oluşturduğu yağsız insanlarda, yağ dokusu kütlesinin gerçek bir belirteci olarak görünmektedir. Aslında, insanlarda, subkütanöz yağ dokusunda gerçekleşen (SAT) leptin mRNA ekspresyonu visseral adipoz dokusundakinden (VAT) daha yüksektir (Lefebvre vd., 1998). Leptin temel olarak gıda alımını ve enerji tüketimini düzenleyen merkezi sinir sistemi seviyesinde fonksiyon görmesine rağmen, leptin ile obezitede arasında düşük dereceli inflamatuvar bir durum söz konusudur. Bu durum, leptinin sitokin benzeri yapısının bir fonksiyonu olarak periferal biyolojik etkilere neden olabileceğini düşündürmektedir (Ahima ve Flier, 2000). Gerçekten de, leptin reseptörleri sitokin sınıf I reseptör familyasına aittir ve yayınlanmış birçok çalışma obezite olmaksızın hiperleptinemi oluşumunun inflamatuvar yanıtta artışla ilişkili olduğunu göstermektedir (Loffreda vd., 1998; Van Dielen vd., 2001). Leptin

ayrıca makrofajlar tarafından TNF- α 'nın aktivasyonunu ve üretimini kontrol edebilir. Ancak, altta yatan mekanizmalar henüz açıkça tanımlanmamıştır.

2.2.5. TNF- α

TNF- α , çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen, ancak esas olarak makrofajlar ve lenfositler tarafından üretilen bir pro-inflamatuar sitokindir. TNF- α , adipoz doku tarafından da üretilmektedir fakat insan adipoz dokusunda üretilen TNF- α miktarı çok düşüktür. TNF- α 'nın, insülin reseptör substrat-1'in (IRS-1) proteinin serin rezidüleri üzerindeki fosforilasyonu yoluyla kemirgenlerde insülin direncinin patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Hotamisligil vd., 1993). Bu, IRS-1'in insülin reseptörü beta alt birimi ile etkileşimini engelleyerek insülin sinyal yolunu durdurabilir. Klinik çalışmalar VAT'ın insülin direnciyle yakından ilişkili olduğunu göstermesine rağmen, SAT ve VAT'daki TNF- α mRNA ekspresyon seviyelerinin birbirine yakın olduğu bulunmuştur (Dusserre vd., 2000; Montague vd., 1998). Ayrıca, TNF- α , deri altı veya derin yağ dokusu depolarında çok az ifade edilir ve bu TNF- α ifadesi obezitede her zaman modifiye edilmez (Koistinen vd., 2000). Deri altı abdominal adipoz dokudan TNF- α üretiminin, yağsız ve obez bireylerde kantitatif olarak ihmal edilebilir olduğunu göstermektedir (Mohamed-Ali vd., 1997). Bu durum, adipoz dokunun obezitede gözlenen TNF- α seviyelerindeki artıştan doğrudan rol oynayamayacağını düşündürmektedir. Bu durumda, leptinin veya diğer adipokinlerin sistemik etkisini içeren diğer mekanizmaların, makrofajlar gibi diğer hücre tipleri tarafından TNF- α salgılanmasına neden olabileceği varsayılabilir.

2.2.6. İnterlökin-6

İnterlökin-6, birçok hücre tipi (fibroblastlar, endotelial hücreler, monositler) ve adipoz doku dahil olmak üzere birçok doku tarafından üretilmektedir. Artık adipoz doku tarafından IL-6 üretiminin obezitede artmış olduğu bilinmektedir (Fried vd., 1998; Bastard vd., 2002). Dolaşımdaki IL-6 düzeylerinin akut enflamasyon olmaksızın %15 - 30'unun adipoz doku üretiminden kaynaklandığı düşünülmektedir (Mohamed-Ali vd., 1997). IL-6 sekresyonu, SAT'a kıyasla VAT'da daha yüksektir (Fried vd., 1998; Fain vd., 2004). Buna göre, IL-6 mRNA

ekspresyonu, SAT'a kıyasla VAT'da daha yüksektir (Fried vd., 1998). Adipoz dokuda, IL-6 üretimi enfazla preadipositler, endotelyal hücreler ve monosit-makrofajlar dahil olmak üzere stroma vasküler fraksiyonun hücreleri tarafından üretilmektedir (Fried vd., 1998); Fain vd., 2004). İnterlökin-6, birçok hücre ve doku üzerinde etkili olan çok fonksiyonlu bir sitokindir. IL-6'nın başlıca etkilerinden biri, artık kardiyovasküler komplikasyonların bağımsız, önemli bir risk göstergesi olduğu bilinen hepatik CRP üretiminin indüklenmesidir (Ridker, 2003). İlginç bir şekilde, adipoz dokudaki IL-6 protein miktarı ile dolaşımdaki IL-6 ve CRP seviyeleri arasında güçlü bir ilişki vardır (Maachi vd., 2004). IL-6'nın son zamanlarda obezite, enflamasyon ve koroner kalp hastalıkları arasındaki bağlantıda merkezi bir rol oynadığı kabul görmektedir (Yudkin vd., 2000). VAT, SAT'den daha yüksek miktarda IL-6 üretebildiğinden (Fried vd., 1998), bu durum kısmen insan yağ depoları ve insandaki kardiyovasküler risk komplikasyonları arasındaki ilişkiyi açıklayabilir. Ayrıca, adipoz doku ile IL-6 üretimi VLDL sekresyonunu ve hipertrigliseridemi indükleyerek karaciğer metabolizmasını doğrudan etkileyebilir, çünkü VAT venöz portal sistemi ile karaciğere daha yakından ilişkilidir (Nonogaki vd., 1995).

Son zamanlardaki çalışmalar IL-6'nın insülin direncinde ve komplikasyonlarında rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Bastard vd., 2002; Bastard vd., 2000). IL-6 reseptörü, JAK/STAT (Janus kinazlar/sinyal iletimi ve transkripsiyon aktivatörleri) sinyal iletim yolundaki sitokin klas I reseptör ailesine aittir (Ihle vd., 1995). Janus kinaz aktivasyonu, hedef gen transkripsiyonunu düzenlemek için nükleusa STAT fosforilasyonu, dimerizasyon ve translokasyona neden olur (Ihle vd., 1995). Sitokin ve insülin sinyal yolları arasında güçlü bir etkileşimin olduğu ve bu etkileşimlerin genellikle insülinin bozulmuş biyolojik etkisine yol açtığı açıkça ortaya konmuştur. Her ne kadar kesin mekanizmalar henüz açık bir şekilde aydınlatılmamış olsa da, sitokin-aracılıklı insülin direncinde bozulma tirozin fosfataz aktivasyonunu (Kroder vd., 1996) veya sitokin sinyalizasyon (SOCS) proteinlerinin baskılayıcısı ve insülin reseptörleri arasındaki etkileşimden kaynaklanabilir (Ueki vd., 2005; Lagathu vd., 2003; Rieusset d J-P, vd., 2004). Mekanizmalar ne olursa olsun, TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlerin insülin etkisini azaltabildiği açıkça ortaya konmuştur (Kroder vd., 1996; Lagathu vd.,

2003; Rieusset vd., 2004; Hotamisligil vd., 1996; Grimble, 2002) Bu nedenle, enflamasyona bağlı kardiyovasküler riskin ağırlaşmasına ek olarak, dolaşımdaki sitokin seviyelerindeki kronik artış insülin direncine katkıda bulunabilir.

2.2.7. Adiponektin

Adiponektin, adipoz dokuda yüksek oranda ifade edilmektedir. Dolaşımdaki proteinlerin % 0.01'ini oluşturan adiponektinin plazma seviyeleri, yağsız kontrol deneklerinde 5 ila 30 mg/L arasında, leptin ise 2 ila 8 ng/L arasındadır. Adiponektin mRNA'nın ifadesi, adipoz doku lokalizasyonuna bağlıdır. Adiponektin VAT'de SAT'tan daha düşüktür (Kadowaki ve Yamauchi, 2005; Lihn vd., 2004). Adiponektinin diğer adipokinlerden ayırt edici birçok özelliği vardır:

- 1) Dolaşımdaki adiponektin düzeyleri obez ve/veya tip 2 diyabetik hastalarda ve koroner kalp hastalığı olanlarda azalır,
- 2) Adiponektinemi ve insülin duyarlılığı arasında güçlü bir pozitif korelasyon vardır,
- 3) Adiponektinemi ile obezite arasında ve özellikle abdominal obezite ile ters orantılı bir ilişki vardır,
- 4) Adiponektin ateroskleroz ve insulin direncine karşı koruyucu bir rol oynayabilir.

Adiponektinin insüline duyarlı etkisi, asetil CoA karboksilazı inhibe ederek hücresel malonil CoA konsantrasyonlarını düzenlediği bilinen AMP aktive protein kinazın (AMPK) aktivasyonunda oynadığı rolden kaynaklanabilir (Yamauchi vd., 2002). Bu inhibisyon, hücre içi malonil CoA seviyesinin azalmasına yol açmaktadır. Asetil CoA'nın malonil CoA'ya dönüşmemesi lipogenezde azalma ile sonuçlanmaktadır. Asetil CoA seviyesindeki artış Asetil CoA'nın mitokondride gerçekteşen yağ asidi beta-oksidasyonu yolu ile yıkımına yani beta oksidasyonda artış ile sonuçlanır. Adiponektin, glukoneogenezin iki anahtar enzimi olan fosfoenolpiruvat karboksikinas ve glukoz-6 fosfatazın mRNA ekspresyonunu azaltarak karaciğer glukoz üretimini düzenleyebilmektedir (Kadowaki ve Yamauchi, 2005). İnsülin-duyarlılık etkilerine ek olarak, adiponektin, aterojenez işleminin birkaç adımında erken hareket ederek vasküler duvar üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olabilir. Bu koruyucu etkiler:

- 1) Endotelyal adezyon moleküllerinin modülasyonu (Ouchi vd. 1999),
- 2) Makrofajların köpük hücrelere dönüşümü (Ouchi vd., 2001),
- 3) Vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunun modülasyonudur (Arita vd., 2002).

Ayrıca adiponektin, TNF- α kaynaklı inflamatuvar yanıtı makrofajlardan TNF- α salgılanmasını azaltarak düzenleyebilir (Ouchi vd., 2000). Adiponektinin bu anti-TNF- α etkisi, anti-enflamatuvar ve anti-aterojenik etkisini kısmen açıklayabilmektedir. Buna karşılık, hem TNF- α hem de IL-6, adiposit adiponektin mRNA ekspresyonunu azaltmaktadır (Bruun vd., 2003).

Sırasıyla, 1q32 ve 12p13 kromozomlarında lokalize olan iki adiponektin reseptörü, adipoR1 ve adipoR2, yakın zamanda klonlanmıştır (Yamauchi vd., 2003). AdipoR1 esas olarak iskelet kasında eksprese edilirken adipoR2 ise başlıca karaciğerde eksprese edilmektedir. Bununla birlikte, bu iki reseptörün fizyolojik önemi ve sinyal iletim yolları ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir.

2.2.8. Resistin

Steppan ve arkadaşları (2001) yakın zamanda, adipositlerdeki yeni moleküler hedefleri ararken, FIZZ3 (inflamatuvar bölgelerde bulunan) veya adipositen salgılanan faktör (ADSF) olarak adlandırılan resistini keşfetmişlerdir. Yine aynı çalışma grubu, obez kemirgenlerde dolaşımdaki ve adipoz dokudaki resistin düzeylerinin arttığını ancak tiazolidinedionlarla tedavinin ardından düştüğünü göstermişlerdir. Dahası, zayıf kontrol hayvanlarına rekombinant resistinin verilmesi insülin direncini indüklerken, insüline dirençli obez hayvanlarda immüno-nötralizasyon uygulanması ise insülin duyarlılığını arttırdığı belirlenmiştir. Adiposit kültürlerinde, resistin insülin-sitimülasyonlu glukoz transportunu azaltırken yine aynı kültürde anti-resistin antikoru kullanıldığında durum tersine dönmektedir. Ayrıca resistin, adiposit farklılaşmasını inhibe etmektedir (Kim vd., 2001). Bu çalışmalar resistinin adipoz doku, obezite ve insülin direnci arasında bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, ek, çelişkili çalışmalar, insüline dirençli çeşitli kemirgen modellerinde adipoz doku resistin mRNA gen ekspresyonunun azaldığını göstermiştir. Bununla

birlikte rekombinant resistin başlıca karaciğer insülin direncine neden olmaktadır (Jackson vd., 2005).

Yakın zamanda resistin susturulmuş (knockout) fareler ile yapılan çalışmada, bu farelerin daha düşük açlık glisemisi ve azalmış karaciğer glukoz üretimiyle ilişkili olarak glikoz toleransında ve insülin duyarlılığında artma olduğu gösterilmiştir (Jackson vd., 2005). Resistin eksikliği AMPK'nin aktivasyonuna ve sonuç olarak karaciğer glukoneogenezinde yer alan genlerin ekspresyonunda azalmaya yol açabilir, bu da resistinin adiponektinin etkilerine karşı olabileceğini düşündürmektedir. Son olarak, yüksek yağlı bir diyet rejimi altındaki resistin-susturulmuş fareler, vahşi tipte benzerleri kadar obez ve insüline dirençli hale gelmiştir.

İnsanlarda resistin ile ilgili olarak yapılan bazı çalışmaların bir kısmında adipoz dokunun resistin eksprese ettiğini, diğer çalışmalarda ise bu dokuda resistinin ifade edilmediğini veya sadece çok düşük miktarda RNA ekspresyonu olduğunu ileri sürmektedirler. Adipositin resistin üreten ana hücre tipi olmadığına ayrıca resistinin dolaşımdaki monositler ve makrofajlar tarafından üretildiği düşünülmektedir (Jackson vd., 2005). Çalışmaların çoğunda, insanlarda plazma resistin seviyeleri ile VKİ ve insülin direnci arasında bir korelasyon bulunamadığını göstermektedir. Bununla birlikte, resistinin makrofaj lokalizasyonu, adiposit metabolizması ve fonksiyonu ile olan ilişkileri halen araştırılmaktadır.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Deneylerde Kullanılan Cihazlar

Ultrasantrifüj, (Beckman-Optima)

Soğutmalı Santrifüj, (Heracus)

Manyetik karıştırıcı, (Ikamag)

Hassas Terazı, (Precisa)

Karıştırıcı, (Thermolyne Maxi-Mixll)

ELISA Okuyucusu, (Anthos labtech)

Spektrofotometre, (Ultrospec)

Vortex, (Velp Scientifica)

Değişik hacimde otomatik pipetler, (Ependof)

3.2. Çalışma Dizaynı ve Örneklem

Çalışma, olgu-kontrol kesitsel ilişkilendirme çalışması olarak planlandı. Çalışma grubu 20 ila 59 yaş aralığında akraba olmayan gönüllü 261 kişiden oluşturuldu.

Bu çalışmada, Etik kurulun 09.07.2015 tarih ve 139 sayılı karar onayı sonrasında, örneklem SDÜ Tıp Fakültesi ve Isparta Gülkent Devlet Hastanesi Göğüs hastalıkları Uyku Laboratuvarına başvuran hastalardan oluşturuldu. Uyku laboratuvarına başvuran hastaların bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındıktan sonra rutin tetkik olarak alınan kanlarından elde edilen serumlar kullanıldı.

Çalışmaya dâhil edilen hastaların boy ve kilo değerleri kaydedildi. Boy ve kilo oranları kullanılarak vücut kitle indeksi (VKİ)'leri kg/m^2 (kilogram olarak ağırlığın, metre olarak boyun karesine bölünmesi) formülü ile hesaplandı. Çalışmaya katılan kişiler WHO'nun obezite sınıflamasına göre; VKİ değerleri 18,5-24,9 kg/m^2 arasında olan bireyler normal kilolu, 25,0-29,9 kg/m^2 arasında olan bireyler fazla kilolu, 30,0-39,9 kg/m^2 arasında olan bireyler obez, ve $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ den büyük olan bireyler morbid obez grubu olarak sınıflandırıldı (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Çalışmaya katılan bireylerin obezite sınıflaması

Kategori	BKİ (Kg/m ²)
Normal	18,5-24,9
Fazla Kilolu	25,0-29,9
Obez	30,0-39,9
Morbid obez	≥40,0

3.3. Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması

Kan örnekleri 12 saat açlık sonrası sabah alındı. Separatör jel içeren tüplere alınan kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dakika santrifüjlenerek serum kısmı ayrıldı. Serum örnekleri biyokimyasal analizler için analiz zamanına kadar -20°C'de bekletildi.

3.4. Kan Örneklerinde İncelenen Parametreler ve Yöntemleri

Adiponektin, IL-6 (eBioscience, San Diego, CA, USA) ve TNF- α seviyeleri (DIAsource ImmunoAssays S.A, Belgium) ticari ELISA kitleri kullanılarak kitin öngördüğü protokollere göre belirlendi.

3.4.1. ELISA yöntemi ile TNF- α seviyelerinin belirlenmesi

3.4.1.1. Yönteminin Prensibi

TNF- α -EASIA (TNF- α -solid phase Enzyme Amplified Sensitivity Immunoassay) kiti hassasiyeti artırılmış bir katı faz enzim immün ölçümüdür. Bu ölçümde TNF- α 'un farklı epitoplarına karşı monoklonal antikorlar kullanılmaktadır. Reaksiyon komponentlerinden biri olan ve TNF- α epitoplarına karşı oluşturulan monoklonal antikorlar (MAb-1) katı faz yüzeyine bağlanır. Ölçülecek antijen içeren kalibratör ve test örnekleri, katı faz antikoruyla bağlanması için bir süre inkübe edilir. Katı faz yıkandıktan sonra ikinci bir horseradish peroksidaz (HRP) ile işaretli monoklonal antikor (MAb-2) eklenir. İnkübasyonun ardından MAb-1-TNF- α -MAb-2-HRP sandviç kompleksi oluşur. Ortamdaki bağlı olmayan fazla antikor, yıkama ile uzaklaştırılır ve enzim substratı (TMP; 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine) eklenir. Enzim işaretleyici (HRP) eklenen kromojen substratı (TMP) ürüne dönüştürür. Enzimatik reaksiyon durdurma çözeltisi (1,8 N H₂SO₄) eklenerek sonlandırılır. Ürün miktarı örnekteki antijen miktarı ile orantılıdır ve absorbans ölçümüyle kolorimetrik olarak belirlenir.

3.5.1.2. TNF- α ölçümü

Pleytteki her bir kuyucuğa 50 μ L inkübasyon tamponu ilave edilerek hemen üzerlerine her bir serum örneği, kontrol ve standartlardan 200 μ L ilave edilerek oda sıcaklığında 2 saat bekletildi. İnkübasyonun ardından pleyt yıkama tamponu ile 3 kez yıkandı. Yıkamanın ardından kuyucuklara 100 μ L zero kalibratör ve hemen ardından da 50 μ L anti-TNF- α -HRP konjugatı ilave edilerek oda sıcaklığında 2 saat bekletildi. İnkübasyonun ardından ELISA pleyti yıkama tamponu ile üç kez yıkandı. Yıkamanın ardından kuyucuklara 200 μ L Substrat reaktifi (TMP) ilave edildi ve oda sıcaklığında 30 dakika bekletildi. İnkübasyon esnasında bağlı enzim konjugatı renksiz kromojeni mavi renkli ürüne dönüştürdü. İnkübasyonun ardından kuyucuklara 50 μ L durdurma çözeltisi ilave edildi. Durdurma çözeltisi ilavesinden sonra mavi renk, sarıya dönüşmektedir. Standard ve serum örneklerinin optik absorbans değerleri 450 nm'de ELISA okuyucusunda ölçüldü.

3.5.2. ELISA yöntemi ile IL-6 ve adiponektin seviyelerinin belirlenmesi

3.5.2.1. Yöntemin prensibi

Serum IL-6 ve adiponektin düzeylerinin belirlenmesinde kullanılan enzim immün ölçüm yönteminin prensibi sandviç ELISA yöntemine dayanmaktadır. Bu ölçümde tamamen antijene (IL-6 veya adiponektin) spesifik iki monoklonal antikor kullanılmaktadır. Birinci monoklonal antikor (MAb-1) antijene spesifik antikordur ve mikrotiter pleyte immobilize edilmiştir. İkinci monoklonal antikor (MAb-2) ise aynı antijenin birinci antikorunkinden farklı epitopuna karşı oluşturulmuştur ve aynı zamanda da biyotin ile konjuge edilmiştir. Kalibratörler ve test örnekleri pleyte ilave edilerek antijenin spesifik monoklonal antikora bağlanması sağlanır. Yıkamanın ardından ikinci antikor (MAb-2-biyotin) ilave edilerek MAb-1-antijen-MAb-2-biyotin sandviç kompleksi oluşur. Yıkama basamağının ardından streptavidin-HRP konjugatı ilave edilerek MAb-1-antijen-MAb-2-biyotin-streptavidin-HRP konjugatı oluşturulur. Yıkama basamağının ardından enzim süstratı eklenir ve enzimatik reaksiyon durdurma çözeltisi (1 M H_2SO_4) ile sonlandırılır. Absorbanslar mikrotiter pleyt okuyucusu ile okunur.

Enzimatik reaksiyon sonucunda oluşan rengin şiddeti örneklerdeki antijen konsantrasyonu ile direk olarak orantılıdır.

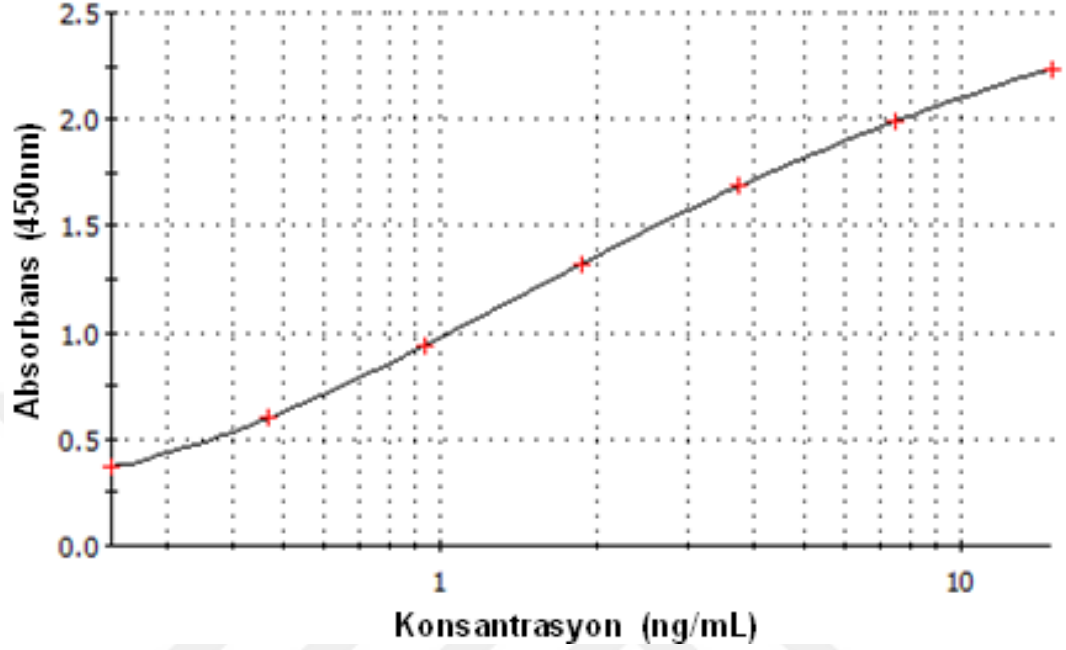
3.5.3. IL-6 ve adiponektin tayini

IL-6 ve adiponektin serum seviyeler aynı ticari firmanın ürettiği kitler ile belirlendi. IL-6 tayini için serum seyreltmesi yapılmamasına rağmen adiponektin için tayin tamponu ile 1/2500 oranında seyreltilti. Pleyt tayine başlamadan önce kuyucuk başına 400 µL yıkama tamponu ilave edilerek yıkandılar ve bu işlem iki kez tekrarlandı. Ardından kuyucuklara 50 µL tayin tamponu ilave edildi. Farklı konsantrasyonlarda kit protokollerine göre hazırlanan standart ve serum örneklerinden 50 µL alınarak ELISA kuyucuklarına ilave edildi. Hemen ardından kuyucuklara 50 µL biyotinlenmiş belirleme antikoru ilave edilerek oda sıcaklığında 2 saat bekletildi. İnkübasyonun ardından ELISA pleyti yıkama tamponu ile dört kez yıkandı. Kuyucuklara 100 µL HRP ile konjuge edilmiş streptavidin çözeltisi ilave edilerek oda sıcaklığında 1 saat bekletildi. İnkübasyonun ardından pleyt yıkama tamponu ile dört kez yıkanarak bağlanmamış olanlar uzaklaştırıldı. Yıkamanın ardından kuyucuklara 100 µL Substrat reaktifi (TMP) ilave edildi ve oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildi. İnkübasyon esnasında bağlı enzim konjugatı renksiz kromojeni mavi renkli ürüne dönüştürdü. İnkübasyonun ardından kuyucuklara 100 µL durdurma çözeltisi ilave edildi. Durdurma çözeltisi ilavesinden sonra mavi renk sarıya dönüşmektedir. Standard ve serum örneklerinin optik absorbans değerleri 450 nm'de ELISA okuyucusunda ölçüldü.

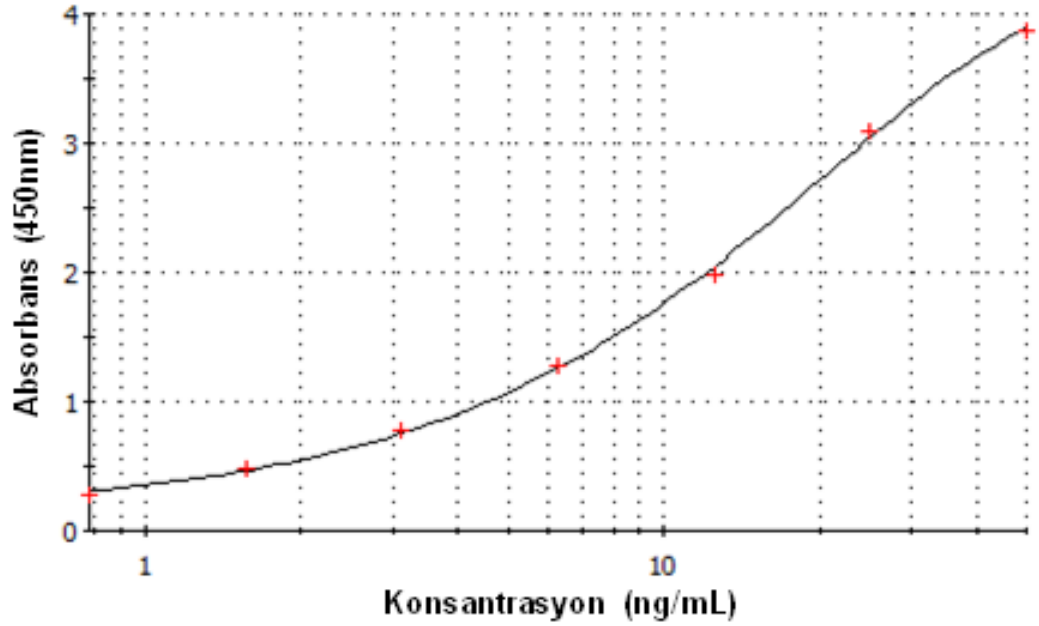
3.5.4. Sonuçlarının hesaplanması

Kalibratör ve örneklerin IL-6 ve adiponektin sonuçları belirlenmesinde 450 nm'de mikrotiter pleyt okuyucusunda okuma yapılarak belirlendi. Kalibratörler ikili olarak çalışıldı. Ortalama kalibratör "0" absorbans değerleri kalibratör ve serum örneklerinin absorbans değerlerinden çıkartıldı. Elde edilen farklı konsantrasyonlardaki kalibratör absorbanslarına karşılık gelen konsantrasyonların kalibrasyon grafikleri semi-logaritmik olarak Master Plex® programı kullanılarak adiponektin ve IL-6 için 5- TNF-α için ise 4-parametrelili lojistik regresyon yöntemi kullanılarak standart grafikleri çizildi. Serum

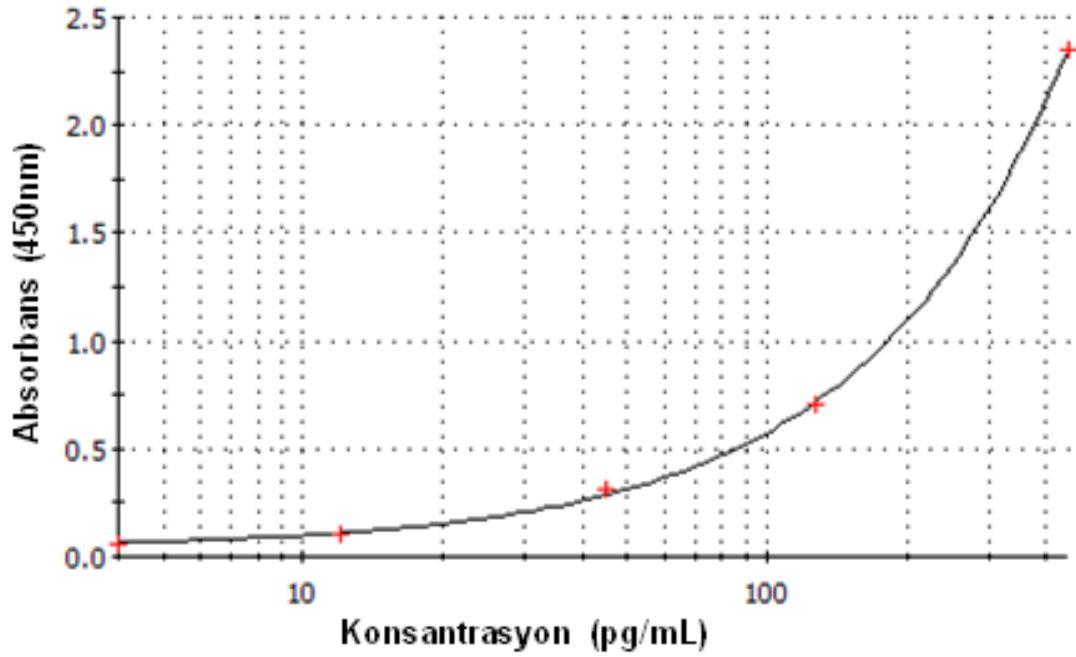
adiponektin ve IL-6 konsantrasyonları standart grafiğe göre belirlendi. Adiponektin, IL-6 ve TNF- α standart krafikleri sırasıyla Şekil 3.1, 3.2 ve 3.3'de verilmiştir.



Şekil 3.1. Adiponektin standart konsantrasyonuna karşı absorbanz değerleri ($R^2=0,9999$; $a=0,16732$; $b=1,4617$; $c=0,4803$; $d=3,2321$; a: alt asimptot, b: eğim, c: x değerine karşılık gelen y değeri, d: üst asimptot)



Şekil 3.2. IL-6 standart konsantrasyonuna karşı absorbanz değerleri ($R^2=0,9993$; $a=0,1414$; $b=0,9753$; $c=33950,7$; $d=4,2652$; a: alt asimptot, b: eğim, c: x değerine karşılık gelen y değeri, d: üst asimptot)



Şekil 3.3. TNF- α standart konsantrasyona karşı absorbans değerleri ($R^2=0,9997$; $a=0,0442$; $b=0,9857$; $c=2,7681$; $d=12670,3$; a: alt asimptot, b: eğim, c: x değerine karşılık gelen y değeri, d: üst asimptot).

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS istatistik programı ile yapıldı (software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows™, version 11.5 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Veriler ortalama (M) ve Standart sapma (SD) olarak ifade edilecektir. VKİ değerlerine göre oluşturulan grupların cinsiyete göre grup içi değerlendirmeleri bağımsız iki örnek t testi, gruplar arası farklılıkları istatistiksel olarak değerlendirmek için ise ANOVA (tek yönlü varyans) analizi ile yapıldı. Gruplar arası farklılıkları ortaya koymak için Tukey post-hoc testi kullanıldı. Parametreler arası ilişkiler Pearson korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Ayrıca, değişkenlerin VKİ üzerindeki etkisi, çoklu doğrusal regresyon analizi ile yapıldı. Regresyon modelinde adiponektin, IL-6 ve TNF- α bağımsız değişken olarak VKİ bağımlı değişkenler olarak kabul edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için $p<0,05$ kabul edildi.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Çizelge 4,1'de Çalışmaya katılan tüm bireylerin hem cinsiyete göre hem de cinsiyet ayrımı yapılmaksızın antropometrik özellikleri ve istatistiksel değerlendirmesini göstermektedir (n = 261). Katılımcıların %58,24'ünü erkek ve %41,76'sını ise kadın olgular oluşturmaktadır. Kadın katılımcıların (n = 109) %18,35'i (n=20) normal kilolu, %16,51'i (n=18) fazla kilolu, %42,20'si (n=46) obez ve %22,94'ü (n=25) morbid obezdi. Erkek katılımcıların ise (n = 152) %21,71'i (n=33) normal kilolu, %32,24'ü (n=49) fazla kilolu, %32,24'ü (n=49) obez ve %13,82'si (n=21) morbid obezdi.

Çizelge 4.1. VKİ kategorilerindeki olguların cinsiyete göre demografik ve antropometrik ölçüm değerleri

Değişken	Cinsiyet	Normal Kilolu (K=20; E=33)	Fazla Kilolu (K=17; E=49)	Obez (K=46; E=49)	Morbid Obez (K=26; E=21)	P
Yaş (yıl)	Kadın	44,40±10,92	47,88±9,56	47,48±6,68	45,60±6,03	0,407
	Erkek	43,94±10,40	41,71±8,77	43,67±8,73	45,85±7,75	0,358
	Toplam	44,11±10,50	43,37±9,34	45,52±8,00	45,72±6,78	0,358
Boy (cm)	Kadın	162,80±8,83	158,11±7,25	159,24±6,89	159,48±5,30	0,177
	Erkek	176,54±7,18	172,59±5,72 ^a	170,65±7,06 ^a	171,66±5,32 ^a	0,001
	Toplam	171,36±10,27	168,70±8,90	165,13±9,00 ^a	165,04±8,08 ^a	0,000
Kilo (kg)	Kadın	62,00±9,51	68,44±7,75 ^a	87,96±9,97 ^{ab}	110,04±11,03 ^{abc}	0,000
	Erkek	74,24±3,65	83,29±7,10 ^a	98,47±11,05 ^{ab}	126,37±6,17 ^{abc}	0,000
	Toplam	69,62±8,78	79,30±9,80 ^a	93,37±11,75 ^{ab}	117,50±12,23 ^{abc}	0,000
VKİ (kg/m ²)	Kadın	23,22±1,11	27,30±1,39 ^a	34,76±3,02 ^{ab}	43,18±2,39 ^{abc}	0,000
	Erkek	23,86±1,32	27,92±1,37 ^a	33,82±2,64 ^{ab}	42,90±1,75 ^{abc}	0,000
	Toplam	23,62±1,27	27,76±1,39 ^a	34,28±2,85 ^{ab}	43,05±2,10 ^{abc}	0,000

Veriler ortalama ± standart sapma (X±SD) şeklinde ifade edilmiştir. ¹ Gruplar arası varyans analizi (ANOVA) p değeri. (a) normal kilolu grubu ile kıyaslandığında önemli ölçüde farklıdır. (b) Fazla kilolu grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde farklıdır. (c) Obez grubu ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde farklıdır. Aynı soneki (abc) paylaşan değerler Tukey post hoc testinde anlamlı olarak farklıdır. Gruplar arası istatistiksel farklılıklar Tukey post-hoc çoklu karşılaştırma testi ile yapılmıştır. P< 0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Demografik ve antropometrik özellikleri bakımından cinsiyet ayrımı yapılmadan incelendiğinde olguların ortalama yaşları; normal kilolu grupta 44,11±10,50 yıl, fazla kilolu grupta 43,37±9,33 yıl, obez grupta 45,51±8,00 yıl ve morbid obez grupta ise 45,72±6,79 yıl olarak tespit edilmiştir. VKİ değerlerine göre olguların boy ortalamaları; normal kilolu gruptakilerin diğer gruplara göre en yüksek değerdedir (171,35±10,27) ve normal gruptakilerin boy ortalaması, fazla kilolu grup hariç diğer gruptaki deneklerle anlamlı bir farka sahiptir. Yine VKİ değerlerine göre bakıldığında tüm gruplar arasındaki kilo farklılığı anlamlı bulunmuştur (p<0,001).

Vücut kitle indeksi kategorilerine göre hem cinsiyet ayrımı yapılarak hem de cinsiyet ayrımı yapılmadan gruplandırılan olgular laboratuvar özellikleri bakımından değerlendirildi. Biyokimyasal belirteçler olarak; total BKH, TNF- α , adiponektin ve IL-6 parametreleri kullanıldı. Bu parametrelerin hem cinsiyete göre ve hem de cinsiyet ayrımı yapılmaksızın oluşturulan VKİ gruplarına göre aritmetik ortalaması (X), standart sapması (X $\pm$ SD) ve ANOVA *p* değerleri Çizelge 4.2’de verilmiştir.

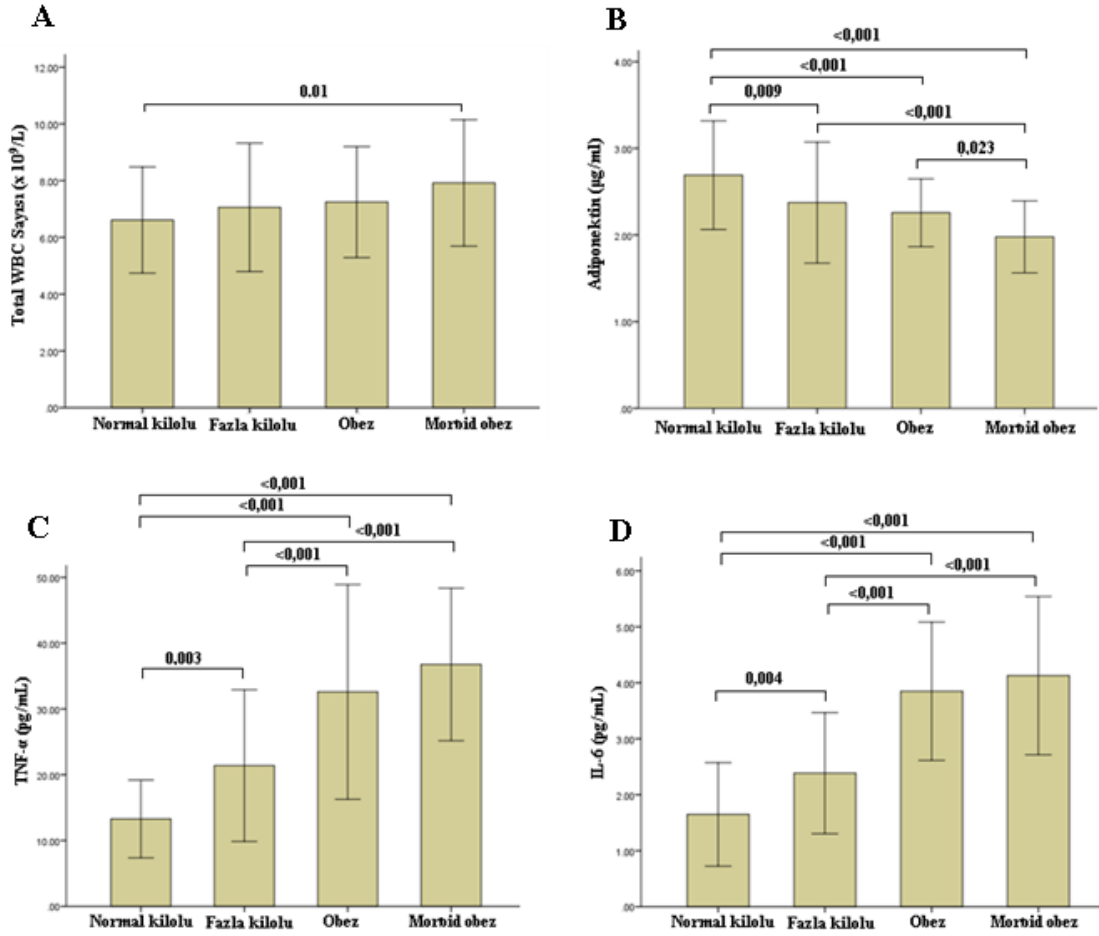
Çizelge 4.2. VKİ kategorilerinin biyokimyasal ölçüm verileri ve ANOVA *p* değerleri.

Değişken	Cinsiyet	Normal Kilolu (K=20; E=33)	Fazla Kilolu (K=18; E=49)	Obez (K=46; E=49)	Morbid Obez (K=25; E=21)	<i>P</i> ¹
Total BKH (x 10 ⁹ /L)	Kadın	7,12 $\pm$ 1,64	6,78 $\pm$ 1,63	6,81 $\pm$ 1,56*	7,39 $\pm$ 1,65	0,455
	Erkek	6,29 $\pm$ 1,95	7,16 $\pm$ 2,46	7,66 $\pm$ 2,21*	8,54 $\pm$ 2,69	0,004
	Toplam	6,61 $\pm$ 1,87	7,05 $\pm$ 2,26	7,24 $\pm$ 1,96	7,92 $\pm$ 2,23	0,019
Adiponektin (µg/mL)	Kadın	3,33 $\pm$ 0,32***	3,13 $\pm$ 0,68***	2,63 $\pm$ 0,16***	2,24 $\pm$ 0,40***	<0,001
	Erkek	2,30 $\pm$ 0,40***	2,09 $\pm$ 0,46***	1,90 $\pm$ 0,09***	1,66 $\pm$ 0,07***	<0,001
	Toplam	2,69 $\pm$ 0,63	2,37 $\pm$ 0,70	2,26 $\pm$ 0,39	1,98 $\pm$ 0,42	<0,001
IL-6 (pg/mL)	Kadın	1,58 $\pm$ 1,12	2,04 $\pm$ 1,59	3,69 $\pm$ 1,55	3,93 $\pm$ 1,32	<0,001
	Erkek	1,68 $\pm$ 0,79	2,51 $\pm$ 0,80	4,01 $\pm$ 0,84	4,36 $\pm$ 1,51	<0,001
	Toplam	1,65 $\pm$ 0,92	2,38 $\pm$ 1,08	3,85 $\pm$ 1,24	4,13 $\pm$ 1,41	<0,001
TNF- α (pg/mL)	Kadın	13,34 $\pm$ 9,27	19,75 $\pm$ 15,35	30,89 $\pm$ 17,18	33,24 $\pm$ 6,01*	<0,001
	Erkek	13,24 $\pm$ 2,45	21,99 $\pm$ 9,88	34,18 $\pm$ 15,46	40,95 $\pm$ 15,03*	<0,001
	Toplam	13,28 $\pm$ 5,92	21,39 $\pm$ 11,52	32,59 $\pm$ 16,32	36,76 $\pm$ 11,60	<0,001

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma (X $\pm$ SD) şeklinde ifade edilmiştir. ¹Gruplar arası varyans analizi (ANOVA) *p* değeri. *<0,05 ve ***<0,0001 değerleri grup içi bağımsız iki örnek t testi *p* değerleridir. *p*< 0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çizelge 4.2 ve Şekil 4.1 A’da kadın ve erkek olguların total BKH değerlerinin VKİ artışına paralel olarak artış gösterdiği ve bu artışın işe sadece normal kilolu grup ile morbid obez grubu arasında istatistiksel anlamlılığa ulaştığı görülmektedir (*p*=0,01). Kadın olguların VKİ grupları arasında istatistiksel anlamlılık gözlenmezken erkek olguların obez ve morbid obez gruplarındaki total BKH artışı normal kilolu grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla, *p*=0,049, *p*=0,004) (Çizelge 4.2 ve Şekil 4.1 A). Kadın olguların total BKH değerleri VKİ katagorilerine göre değerlendirildiğinde, fazla kilolu grupta en düşük seviyede olduğu, kadın olguların normal kilolu grubu hariç diğer tüm VKİ gruplarının erkek olgularinkine göre daha düşük total BKH seviyelerine sahip oldukları ve sadece obez grubu kadın olguların total BKH değerlerinin

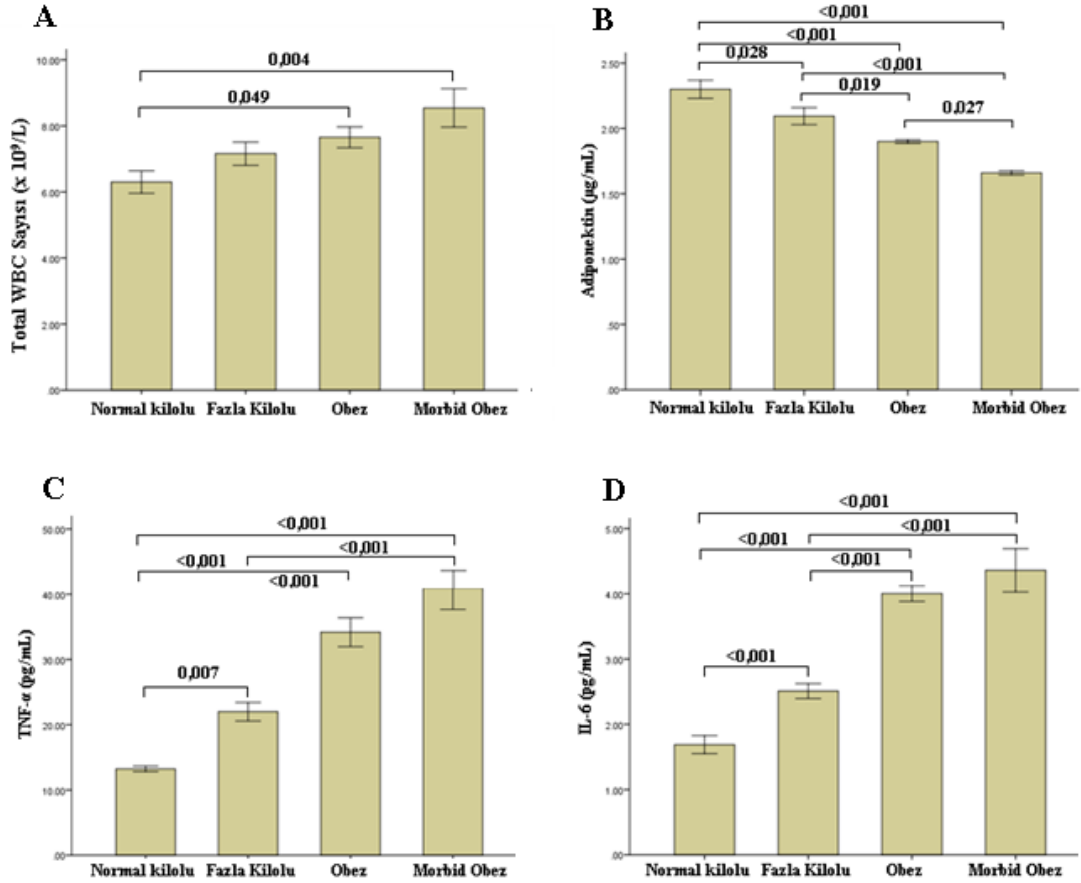
erkeklerinkine göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük oldukları ($p<0,05$) dikkati çekmektedir (Çizelge 4.2).



Şekil 4.1. Vücut kitle indeksi kategorilerine göre cinsiyet ayrımı yapılmadan tüm olguların lökosit ve serum inflamatuvar adipokin düzeylerinin karşılaştırılması. Tam kan BKH sayısı (A), serum adiponektin (B), Serum TNF- α (C) ve serum IL-6 (D) seviyeleri. Gruplar arası istatistiksel farklılıkları ortaya koyulmasında, tek-yönlü ANOVA analizinin ardından Tukey's post-hoc çoklu karşılaştırma testi uygulandı. Grafiklerdeki sütunlar ve sütunlar üzerindeki barlar ortalama $\pm$ standart sapmayı ($X \pm SD$) temsil etmektedir. IL-6 İnterlökin-6, TNF- α : Tümör nekroz faktörü- α , BKH: Beyaz kan hücresi.

Adiponektin hormonu seviyeleri, çalışılan diğer parametrelerin aksine VKİ artışı ile ters orantılıdır ve normal kilolu gruptan morbid obez grubuna doğru gidildikçe azalan bu hormon, fazla kilolu grup ile obez grup arasında anlamlı fark göstermezken ($p>0,05$), diğer gruplar arasında ise anlamlı istatistiksel farklılıklar göstermektedir ($p<0,001$) (Çizelge 4.2 ve Şekil 4.1 B). Serum adiponektin seviyelerinin her iki cinsiyete göre istatistiksel değerlendirmesinde ise erkek olguların tüm VKİ gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenirken

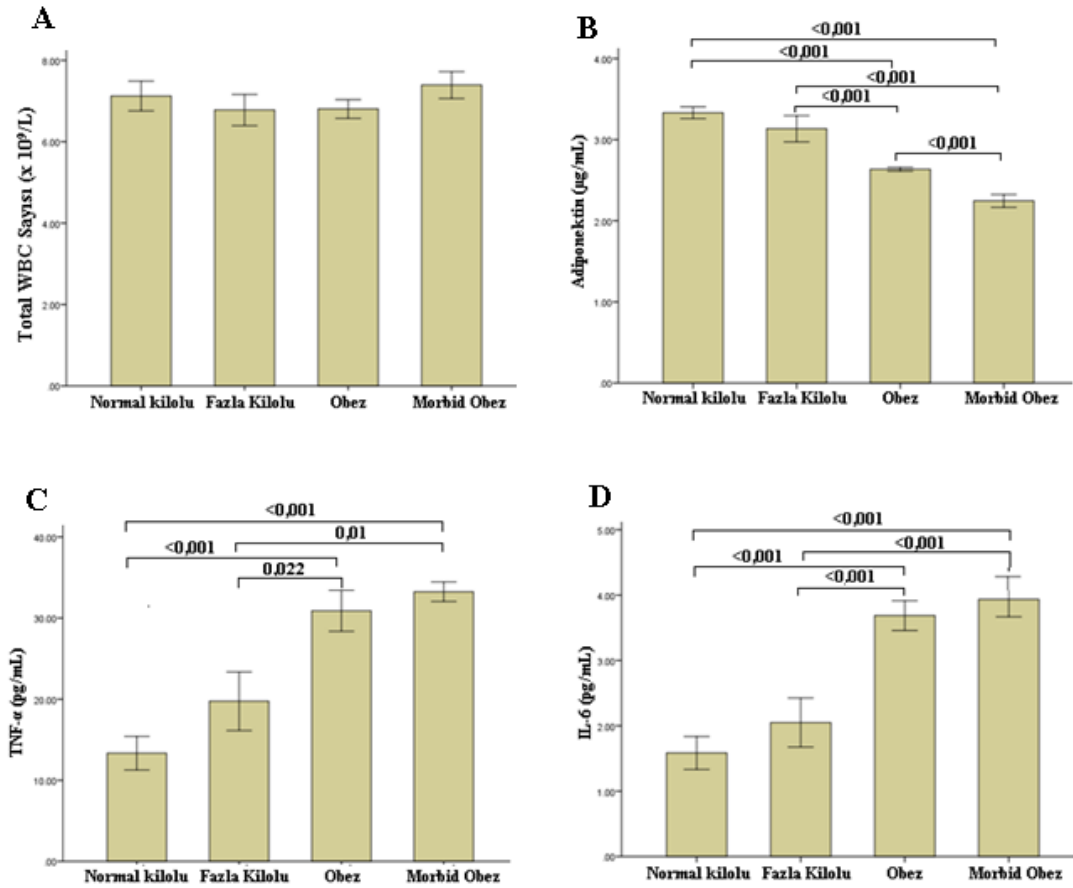
(Çizelge 4.2 ve Şekil 4.2 B) kadın olguların sadece normal kilolu grubu ile fazla kilolu grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (Çizelge 4.2 ve Şekil 4.3 B). Ayrıca tüm VKİ gruplarındaki kadın olguların adiponektin seviyelerinin erkeklerinkine göre yüksek bulunmuştur ve bu cinsiyet farklılığına bağlı adiponektin artışı, tüm VKİ gruplarında istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir ($p<0,0001$).



Şekil 4.2. Vücut kitle indeksi kategorilerine göre erkek olguların lökosit ve serum inflamatuvar adipokin düzeylerinin karşılaştırılması. Tam kan BKH sayısı (A), serum adiponektin (B), Serum TNF- α (C) ve serum IL-6 (D) seviyeleri. Gruplar arası istatistiksel farklılıkları ortaya koyulmasında, tek-yönlü ANOVA analizinin ardından Tukey's post-hoc çoklu karşılaştırma testi uygulandı. Grafiklerdeki sütunlar ve sütunlar üzerindeki barlar ortalama $\pm$ standart sapmayı ($X \pm SD$) temsil etmektedir. IL-6: İnterlökin-6, TNF- α : Tümör nekroz faktörü- α , BKH: Beyaz kan hücresi.

Çizelge 4.2, Şekil 4.1 C ve 4.1 D'de tüm olguların serum TNF- α ve IL-6 seviyelerinin VKİ artışına paralel olarak arttığı görülmektedir ($p=0,001$). Hem kadın ve hem de erkek olguların serum TNF- α ve IL-6 seviyeleri VKİ gruplarına göre değişimleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde sadece her iki cinsiyetin

obez ve morbid obez gurupları arasında ve erkek olguların normal kilolu ve fazla kilolu gurupları arasında anlamlı farklılıklar gözlenmedi ($p>0,05$) (Çizelge 4.2, Şekil 4.2 C ve D, Şekil 4.3 C ve D). Serum TNF- α ve IL-6 seviyelerinin VKİ gurupları içersinde cinsiyet farklılığına bağlı olarak değişimleri değerlendirildiğinde, kadın serum IL-6 seviyelerinin tüm VKİ guruplarında erkeklerinkinden daha düşük olduğu, kadın TNF- α seviyelerinin ise normal kilolu gurup hariç diğer guruplarda erkeklerinkine göre daha düşük olduğu belirlendi (Çizelge 4.2). Serum TNF- α ve IL-6 seviyelerinin VKİ gurupları içersindeki cinsiyet farklılıklarına göre istatistiksel değerlendirmede ise sadece serum TNF- α seviyelerinin morbid obez grubundaki farklılığı anlamlıydı ($p<0,05$).



Şekil 4.3. Vücut kitle indeksi kategorilerine göre kadın olguların lökosit ve serum inflamatuvar adipokin düzeylerinin karşılaştırılması. Tam kan BKH sayısı (A), serum adiponektin (B), Serum TNF- α (C) ve serum IL-6 (D) seviyeleri. Guruplar arası istatistiksel farklılıkları ortaya koyulmasında, tek-yönlü ANOVA analizinin ardından Tukey's post-hoc çoklu karşılaştırma testi uygulandı. Grafiklerdeki sütunlar ve sütunlar üzerindeki barlar ortalama $\pm$ standart sapmayı ($X \pm SD$) temsil etmektedir. IL-6 İnterlökin-6, TNF- α : Tümör nekroz faktörü- α , BKH: Beyaz kan hücresi.

Çizelge 4.3. VKİ ile BKH, IL-6, TNF ve adiponektin arasındaki korelasyonlar.

	Pearson korelasyon sabiti	<i>p</i> -değeri
BKH	0,201	<0,001
IL-6	0,565	<0,001
TNF-α	0,501	<0,001
Adiponektin	-0,361	<0,001

IL-6 İnterlökin-6, TNF-α: Tümör nekroz faktörü- α, BKH: Beyaz kan hücresi.

VKİ ile BKH, IL-6, TNF-α ve adiponektin seviyeleri arasındaki korelasyonlar Çizelge 4.3 de gösterilmiştir. VKİ ile BKH, IL-6 ve TNF-α arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki bulundu (sırasıyla, $r = 0.201$, $p = 0.001$; $r = 0,565$, $p = <0,001$; $r = 0,501$, $p = <0,001$). VKİ ile adiponektin arasında ise istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki bulundu ($r = -0.361$, $p = 0.001$).

Çizelge 4.4. VKİ ve biyokimyasal ölçümler arasındaki ilişkinin çoklu doğrusal regresyon analizi

Bağımsız Değişkenler	Beta	%95 GA	<i>p</i> -değeri
BKH	0.011	-0,246, -0,447	0.809
IL-6	0.311	0,812, 1,991	<0.001
TNF-α	0.171	0,019, 0,134	0.009
Adiponektin	-0.156	-2,939, -0,728	0.001

Bağımlı değişken: VKİ. GA: Güven aralığı, VKİ: Vücut Kitle indeksi, IL-6 İnterlökin-6, TNF-α: Tümör nekroz faktörü- α, BKH: Beyaz kan hücresi. Anlamlı değerler koyu olarak yazılmıştır.

Çoklu lineer regresyon analizinde (bağımlı değişken olarak VKİ, bağımsız değişkenler olarak BKH, IL-6, TNF-α ve adiponektin) VKİ ile IL-6 ve TNF-α arasındaki farklılıklar önemlidir ve istatistiksel olarak da oldukça anlamlıdır (sırasıyla, β -katsayısı: 0,311, % 95 güven aralığı [0,812; 1,991], $p < 0.001$; β -katsayısı: 0,171, [0,019; 0,134], $p < 0.009$). VKİ, adiponektin ile negatif ilişkili bulundu (β -katsayısı: -0,156 [-2,939; -0,728], $p = 0.001$). BKH ile VKİ arasında anlamlı ilişki yoktu (β -katsayısı: 0,011, [-0,246; -0,447], $p < 0.809$) (Çizelge 4.4).

5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Obezitenin yaygın sınıflandırması, vücut kitle indeksi (VKİ) veya bel çevresi gibi basit klinik ölçümlere dayanmaktadır (Sharma ve Kushner vd., 2009). Bununla birlikte, aşırı vücut ağırlığı tek başına kötü sağlık sonuçları anlamına gelmemektedir (Kuk vd., 2011). Aynı vücut kitle indeksine sahip bireyler, vücut ağırlığı dışındaki faktörlerin de hastalığa katkı sağlamasından dolayı çok farklı sağlık koşullarına sahip olabilir (Ball vd., 2000; Wills, 2004). Dolayısıyla, tek boyutta bir yaklaşım obezite tedavisi için yeterli olamamakta ve en etkin obezite tedavisini sağlamak için en şiddetli sağlık koşullarına sahip olanlarla sağlığı iyileştirmek için daha bireysel ve hedefe yönelik yaklaşımlara (metabolik, fiziksel ve psikolojik parametreleri de içeren yaklaşımlar) ihtiyaç vardır. Çalışmamızda obezite sınıflandırmasını VKİ'ne göre yaptık ve olguların VKİ değişimlerine veya obezite patogeneziye katkı sağlayan faktörler göz önüne alınmamış olup sadece VKİ sınıflamasına göre oluşturulan grupların IL-6, adiponektin, TNF- α ve BKH gibi inflamatuvar belirteçler ile obezite-ilişkili faktörler arasındaki olası ilişkileri araştırılmıştır. Çalışmada yer alan bireylerin geçmiş sağlık öyküleri, aile öyküleri ve tıbbi rejimlerinin sorgulanmamış olması çalışmamızdaki temel eksikliktir.

Mevcut obezite epidemisi, komplikasyonlarıyla ilişkili moleküler mekanizmaların ortaya koyulması noktasında ilgi odağı haline gelmiştir. Son on yılda yapılan araştırmalar, aşırı beslenme stresine karşı hücre ve doku cevaplarına ve enerji homeostazında kritik rol oynayan yağ dokusu ve diğer hücre tipleri arasındaki etkileşimlere karşı nasıl tepkiler verildiği konusunda çok şey ortaya koymuştur. Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler, obezite derecesi artışı ile IL-6, TNF- α ve BKH arasında doğru orantı olduğu, adiponektin ile de ters orantı olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, çalışılan parametrelerinin düzeylerinin obezite ile ilişkili olduğunu gösteren önceki raporlarla tutarlı bulgular ortaya koymakta olup, bu çalışmanın sonuçları, VKİ artışı ile IL-6, TNF- α , adiponektin ve BKH arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda, BKH sayısının VKİ artışı ile arttığını (Tablo 4.1) ve BKH sayısının VKİ ile pozitif korelasyon (Tabo 4.2) göstermesine rağmen yapılan çoklu regresyon analizinde bağımsız bir risk faktörü olmadığını (Tablo 4.3) belirledik. Cinsiyete göre yaptığımız istatistiksel değerlendirmede, erkek VKİ gruplarında

normal kilolu grup ile morbid obez grubu, kadınlarda ise normal ve fazla kilolu grup ile morbid obez grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemledik. Bu veriler, obezitenin inflammatuar doğasını tartışan raporlarla uyumludur (Karakelides vd., 2010; Farhangi vd., 2013).

Yağ dokusu proinflammatuar sitokinlerin üretimi için önemli bir kaynaktır. Bullo ve arkadaşları (1999) VKİ'nin adipoz doku TNF- α mRNA ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. TNF- α mRNA seviyeleri, obez kişilerde plazma TNF- α konsantrasyonları ile de ilişkilidir (Hotamisligil vd., 1995) Kern ve arkadaşları (1995) en yüksek TNF- α mRNA düzeylerinin hafif ila orta şiddetteki obezitede (27 ila 45 kg/m² arası VKİ) olduğunu, VKİ >45 kg/m² olan kişilerde ise düşük TNF- α mRNA seviyeleri bulmuşlardır. Eurling ve arkadaşları (2002) IL-6 gibi diğer sitokinlerin, TNF- α konsantrasyonlarında değişiklikler olmasa bile TNF- α reseptörlerine bağlandığını ifade etmektedirler. Ayrıca, IL-6, anti-enflamatuar etkilere sahiptir ve *sitokin süpressör tip 3 sinyali (SOCS3)* geninin ekspresyonunu uyarak şiddetli obezitede TNF- α sekresyonunu azaltmaktadır (Schröder vd., 1995). Gerçekten de, bu çalışmada, VKİ artışının 18,5'dan 30 kg/m²'ye kadar çıktığı gruplarda dolaşımdaki TNF- α seviyesinin istatistiksel olarak önemli artışlar olmuştur. Bununla birlikte ilginç bir şekilde, vücut kitle indeksi 40 kg/m²'yi aşan deneklerin (morbid Obez) obez grubuna göre TNF- α seviyesinde artış görülmesine rağmen istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır (Şekil 1). Bu durum, adipoz doku tarafından sitokinlerin salınma tipine (sistemik ve/veya lokal) bağlı olabileceği gibi morbid obez hastalarının, hastalıklarındaki artışa paralel olarak aldıkları tıbbi rejimden kaynaklanabilir. Ayrıca, VKİ ile ilişkili TNF- α daki değişikliklerde, obeziteye karşı baskın olan genetik bileşenler rol oynayabilir. Malesef, bu çalışmada genetik ve tıbbi bilgi mevcut değildir.

Serum IL-6 serum seviyeleri, VKİ'deki artışla orantılı olarak artmıştır (Şekil 2 D). IL-6 seviyeleri belirgin artış VKİ'deki artışlarla korelasyon göstermiştir (Tablo 2). IL-6, çok işlevli bir sitokindir ve başlıca T hücreleri, makrofajlar, endotelial hücreler, düz kas hücreleri, adipositler ve hepatositler gibi birçok hücre türü tarafından salgılanır (Kern vd., 2001). Ayrıca, IL-6, hücre adezyon moleküllerinin, kemotaktik mediatörlerin ve akut faz proteininin üretimini düzenleyerek/uyarak inflammatuar cevabı arttıran diğer sitokinlerin

salınmasına aracılık etmektedir (Fisman ve Tenenbaum, 2010). IL-6 TNF- α 'nin aksine, temel olarak endokrin (sistemik) tarzda salgılanır. Omental adipoz dokunun, IL-6 mRNA'yı subkütanöz yağ dokusundan daha büyük bir oranda eksprese ettiği gözlenmiştir (Hube vd., 1999). Obez bireylerde IL-6 seviyelerinin yükseldiği daha önceki çalışmalarda tanımlanmıştır (Hansen vd., 2010; Lukic vd., 2014; Andrews vd., 2015). VKİ'nin IL-6 düzeyleri üzerine etkisini araştırmak için yaptığımız çalışmada erkek bireylerden oluşan tüm VKİ grupları arasında anlamlı farklılıklar gözlenirken Şekil 4.2 D, Kadın VKİ gruplarından sadece normal ve fazla kilolu gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı. Cinsiyete göre grup içi değerlendirme yapıldığında tüm grupların kadın olgularının IL-6 seviyeleri erkek olgularınkine göre düşük bulunmasına rağmen anlamlılık gözlenmemiştir (Çizelge 4.1). Korelasyon analizi sonuçlarına göre IL-6 seviyeleri, VKİ ile güçlü anlamlı pozitif korelasyonlar göstermiştir (Çizelge 4.2). Ayrıca, çoklu lineer regresyon analizine göre VKİ'nin bağımsız olarak IL-6 ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Tablo 4.3). Obezitede, IL-6 seviyelerinin erkeklerde kadınlara göre daha yüksek bulunması, yağ birikiminin bölgesel etkilerini desteklemektedir. Genel olarak, obez erkekler esas olarak abdominal yağ birikimine sahip olurken, kadınlar ise gluteo-femoral bölgelerde fazla yağ dokusu biriktirme eğilimindedir. Bu durum, erkeklerin obeziteye bağlı komplikasyonların gelişiminde, kadınlardan daha fazla risk altında olduğunu desteklemektedir.

Yağ dokusu, metabolik olarak etkili olabilen çok sayıda adipokin salgılamaktadır (Frühbeck vd., 2001; Caruso vd., 2010). Bu adipokinlerden biri olan adiponektin toplam insan plazma proteininin % 0,01'ini oluşturmaktadır ve dolaşımda en fazla miktarda bulunan adipokindir (Scherer vd., 1995; Arita vd., 1998). Çalışmamızda, serum adiponektin seviyelerinin normal kilolu gruptan morbid obez grubuna doğru gittikçe azaldığını yani VKİ artışı ile ters orantılı olduğunu bulduk (Şekil 4.1 B). Ayrıca kadınların adiponektin seviyelerin erkeklere göre daha yüksek olduğunu ve bu artışın tüm VKİ gruplarında istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gözledik (Tablo 4.1). Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler, adiponektin ile VKİ arasında güçlü negatif korelasyonun olması (Tablo 4.2) ve adiponektinin bağımsız olarak VKİ ile ilişkili göstermesi (Tablo 4.3), dolaşımdaki adipokinler ile metabolik sağlık arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Yapılan alışmalar, bu adipokin konsantrasyonlarının obezitede azaldığını göstermektedir (Arita vd., 2001; Eglit vd., 2013). Verilerimiz adiponektinin VKİ ile ters orantılı olduğunu ve daha önce yapılan çalışmalarda da hiperadiponektinemili bireylerin düşük VKİ değerlerine sahip olduğunu onaylamaktadır (Rujillo ve Scherer, 2005; Hotta vd., 2000; Hotamisligil, 2006; Cawley ve Meyerhoefer, 2012; Wexler vd., 2005; Yusuf vd., 2005; De Caterina ve Zampolli, 2004; Lee, 2013). Bu bulgular, adiponektinin yetişkin insanlarda sadece adipoz doku tarafından salgılanması gerçeğiyle çelişmektedir (Turer ve Scherer, 2012; Ziemke ve Mantzoros, 2010). Adipozite artışıyla birlikte adiponektin seviyelerinde de artış beklenebilir. Adiponektin özellikle de merkezi adipoziteye sahip obezlerde (daha yüksek bel kalça oranı) daha düşüktür (Dalamaga vd., 2012). Ayrıca, yapılan çalışmalarda metabolik olarak sağlıklı obez fenotipi tanımlanmış olup bu fenotipin paradoksal olarak daha yüksek adipokin seviyelerine sahip oldukları bildirilmiştir (Doumatey vd., 2012; Aguilar-Salinas vd., 2008). Dolaşımdaki adipokin seviyelerinin obezite tipi ile ilişkileri değerlendirildiğinde, merkezi yağlanmada adiponektin seviyesinin azalmasına rağmen periferik obezitede ise adiponektin seviyelerinin arttığı sonucuna varılmaktadır. Bu alışmalar, adiponektin sekresyonunun, toplam yağlanma yerine, yağlanma dağılımına göre farklılık gösterme olasılığını artırmaktadır. Motoshima ve arkadaşları (2002), yüksek VKİ'ye sahip bireylerin visceral yağ dokusundan adiponektin sekresyonunun subkutan adipoz dokudan salınana göre daha az olduğunu rapor etmişlerdir. Epidemiyolojik çalışmalara göre, ağırlıklı olarak subkutan yağ dokusu birikimi olan bireyler, visceral yağ dokusu (merkezi adipozite) olan bireylerle karşılaştırıldığında metabolik komplikasyonlara daha az eğilimlidir (McLaughlin vd., 2011). Bu durum kadınların erkeklere göre daha fazla adiponektin seviyelerine sahip olduklarını açıklamasının yanı sıra erkeklerin kadınlara göre daha fazla obezite komplikasyonlarının görülmesini de ışık tutmaktadır.

Adiponektin, iki farklı yedi-transmembran reseptörü, adiponektin reseptörü 1 ve adiponektin reseptörü 2'yi aktive ederek, adenosin monofosfat (AMP)-protein kinaz ve MAPK yolakları dahil olmak üzere birçok yolu aktive etmektedir (Yamauchi vd., 2003; VanSaun, 2013). Adiponektin-reseptör susturma çalışmaları, obezite artışı, azalmış glukoz toleransı ve diyet-indüksiyonlu

obeziteye karşı direnç gibi metabolik etkilerin oluştuğunu göstermiştir (Yamauchi vd., 2007; Bjursell vd., 2007). Bu çalışmalar, adiponektinin obezite ile ilişkili metabolik olaylar ve hastalıklar için önemli bir rol oynadığını ve anti-inflamatuvar fonksiyonlara sahip olduğunu göstermektedir. Adiponektin-eksikliği olan farelerde adipoz doku ve kanda daha yüksek TNF- α seviyeleri vardır (Maeda vd. 2002). Morbid obeziteye rağmen, ob/ob farelerinde adiponektinin transgenik olarak aşırı ekspresyonu, glukoz metabolizmasında belirgin bir düzelmeye yol açmasının yanı sıra adipoz dokuda makrofaj infiltrasyonunda ve TNF- α ekspresyonunda azalmaya yol açmaktadır (Kim vd., 2007). Adiponektinin yetişkin insanlarda sadece adipoz doku tarafından salgılanması gerçeğiyle ilgili paradoks henüz tam olarak açıklanamamasına rağmen adiponektin düzeylerinin toplam yağ kütlesi üzerinden değil yağın birikim yerine bağlı olduğunu göstermektedir. Bizim ve diğer araştırmacıların yapmış olduğu çalışmalardan elde edilen veriler, TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin adiponektin sentezini baskılamaları sonucu obezitede adiponektin seviyelerinin azalması ihtimalini güçlendirmektedirler.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yağ dokusunun, metabolik olarak aktif olan ve çeşitli inflamatuvar sitokinleri eksprese eden ve salgılayan önemli bir endokrin organ olarak kabul edilmesine ilaveten enflamasyonun obeziteye bağlı komplikasyonlarda yer alması dikkate alınarak planlanan bu kesitsel ilişkilendirme çalışmasında, obezitede enflamasyonun rolünü değerlendirdik.

Çalışmamızda, obezitenin, inflamatuvar belirteçlerde yükselme ile karakterize olduğunu gördük. Bu çalışmanın sonuçları, IL-6 ve TNF- α ve BKH özellikle erkeklerde, VKİ'de tanımlandığı gibi yağ dokusundaki artışla korele olmaya devam ettiğini göstermektedir. Yağ dokusundan salgılanan adiponektin adipokininin ise artan yağ dokusunun veya obezide derecesindeki artışın aksine azaldığını ve bir anti iflamatuvar adipokin olarak değerlendirilen bu hormonun obezitede bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirledik. Adiponektin, insülin direncini/diyabeti ve ateroskleroza korumada önemli rol oynayan yağ dokuda üretilen bir hormondur. Azalan adiponektin düzeylerinin ise, insanlarda tip 2 diyabet, obezite ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir. İnsanlarda ve kemirgen modellerinde yapılan araştırmalar, adiponektinin, insülin duyarlılığı, glukoz ve lipid metabolizmasının yanı sıra kardiyovasküler homeostazın önemli fizyolojik düzenleyicisi olarak görülmekte olup obezite, diyabet ve aterosikleroz gibi metabolik hastalıklarda potansiyel role sahiptir. Dolayısıyla, endojen adiponektin üretiminin obezite ve ilgili patolojilerin sonucu olarak azaldığından, adipoz dokunun adiponektin üretim kapasitesinin yeniden sağlanmasında uygulanacak olan farmakolojik veya diyetel tedaviler gelecekte, bu benzersiz strateji muhtemelen metabolik hastalıkların tedavisi için potansiyel bir yeni ve yenilikçi terapötik yaklaşım olarak hizmet edebilir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere dayanarak, obeziteye karşı inflamatuvar yanıtın obezitenin evresi ve derecesine ve diğer faktörlere bağlı olarak hem yararlı hem de zararlı etkilerinin olabileceği kanaatine vardık. Bu nedenle, obeziteyi hormon yanıtı ve enerji depolama ve kullanımındaki bozukluklarla birleştiren önemli moleküler olayları incelemek önemli olacaktır. Sonuç olarak,

bu öngörüler, obezite döngüsünü ve onun yıkıcı komplikasyonlarını bloke etmek için ilginç, yeni terapötik hedefler ortaya çıkarabilir.

Aşırı vücut ağırlığı tek başına kötü sağlık sonuçları anlamına gelmemektedir. Aynı vücut kitle indeksine sahip bireyler, vücut ağırlığı dışındaki faktörlerin de hastalığa katkı sağlamasından dolayı çok farklı sağlık koşullarına sahip olabilmektedirler. Dolayısıyla, tek boyutta bir yaklaşım obezite tedavisi için yeterli olamamakta ve en etkin obezite tedavisini sağlamak için en şiddetli sağlık koşullarına sahip olanlarla sağlığı iyileştirmek için daha bireysel ve hedefe yönelik yaklaşımlara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda obezite sınıflandırmasını kişilerin metabolik ve vücut yağı dağılımı farklılıkları göz önüne almaksızın sadece VKİ ölçümüne göre yaptık. Ayrıca Olguların VKİ değişimlerine veya obezite patogeneziye katkı sağlayacak olan faktörler göz önüne alınmamıştır. Yeni planlanacak olan çalışmalarda, çalışmaya dahil edilecek olan bireylerin metabolik özellikleri, vücut yağ dağılımlarını ortaya koyan ölçümler, geçmiş sağlık öyküleri, aile öyküleri ve tıbbi rejimlerinin sorgulanması obezite patogenezi ile ilgili olarak elde edilen verilerin daha tutarlı yorumlanmasına imkan sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Aguilar-Salinas, C.A., García, E., Robles, L., Riaño, D., Ruiz-Gomez, D.G., García-Ulloa, A.C., 2008. High Adiponectin Concentrations are Associated with the Metabolically Healthy Obese Phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(10), 4075-9
- Aguilar-Valles, A., Inoue, W., Rummel, C., Luheshi, G.N., 2015. Obesity, Adipokines and Neuroinflammation. *Neuropharmacology*, 96, 124-34.
- Ahima, R.S., Flier, J.S., 2000. Leptin. *Annu Rev Physiol*, 62, 413-37.
- andrews, M., Soto, N., Arredondo-Olgún, M., 2015. Association Between Ferritin and Hepcidin Levels and inflammatory Status in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity. *Nutrition*, 31(1), 51-57.
- Arita, Y., Kihara, S., Ouchi, N., Maeda, K., Kuriyama, H., Okamoto, Y., 2002. Adipocyte-Derived Plasma Protein Adiponectin Acts as a Platelet-Derived Growth Factor-BB-Binding Protein and Regulates Growth Factor-Induced Common Postreceptor Signal In Vascular Smooth Muscle Cell. *Circulation*, 105(24), 2893-8.
- Arita, Y., Kihara, S., Ouchi, N., Takahashi, M., Maeda, K., Miyagawa, J.I., 1999. Paradoxical Decrease of an Adipose-Specific Protein, Adiponectin, in Obesity. *Biochem Biophys Res Commun*, 257(1), 79-83.
- Arkan, M.C., Hevener, A.L., Greten, F.R., Maeda, S., Li, Z.W., Long, J.M., 2005. IKK-B Links Inflammation to Obesity-Induced Insulin Resistance. *Nat Med*, 11(2), 191-8.
- Ball, K., Crawford, D., Owen, N., 2000. Obesity as a Barrier to Physical Activity. *Aust N Z J Public Health*, 24(3), 331-3
- Barzilay, J.I., Abraham, L., Heckbert, S.R., Cushman, M., Kuller, L.H., Resnick, H.E., 2001. The Relation of Markers of Inflammation to the Development of Glucose Disorders in the Elderly: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes*, 50(10), 2384-9.
- Bastard, J.P., Jardel, C., Bruckert, E., Blondy, P., Capeau, J., Laville, M., 2000. Elevated Levels of Interleukin 6 are Reduced in Serum and Subcutaneous Adipose Tissue of Obese Women after Weight Loss. *J Clin Endocrinol Metab*, 85(9)-3338-42.
- Bastard, J.P., Maachi, M., Lagathu, C., Kim, M.U., Caron, M., Vidal, H., 2006. Recent Advances in the Relationship Between Obesity; Inflammation, and Insulin Resistance. *Eur Cytokine Netw*, 17(1), 4-12.
- Bastard, J.P., Maachi, M., Van Nhieu, J.T., Jardel, C., Bruckert, E., Grimaldi, A., 2002. Adipose Tissue IL-6 Content Correlates with Resistance to Insulin Activation of Glucose Uptake Both in Vivo and in Vitro. *J Clin Endocrinol Metab*, 87(5), 2084-9.

- Berg, A.H., Scherer, P.E., 2005. Adipose Tissue, Inflammation, and Cardiovascular Disease. *Circ Res*, 96(9), 939-49.
- Beutler, B.A., 2009. Tlrs and Innate Immunity, 113, 1399-407.
- Bjursell, M., Ahnmark, A., Bohlooly, Y.M., William-Olsson, L., Rhedin, M., Peng, X.R., 2007. Opposing Effects of Adiponectin Receptors 1 and 2 on Energy Metabolism. *Diabetes*, 56(3), 583-93.
- Blackburn, G.L., 2001. Pastuer's Quadrant and Malnutrition. *Nature*, 409, 397-401.
- Bogoyevitch, M.A., Ngoei. K.R.W., Zhao, T.T., Yeap, Y.Y.C., Ng, D.C.H., 2010. C-Jun N-Terminal Kinase (JNK) Signaling: Recent Advances and Challenges. *Biochim Biophys Acta*, 1804(3), 463-75.
- Bruun, J.M., Lihn, A.S., Verdich, C., Pedersen, S.B., Toubro, S., Astrup, A., 2003. Regulation of Adiponectin by Adipose Tissue-Derived Cytokines: In Vivo and In Vitro Investigations in Humans. *Am J Physiol-Endocrinol*, 285(3), E527-33.
- Bulló-Bonet, M., García-Lorda, P., López-Soriano, FJ., Argilés, J.M., Salas-Salvadó, J., 1999. Tumour Necrosis Factor, a Key Role in Obesity? *FEBS Letters*, 451(3), 215-9.
- Caruso, C., Balistreri, C.R., Candore, G., 2010. The Role of Adipose Tissue and Adipokines in Obesity-Related Inflammatory Diseases. *Mediators of Inflammation*.
- Caspar-Bauguil, S., Cousin, B., Galinier, A., Segafredo, C., Nibbelink, M., andré, M., 2005. Adipose Tissues as an Ancestral Immune Organ: Site-Specific Change in Obesity. *FEBS Lett*, 579(17), 3487-92.
- Cawley, J., Meyerhoefer, C., 2012. The Medical Care Costs of Obesity: An Instrumental Variables Approach. *J Health Econ*, 31(1), 219-30.
- Chandra, R.K., 1996. Nutrition, Immunity and Infection: from Basic Knowledge of Dietary Manipulation of Immune Responses to Practical Application of Ameliorating Suffering and Improving Survival. *Proc Natl Acad Sci*, 93, 14304-7.
- Chatterjee, T.K., Stoll, L.L., Denning, G.M., Harrelson, A., Blomkalns, A.L., Idelman G., 2009. Proinflammatory Phenotype of Perivascular Adipocytes: Influence of High-Fat Feeding. *Circ Res*, 104(4), 541-9.
- Cheung, A.T, Ree, D., Kolls, J.K., Fuseliner, J., Coy, D.H., Bryer-Ash, M., 1998. An in Vivo Model for Elucidation of the Mechanism of Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF-Alpha)-induced Insulin Resistance: Evidence for Differential Regulation of Insulin Signaling by TNF-Alpha. *Endocrinology*, 139(12), 4928-35.
- Choy, E.H., Panayi, G.S., 2001. Cytokine Pathways and Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*, 344(12), 907-16.

- Cipolletta, D., Feuerer, M., Li, A., Kamei, N., Lee, J., Shoelson, S.E., 2012. PPAR- γ is a Major Driver of the Accumulation and Phenotype of Adipose Tissue T Reg Cells. *Nature*, 486(7404), 549–53.
- Considine, R.V., Sinha, M.K., Heiman, M.L., Kriauciunas, A., Stephens, T.W., Nyce, M.R., 1996. Serum Immunoreactive Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans. *N Engl J Med*, 334(5), 292–5.
- Cummings, D.E., Schwartz, M.V., 2003. Genetics and Pathophysiology of Human Obesity. *Annu Rev Med*, 54(1), 453–71.
- Dalamaga, M., Diakopoulos, K.N., Mantzoros, C.S., 2012. The Role of Adiponectin in Cancer: A Review of Current Evidence. *Endocr Rev*, 33(4), 547–594.
- Das, U.N., 2002. Obesity, Metabolic Syndrome X, and Inflammation. *Nutrition*, 18(5), 430–2.
- Das, U.N., 2004. Metabolic Syndrome X: An Inflammatory Condition? *Curr Hypertens Rep*, 6(1), 66–73.
- Davis, B.K., Wen, H., Ting, J.P.Y., 2011. The Inflammasome Nlrs in Immunity, Inflammation, and Associated Diseases. *Annu Rev Immunol*, 29(1), 707–35.
- De Caterina, R., Zampolli, A., 2004. From Asthma to Atherosclerosis-5-Lipoxygenase, Leukotrienes, and Inflammation. *N Engl J Med*, 350(1), 4–7.
- De Heredia, F.P., Gómez-Martínez, S., Marcos, A., 2012. Obesity, Inflammation and the Immune System. *Proc. Nutr Soc*, 71(2), 332–8.
- De Taeye, B.M., Novitskaya, T., Mc Guinness, O.P., Gleaves, L., Medda, M., Covington, J.W., 2007. Macrophage TNF-Alpha Contributes to Insulin Resistance and Hepatic Steatosis in Diet-induced Obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 193(3), E713–725.
- Doumatey, A.P., Bentley, A.R., Zhou, J., Huang, H., Adeyemo, A., Rotimi, C.N., 2012. Paradoxical Hyperadiponectinemia is Associated with the Metabolically Healthy Obese (MHO) Phenotype in African Americans. *J Endocrinol Metab*, 2(2), 51.
- Duewell, P., Kono, H., Rayner, K.J., Sirois, C.M., Vladimer, G., Bauernfeind, F.G., 2010. NLRP3 Inflammasomes are Required for Atherogenesis and Activated by Cholesterol Crystals. *Nature*, 464(7293), 1357–61.
- Duncan, B.B., Schmidt, M.I., Pankow, J.S., Ballantyne, C.M., Couper, D., Vigo, A., 2003. Low-Grade Systemic Inflammation and the Development of Type 2 Diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes*, 52(7), 1799–805.
- Dusserre, E., Moulin, P., Vidal, H., 2000. Differences in mRNA Expression of the Proteins Secreted by the Adipocytes in Human Subcutaneous and Visceral Adipose Tissues. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*, 1500(1), 88–96.

- Eglit, T., Ringmets, I., Lember, M., 2013. Obesity, High-Molecular-Weight (HMW) Adiponectin, and Metabolic Risk Factors: Prevalence and Gender-Specific Associations in Estonia. *Plos One*, 8(9), E73273.
- Eurlings, P.M.H., Van Der Kallen, C.J.H., Geurts, J.M.W., Kouwenberg, P., Boeckx, W.D., De Bruin, T.W., 2002. A. Identification of Differentially Expressed Genes in Subcutaneous Adipose Tissue from Subjects with Familial Combined Hyperlipidemia. *J Lipid Res*, 43(6), 930-935.
- Fain, J.N., Madan, A.K., Hiler, M.L., Cheema, P., Bahouth, S.W., 2004. Comparison of the Release of Adipokines by Adipose Tissue, Adipose Tissue Matrix, and Adipocytes from Visceral and Subcutaneous Abdominal Adipose Tissues of Obese Humans. *Endocrinology*, 145(5), 2273-82.
- Farhangi, M.A., Keshavarz, S.A., Eshraghian, M., Ostadrahimi, A., Saboor-Yaraghi, A.A., 2013. White Blood Cell Count in Women: Relation to Inflammatory Biomarkers, Haematological Profiles, Visceral Adiposity, and Other Cardiovascular Risk Factors. *J Heal Popul Nutr*, 31(1), 58.
- Ferrante, A.W., 2007. Obesity-Induced Inflammation: A Metabolic Dialogue in the Language of Inflammation. *Journal of Internal Medicine*, 262(4), 408-414.
- Festa, A.D., Agostino, R. Howard, G., Mykänen, L., Tracy, R.P., Haffner, S.M., 2000. Chronic Subclinical Inflammation as Part of the Insulin Resistance Syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*, 102(1), 42-7.
- Feuerer, M., Herrero, L., Cipolletta, D., Naaz, A., Wong, J., Naye, R.A., 2009. Lean, but not Obese, Fat is Enriched for a Unique Population of Regulatory T Cells That Affect Metabolic Parameters. *Nat Med*, 15(8), 930-9.
- Fisman, E.Z., Tenenbaum, A., 2010. The Ubiquitous Interleukin-6: A Time for Reappraisal. *Cardiovascular Diabetology*, 9(62), 1-6.
- Flegal, K.M., Carrol, M.D., Ogden, C.L., Curtin, L.R., 2007. Prevalance and Trends in Obesity Among US Adults, 1999-2008. *JAMA*, 303(3), 235-41.
- Fleischman, A., Shoelson, S.E., Bernier, R., Golfiner, A.B., 2008. Salsalate Improves Glycemia and Inflammatory Parameters in Obese Young Adults. *Diabetes Care*, 31(2), 289-94.
- Fried, S.K., Bunkin, D.A., Greenberg, A.S., 1998. Omental and Subcutaneous Adipose Tissues of Obese Subjects Release Interleukin-6: Depot Difference and Regulation by Glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab*, 83(3), 847-50.
- Frühbeck, G., Gómez-Ambrosi, J., Muruzábal, F.J., Burrell, M.A., 2001. The Adipocyte: A Model for Integration of Endocrine and Metabolic Signaling in Energy Metabolism Regulation. *Am J Physiol Metab*, 280(6), E827-E847.
- Fujisaka, S., Usui, I., Bukhari, A., Ikutani, M., Oya, T., Kanatani, Y., 2009. Regulatory Mechanisms for Adipose Tissue M1 and M2 Macrophages in Diet-induced Obese Mice. *Diabetes*, 58(11), 2574-82.

- Ghosh, G., Wang, V.Y.F., Huang D Bin, Fusco A., 2012. NF-Kb Regulation: Lessons from Structures. *Immunological Reviews*, 246(1), 36-58.
- Goldfine, A.B., Silver, R., Aldhaki, W., Cai, D., Tatro, E., Lee, J., 2008. Use of Salsalate to Target Inflammation in the Treatment of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Clin Transl Sci*, 1(1), 36-43.
- Goldfine, AB, Fonseca, V., Jablonski, K.A., Pyle, L., Staten, M.A., Shoelson, S.E., 2010. The Effects of Salsalate on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabete: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*, 152(6), 346-57.
- Gregor, M.F., Hotamisligil, G.S., 2011. Inflammatory Mechanisms in Obesity. *Annu Rev Immunol*, 29(1), 415-45.
- Grimble, R.F., 2002. Inflammatory Status and Insulin Resistance. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 5(5), 551-559.
- Hajer, G.R., Van Haefen, T.W., Visseren, F.L.J., 2008. Adipose Tissue Dysfunction in Obesity, Diabetes, and Vascular Diseases. *Eur Heart J*, 29, 2959-71.
- Han, M.S., Jung, D.Y., Morel, C., Lakhani, S.A., Kim, J.K., Flavell, R.A., 2013. JNK Expression by Macrophages Promotes Obesity-Induced Insulin Resistance and Inflammation. *Science*, 339(6116), 218-22.
- Hansen, D., Dendale, P., Beelen, M., Jonkers, R.A.M., Mullens, A., Corluy, L., 2010. Plasma Adipokine and Inflammatory Marker Concentrations are Altered in Obese, as Opposed to non-Obese, Type 2 Diabetes Patients. *Eur J Appl Physiol*, 109(3), 397-404.
- Hansson, G.K., 2005. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*, 352(16), 19685-95.
- Health., 2012. United States.. [Http://Www.Cdc.Gov/Nchs/Data/Hus/Hus12.Pdf](http://Www.Cdc.Gov/Nchs/Data/Hus/Hus12.Pdf)
- Herrero, L., Shapiro, H., Nayer, A., Lee, J., Shoelson, S.E., 2010. Inflammation and Adipose Tissue Macrophages in Lipodystrophic Mice. *Proc. Natl Acad Sci*, 107(1), 240-5.
- Hirosumi, J., Tuncman, G., Chang, L., Görgün, C.Z., Uysal, K.T., Maeda, K., 2002. A Central Role for JNK in Obesity and Insulin Resistance. *Nature*, 420(6913):333-6.
- Holland, W.L., Bikman, B.T., Wang, L.P., Yuguang, G., Sargent, K.M., Bulchand, S., 2011. Lipid-Induced Insulin Resistance Mediated by the Proinflammatory Receptor TLR4 Requires Saturated Fatty Acid-induced Ceramide Biosynthesis in Mice. *J Clin Invest*, 121(5), 1858-70.
- Hong, E.G., Hwi, J.K., Cho, Y.R., Kim, H.J., Ma, Z., Yu, T.Y., 2009. Interleukin-10 Prevents Diet-induced Insulin Resistance by Attenuating Macrophage and Cytokine Response in Skeletal Muscle. *Diabetes*, 58(11), 2525-35.

- Hosoi, T., Yokoyama, S., Matsuo, S., Akira, S., Ozawa, K., 2010. Myeloid Differentiation Factor 88 (Myd88)-Deficiency Increases Risk of Diabetes in Mice. *Plos One*, 5(9), 1–7.
- Hossain, P., Kavar, B., El Nahas, M., 2007. Obesity and Diabetes in the Developing World- a Growing Challenge . *N Engl J Med*, 356(3), 213-5.
- Hotamisligil, G.S., 2010. Endoplasmic Reticulum Stress and the Inflammatory Basis of Metabolic Disease. *Cell*, 140(6), 900–17.
- Hotamisligil, G.S., Arner, P., Caro, J.F., Atkinson, R.L., Spiegelman, B.M., 1995. Increased Adipose Tissue Expression of Tumor Necrosis Factor- α in Human Obesity and Insulin Resistance. *J Clin Invest*, 95(5), 2409-2415.
- Hotamisligil, G.S., Shargill, N.S., Spiegelman, B.M., 1993. Adipose Expression of Tumor Necrosis Factor- α : Direct Role in Obesity-Linked Insulin Resistance. *Science*, 259(5091), 87-91.
- Hotamisligil. G.S., 2006. Inflammation and Metabolic Disorders. *Nature*, 444(7121), 860-7.
- Hotamisligil. G.S., Peraldi, P., Budavari, A., Ellis, R., White, M.F., Spiegelman, B.M., 1996. IRS-1-Mediated Inhibition of Insulin Receptor Tyrosine Kinase Activity in TNF- α - and Obesity-Induced Insulin Resistance. *Science*, 271(5249), 665–8.
- Hotta, K., Funahashi, T., Arita, Y., Takahashi, M., Matsuda, M., Okamoto, Y., 2000. Plasma Concentrations of a Novel, Adipose-Specific Protein, Adiponectin, in Type 2 Diabetic Patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20(6), 1595-1599.
- Hube, F., Birgel, M., Lee, Y.M., Hauner, H., 1999. Expression Pattern of Tumour Necrosis Factor Receptors in Subcutaneous and Omental Human Adipose Tissue: Role of Obesity and Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Eur J Clin Invest*, 29(8), 672-678.
- Hubert, H.B., Feinleib, M., Mcnamara, P.M., Castelli, W.P., 1983. Obesity as an Independent Risk Factor for Cardiovascular Disease:a 26- Year Follow-Up of Participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*, 67(5), 968-77.
- Hundal, R.S., Petersen, K.F., Mayerson, A.B., Randhawa, P.S., Inzucchi, S., Shoelson, S.E., 2002. Mechanism by Which High- Dose Aspirin Improves Glucose Metabolism in Type 2 Diabetes. *J Clin Invest*, 109(10), 1321-6.
- Ihle, J.N., Witthuhn, B.A., Quelle, F.W., Yamamoto, K., Silvennoinen, O., 1995. Signaling Through the Hematopoietic Cytokine Receptors. *Annu Rev Immunol*. 13:369–98.
- Jackson, M.B., Osei, S.Y., Ahima, R.S., 2005. The Endocrine Role of Adipose Tissue: Focus on Adiponectin and Resistin. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes*, 12, 163–70.

- Jaeschke, A., Czech, M.P., Davis, R.J., 2004. An Essential Role of the JIP1 Scaffold Protein for JNK Activation in Adipose Tissue. *Genes Dev*, 18(16), 1976–80.
- Jager, J., Grémeaux, T., Cormont, M., Le Marchand-Brustel, Y., Tanti, J.F., 2007. Interleukin-1 β -induced Insulin Resistance in Adipocytes Through Down-Regulation of Insulin Receptor Substrate-1 Expression. *Endocrinology*, 148(1), 241–51.
- Kadowaki, T., Yamauchi, T., 2005. Adiponectin and Adiponectin Receptors. *Endocrine Reviews*, 26, 439–51.
- Karakelides, H., Irving, B.A., Short, K.R., O'brien, P., Nair, K.S., 2010. Age, Obesity, and Sex Effects on Insulin Sensitivity and Skeletal Muscle Mitochondrial Function. *Diabetes*, 59(1), 89-97.
- Kern, P.A., Ranganathan, S., Li, C., Wood, L., Ranganathan, G., 2001. Adipose Tissue Tumor Necrosis Factor and Interleukin-6 Expression in Human Obesity and Insulin Resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 280(5), E745-E751.
- Kern, P.A., Saghizadeh, M., Ong, J. M., Bosch, R. J., Deem, R., Simsolo, R.B., 1995. The Expression of Tumor Necrosis Factor in Human Adipose Tissue. Regulation by Obesity, Weight Loss, and Relationship to Lipoprotein Lipase. *The Journal of Clinical Investigation*, 95(5), 2111-2119.
- Khovidhunkit, W., Kim, M.S., Memon, R.A., Shigenage, J.K., Moser, A.H., Feingold, K.R., 2004. Effects of Infection and Inflammation on Lipid and Lipoprotein Metabolism: Mechanism and Consequences to the Host. *J Lipid Res*, 45(7), 1169-96.
- Kim, J.K., Kim, Y.J., Fillmore, J.J., Chen, Y., Moore, I., Lee, J., 2001. Prevention of Fat-induced Insulin Resistance by Salicylate. *J Chin Invest*, 108(3), 437-46.
- Kim, J.Y., Van De Wall, E., Laplante, M., Azzara, A., Trujillo, M.E., Hofmann, S.M., Jelicks, L.A., 2007. Obesity-Associated Improvements in Metabolic Profile Through Expansion of Adipose Tissue. *The Journal of Clinical Investigation*, 117(9), 2621-2637.
- Kim, K.H., Lee, K., Moon, Y.S., Sul, H.S., 2001. A Cysteine-Rich Adipose Tissue-Specific Secretory Factor Inhibits Adipocyte Differentiation. *J Biol Chem*, 276(14) 11252–6.
- Koerner, A., Kratzsch, J., Kiess, W., 2005. Adipocytokines: Leptin—the Classical, Resistin—the Controversial, Adiponectin—the Promising, and More to Come. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 19(4), 525-546.
- Koistinen, H.A., Bastard, J.P., Dusserre, E., Ebeling, P., Zegari, N., andreelli. F., 2000. Subcutaneous Adipose Tissue Expression of Tumour Necrosis Factor-Alpha is not Associated with Whole Body Insulin Resistance in Obese Nondiabetic Or in Type-2 Diabetic Subjects. *Eur J Clin Invest*, 30(4), 302–10.

- Kondo, M., Wagers, A.J., Manz, M.G., Prohaska, S.S., Scherer, D.C., Beilhack, G.F., Weissman, I.L., 2003. Biology of Hematopoietic Stem Cells and Progenitors: Implications for Clinical Application. *Annual Review of Immunology*, 21(1), 759-806.
- Kowalski, G.M., Nicholls, H.T., Risis, S., Watson, N.K., Kanellakis, P., Bruce, C.R., 2011. Deficiency of Haematopoietic-Cell-Derived IL-10 does not Exacerbate High-Fat-Diet-induced Inflammation Or Insulin Resistance in Mice. *Diabetologia*, 54(4), 888–99.
- Kroder, G., Bossenmaier, B., Kellerer, M., Capp, E., Stoyanov, B., Mühlhöfer, A., Häring, H., 1996. Tumor Necrosis Factor-Alpha-and Hyperglycemia-induced Insulin Resistance. Evidence for Different Mechanisms and Different Effects on Insulin Signaling. *The Journal of Clinical Investigation*, 97(6), 1471-1477.
- Kuk, J.L., Ardern, C.I., Church, T.S., Sharma, A.M., Padwal, R., Sui, X., Blair, S.N., 2011. Edmonton Obesity Staging System: Association with Weight History and Mortality Risk. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 36(4), 570-576.
- Lagathu, C., Bastard, J.P., Auclair, M., Maachi, M., Capeau, J., Caron, M., 2003. Chronic Interleukin-6 (IL-6) Treatment Increased IL-6 Secretion and induced Insulin Resistance in Adipocyte: Prevention by Rosiglitazone. *Biochem Biophys Res Commun*, 311(2), 372–9.
- Lagathu, C., Yvan-Charvet, L., Bastard, J. P., Maachi, M., Quignard-Boulange, A., Capeau, J., Caron, M., 2006. Long-Term Treatment with Interleukin-1 β Induces Insulin Resistance in Murine and Human Adipocytes. *Diabetologia*, 49(9), 2162-2173.
- Larsen, C.M., Faulenbach, M., Vaag, A., Vølund, A., Ehses, J.A., Seifert, B., 2007. Interleukin-1-Receptor Antagonist in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*, 356(15), 1517–26.
- Lee, B.C., Lee, J., 2014. Cellular and Molecular Players in Adipose Tissue Inflammation in the Development of Obesity-Induced Insulin Resistance. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1842(3), 446-462.
- Lee, J., 2013. Adipose Tissue Macrophages in the Development of Obesity-Induced Inflammation, Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Archives of Pharmacal Research*, 36(2), 208-222.
- Lee, J.Y., Sohn, K.H., Rhee, S.H., Hwang, D., 2001. Saturated Fatty Acids, but not Unsaturated Fatty Acids, Induce the Expression of Cyclooxygenase-2 Mediated Through Toll-Like Receptor 4. *J Biol Chem*, 276(20), 16683–9.
- Lefebvre, A.M., Laville, M., Vega, N., Riou, J.P., Van Gaal, L., Auwerx, J., Vidal, H., 1998. Depot-Specific Differences in Adipose Tissue Gene Expression in Lean and Obese Subjects. *Diabetes*, 47(1), 98-103.

- Libby, P., Ridker, P.M., Hansson, G.K., Progress and Challenges in Translating the Biology of Atherosclerosis, 473, 317-25.
- Lihn, A.S., Bruun, J.M., He, G., Pedersen, S.B., Jensen, P.F., Richelsen, B., 2004. Lower Expression of Adiponectin Mrna in Visceral Adipose Tissue in Lean and Obese Subjects. *Mol Cell Endocrinol*, 219(1-2), 9-15.
- Loffreda, S., Yang, S.Q., Lin, H.Z., Karp, C.L., Brengman, M.L., Wang, D.J., Lane, M.D. 1998. Leptin Regulates Proinflammatory Immune Responses. *The FASEB Journal*, 12(1), 57-65.
- Lukic, L., Lalic, N.M., Rajkovic, N., Jotic, A., Lalic, K., Milicic, T., 2014. Hypertension in Obese Type 2 Diabetes Patients is Associated with Increases in Insulin Resistance and IL-6 Cytokine Levels: Potential Targets for an Efficient Preventive Intervention. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 11(4), 3586-3598.
- Lumeng, C.N., Bodzin, J.L., Saltiel, A.R., 2007. Obesity Induces a Phenotypic Switch in Adipose Tissue Macrophage Polarization. *J Clin Invest*, 117(1), 175-84.
- Lumeng, C.N., Saltiel, A.R., 2011. Inflammatory Links Between Obesity and Metabolic Disease. *Journal of Clinical Investigation*, 121, 2111-7.
- Maachi, M., Pieroni, L., Bruckert, E., Jardel, C., Fellahi, S., Hainque, B., Bastard, J.P., 2004. Systemic Low-Grade Inflammation is Related to Both Circulating and Adipose Tissue Tnf α , Leptin and IL-6 Levels in Obese Women. *International Journal of Obesity*, 28(8), 993.
- Maeda, N., Shimomura, I., Kishida, K., Nishizawa, H., Matsuda, M., Nagaretani, H., Komuro, R., (2002). Diet-induced Insulin Resistance in Mice Lacking Adiponectin/ACRP30. *Nature Medicine*, 8(7), 731.
- Marti, A., Marcos, A., Martinez, J.A., 2001. Obesity and Immune Function Relationships. *Obes Rev*, 2, 131-40.
- Mclaughlin, T., Lamendola, C., Liu, A., Abbasi, F., 2011. Preferential Fat Deposition in Subcutaneous Versus Visceral Depots is Associated with Insulin Sensitivity. *the Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(11), E1756-E1760.
- Mohamed-Ali, V., Goodrick, S., Rawesh, A., Katz, D.R., Miles, J.M., Yudkin, J.S., Coppel, S. W., 1997. Subcutaneous Adipose Tissue Releases Interleukin-6, but not Tumor Necrosis Factor- α , in Vivo. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(12), 4196-4200.
- Montague, C.T., Prins, J.B., Sanders, L., Zhang, J., Sewter, C.P., Digby, J., 1998. Depot-Related Gene Expression in Human Subcutaneous and Omental Adipocytes. *Diabetes*, 47(9), 1384-91.

- Motoshima, H., Wu, X., Sinha, M.K., Hardy, V.E., Rosato, E.L., Barbot, D.J., Goldstein, B.J., 2002. Differential Regulation of Adiponectin Secretion from Cultured Human Omental and Subcutaneous Adipocytes: Effects of Insulin and Rosiglitazone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(12), 5662-5667.
- NHS., 2013. Statistics on Obesity, Physical Activity and Diet: England.. [Http://Www.Hscic.Gov.Uk/Catalogue/PUB10364/Obes-Phys-Acti-Diet-Eng-2013-Rep.pdf](http://www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB10364/Obes-Phys-Acti-Diet-Eng-2013-Rep.pdf)
- Nonogaki, K., Fuller, G.M., Fuentes, N.L., Moser, A.H., Staprans, I., Grunfeld, C., 1995. Interleukin-6 Stimulates Hepatic Triglyceride Secretion in Rats. *Endocrinology*, 136(5), 2143-9.
- Odegaard, J. I., Chawla, A., 2013. Pleiotropic Actions of Insulin Resistance and Inflammation in Metabolic Homeostasis. *Science*, 339(6116), 172-177.
- Odegaard, J.L., Ricardo-Gonzalez, R.R., Goforth, M.H., Morel, C.R., Subramanian, V., Mukundan, L., 2007. Macrophage-Specific PPAR Gamma Controls Alternative Activation and Improves Insulin Resistance. *Nature*, 447(7148), 1116-U12.
- Oeckinghaus, A., Hayden, M.S., Ghosh, S., 2011. Crosstalk in NF-KappaB Signaling Pathways. *Nat Immunol*, 12(8), 695-708.
- Ofei, F., Hurel, S., Newkirk, J., Sopwith, M., Taylor, R., 1996. Effects of an Engineered Human Anti-TNF-Alpha Antibody (CDP571) on Insulin Sensitivity and Glycemic Control in Patients with NIDDM. *Diabetes*, 45(7), 881-5.
- Ogden, C.L., Carroll, M.D., Curtin, L.R., Lamb, M.M., Flegal, K.M., 2007. Prevalence of High Body Mass Index in US Children and Adolescents, 2007-2008. *JAMA J Am Med Assoc.* 303(3), 242-9.
- Orr, J.S., Puglisi, M.J., Ellacott, K.L.J., Lumeng, C.N., Wasserman, D.H., Hasty, A.H., 2012. Toll-Like Receptor 4 Deficiency Promotes the Alternative Activation of Adipose Tissue Macrophages. *Diabetes*, 61(11), 2718-27.
- Osborn, O., Brownell, S.E., Sanchez-Alavez, M., Salomon, D., Gram, H., Bartfai, T., 2008. Treatment with an Interleukin 1 Beta Antibody Improves Glycemic Control in Diet-induced Obesity. *Cytokine*, 44(1), 141-8.
- Osborn, O., Olefsky, J.M., 2012. The Cellular and Signaling Networks Linking the Immune System and Metabolism in Disease. *Nature Medicine*, 18, 363-74.
- Ouchi, N., Kihara, S., Arita, Y., Maeda, K., Kuriyama, H., Okamoto, Y., 1999. Novel Modulator for Endothelial Adhesion Molecules: Adipocyte-Derived Plasma Protein Adiponectin. *Circulation*, 100(25), 2473-6.
- Ouchi, N., Kihara, S., Arita, Y., Nishida, M., Matsuyama, A., Okamoto, Y., 2001. Adipocyte-Derived Plasma Protein, Adiponectin, Suppresses Lipid Accumulation and Class a Scavenger Receptor Expression in Human Monocyte-Derived Macrophages. *Circulation*, 103(8), 1057-63.

- Ouchi, N., Kihara, S., Arita, Y., Okamoto, Y., Maeda, K., Kuriyama, H., Ohmoto, Y., 2000. Adiponectin, an Adipocyte-Derived Plasma Protein, Inhibits Endothelial NF-Kb Signaling Through a Camp-Dependent Pathway. *Circulation*, 102(11), 1296-1301
- Ouchi, N., Kihara, S., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., Walsh, K., 2003. Obesity, Adiponectin and Vascular Inflammatory Disease. *Current Opinion in Lipidology*, 14(6), 561-566.
- Ouchi, N., Parker, J.L., Lugus, J.J., Walsh, K., 2011. Adipokines in Inflammation and Metabolic Disease. *Nat Rev Immunol*, 11(2), 85-97.
- Paquot, N., Castillo, M.J., Lefèbvre, P.J., Scheen, A.J., 2000. No Increased Insulin Sensitivity after a Single Intravenous Administration of a Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor: Fc Fusion Protein in Obese Insulin-Resistant Patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 85(3), 1316-9.
- Poglio, S., De Toni-Costes, F., Arnaud, E., Laharrague, P., Espinosa, E., Casteilla, L., 2010. Adipose Tissue as a Dedicated Reservoir of Functional Mast Cell Progenitors. *Stem Cells*, 28(11), 2065-72.
- Pond, C., 1998. *The Fats of Life*. Cambridge, UK: Cambridge Univ. Press.
- Pradhan, A.D., Manson, J.E., Rifai, N., Buring, J.E., Ridker, P.M., 2001. C-Reactive Protein, Interleukin 6, and Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Med Assoc*, 286(3), 327-34.
- Ridker, P.M., 2003. Clinical Application of C-Reactive Protein for Cardiovascular Disease Detection and Prevention. *Circulation*. 107, 363-9.
- Ridker, P.M., Howard, C.P., Walter, V., Everett, B., Libby, P., Hensen, J., 2012. Effects of Interleukin-1 β Inhibition with Canakinumab on Hemoglobin A1c, Lipids, C-Reactive Protein, Interleukin-6, and Fibrinogen a Phase I Ib Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Circulation*, 126(23), 2739-48.
- Rieusset, J., Bouzakri, K., Chevillotte, E., Ricard, N., Jacquet, D., Bastard, J.P., 2004. Suppressor of Cytokine Signaling 3 Expression and Insulin Resistance in Skeletal Muscle of Obese and Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes*, 53(9), 2232-41.
- Rui, L., Aguirre, V., Kim, J.K., Shulman, G. I., Lee, A., Corbould, A., White, M.F., 2001. Insulin/IGF-1 and TNF-A Stimulate Phosphorylation of IRS-1 At Inhibitory Ser 307 Via Distinct Pathways. *The Journal of Clinical Investigation*, 107(2), 181-189.
- Saberi, M., Woods, N.B., De Luca, C., Schenk, S., Lu, J.C., Bandyopadhyay, G., 2009. Hematopoietic Cell-Specific Deletion of Toll-Like Receptor 4 Ameliorates Hepatic and Adipose Tissue Insulin Resistance in High-Fat-Fed Mice. *Cell Metab*, 10(5), 419-29.
- Sabio, G., Das, M., Mora, A., Zhang, Z., Jun, J.Y., Ko, H J., Davis, R.J., 2008. A Stress Signaling Pathway in Adipose Tissue Regulates Hepatic Insulin Resistance. *Science*, 322(5907), 1539-1543.

- Saely, C. H., Geiger, K., Drexel, H., 2012. Brown Versus White Adipose Tissue: A Mini-Review. *Gerontology*, 58(1), 15-23.
- Samaras, K., Botelho, N.K., Chisholm, D.J., Lord, R.V., 2010. Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue Gene Expression of Serum Adipokines That Predict Type 2 Diabetes. *Obesity*, 18(5), 884-9.
- Scherer, P.E., Williams, S., Fogliano, M., Baldini, G., Lodish, H.F., 1995. A Novel Serum Protein Similar to C1q, Produced Exclusively in Adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 270(45), 26746-26749.
- Schröder, J., Kremer, B., Stüber, F., Gallati, H., Schade, F.U., 1995. Pattern of Soluble TNF Receptors I and II in Sepsis. *Infection*, 23(3), 143-148.
- Sharma, A.M., Kushner, R.F., 2009. A Proposed Clinical Staging System for Obesity. *International Journal of Obesity*, 33(3), 289.
- Sheridan, P.A., Paich, H.A., Handy, J., Karlsson, E.A., Hudgens, M.G., Sammon, A.B., Beck, M.A., 2012. Obesity is Associated with Impaired Immune Response to Influenza Vaccination in Humans. *International Journal of Obesity*, 36(8), 1072.
- Shi, H., Kokoeva, M.V., Inouye, K., Tzameli, I., Yin, H., Flier, J.S., 2006. TLR4 Links Innate Immunity and Fatty Acid-induced Insulin Resistance. *J Clin Invest*, 116(11), 3015-25.
- Solinas, G., Karin, M., 2010. JNK1 and Ikk β : Molecular Links Between Obesity and Metabolic Dysfunction. *The FASEB Journal*, 24(8), 2596-2611.
- Solinas, G., Vilcu, C., Neels, J.G., Bandyopadhyay, G.K., Luo, J.L., Naugler, W., 2007. JNK1 in Hematopoietically Derived Cells Contributes to Diet-Induced Inflammation and Insulin Resistance without Affecting Obesity. *Cell Metab*, 6(5), 386-97.
- Stephens, J.M., Lee, J., Pilch, P.F., 1997. Tumor Necrosis Factor- α -induced Insulin Resistance in 3T3-L1 Adipocytes is Accompanied by a Loss of Insulin Receptor Substrate -1 and GLUT4 Expression without a Loss of Insulin Receptor -Mediated Signal Transduction. *J Biol Chem*, 272(2), 971-6.
- Stephens, J.M., Pekala, P.H., 1992. Transcriptional Repression of the C/EBP- α and GLUT4 Genes in 3T3-L1 Adipocytes by Tumor Necrosis Factor- α . Regulations is Coordinate and Independent of Protein Synthesis. *J Biol Chem*, 267, 13580-4.
- Steppan, C.M., Bailey, S.T., Bhat, S., Brown, E.J., Banerjee, R.R., Wright, C.M., 2001. the Hormone Resistin Links Obesity to Diabetes. *Nature*, 409(6818), 307-12.
- Stienstra, R., Van Diepen, J.A., Tack, C.J., Zaki, M.H., Van De Veerdonk. F.L., Perera, D., 2011. Inflammasome is a Central Player in the Induction of Obesity and Insulin Resistance. *Proc Natl Acad Sci*, 108(37), 15324-9.

- Strowig, T., Henao-Mejia, J., Elinav, E., Flavell, R., 2012. Inflammasomes in Health and Disease. *Nature*, 481(7381), 278.
- Takaoka, M., Nagata, D., Kihara, S., Shimomura, I., Kimura, Y., Tabata, Y., 2009. Periadventitial Adipose Tissue Plays a Critical Role in Vascular Remodeling. *Circ Res*, 105(9), 906–11.
- Tilg, H., Moschen, AR., 2006. Adipocytokines: Mediators Linking Adipose Tissue, Inflammation and Immunity. *Nat Rev Immunol*, 6(10), 772–83.
- Trayhurn, P., Wood, I.S., 2004. Adipokines: Inflammation and the Pleiotropic Role of White Adipose Tissue. *Br J Nutr*, 92(03), 347.
- Trujillo, M.E., Scherer, P.E., 2005. Adiponectin–Journey from an Adipocyte Secretory Protein to Biomarker of the Metabolic Syndrome. *Journal of Internal Medicine*, 257(2), 167–175.
- Tsukumo, D.M., Carvalho-Filho, M.A., Carvalheira, J.B., Prada, P.O., Hirabara, S.M., Schenka, A.A., Saad, M.J., 2007. Loss-of-Function Mutation in Toll-Like Receptor 4 Prevents Diet-induced Obesity and Insulin Resistance. *Diabetes*, 56(8), 1986–1998.
- Turer, A.T., Scherer, P.E., 2012. Adiponectin: Mechanistic Insights and Clinical Implications. *Diabetologia*, 55(9), 2319–2326
- Ueki, K., Kadowaki, T., Kahn, C.R., 2005. Role of Suppressors of Cytokine Signaling SOCS-1 and SOCS-3 in Hepatic Steatosis and the Metabolic Syndrome. *Hepatol Res*, 33(2), 185–92.
- Uysal, K.T., Wiesbrock, S.M., Marino, M.W., Hotamisligil, G.S., 1997. Protection from Obesity-Induced Insulin Resistance in Mice Lacking TNF-Alpha Function. *Nature*, 389(6651), 610–4.
- Vallerie, S.N., Furuhashi, M., Fucho, R., Hotamisligil, G.S., 2008. A Predominant Role for Parenchymal C-Jun Amino Terminal Kinase (JNK) in the Regulation of Systemic Insulin Sensitivity. *Plos One*, 3(9), E3151.
- Van Dielen, F.M.H., Van't Veer, C., Schols, A.M., Soeters, P.B., Buurman, W.A., Greve, J.W.M., 2001. Increased Leptin Concentrations Correlate with Increased Concentrations of Inflammatory Markers in Morbidly Obese Individuals. *International Journal of Obesity*, 25(12), 1759.
- Vandanmagsar, B., Youm, Y.H., Ravussin, A., Galgani, J.E., Stadler, K., Mynatt, R.L., Dixit, V.D., 2011. The NLRP3 Inflammasome Instigates Obesity-Induced Inflammation and Insulin Resistance. *Nature Medicine*, 17(2), 179.
- Vansaun, M.N., 2013. Molecular Pathways: Adiponectin and Leptin Signaling in Cancer. *Clinical Cancer Research*, ClinCanres-0930.
- Ventre, J., Doebber, T., Wu, M., Macnaul, K., Stevens, K., Pasparakis, M., Moller, D.E., 1997. Targeted Disruption of the Tumor Necrosis Factor- α Gene: Metabolic Consequences in Obese and Nonobese Mice. *Diabetes*, 46(9), 1526–1531.

- Vidal, H., Auboeuf, D., De Vos, P., Staels, B., Riou, J.P., Auwerx, J., Laville, M., 1996. The Expression of ob Gene is not Acutely Regulated by Insulin and Fasting in Human Abdominal Subcutaneous Adipose Tissue. *The Journal of Clinical Investigation*, 98(2), 251-255.
- Wallenius, V., Wallenius, K., Ahrén, B., Rudling, M., Carlsten, H., Dickson, S.L., Jansson, J.O., 2002. Interleukin-6-Deficient Mice Develop Mature-Onset Obesity. *Nature Medicine*, 8(1), 75.
- Walther, T.C., Farese Jr, R.V., 2012. Lipid Droplets and Cellular Lipid Metabolism. *Annual Review of Biochemistry*, 81, 687-714.
- Weisberg, S.P., Mccann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R.L., Ferrante, A.W., 2003. Obesity is Associated with Macrophage Accumulation in Adipose Tissue. *J Clin Invest*, 112(12), 1796-808.
- Wellen, K.E., Hotamisligil, G.S., 2005. Inflammation, Stres and Diabetes. *Journal of Clinical Investigation*, 115, 1111-9.
- Wen, H., Gris, D., Lei, Y., Jha, S., Zhang, L., Huang, M.T.H., 2011. Fatty Acid-induced NLRP3-ASC Inflammasome Activation Interferes with Insulin Signaling. *Nat Immunol*, 12(5), 408-15.
- Wexler, D.J., Hu, F.B., Manson, J.E., Rifai, N., Meigs, J.B., 2005. Mediating Effects of Inflammatory Biomarkers on Insulin Resistance Associated with Obesity. *Obes Res*, 13(10), 172-83.
- Weyer, C., Funahashi, T., Tanaka, S., Hotta, K., Matsuzawa, Y., Pratley, R.E., Tataranni, P.A., 2001. Hypoadiponectinemia in Obesity and Type 2 Diabetes: Close Association with Insulin Resistance and Hyperinsulinemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(5), 1930-1935.
- Wills, M., 2004. Orthopedic Complications of Childhood Obesity. *Pediatric Physical Therapy*, 16(4), 230-235.
- World Health Organization., 2015. Obesity and Overweight. Fact Sheet No. 311. 2015. *Google Scholar*.
- World Obesity Federation., 2015. About Obesity, <https://www.worldobesity.org/what-we-do/about-obesity/australian-health-survey>, 2011-2012. [http://www.ausstats.abs.gov.au/ausstats/subscriber.nsf/0/1680ECA402368CCFCA257AC90015AA4E/\\$File/4364.0.55.001.pdf](http://www.ausstats.abs.gov.au/ausstats/subscriber.nsf/0/1680ECA402368CCFCA257AC90015AA4E/$File/4364.0.55.001.pdf).
- Xu, H., Barnes, G.T., Yang, Q., Tan, G., Yang, D., Chou, C.J., Chen, H., 2003. Chronic Inflammation in Fat Plays a Crucial Role in the Development of Obesity-Related Insulin Resistance. *The Journal of Clinical Investigation*, 112(12), 1821-1830.
- Yamauchi, T., Kamon, J., Ito, Y., Tsuchida, A., Yokomizo, T., Kita, S., 2003. Cloning of Adiponectin Receptors That Mediate Antidiabetic Metabolic Effects. *Nature*, 423(6941), 762-9.

- Yamauchi, T., Kamon, J., Minokoshi, Y.A., Ito, Y., Waki, H., Uchida, S., Eto, K., 2002. Adiponectin Stimulates Glucose Utilization and Fatty-Acid Oxidation by Activating AMP-Activated Protein Kinase. *Nature Medicine*, 8(11), 1288.
- Yamauchi, T., Nio, Y., Maki, T., Kobayashi, M., Takazawa, T., Iwabu, M., Ito, Y., 2007. Targeted Disruption of Adipor1 and Adipor2 Causes Abrogation of Adiponectin Binding and Metabolic Actions. *Nature Medicine*, 13(3), 332.
- Yuan, M., Konstantopoulos, N., Lee, J., Hansen, L., Li, Z.W., Karin, M., Shoelson, S.E., 2001. Reversal of Obesity-and Diet-induced Insulin Resistance with Salicylates or Targeted Disruption of Ikk β . *Science*, 293(5535), 1673-1677.
- Yudkin, J.S., Kumari, M., Humphries, S.E., Mohamed-Ali, V., 2000, Inflammation, Obesity, Stress and Coronary Heart Disease: is Interleukin-6 the Link? *Atherosclerosis*, 148, 209-14.
- Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Bautista, L., Franzosi, M.G., Commerford, P., Tanomsup, S., 2005. Obesity and the Risk of Myocardial Infarction in 27 000 Participants from 52 Countries: A Case-Control Study. *The Lancet*, 366(9497), 1640-1649.
- Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., Friedman, J.M., 1994. Positional Cloning of the Mouse Obese Gene and Its Human Homologue. *Nature*, 372(6505), 425-32.
- Ziemke, F., Mantzoros, C.S., 2009. Adiponectin in Insulin Resistance: Lessons from Translational Research-. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 91(1), 258S-261S.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Seçil Karakoç

Doğum Yeri ve Yılı : Antalya, 1987

Medeni Hali : Bekar

Yabancı Dili : İngilizce

E-posta : secil_karakoc@hotmail.com



Eğitim Durumu

Lise : Antalya Çağlayan lisesi, 2004

Lisans : Dumlupınar Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü

Mesleki Deneyim

İrem Özel Sağlık Hizmetleri Check-upm Su Analiz ve Legionella Laboratuvarı-
Kimyager 2011-2012

Özel Antalya Boğaziçi Dershanesi 2012-2013

Özel Antalya Döşemealtı Dönüşüm Dershanesi 2013-2014

Güneş Dershanesi 2014-2015

Expo 2016 Kongre Merkezi Şantiyesi-
C Sınıfı İş Güvenliği Uzmanı 2015-2016

Yedisu Koleji 2016-2017

Sınav Özel Öğretim Kursu 2017-2018

Cüneyt Sönmez Özel Eğitim Kursu 2018-