TC
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI BAŞKANLIĞI

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

129956

HİPERTİROİDİLİ VE HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA PLAZMA ADİPONEKTİN DÜZEYLERİNİNİN TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

129956

M. Cem KESKİN
Tbp.Yzb.

ANKARA - 2003

ÖNSÖZ

Bu tez konusu Gülhane Askeri Tıp Akademisi Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Başkanlığı tarafından Haziran 2002' de verilmiş olup, proje teklifi olarak GATA Araştırma ve Geliştirme Merkezi Başkanlığına sunulmuş ve kabul edilerek (AR-2002/29) Ağustos 2002'de başlanmış ve Temmuz 2003' te bitirilmiştir. Bu çalışmada tedaviyle ötiroid hale getirilmiş olan hipotiroidi ve hipertiroidili hastalardaki adiponektin düzeyleri ve lipid parametreleri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince tecrübeleri ve değerli katkılarıyla beni yetiştiren, bilimsel düşünmenin önemini ve doktorluğun aynı zamanda bir sanat olduğunu öğreten, daima yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen başta İç Hastalıkları Ana bilim dalı Başkanı sayın hocam Prof. Tbp. Tuğg. İ. Hakkı KOÇAR olmak üzere, İç Hastalıkları Ana bilim dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Selahattin ERİKÇİ' ye, Prof. Dr. Tahir ÜNAL' a, Prof. Dr. Yavuz BAYKAL' a, Doç. Dr. Kenan SAĞLAM' a, Doç. Dr. Bayram KOÇ' a, Doç. Dr. M. Fatih BULUCU' ya, Doç. Dr. M. Refik MAS' a, Doç. Dr. Bilgin CÖMERT' e, Doç. Dr. Çağatay ÖKTENLİ' ye, Yrd. Doç. Dr. Y. Alper SÖNMEZ' e, Yrd. Doç. Dr. Levent YAMANEL' e, Uzm. Dr. M. İlker YILMAZ' a ve bütün İç Hastalıkları A.D. öğretim üyelerine teşekkürlerimi arz ederim.

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde bilgisi ve kişiliği ile örnek olan yakın ilgi ve desteğini benden esirgemeyen tez hocam Prof. Dr. İ. Çağlayan ÖZDEMİR' e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmanın gerçekleştirilmesinde katkılarından dolayı Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Metin ÖZATA' ya, Biyokimya Ana bilim dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Muhittin A. SERDAR' a, teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmanın istatistiği aşamasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Mustafa TURAN, Yrd. Doç. Dr. Selim Kılıç ve Öğ. Yb. Yavuz SANİSOĞLU' na teşekkür ederim.

Uzmanlık öğrenciliğim süresince birlikte çalışmaktan zevk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları ailesine buradan teşekkür ediyorum.

Dr. M. Cem KESKİN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
I. GİRİŞ	**1**
II. GENEL BİLGİLER	**3**
A.Tiroid bezi ve fonksiyonları	**3**
B.Tiroid hormonları ve lipid metabolizması	**9**
C. Vücut bileşimi	**12**
D.Adiponektin	**14**
III. GEREÇ VE YÖNTEM	**26**
A. Hastalar	**26**
B. Olgu parametreleri	**27**
1- Klinik Parametreler	**27**
2- Laboratuvar Parametreler	**27**
C. İstatistik	**27**
IV. BULGULAR	**28**
V. TARTIŞMA VE SONUÇ	**31**
VI. ÖZET	**35**
VII. SUMMARY	**36**
VIII. KAYNAKLAR	**37**

I.GİRİŞ

Tiroid fonksiyon bozuklukları iki başlık altında toplanır. Hipotiroidizm tiroid hormonlarının yetersiz sentezi ve buna bağlı klinik sendromu ifade ederken, hipertiroidizm dolaşımda artan tiroid hormonlarına bağlı olarak dokuların normalden fazla tiroid hormonunuyla karşılaştığı tablodur (84).

Tiroid hormonları fizyolojik olarak birçok metabolik etkiye sahiptirlir. Pek çok hormon ve enzim kinetiğini, vitamin, mineral ve substratların metabolizmasını düzenlerler. Bu nedenle tiroid fonksiyon bozukluklarında çeşitli metabolik değişiklikler ortaya çıkar. Tiroid hormonları ve lipid parametreleri arasındaki ilişki 1960'lı yıllardan beri bilinmektedir. Çünkü tiroid hormonları lipoprotein metabolizmasındaki bazı enzimlerin aktivasyonlarını düzenler (87). Dislipidemi prevalansı yüksek, yaşam süresini kısaltan ve morbiditeyi artıran majör bir koroner arter hastalığı risk faktörüdür (52). Özellikle hipotiroidizm önemli bir sekonder dislipidemi nedenidir. Tiroid bezinin salgıladığı hormonlar, bazal metabolizma hızının oluşumunda ve sürdürülmesinde yaşamsal öneme sahiptirler (8). Hipertiroidizm genellikle vücut ağırlığını azaltırken, hipotiroidizm ise artırır (47,48).

Uzun yıllar egzojen etki ve denetim altında basitçe pasif bir depo kabul edilen yağ dokusunun, metabolizmanın kontrolünde önemli bir aktiviteye sahip olduğu günümüzde bilinmektedir (66). Adipositokin terimi: Diğer dokuların yapısal bütünlüğü kadar fonksiyonlarını da etkileyen adiposit kökenli biyolojik aktif molekülleri tanımlar (55). Bunlar hormon benzeri peptid yapılardır. İlk olarak leptinin keşfiyle başlayan bu süreçte, 1995 yılında adiponektin tanımlanmıştır (7).

Adiponektin, vücutta sadece yağ dokusundan salınır. Diğer adipositokinlerden farklı olarak obezitede azalır. Anti-aterojenik, anti-enflamatuvar ve anti-diyabetik etkileri tanımlanmıştır (11,18). Dislipidemi ile plazma adiponektin düzeylerinin negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir (57). Plazma adiponektin düzeyleri serum trigliserid, apoprotein-B ve aterojenik indeks ile negatif, yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol ve apoprotein-A ile pozitif ilişkili bulunmuştur (12,57,94). Dislipidemi ve hipoadiponektinemi birlikteliği aterojenik reaksiyonu hızlandırır (57). Şişman kişilerde düşük saptanan adiponektin, kilo alımına paralel bir şekilde azalır. Obez farelerde, periferal yoldan adiponektin uygulaması lipid profili ve obezite üzerinde tiroid hormon replasman tedavisine kısmen benzeyen olumlu etkiler yaratır (56).

Bu çalışmada, ülkemizde ilk defa olarak hipotiroidi ve hipertiroidili hastalarda tedavinin plazma adiponektin düzeylerine etkisini incelemek amaçlanmıştır.

I-GENEL BİLGİLER

A.TİROİD BEZİ VE FONKSİYONLARI

Tiroid bezi, boynun alt kısmında trakeanın ön yüzünde larinksin hemen aşağısında tiroid ön grup kaslarının arkasına yerleşmiş endokrin bir organdır. Erişkin insanda yaklaşık 20 (15-25) gram ağırlığında olup, 2x3 cm çapında iki lobdan oluşur. Loblar krikoid kıkırdaklar hizasında istmusla bağlı durumdadır. Tiroid bezinin mikroskopik görüntüsü, zengin bir bağ dokusu ile bu doku içine yerleşmiş sferik foliküllerden oluşmaktadır. Folikülerin içi temelde tiroglobulin moleküllerinin oluşturduğu aköz protein yapıda kolloidle doludur. Folikül hücreleri kolloid olarak depolanan tiroglobülin sentezler. Triiyodotironin (T_3) ve tiroksin (T_4) biyosentezi tiroglobülin içinde tirozin moleküllerinin iyodinasyonu ile olur. Foliküller arası bağ dokusu içinde nöroektodermal orijinli C hücreleri vardır. Bu hücrelerin ana fonksiyonu, kalsiyum metabolizmasında etkili olan kalsitonin hormonunu salgılamaktır.

Tiroid bezi küçük miktarlarda triiyodotironin ile birlikte tiroksin salgılar. Tiroid hormonları genel anlamda bazal metabolizmayı düzenleyen hormonlardır. Hücre içinde nükleus reseptörlerine bağlanarak protein yapımını düzenlerler ve mitokondrilerde oksidasyon olayını hızlandırırlar. Membran yapısında yer alan enzimlerin aktivitesini kontrol ederler. Çocukluk döneminde tiroid hormonlarının azlığı, somatik büyüme ve gelişimin engellenmesi demektir. Fötüs ve yeni doğanın yaşamında beyin ve sinir sisteminin gelişimi tiroid hormonlarına bağlıdır. Kreten tipi cücelerdeki mental gerilik, tiroid hormonları yetersiz kaldıkça geri dönüşümsüz şekile dönüşebilir. Özetle, tiroid hormonları yaşam boyunca vücuda mutlak gerekli hormonlar olarak tanımlanabilir.

Tiroid bezi, embriyolojik olarak faringeal epitel katlantılarından köken alır. Tiroid aplazisi 4.000 ile 5.000 doğumda bir yeni doğan hipotiroidizmine neden olur. Gebeliğin onuncu haftasında anne tirotropin-releasing hormon (TRH) etkisiyle başlayan fötal T_4 sentezi doğumda asıl tiroid hormonunu sağlar. Tiroid stimülan hormon (TSH) plasentayı geçemez. T_3 ikinci trimestr sonlarında kanda belirmeye başlar ve doğum sonrasına kadar düşük miktarlarda kalır (8).

1.Tiroid hormon fizyolojisi

Tiroid hormon sentezi

Tiroid hormonları tirozin aminoasitlerine iyot bağlanması ile oluşur. Besinlerle alınan iyot bu yüzden çok önemlidir. İyot, midede iyodide dönüşür ve gastrointestinal yoldan hızla emildikten sonra hücre dışı sıvı içinde dağılır. Sağlıklı kişilerde olağan iyodid alımı çoğu iyotlu tuzdan olmak üzere 100-200 mikrogram/gündür. İyodür alımı günde 20 mikrogramdan az olduğunda iyot eksikliği meydana gelir (84).

Bezin en fazla sentezlenen hormonu T_4, en etkin hormonu ise T_3'dür. Endojen T_4'ün tek kaynağı tiroid bezi iken, T_3'ün yaklaşık % 20 kadarı tiroid bezinde üretilir. Kalanı T_4'ün dış halkasından 5′ iyodinin enzimatik uzaklaştırılması ile tiroid dışı dokulardan sağlanır. Vücutta metabolik olayların sürekliliği için tiroid hormonlarının kontrollü olarak devamlı salgılanması gerekir. Kontrol mekanizması öncelikle hipotalamus-hipofiz-tiroid aksından geçer (84).

Tirotropin releasing hormon (TRH): Tiroid stimulan hormonun ana hipotalamik mediatörüdür. Tripeptid yapıdadır. Hipotalamik paraventriküler nükleusta yoğundur ama hipotalamusta yaygın sentez alanları saptanmıştır. TRH'nın öncelikli hedef organı ön hipofizdir. TSH sentezleyen hücrelerin yüzeylerinde özgün TRH reseptörleri bulunur ve asıl görevi hipofiz ön lobundan TSH salgılatmaktır (26,87). TRH, prolaktin ve büyüme hormonu salınımına da yol açabilir.

Tiroid stimulan hormon (TSH): 28.000 dalton ağırlıklı glikoprotein yapıda bir hormondur. Alfa (α) ve Beta (β) altbirimlerinden oluşur. Alfa altbirimi, luteinizan hormon (LH), folikül uyarıcı hormon (FSH) ve insan koriyonik gonadotroponi (hCG) ile ortak yapıda iken, β altbirimi özgüllüğü sağlar. TSH, ön hipofiz hücrelerinin yaklaşık % 5'ini oluşturan tirotrop hücrelerce üretilir. TSH'nın tiroid bezine etkileri:

1-Tiroglobülin moleküllerinde proteolizi artırır. T_3 ve T_4'ün dolaşıma verilmesini sağlar.

2-İyodinasyonu hızlandırır.

3-Tirozine iyot bağlanmasını hızlandırır, organifikasyonu sağlar. T_3 -T_4 yapımını kolaylaştırır.

4-Tiroid hücrelerinin sayıca artışı, gelişme ve farklılaşmasında etkilidir (26,87).

Normal kişilerde TSH düzeyleri ortalama 0.5 ile 5 μU/L'dir. TSH salınımının düzenlenmesi TRH, somatostatin, tiroid hormonları ve dopamin (DA) tarafından yapılmaktadır. Hipotalamik hormonlardan TRH uyarıcı, somatostatin baskılayıcı özellikleriyle TSH salgısını denetlerler. TRH uyarısıyla artan TSH salgısı hipofiz bezinde DA

konsantrasyonu yükseldikçe azalır. Benzer şekilde TSH salgısı ile artan tiroid hormonları (özellikle T_3) negatif feedback kuralıyla TSH salgısını baskılar. TSH salgısı lokal olarak DA'nın kontrolü altındadır. Ancak sentez ve salgının temel inhibitörü T_3 hormonudur. Hipofiz dolaşım sisteminde T_3 konsantrasyonu yükseldikçe TSH baskılanmaktadır. T_3, hipofiz hücrelerinin nükleusundaki reseptörlere bağlanır ve TSH'nin α ve β altbirim genlerinin ekspresyonunu azaltır (36).

Hormon taşınması ve metabolizması

T_3 ve T_4 serumda taşıyıcı proteinlere sıkıca bağlanmışlardır. Tiroid hormonlarını taşıyan üç önemli protein tiroksin bağlayan globulin (TBG), tiroksin bağlayan prealbümin (TBPA, transtiretin) ve albümindir. T_4 giderek azalan miktarlarda TBG, TBPA ve albümine bağlanır. T_3 ise TBPA'ya bağlanmaz ve TBG'ye ise T_4'den 10 ile 20 kat zayıf bağlanır. Bunun sonucu olarak kanda serbest T_3 % 0,3 konsantrasyonunda ve T_4'den 8-10 kat konsantre olarak bulunur. Serbest formlar biyolojik olarak aktif formlardır. Bağlı hormonun dolaşımındaki yarı ömrü T_4 için 1 hafta, T_3 için 1-3 gün olarak saptanmıştır. Özetle tiroid hormonlarının taşınmasında ana taşıyıcı TBG'dir. TBPA T_3'ü taşımaz, T_4'ü taşıması ise % 20 oranındadır. Albümin ise kandaki total T_4'ün sadece % 10'unu taşır.

Tiroid hormonlarının etki mekanizmaları

Tiroid hormonlarının başlıca iki fizyolojik etkisi vardır.

1-Vücutta hemen tüm dokularda protein sentezini artırırlar. T_3 belirli nükleus reseptörlerine bağlanır ve m-RNA oluşumunu etkiler.

2-T_3 öncelikle bazal oksijen (O_2) tüketiminden sorumlu dokularda (karaciğer, böbrek, kalp ve iskelet kası) Na^+-Ka^+-ATPaz'ın (Sodyum pompası) aktivitesini artırarak O_2 tüketimini artırır.

Tiroid hormonları genel anlamda tüm vücut hücrelerini etkileyerek, hücrelerde yapısal proteinlerin, enzim proteinlerin ve taşıyıcı proteinlerin artmasını sağlayan hormonlardır. Hormonların etkisiyle vücudun her hücresinde işlevsel aktivite artar, metabolizma hızlanır. Tiroid hormonlarına ait reseptörler hücre içinde her noktada bulunabilirler. Nükleusta çoğunlukla T_3 hormonuna özgün reseptörler bulunur ve bu reseptörlerin uyarılması öncelikle gen transkripsiyonunu etkiler. Olay fosfokinaz ve ribo nükleik asit (RNA) polimeraz enzimlerinin aktivasyonuyla başlar, nükleus proteinleri fosforile olur ve gen transkripsiyonu ile hücrede protein sentezi hızlanır. Yağ asidi sentez geninin promoter bölgesinde de tiroid hormonuyla ilişkili bölgeler saptanmıştır (88).

Protein metabolizması

Dengeli bir büyüme ve olgunlaşma uygun protein yapımını gerektirir. Tiroid hormonları protein yapımını artıran, membranlarda aminoasit transferini düzenleyen hormonlardır. Protein metabolizmasını düzenleyici etkisi yanında, hücre büyümesi ve farklılaşmasında gerekli özgün proteinlerin yapımını hızlandırır. Tiroid hormonlarına bağlı olarak regüle edilen genlerde büyüme hormonu, TSH, karaciğer büyüme faktörleri gibi maddelerin sentezi sağlanır. Bu nedenle tiroid hormonları vücut gelişimi ve büyümesinden birinci derecede sorumlu hormonlardır (10).

Karbonhidrat Metabolizması

Tiroid hormonları karbonhidratları hem sentez hem yıkım yönünden etkiler. Glikozun hücrelere girişini artırırken, hücre içinde glikoliz olayını hızlandırmakta, glukoneogenezi artırarak kan glukozunu düzenleyici etki yapmaktadır. Bunun yanında insülin salgısını artırıcı etkisiyle hücrelerde karbonhidrat metabolizmasını düzenlemektedir. Tiroid hormonları vücutta pek çok hormonun etkilediği şekilde kan şekerini yükseltir. Bu etki hormonun katekolamin etkinliğini artırarak sağlanmaktadır. Tiroid hormonları varlığında plazmada aminoasit, laktat, gliserol gibi maddeler artar ve hücrelere taşınan maddeler glukoneogenez yoluyla kan şekerini yükseltir. Hepatik glikojen depolanmasındaki anabolik kontrol T_3 hormonunun görevidir. Tiroid hormonları karaciğer hepatositlerinde glikojen sentez aktivitesini artırırken, hücrelerden glikoz çıkışını sağlaması glisemi düzenlenmesindeki önemini kanıtlamaktadır (85).

Lipoprotein metabolizması

Tiroid hormonları ile lipid metabolizması ilişkisinden bahsetmeden önce kısaca lipoprotein metabolizmasına değinmek gerekir. Plazmada kolesterol (K) ve trigliserit (TG) olmak üzere iki önemli lipid vardır. Bu lipidler hidrofobiktir ve kanda dolaşabilmeleri ancak lipoproteinler aracılığıyla olmaktadır. Hiperlipidemi trigliseridin, kolesterolün ya da her ikisinin yükselmesi şeklinde basitçe tanımlanabilir. Hiperlipidemide en yaygın sebepler primer ve sekonder olarak ayrılır. Primer nedenlerde genetik köken esas rolü oynamaktadır. Tiroid hastalıkları, sekonder hiperlipidemi nedenleri arasında olup, Frederickson hiperlipidemi sınıflandırmasına göre Tip II-a ve Tip-III bozukluğuna yol açabilirler (61).

Lipoproteinlerin yapısı

Birçok lipid ve protein molekülleri sferik bir yapı içinde bir araya toplanırlar. Ortaya çıkan partiküle lipoprotein adı verilir. Bu partikülün içinde bulunan başlıca lipidler: Kolesterol, trigliserid ve fosfolipidlerdir. Trigliserid ve esterleşmiş kolesterol hidrofobik oldukları için lipoprotein partikülünün ortasında yer alırlar. Çevrelerinde apoprotein adı verilen ve lipoproteinlere özgü olan proteinler bulunur.

Majör lipoprotein sınıfları: Şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ve yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) dir (Tablo-I). Kanda taşınan başlıca lipidler trigliseridlerdir. Her gün plazmaya 70-150 gr trigliserid, buna karşın 1-2 gr kolesterol ya da fosfolipid girer ve çıkar. En büyük lipoproteinler olan şilomikronlar bağırsaktan torasik kanal yoluyla venöz sisteme egzojen trigliserid taşır. Yağ ve kas dokusunun kapillerlerinde şilomikron trigliseridin % 90'ı lipoprotein lipazca uzaklaştırılır. Şilomikronların hidrolizinden türeyen yağ asitleri ve gliserol enerji kullanımı ya da depolanması için adipositlere ve kas hücrelerine gider. Daha sonra karaciğer kalan şilomikron parçacıklarını temizler. VLDL öncelikle karaciğerden periferik bölgelere kullanım veya depolama amacıyla endojen trigliserid taşır. Şilomikronlar üzerinde etki yapacak lipazlar hızla VLDL'den endojen lipogliseridi yıkarak trigliserid ve yüzey apoproteinlerinin çoğundan kurtulmuş olan orta dansiteli lipoproteinlerin (IDL) oluşmasına yol açar. Bu IDL 2-6 saat içinde daha fazla trigliseridin ayrılmasıyla daha da yıkılır ve LDL oluşur. LDL'nin plazmadaki yarı ömrü 2-3 gündür. Bu nedenle plazmadaki LDL'nin başlıca kaynağı VLDL'dir. LDL'nin yaklaşık % 70'i karaciğerde tiroid hormonlarının da ekspresyonunda rol aldığı reseptörlerce dolaşımdan alınırlar. Şilomikron ve VLDL'deki TG hidrolize olurken yüzeyde yer alan fosfolipid ve Apo A1 beraberce plazmaya dökülür. Yeni oluşan HDL molekülü çevreden serbest kolesterolü alır ve yapısında bulunan LKAT aracılığıyla bunu esterleştirir. Kolesterol esterlerinin miktarı artınca partikülün çapı büyür ve HDL-2 adını alır.

Tablo-1: Lipoproteinlerin Sınıflandırması

Sınıf	Kaynağı	Apoprotein grupları	Majör lipid çekirdeği
Şilomikronlar	İnce bağırsak	B48, C, E	Besinle alınan trigliserid
VLDL	Karaciğer	B100, C, E	Hepatik trigliserid
LDL	VLDL katabolizması	B100	Kolesterol esterleri
HDL	Karaciğer, bağırsak	A, C	Kolesterol esterleri

Lipoprotein yapısında yer alan apoproteinler (Apo) vücutta farklı farklı organlarda yapılır. Apoproteinler, yalnızca lipidleri mekanik olarak bağlayan proteinler değildirler. Ayrıca lipoprotein metabolizmasında çok önemli işlevleri vardır.

Apo A I: HDL'nin majör apoproteinidir. Plazmadaki serbest kolesterolü esterleştirir. Böylece HDL'deki kolesterol miktarını artırır ve kolesterolün temizlenmesine katkıda bulunmuş olur. Dolayısıyla ateroskleroz için koruyucu bir faktördür.

Apo B 100 ve Apo B 48: Aslında aynı gen tarafından yapılırlar. Ancak yapım yerleri ve yapıları farklıdır. Apo B 100, LDL'nin karaciğerdeki reseptörüne bağlanmasında ligand görevi üstlenir. Bu apoprotein, LDL'nin karaciğerde yıkılması için birinci derece önem taşır.

Apo C II: Trigliseridlerin hidrolize olmasında, yani parçalanmasında çok önemli bir görev üstlenir. Parçalanmayı sağlayan lipoprotein lipazın aktivatörüdür. Yokluğunda ağır bir hipertrigliseridemi söz konusudur.

Apo E: VLDL-HDL-IDL yapısında bulunur ve bu lipoproteinlerin karaciğerdeki reseptörlerine bağlanmasında ligand görevi yapar. Apo E eksikliğinde görülen hiperlipidemi genellikle IDL'lerin birikmesi sonucudur (5,84,88).

Lipid metabolizmasına katılan enzimler

Lipoprotein Lipaz (LPL): Yağ hücreleri, çizgili kas hücreleri ve kalp kası hücreleri tarafından yapılır. Bu dokuların kapillerlerindeki endotel hücrelerinin yüzeyine gelip yerleşir. Bir doku enzimidir. Dolaşımdaki şilomikronların ve VLDL'deki trigliseridlerin hidrolize olmasını sağlar.

Hepatik Lipaz (HL): Yapım yeri karaciğerdir. Sinuzoidlerde IDL'den trigliseridlerin ayrılmasını sağlayarak LDL oluşumuna katkıda bulunur. HL salınımı tiroid hormonlarının etkisi altındadır (41).

Lesitin Kolesterol Açil Transferaz (LKAT): Karaciğerde yapılır. Plazmaya geçtikten sonra HDL' ye bağlanır. HDL yüzeyi LKAT'ın güçlü koaktivatörü olan Apo A 1'den zengindir. Serbest kolesterolü esterleştirir. Esterleşmiş kolesterol önce VLDL'ye sonra LDL'ye transfer olur.

Kolesteril Ester Transfer protein (KETP): Karaciğerde yapılır ve plazmada HDL'ye bağlı olarak dolaşır. Lipoproteinler arasındaki net lipid transferini yürütür. Görevi kolesterol esterlerini VLDL ve IDL'ye aktarmaktır. Tiroid hormonlarının etkisi altındadır (29,80).

B-TİROİD HORMONLARI VE LİPİD METABOLİZMASI

Hipotiroidi ve hipertiroidide lipoprotein bileşimindeki değişimler iyi bir şekilde tanımlanmıştır (24). Çünkü tiroid hormonları lipoprotein metabolizmasındaki bazı enzimlerin aktiviteleri için anahtar rol oynarlar. Bundan dolayı bu değişimlerle karşılaşmak çok şaşırtıcı değildir. Tiroid hormonlarının yağ metabolizması üzerindeki en önemli etkisi, kolesterol sentez ve degradasyonunu artırmalarıdır. Degradasyon hızı daha fazla arttığından net etki kolesterol düzeyinde azalma şeklinde ortaya çıkar(24).

Tiroid hormonları lipogenez ve lipolizi uyarır. T_3 lipojen enzimlerin indüksiyonunu genomik düzeyde etkiler (48,62). T_3 serum kolesterolündeki etkisini iki basamakta sağlar (24,43).

1-Hidroksi metil glutaril-Coenzim A Redüktaz (HMG-CoA) transkripsiyonunu artırır, hepatik de novo kolesterol sentezi artırır.

2-VLDL-K reseptörünün ekspresyonunu normalde bulunduğu dokulardan başka kalp, yağ dokusu ve beyinde (iskelet kası hariç) uyarır.

Bu mekanizmalar kolesterol sentezini artırsa da safra ile atılımındaki artış daha büyük oranda olduğundan net olarak serum kolesterolü düşer. LDL-K, plazmadan reseptörlerle kaldırılabilir ve LDL reseptör geni yapısında tiroid hormon duyarlı bölge vardır. Böylece T_3, LDL reseptör gen ekspresyonunu ve klirensini artırabilir (5).

Hipotiroididdeki lipid profili değişiklikleri şunlardır (48).

1-Karaciğer hücre yüzeyindeki LDL reseptör sayısı ve aktivitesinde azalma sonucunda azalmış kolesterol katabolizması,

2-Safrayla azalmış kolesterol atılımı,

3-Belirgin Apo-B lipoprotein artışıdır.

Sonuçta hipotiroidizmde total, LDL ve VLDL kolesterolde artış görülürken, HDL-Kolesterolde azalma, artma veya değişmeyen değerler görülebilir (47,48,84). HDL Kolesteroldeki artışın muhtemel nedeni KETP ve HL gibi tiroid hormonlarınca regüle edilen enzimlerin azalmış aktivitesidir. Bu enzimlerin düşük aktiviteleri sonucu kolesterol esterlerinin HDL_2'den VLDL, IDL ve HDL_3'e taşınması azalır. Tüm bu değişimler levotiroksin replasman tedavisi ile geri dönebilir. Bununla beraber gerek hipotiroidizm, gerekse de hipertiroidizmde serum lipidlerindeki değişimler serum serbest T_4 düzeyi değişimleriyle orantılıdır (88). LDL kolesterolün normal düzeye gelmesi için TSH'nın subnormal veya süprese dozlarda tutacak dozlarda tiroid hormon replasman tedavisi

gerektiğine dair çalışmalar vardır (41). Ortalama 4 ile 6 haftalık yeterli replasman tedavisi ile dislipidemi ve aşikar hipotiroidi düzelir.

Hipertiroidizmde ise lipid metabolizmasında hipotiroidinin tersi değişiklikler gözlenir. Total ve LDL kolesterol düşer. Yağ asidi klirensi artar ama lipoliz daha fazla arttığı için sonuçta yüksek serum serbest yağ asidi düzeyleri saptanır (43).

Tiroid fonksiyon bozuklukları

Hipertiroidizm (Tirotoksikoz)

Hipertiroidizm veya tirotoksikoz terimleri, dokuların normalden fazla tiroid hormonuyla karşılaştığı zaman ortaya çıkan klinik, fizyolojik ve biyokimyasal bulguları ifade eder (43,84). Nedenleri arasında en önemlisi, tiroidin kendisi tarafından aşırı hormon üretimidir. Nadiren hipofiz tümörlerinin aşırı TSH sekresyonu veya hipofizin tiroid hormonuna cevapsızlığı tirotoksikoza yol açabilir. Tiroidin kendine ait (otonom nodül) ya da hipofiz dışı (Graves, Hashitoksikoz ve trofablastik tümörler) nedenler homeostatik kontrolün kaybı yoluyla tirotoksikoza yol açarlar. Tirotoksikozun sık rastlanan manifestasyonları; sinirlilik, emosyonel labilite, uykusuzluk, tremor, bağırsak hareketlerinde artma, aşırı terleme ve sıcağa tahammülsüzlüktür. İştahın normal devamına hatta artmasına rağmen, kilo kaybı hastaların hemen tümünde görülür ve hipertiroididekı erken değişikliklerdendir. Erkekleri kapsayan geniş bir seride bu kayıp ortalama % 15 olarak bulunmuştur ve yalnızca adipoz dokuların değil kas kitlesinin kaybını da içermektedir. Besinlerin katabolizmasının hızlanmasına oksijen tüketimindeki artma eşlik etmekte olup, deneysel çalışmalarda bu sürecin erişkin beyni, dalak ve testis dışındaki tüm dokularda olduğu bildirilmektedir. Bu metabolik hızlanma esasen mitokondrilerde oksidatif fosforilasyon düzeyinde gerçekleşir. Tiroid hormonları (özellikle T_3) bu işlemi gerçekleştiren proteinlerin ekspresyonunda önemli yere sahiptir (42). Çeşitli insan çalışmalarında bazal metabolizma hızının T_3 tarafından belirlendiği ve bu hormon düzeylerinde çok küçük değişimlere hassas olduğu, kilo vermiş daha önce obez olan kişilerde istirahat enerji harcamasının ve serbest T_3 düzeylerinin düşük bulunduğu bildirilmiştir (1,4,49).

Hipertiroidide vücut bileşimi değişimi için çok önemli faktörlerden biri de süredir. Örneğin altı haftalık bir izlemede azot dengesi negatif bulunurken, izlemenin 9. haftasında bu dengenin pozitif olduğu gösterilmiştir (1). Özetle hipertiroidide kilo kaybı, yaygın ve klasik

bir bulgu olmakla beraber hiperfonksiyonun şiddeti ve hastalığın süresine ek olarak kişinin genetik ve fizyolojik faktörlerine bağlı olarak değişim gösterdiği ve bu değişimin uzun süreli sağlığa etkisinin bilinmediği söylenebilir.

Hipotiroidizm

Tiroid hormonlarının yetersiz sentezi hipotiroidizmle sonuçlanır. Doğumdan başlayan ve gelişimsel anomalilerle seyreden hipotiroidizm, kretenizm olarak adlandırılır. Miksödem terimi ise derialtı ve diğer dokularda hidrofilik mukopolisakkaridlerin birikerek yüz çizgilerinin küntleşmesini ve derinin adeta hamur kıvamında endurasyonunu ifade eder. Erişkinlerde erken semptomlar nonspesifik ve oldukça yüzeyseldir. Yaşlılarda ise hatalı olarak yaşlılığın kendisine, depresyona, demans sendromlarına atfedilebilir. Bu semptomlar ve bulgular: Halsizlik, letarji, kabızlık, soğuğa hassasiyet, kas kramp ve sertlikleri, karpal tünel sendromu, menorajidir. Entellektüel, motor aktiviteler ve iştah azalır, ancak vücut ağırlığı artar. Saçlar kuru ve dökülmeye eğilimlidir. Cilt kurudur, ses kalınlaşır, işitme keskinliği azalır. Obstrüktif uyku apnesi görülür. Sonuç olarak miksödem yerleşince ifadesiz yüz görünümü, periorbital şişlik, dilde irileşme ile soğuk ve soluk deri görülür.

Hipotiroidi, enerji tüketen çeşitli reaksiyonların yavaşlamasına bağlı olarak vücut yüzey alanının ünitesi başına oksijen tüketiminde ve ısı üretiminde azalma ile karakterizedir (84). Bu mekanizmalar klinik olarak bazal metabolizma hızının % 40'a varabilen oranda azalması, soğuk intoleransı ve azalmış iştaha rağmen çeşitli derecelerde kilo alımı şeklinde görülür. Olguların % 50 kadarında ortalama 7 kg kadar kilo artımı bildirilmekte, ancak tek başına bu artış obezite sayılmamaktadır. Hipotiroidi genel bir hiperlipidemi ile karakterizedir (73). Hipotiroidi ayrıca vücutta su birikimini artırarak vücut bileşimini bozar. Kısa süreli hipotiroidizm, enerji harcamasında ve vücut bileşiminde belirgin değişiklikler yapmaktadır (89). Vücut ağırlığı değişiminin enerji harcamasında değişikliklere yol açtığı, kilo artarken enerji harcamasının da arttığı, kilo kaybı sırasındaysa harcamanın azaldığı bildirilmektedir (47). Hipotiroidide pankreas adacıklarında insülin gen ekspresyonunu değişmemiş bulan çalışmalar yanında, replasman tiroksin tedavisi sonrasında hastalarda ortalama insülin düzeyini 4,2 pmol/L'den 10 pmol/L'ye çıkmış ($p<0,05$, $n=7$) ve hipertiroidili hastalarda metimazol tedavisi ile insülin düzeyini % 43 ($p<0,05$) azalmış bulan çalışmalar da mevcuttur (23,90)

C-VÜCUT BİLEŞİMİ

Vücut bileşimi terimi, organizmayı oluşturan maddelerin atomik, moleküler, hücresel, doku-sistem ve tüm vücut düzeylerinde birbirlerine oranlarını ifade eder. Dünyanın hemen hemen her sosyoekonomik düzeydeki ülkesinde şişmanlığın giderek artması ve obezitenin kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus ile birlikteliğinin anlaşılması nedeniyle vücut bileşimi konusunda bilimsel araştırmalar artmaktadır.

Vücut bileşimi ve beslenme durumunu tanımlamada Dünya Sağlık Örgütünün kriterlerine uygun bir şekilde vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplanması kullanılmaktadır. (VKİ: Vücut ağırlığı kg/Boy(m^2)). Basitçe hesaplanması nedeniyle yaygın kullanım alanı bulmuştur. Normal VKİ: 18.5-24.9 kg/m^2 olarak belirlenmektedir. Kilolu; 25.0-29.9 kg/m^2 , şişman VKİ 30-39.9 kg/m^2 ve ciddi şişman BMI 40 kg/m^2'nin üzerindeki vakalar için kullanılmaktadır. İlaveten bel ve kalça çevresi ölçülerek vücut yağ dağılımı tipi; santral (android) veya periferik (jineoid) tip şişmanlık tayin edilebilir.

VKİ ölçümü kolaydır fakat yapıya göre farklılıkları yansıtamaz. Yapıya göre yapılan değerlendirmelerde ise yapı klasik olarak küçük, orta ve büyük olarak üç kategoriye ayrılmaktadır. Deri kıvrım kalınlıkları ölçümü şişman hastaların değerlendirilmesinde VKİ ölçümü veya yapıya göre ağırlık ölçümlerinden daha fazla bir bilgi sağlamaz.

İnsanlardaki enerji tüketimi (termogenezis) başlıca 3 yolla olmaktadır. Bunlardan bazal metabolizma hızı tüm enerji tüketiminden % 65-75'ini, gıdaların termik etkisi % 15'ini, egzersiz ise % 8-15 kadarını oluşturmaktadır. Bazal metabolizma sonrası, ikinci enerji tüketim yolu uyarılmış termogenezisdir. Diyete bağlı termogenezis (gıdaların termik etkisi) zorunlu ve zorunlu olmayan olarak 2 gruba ayrılır. Zorunlu termogenezis gıdaların sindirilmesi, emilmesi ve metabolize olması için gerekli enerjidir. Zorunlu olmayan termogenezis ise titremesiz termogenezis olarak bilinir. Yeme ile uyarılan metabolizma hızı artışını oluşturur ve kalorilerin ısı halinde yakılmasına olanak sağlar. Kafein alınması, nikotin kullanılması ve çeşitli ilaçlar tarafından uyarılabilir.

Yağ hücreleri (adipositler) fibroblastlardan oluşmaktadır. Olgun adipositlerin enerji fazlalığı karşısında çoğalması pek beklenilen bir olay değildir. Hücreler buna yağ hücresinin büyümesi (hipertrofi) ile cevap verirler. Buna karşılık aşırı enerji alımı ve çeşitli endojen faktörlerin varlığında adipositler önce preadipositler haline geçerler ve daha sonra çoğalma gösterirler (hiperplazi). Yağ hücresi, şilomikron parçalanması ile serbestleşen yağ asitleri için

depo görevi yapar ve hücre içi hormona duyarlı lipaz aracılığıyla depoladığı yağ asitlerini dolaşıma bırakır. Yağ hücresi yağ depolanmasındaki rolüne ilaveten önemli endokrin fonksiyonlar göstermektedir. Yağ hücrelerinde sentezlenen peroksizom proliferasyonunu aktive edici reseptör gama (PPAR–y), çeşitli insüline duyarlı genlerin transkripsiyonunu düzenleyen bir nükleer reseptör olarak görev yapmaktadır. Aktive olduğu zaman fibroblastların adiposit haline başkalaşmasını sağlayan genleri uyarır. Böylece adipositlerin sayılarını ve adipositte depolanan trigliserid miktarını artırır.

Kahverengi yağ dokusu (KYD), insanlarda başlıca aksiller, derin servikal ve perianal bölgede lokalizedir. Aktif durumdayken normal yağ dokusuna göre daha fazla miktarda mitokondrium içerir ve bu yüzden ışık mikroskobuyla ismine neden olacak şekilde beyaz (normal) yağ dokusuna göre daha koyu görünür. KYD, titremesiz termogenezisten sorumludur. KYD'da hücresel enerji yapımı iç mitokondriyal membranda gerçekleşmektedir. Burada bir proton gradiyenti yaratılarak ADP, ATP'ye dönüştürülür. Yani enerji oluşur. Protonlar geri sızarsa bu gradiyent kaybolur. Böylece enerji yerine ısı üretimi olur. Gıda yıkımı ile enerji yapımı arasındaki bu ilişkinin kaybolması uncoupling (eşlenmeme) olarak isimlendirilir. Eşlenmeme işleminin gerçekleşmesi için gerekli proteinlere uncoupling proteinler (UCP) adı verilir. UCP-1 yağ dokusunda, UCP-2 beyin, adale ve yağ dokusunda, UCP-3 iskelet kaslarında bulunmaktadır.

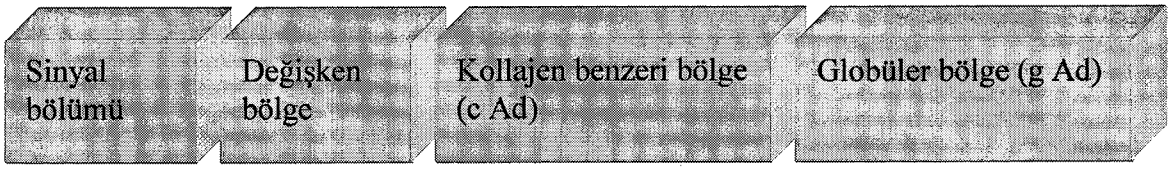
Şişmanlık tipleri; Abdominal yağ dokusu çeşitli komponentlerden oluşmaktadır. Bunlar omental, mezenterik, retroperitoneal ve cilt altı yağ dokusudur. Bunların arasında cilt altı yağ dokusu miktarı artışı bir risk yükü taşımamaktadır. Buna karşılık omental ve retroperitoneal yağ dokuları, visseral yağ dokusu olarak isimlendirililirler ve asıl morbidite ve mortalite riskini oluştururlar.

Şişman kişilerde iki temel yağ dağılımı dikkati çekmektedir. Santral (android, abdominal) ve periferik (jineoid, gluteofemoral) tip. Android şişmanlık, metabolik sendrom olarak isimlendirilen insülin direnci, hiperinsülinemi, hipertansiyon, trigliserid yüksekliği, prediyabet ve HDL düşüklüğü gibi metabolik risk faktörleriyle beraberdir. Android ve jineoid tip şişmanlığı ayırmada genel olarak kullanılan yöntem, bel ve kalça çevrelerinin ölçülerek bel/kalça oranının hesaplanmasıdır. Bu oran kadınlarda 0,8 ve erkeklerde 1'den büyükse şişmanlık olarak kabul edilir. Sadece bel çevresi ölçümünün visseral yağ dokusu miktarı ile daha iyi bir ilişki gösterir. Bel çevresinin erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm ve üzerinde olması visseral yağ dokusunun riskli sınırlara geldiğini göstermektedir (66).

D-ADİPONEKTİN

Adipoz dokunun sadece fazla enerjinin depolandığı bir doku değil, metabolizmanın kontrolünde önemli bir hormonal aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir. Adipositlerden adipositokin adı verilen birkaç tane hormon benzeri peptid salınır. Bu adipositokinlerin bazıları obezite ve sağlık üzerinde muhtemelen sistemik etkiler göstermektedir. Adipositokinler terimi diğer dokuların yapısal bütünlüğü kadar, fonksiyonlarına da etki eden adiposit kökenli biyolojik aktif molekülleri tanımlar. Bunlardan bazıları: Leptin, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α), plazminojen aktivatör inhibitör-1, interlökin-6'dır (81).

Adiponektin, sadece adipositlerden salınmakta ve diğer adipositokinlerden farklı olarak obezitede azalıp kilo kaybı sonrası artmaktadır. İlk olarak 1995 yılında adiponektini kodlayan c DNA bildirilmiştir (74). Farklılaşmamış preadipositlerle 3T3-L1 adipositlerin karşılaştırıldığı substraktif hibridizasyon taramasında bu c DNA izole edilmiştir. Adipositlerin farklılaşması esnasında özellikle adiponektin m-RNA ekspresyonunun yaklaşık 100 kat arttığı saptanmıştı. Embriyogenezisin son evresinde, gestasyonun 17. gününde adiponektin için m-RNA ekspresyonu saptanır (7). Bu protein plazmaya salınır ve saptanabilir. Eş zamanlı olarak birbirinden bağımsız birkaç grup hem fare hem de insanlardaki formlarını adipoQ-11, Adiposit kompleman bağlantılı protein 30 Kda (ARCP-30), Gelatin bağlayıcı protein 28 (GBP 28), apM1 adlarıyla bildirmişlerdir (3,32,51,64). Adiponektin, insan yağ hücrelerinde yüksek miktarda eksprese edilen apM1 geni tarafından üretilen, eriyebilen kollajen süper ailesine ait ve yapısal olarak kollajen VIII ve kollajen X, kompleman faktör C_{1q} ile homoloji gösteren kollajen benzeri 244 aminoasitli bir proteindir (38,51). Bu protein birbirini takip eden şu bölümlerden oluşur: $-NH_2$ terminalini izleyen kısa değişken ve spesifik olmayan bölüm, kollajen benzeri bölge, C_{1q} benzeri bölge ve -COOH terminali (Şekil-1) (32,74). Adiponektin insan plazmasında bol miktarda bulunur. Fare modellerinde adiponektin ekspresyonunun adipoz doku tarafından sınırlandırıldığı görülmüştür (3).



N-terminal C-terminal

Şekil-1: Adiponektinin Moleküler Yapı Şeması

Adiponektinin fizyolojik görevi tam olarak saptanamamıştır. Bununla beraber deneysel veriler adiponektinin anti-aterojenik, anti-enflamatuvar ve anti-diyabetik etkileri olabileceğini göstermektedir (67,68,97). Adiponektin eksikliği olan farelerde mekanik zedelenmeye uğramış arter duvarında ağır, ciddi neointimal kalınlaşma ve artmış vasküler düz kas proliferasyonu yeni çalışmalarda gösterilmiştir (40,59). Ayrıca azalmış yağ doku apM1 gen ekspresyonu ve azalmış plazma adiponektin seviyeleri obezite ve tip 2 DM patogenezinde rol alır (30,39,63). Adiponektin eksik farelerde bazı durumlarda insülin rezistansı gösterilmiştir (53,76).

Deney Hayvanı Çalışmaları

Geçmişte bazı hayvan çalışmalarında adiponektin ekspresyonundaki azalmanın obezite ve tip 2 DM ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (32). Adiponektin ekspresyonunun adipogenezis ile aktive olması muhtemeldir. Ama obezite ile adiponektin üretimi arasında feed-back inhibisyon söz konusudur.Farelerdeki çalışmalarda obezite ve DM gelişiminin adipogenik genleri baskıladığı gözlenmiş ve feedback inhibisyonu ilişkisini ispatlayan sonuçlar alınmıştır (7). Rheusus maymunlarda insülin rezistansı ve diyabet gelişimine paralel olarak adiponektin seviyeleri düşük bulunmuştur. Bu incelemeler hayvanlarda düşük plazma adiponektin seviyelerinin insülin rezistansı ve DM patogenezine katkıda bulunabileceğini göstermiştir (31).

Farmakolojik çalışmalarda kilo kaybının eşlik ettiği ve yüksek sukroz-yüksek yağ diyeti uygulanan farelere globüler adiponektin (g Ad) enjeksiyonu sonrası plazma glikozunda, serbest yağ asidi ve trigliseridinde azalma gösterilmiştir (25). Tam uzunlukta adiponektin veya onun proteolitik fragmanları, postprandial plazma serbest yağ asitlerini yükselmesini azaltır ve postabsorbtif insülin bağımlı hepatik glikoz çıkışındaki süpresyonu iyileştirir. Rekombinant adiponektin, normal ve diyabetik rodentlerde insülin sekresyonunu uyarmaksızın serum glikozunu düşürür (7). Adiponektin ayrıca hepatositlerde glikoz üretimini baskılayarak insülin duyarlılığını da belirgin olarak iyileştirir.

Adiponektinin glisemiyi azaltan etkisinin gerçekte direkt karaciğer ve kastaki etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir. Fizyolojik dozlarda adiponektin enjeksiyonu ile plazmada dolaşan adiponektin düzeyi 2-3 kat artmaktadır. Glisemi düzeylerinde ortalama 4 saat sonra anlamlı ve geçici bir düşüş saptanmıştır. Bu esnada ölçülen insülin düzeyleri ise düşük veya değişmemiş kalmaktadır. Dolayısıyla adiponektin primer olarak bir insülin salgılatıcısı değil,

duyarlılaştırıcısıdır. Daha yüksek doz enjeksiyonların glisemi üzerine ilave bir etkisi olmamıştır. Glisemi değerlerindeki değişimlerin birincil belirleyicisi, postabsorbtif durumda karaciğerden glikoz çıkışındaki değişimdir ve bu olayın asıl sorumlusu da insülindir (7). Adiponektin ile insülin arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılan çalışmada, insülinopenik ve hiperinsülinemik farelere adiponektin enjeksiyonu yapılmış ve her iki grupta da 24 saatten fazla süren glisemi azalmaları saptanmıştır. Belirtilen benzer sonuçlar, adiponektinin karaciğerin dolaşımdaki insüline duyarlılığını artırarak etki ettiğini düşündürür. Bu etki insülin ile çok sıkı biçimde bağlantılıdır, zira adiponektinin tek başına karaciğer glikoz çıkışına anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. İn vitro hepatosit kültür çalışmalarında da benzer sonuçlar alınmıştır. Uzun süreli adiponektin infüzyonu aynı zamanda lipid metabolizmasında da faydalı etkiler sağlar. Lipoatrofik diyabetik farelerde, kaslarda yağ asidi beta oksidasyonunu artırıp karaciğer ve kas dokusunda trigliserid birikimini, plazmada serbest yağ asidi ve trigliserid düzeylerini azalttığı saptanmıştır. Artmış insülin duyarlılığındaki anahtar mekanizmalardan birinin bu olduğu düşünülmektedir (7). Bununla beraber bakterilerce eksprese edilen purifiye adiponektin fragmanlarının rodentlere enjeksiyonunun, gerçek memeli hücre proteininin etkisini göstermediğini saptayan çalışmalar da mevcuttur. Obez farelere periferal (intraperitoneal 1,5 miligram/kg/gün, 7 gün) adiponektin uygulanması visseral adipoziteyi ve kilo alımını azaltırken, kahverengi yağ dokusunda UCP-1, beyaz yağ dokusunda UCP-2, iskelet kasında ise UCP-3 ekspresyonunu artırmaktaydı. Santral uygulamada (hipotalamik) ise benzer sonuçlar alınamamamıştır (56).

Adiponektinin fizyolojik etkilerinin araştırılması için yabani farelere yüksek yağ/sukroz diyeti gavaj ile verilmiş ve g Ad varlığında ve yokluğunda bu diyete karşı oluşan postprandial SYA, glikoz ve trigliserid cevabı ölçülmüştür. Serum fizyolojik enjeksiyonu uygulanan hayvanlarda postprandial SYA, glikoz ve trigliserid yükselmesi olurken gavaj esnasında ve bundan sonra kısa aralıklarla g Ad enjeksiyonunun bu değişkenlerin plazma seviyelerini anlamlı olarak düşürdüğü bulunmuştur. Bu çalışmada tam uzunluktaki adiponektin enjeksiyonu, g Ad enjeksiyonuna göre inaktif bulunmuştur. Diğer grupların çalışmaları dikkate alındığında bu bulgu ilginç gözükmektedir (93). Ancak değişik çalışmalarda elde edilen sonuçların karşılaştırılmasında dikkatli olunması gereklidir, çünkü her grup farklı yöntemler ile elde edilen molekülleri kullanarak çalışma yapmıştır. Fruebis ve arkadaşları, g Ad ile tedavi edilen hayvanlarda yiyecek tüketimi değişmemesine rağmen, kronik g Ad uygulamasının yüksek yağ içeren diyete bağlı kilo alımını önlediğini

bulmuşlardır. Ayrıca, araştırmacılar izole kasta g Ad'nin yağ asidi oksidasyonunda akut bir artışa neden olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılara göre g Ad uygulanmasının global etkileri olan postprandial plazma lipidleri ve kilo alımında azalma, yağ asidi β-oksidasyonun stimülasyonu ile ortaya çıkmaktadır. Bu aktivite obez hastalarda eksiktir ve g Ad'nin temel fonksiyonu lipid katabolizmasının stimülasyonudur (92).

Maeda ve arkadaşlarının çalışmalarında adiponektin knock-out farelerde plazmada serbest yağ asidi klerensinin geciktiği, kaslarda serbest yağ transport protein-1 m RNA'ların azaldığı görülmüştür (52). Normal yemek yiyen adiponektin knock-out farelerde insülin rezistans durumuna ait yeterli kanıt yoktur. Bununla beraber yüksek sukroz ve yağ içerikli diyetle beslenen Adipo-/- farelerde iki hafta içinde insülin rezistansı oluşmuştur (50). Fakat bunun tersini gösteren (Adipo-/-, ve adipo+/+ farelerde fark olmadığını gösteren) çalışmalar da mevcuttur (50). Adiponektinin iskelet kaslarında insülin reseptör-1 ve insülin reseptör substrat-1'i artırdığı saptanmıştır (95).Diğer yandan lipoatrofik farelerdeki insülin rezistansı yalnız başına adiponektin veya leptin uygulamasıyla kısmen düzelirken, her ikisinin fizyolojik dozlarda kombine uygulanması additif etki göstermektedir (93).

Peroksizom-proliferatör aktive edici protein-gamma (PPAR–y) bazı adiposit genlerinin kontrolü ve adiposit farklılaşmasının uyarılmasında anahtar rol alan bir enzimdir (25). İnvivo olarak PPAR-y'nın sadece adiposit farklılaşmasını düzenleyici etkisinin yanında, insülin duyarlılığını artırıcı etkisi de saptanmıştır. PPAR-y adipoz dokuda bol miktarda bulunduğu için insülin duyarlılığının açıklanmasında PPAR-y'nın etkilerinin önemli bir yeri vardır. Fakat son çalışmalar diğer dokularında insülin rezistansına katkılarını göstermektedir (70). 3T3-L1 adipositlerden salınan adiponektin m-RNA seviyelerinin, sentetik PPAR-y agonisti olan roziglitazon uygulamasından sonraki 24 saat içinde arttığı gösterilmiştir (45). Son olarak obez farelerde Tiazolidinlerin adiponektin m-RNA ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Tiazolidinlerin adiponektinin oluşumunu kolaylaştırdıkları ve TNF-α'nın adiponektin oluşum aktivitesini inhibe ederek oluşturduğu adiponektin baskılanmasını düzelttikleri saptanmış iken, PPAR-α agonistleri veya metformin ile benzeri çalışmalarda plazma adiponektin seviyelerinde herhangi bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (13). PPAR-y knock-out farelerde adiponektin düzeyleri çok düşük olduğu ve plazmadan gecikmiş serbest yağ asidi klirensi oluştuğu saptanmıştır (82). Sonuç olarak; adiponektinin obezite ve insülin rezistansını düzenlediği görülmüş ve farelerde adiponektin artışının insülin rezistansını düzelttiği gösterilmiştir.

Bazı deneysel çalışmalarda sempatik sinir sistemi hiperaktivitesine bağlı katekolamin deşarjının insülin rezistansına katkıda bulunduğu gösterilmiş ve isoproteronol tedavisinin doza bağımlı olarak adiponektin m-RNA seviyelerini azalttığı ve bu etkinin adipositlerin beta adrenerjik antagonist ve protein kinaz A inhibitörü olan propranolol ile tedavi öncesi muamelesi neticesinde oluşmadığı saptanmıştır. Bu sonuçlar adiponektin gen ekspresyonunun beta adrenerjik agonistlerce kuvvetli olarak baskılanabileceğini düşündürmektedir (15,20).

Testosteronun kastre ve sham-opere farelere uygulandığı çalışmada her iki grupta da adiponektin seviyeleri düşmüştür. 3T3-L1 adipositlere testosteron uygulanması sonucu da benzer olmuştur. Dolayısıyla androjenin neden olduğu hipoadiponektinemi erkeklerdeki yüksek ateroskleroz ve insülin rezistansı riskiyle ilişkili olabilir (65). Farelerde cinsiyet maturasyonu boyunca adiponektin seviyelerinin dişilerde 10 kat, erkeklerde 4 kat artmaktaydı. Yine farelerde postnatal 3. haftaya kadar yoğun bir adiponektin artışı saptanmıştır. Daha sonra göreceli bir stabilite vardır. Erken pubertedeki bu artışın sebebi ve mekanizması belli değildir. Neonatal kastrasyon, erkeklerde adiponektin seviyesinin dişilerdeki seviyeye ulaşmasını sağlamaktaydı. Adultte kastrasyon bu artışı sağlamamıştı. Ooferektomi yapılan infant farelerde pubertal adiponektin piki değişmezken, adult dişi farelerde ooferektomi adiponektin seviyesini artırmaktaydı. Puberte öncesi kastrasyonun adiponektin düzeylerini etkilememesi, hem dişi hem erkekte pubertal artıştan non gonodal ortak mekanizmaların sorumlu olabileceğini göstermektedir. Estradiol farelerde ve 3T3-L1 adipositlerde adiponektini süprese etmektedir. Buna paralel adiponektin gestasyonun geç dönemlerinde ve gebelikte azalır, ama kalori kısıtlanması yapılan anovulatuar (24-30 aylık) farelerde artmaktadır. Laktasyon döneminde azalan adiponektin düzeyleri prolaktinin süpresif etkisini ve bromokriptinin stimülan etkisini düşündürmektedir. Östrojen adiponektin seviyelerini baskılarken dişilerde adiponektin seviyesinin erkeklerden yüksek olması merak konusudur. Obez bireylerde adipoz doku artışına paralel olarak aromataz aktivite artışı ve non-ovaryan östrojenlerdeki artış plazma adiponektin seviyesindeki baskılanmada anahtar rol oynuyor olabilir. Adiponektin düzeyinin sadece erken postnatal kastrasyon ile manipüle edilebilmesi neonatal testiküler sekresyonun rolünü düşündürmektedir (14). Bunun yanında adiponektinin cinsiyetle ilişkisi olmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur (26,86). Sonuçta plazma adiponektin seviyeleri kompleks bir hormonal kontrol altındadır ve sistemik insülin duyarlılığını belirlemede anahtar rol oynamaktadır.

İnsan çalışmaları

Adiponektin ile insandaki yağ kitlesi arasında negatif bir ilişki vardır ve leptin ile karşılaştırıldığında adiponektin düzeyleri şişmanlarda zayıflardan anlamlı olarak düşüktür (2). 5-10 yaş arası çocuklarda yapılan longitudinal bir çalışmada plazma adiponektin seviyelerinin artmış yağ dokusu miktarı ile beraber azaldığı gösterilmiştir (77). Günümüzde obezite ile negatif korelasyonu bilinen tek yağ dokusu proteini adiponektindir. Normal kilolu ve obez kadınların dahil olduğu bir çalışmada plazma adiponektin düzeylerinin sadece VKİ ve vücut yağ kitlesiyle değil, aynı zamanda serum leptin, açlık insülini ve hesaplanmış insülin rezistansı değerleriyle de negatif korelasyonu olduğu gösterilmiştir (57). Normal ağırlıktaki 967 Japon gönüllüde yapılan bir çalışmada plazma adiponektin seviyelerinin VKİ, sistolik ve diyastolik arteriyel kan basıncı, açlık kan şekeri ve insülin düzeyi, insülin rezistansı, total ve LDL kolesterol, trigliserid ve ürik asit düzeyleri ile negatif , HDL-kolesterol ile pozitif korele olduğu gösterilmiştir (91). Başka bir çalışmada adiponektinin intraabdominal ve subkutan yağ dokusu miktarıyla negatif ilişkisi saptanmış ve adiponektin düzeylerinin yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak intraabdominal yağ dokusunca belirlendiği düşünülmüştür (72).

Leptinde gözlendiği gibi adiponektin düzeylerinde de cinsiyete göre farklılık saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda kadınlarda erkeklerden daha yüksek plazma adiponektin seviyeleri bulunmuştur (31,65,91). Öte yandan birkaç çalışmada adiponektin sadece obez kişilerde değil, aynı zamanda obezite ile ilişkisi bilinen tip 2 DM ve koroner arter hastalığında da düşük bulunmuştur (2,31,67). Hotta ve arkadaşlarının çalışmasında tip 2 DM ve özellikle koroner arter hastalığında adiponektin düzeyleri düşük saptanmıştır. Düşük adiponektin düzeyleri diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak koroner arter hastalığı riskini 2 kat artırmaktadır (66). Tip 2 DM'de mikroanjiopati varlığı plazma adiponektin düzeyini etkilememektedir (31). Kalori kısıtlaması ve kilo kaybı adiponektin düzeylerini artırırken, yüksek yağlı beslenme adiponektin seviyesini düşürmektedir (98). Dolaşımdaki adiponektin seviyesi ile açlık insülin düzeyleri arasında ters korelasyon vardır (40,98). İnsülin rezistansı ile adiponektin seviyesi arasındaki ilişki, thiazolidinediones (TZDs) ile tedavi sonrası elde edilen veriler ile doğrulanmıştır. TZDs, insülin sensitivite edici ajanlardır ve çeşitli çalışmalarda genetik obezite modellerinde insülin ve glikoz seviyelerini düşürdükleri ispatlanmıştır. TZDs kullanımı, insülin rezistansı olan insanlarda ve rodentlerde plazma adiponektin miktarını artırmıştır (7,53,93).

Pima yerlileri ve Caucasian toplulukları gibi DM prevalansının yüksek olduğu toplumlarda plazma adiponektin düzeyleri vücut yağ dağılımı, bel/kalça oranı, açlık insülin düzeyi, postprandiyal glikoz düzeyi ile negatif korele bulunmuştur. Multivaryans analizlerde hipoadiponektineminin adipozitenin derecesi ve glikoz intoleransından daha çok, insülin rezistansı ve hiperinsülinemi ile ilişkisi olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar düşük plazma adiponektin seviyelerinin saptandığı tip 2 DM ve obezitede, hiperinsülinemi ve insülin rezistansının asıl belirleyici olduğunu düşündürmektedir (86). Pima yerlilerindeki bir vaka kontrol çalışmasında düşük plazma adiponektin seviyelerine sahip olanlarda ileriki yıllarda tip 2 DM gelişiminin, yüksek plazma adiponektin değerine sahiplere göre daha fazla olduğu saptanmıştır (46). Tip 2 DM'lilerin birinci derece akrabalarında plazma adiponektin düzeyleri normal olmasına rağmen, adipoz dokuda adiponektin m RNA ekspresyonunun kontrol gruplarına göre azalmış olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla bu vakalarda adiponektin gen ekspresyonunda bir disregülasyon olduğu görülmektedir (45). Epidemiyolojik bulgular, pre-diyabetik insülin direnci gelişmesinin dolaşımda adiponektin seviyesinde azalma ile korelasyon gösterdiği yönündedir. Her ne kadar epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarda insülin direnci ile düşük adiponektin seviyesi arasında ilişki olduğu bulunsa da, adiponektin seviyesindeki azalmanın bozuk metabolik durumun sebebi mi, sonucu mu olduğu halen tartışmalıdır.

Matsuzawa ve Arita obezlerde, zayıflara göre adiponektinin paradoksik olarak düşük olduğunu göstermişlerdir. Yine bu çalışmada hastalarda (hem diyabetik, hem non-diyabetik) kilo verme programından sonra (%10'luk VKİ azalmasında) adiponektin seviyesi belirgin olarak artmaktadır (2,60). Bu bulgu yiyecek kısıtlaması yapılan farelerde de gözlenmiş, Yang ve arkadaşları tarafından desteklenmiştir. Bu çalışmada dolaşımdaki adiponektinde belirgin diürnal varyasyon bulunmamıştır. Bu da adipositlerden adiponektin salınımının akut olarak regüle edilmediğini, daha çok uzun dönemli metabolik değişiklikler ile düzenlendiğini düşündürmüştür (59,96). Gen haritası çalışmalarında DM'a yatkınlık geni ile adiponektin geninin (apM1) beraber 3q 27 lokusunda olduğu görülmüştür (67,78,79). Bununla beraber adiponektin gen ekspresyonunun regülasyonu halen tam olarak bilinmemektedir.

Adiponektin ile yaş arasındaki ilişkiye ait son çalışmalarda pozitif korelasyona ait bulgular artmaktadır. Oysa ki; yaşla beraber artan TNF-α'nın adiponektin salınımını baskıladığı bilinmektedir. Dolayısıyla adiponektin salgılanmasının uyarılması üzerine TNF-α'nın baskılayıcı etkisinden daha kuvvetli ilişkiler vardır (54).

Adiponektin ile serum lipidleri arasındaki ilişki gösterilmiştir. Matsubura ve arkadaşları non-diyabetik kadınların dahil edildiği geniş bir çalışmada adiponektinin serum trigliserid, apo B, apo E, aterojenik indeks ile negatif korele, HDL-kolesterol, apo A I ile pozitif ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Bu bilgilere göre düşük adiponektin düzeyleri aterosklerozun iyi bilinen risk faktörlerinden düşük HDL-kolesterol ve hipertrigliseridemi ile ilişkilidir (58). Ayrıca HDL düzeyleri serum adiponektin düzeyinin iyi bir belirtecidir (12). Metabolik sendromla adiponektin arasında da benzer ilişki söz konusudur (60). Adiponektinin lipid parametreleriyle korelasyonu lipid metabolizmasının ve özellikle lipoprotein sentezinin insülin duyarlılığı durumundan kaynaklanabilir (82). Sonuçta adiponektin yaştan bağımsız olarak vücut yağ dağılımı, visseral abdominal yağ doku, cilt altı abdominal yağ doku, insülin ve leptin ile negatif korele bulunmuştur (71).

Adiponektin sentezinden sorumlu mekanizma hala belirlenmiş değildir. İnsülinin adiponektin regülasyonuna olumsuz etkide bulunduğu gösterilmiştir (74). 3T3-L1 adipositlere insülin uygulandığı çalışmada adiposit gen ekspresyonunun süprese olduğu ve insülin kullanımının doz ve süresine bağımlı olarak adiponektin m-RNA seviyelerinin düştüğü saptanmıştır (21). İnsülin duyarlılığında kilo kaybı olmaksızın egzersizle sağlanan iyileşmede plazma adiponektin seviyesinde değişiklik olmamaktadır (33). İnsülin rezistansında adiponektinin azalmasına katkıda bulunan mekanizmalar da hala belirsizdir. TNF-α, insülin rezistansından sorumlu aday moleküllerdendir. Adipositlerden adiponektin sekresyon ve ekspresyonu TNF-α tarafından anlamlı olarak azaltılmaktadır (21). Ayrıca obezitede artmış TNF-α, düşük bulunan adiponektin üretiminden kısmen sorumlu olabilir veya adiponektin de insülin duyarlılığındaki artışı TNF- α üretimi ve etkisini inhibe ederek yapıyor olabilir (53).

Tip-1 DM hastalarının sağlıklı vakalarla karşılaştırıldığı bir çalışmada, DM'lilerde adiponektin seviyesi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. 7 kişilik subgrup çalışmasında insülin tedavisinin adiponektin seviyesini etkilemediği saptanmıştır (35). Anoreksia nervozalı 26 kadına ait bir çalışmada plazma adiponektin seviyeleri yüksek bulunmuştur (16). Bununla beraber bu çalışmaları doğrulamak için daha geniş sayılı araştırmalar planlanmalıdır.

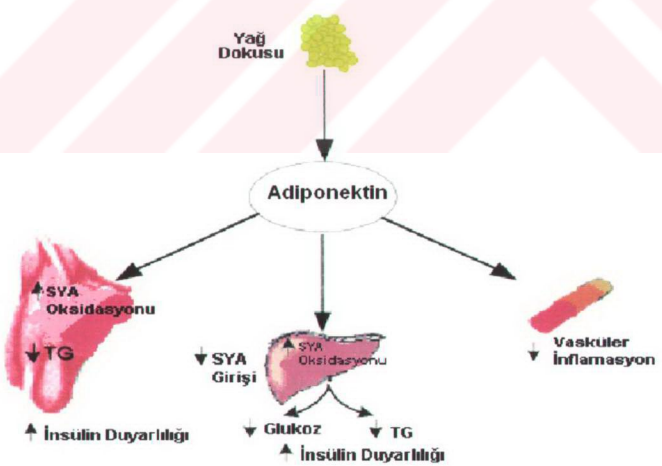
Ötiroid sağlıklı vakalarda yapılan bir çalışmada vakaların adiponektin seviyelerine göre gruplandırılarak yapılan istatistiki değerlendirmede, yüksek adiponektin seviyesine sahip grupta serbest T_4 düzeylerinin diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Grubun genel olarak değerlendirilmesinde ise fark bulunamamıştır. Bu ilişki insülin sensitivitesi modülasyonu yoluyla indirek olabileceği gibi adiponektin globuler yapısının

karboksi terminalinin tiroid hücrelerinin mitokondrilerinde yer alan C1q reseptörü vasıtasıyla direk tiroid hormon üretimine etkisiyle de oluşabilir (22,38).

β-adrenerjik agonistleri ve glukokortikoidler de adiponektin gen ekspresyonunu ve sekresyonunu inhibe ederler (15,21,27). Katekolamin veya glukokortikoid bağımlı insülin rezistansından bu azalmış olan adiponektin üretiminin sorumlu olduğu düşünülebilir.

Adiponektinin Etki Mekanizması

Adiponektinin glikoz metabolizmasına etki mekanizması ve etki bölgesi halen bilinmemektedir ve halen adiponektin için bir reseptör tanımlanmamıştır. Adiponektinin farmakolojik etkisi obez farelerde plazma serbest yağ asidi seviyesini, kas ve karaciğerde trigliserid içeriğini azaltıp insülin rezistansını azaltmaktır (7,25,93). Bu gözlemler Acyl-co-A oksidaz ve UCP-2 gibi beta-oksidasyon ve enerji tüketimini artıran gen ekspresyonlarının artırılmasına bağlı olabilir. İskelet kaslarındaki insülin bağımlı tirozin fosforilizasyon sinyal molekülleri ile uyarılan, insülin reseptör ve insülin reseptör substrat-1 düzeyleri adiponektin tarafından arttırılır (93).



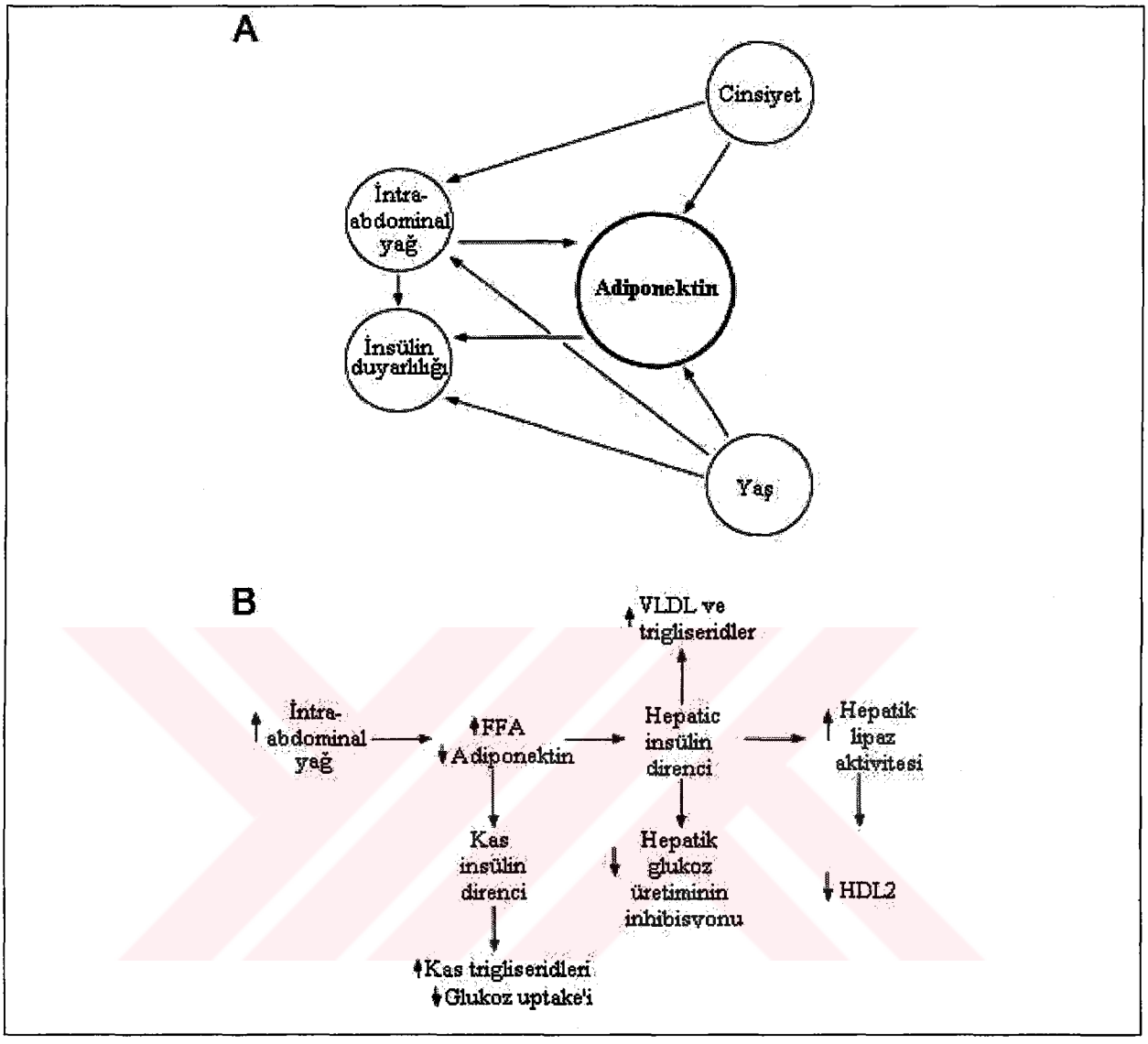
Şekil-2: Adiponektinin hedef dokulardaki etkileri

Deneysel çalışmalarda adiponektinin ateroskleroza karşı koruyucu rolü olduğunu düşündüren sonuçlar mevcuttur. Koroner arter hastalığı ve koroner arter hastalığının iyi bilinen risk faktörlerinden olan erkek cinsiyet, yüksek kan basıncı, obezite, tip 2 DM durumlarında düşük plazma adiponektin düzeyleri bildirilmiştir (3,37,67,99). Ayrıca adiponektin eksikliği bulunan farelerde damar zedelenmesine cevap olarak 2 kat fazla neointimal oluşum saptanmıştır (40). Aterosklerozun erken fazında monosit makrofajlar çeşitli sitokin ve büyüme faktörleri salgılayarak düz kas hücresi proliferasyonunu arttırırlar. Adiponektin monosit makrofajlardan TNF-α salınımını inhibe ederken aynı zamanda TNF-α'nın neden olduğu biyolojik etkileri de zayıflatır ve köpük hücresi oluşumunu süprese eder (68). Deneysel çalışmalarda adiponektin knock out farelerde adipoz dokuda yüksek TNF-α m-RNA ve yüksek plazma TNF-α düzeyleri saptanmış, adenoviral aracılıklı adiponektin ekspresyonunun sağlandığı bu farelerde adipoz TNF-α m-RNA artışı tersine dönmüştür (52).

Adiponektin aynı zamanda endotel hücrelerinden invitro intraselüler adezyon molekül-1, E-selectin, endotelyal hücre adezyon molekülü-1 ekspresyonunu da inhibe eder ve TNF-α tarafından uyarılmış monositlerin insan aort endoteline yapışmasını engeller (67,68,69). Adiponektinin endotel hücrelerinin enflamatuvar uyarılara cevabında endojen regülatör görev yapmakta olduğu görülmektedir (67).

Metabolik olarak intraabdominal yağ dokusu ve adiponektinin plazma lipoproteinleriyle korelasyonu vardır. Visseral adiposite adiponektinin önemli belirleyicisidir (12,37,57). Bu etki adiponektinin, santral obezite ve insülin rezistansı durumlarıyla ilişkili metabolik sendrom durumlarında artan hepatik lipaz aktivitesi üzerine etkisinden kaynaklanabilir. Hepatik lipaz aktivitesi insülinden bağımsız olarak, düşük adiponektin düzeylerinde artıyor olabilir (Şekil-3) (10,17).

...ASYON MERKEZİ



Şekil-3: A: Adiponektin Üretiminin Regülasyon Modeli,

B: Adiponektinin Lipid ve Glukoz Metabolizması Üzerine Muhtemel Etkileri

Sonuç olarak mevcut verilere göre; adiponektin anti-diyabetiktir. İnsülin reseptör substrat-1 bağımlı fosfatidil inozitol-3 kinazı ve iskelet kasına glikoz alımını aktive ederken, kaslarda AMP-kinaz aktivasyonu yoluyla yağ asidi beta oksidasyonunu artırıp hepatik glikoz üretiminide baskılar (35).

Anti aterojeniktir: Doku kültürlerinde anti aterojenik etkiler gösterir. Nükleer faktör kappa B sinyalini azaltarak endotel hücrelerine monosit adezyonunu engeller. Endotel hücrelerinde adezyon molekülü m-RNA ekspresyonunu azaltır. Class A makrofaj çöpçü reseptör ekspresyonunu ve lipid birikimini azaltarak, makrofajlardan köpük hücresi

oluşumunu inhibe eder. Vasküler düz kas hücre proliferasyon ve migrasyonunu çeşitli büyüme faktörlerinin etkilerini azaltarak baskılar. Apo E defisitli farelerde görülen ateroskleroz human adiponektin eksprese eden adenovirus enfeksiyonu ile düzelir (35,72).

Muhtemel terapötik kullanımı

Adiponektin plazmada en bol bulunan adiposit spesifik proteindir ve sadece yağ dokusundan salınır. Şimdiye kadar adiponektinin antidiyabetik, antiaterojenik ve anti-enflamatuvar özelliklerini düşündüren çalışmalar vardır. Artmış serum adiponektin seviyesi artmış insülin duyarlılığı ve glukoz toleransıyla beraberdir. Bundan dolayı insülin rezistansı ve ilişkili durumlar olan obezite ve tip 2 DM'de adiponektinin kendisi veya adiponektin sekresyonunu stimüle eden ilaçların tedavi amaçlı ajanlarımız olabileceği görüşü vardır. Düşük adiponektin seviyeleri hayvan modelleri ve insanlarda ciddi insülin rezistansının eşlik ettiği lipoatrofiye katkıda bulunur (28,93).

Adiponektin ile tedavi lipoatrofik bozukluklardaki insülin rezistansının geri döndürülmesinde rol alıyor olabilir. Adiponektinin antienflamatuvar etkisi ateroskleroz gelişimine karşı ilginç bir koruyucu faktördür. Rekombinant adiponektinin seçilmiş vakalarda kardiyovasküler hastalıklardan korunmada kullanımı akla uygun ve mantıklı gelmektedir. Adiponektin eksikliği girişimsel mekanik zedelenmeye uğramış arterlerde neointimal kalınlaşmayı artırırken, adiponektin eklenmesi neointimal kalınlaşmayı azaltır. Dolayısıyla artmış plazma adiponektin seviyelerinin, vasküler uygulamalardan sonra vasküler restenoza karşı koruyucu olabileceği düşünülebilir (59). Hepsi birden değerlendirildiğinde adiponektinin anti-enflamatuvar ve anti atenojenik etkileri, bilhassa endotelyal hücre ve makrofajlar üzerinde kullanabilir. Zira deneysel çalışmalarda vasküler zedelenme sonrasında gösterildiği gibi aterosklerozun gelişiminin erken fazında koruyucu rol alabileceğini düşündüren sonuçlar mevcuttur.

Bu hipotezleri denemek için yeni klinik araştırmalar gerekmektedir. Bu büyüleyici adipositokinin muhtemel tedavide kullanımı yönünden değerlendirmek ve olayı aydınlatmak için diğer hipoadiponektinemi vakaları ve bilinen durumlardaki düşük adiponektin seviyelerine ait yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

III-GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma: Gülhane Askeri Tıp Akademisi İç Hastalıkları ve Endokrin ve metabolizma hastalıkları polikliniklerine Ağustos 2002 ve Haziran 2003 tarihleri arasında başvuran, Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Kliniğinde yatarak tedavi almamış ve Hipotiroidi tanısı konmuş 30 hasta (16 kadın,14 erkek), hipertiroidi tanısı konmuş 30 hasta (15 kadın,15 erkek) ve herhangi bir hastalığı olmayan 30 kişilik sağlıklı kontrol gruplarında (15 kadın,15 erkek) yapılmıştır.

A-HASTALAR

Çalışmaya alınan 60 hastanın (31 kadın, 29 erkek, ortalama yaş hipotiroidi grubu: 43,8±16 yıl, hipertirodi grubu için 43,4±12,2 yıl, kontrol grubu için 43,5±10,8 yıl) çalışma öncesi anamnezleri alındı. Fizik muayeneleri yapıldı. Tiroid veya diğer bir organ malignitesi olanlar, diabetes mellitus veya başka bir metabolik hastalığı bulunanlar, tiroid disfonksiyonu dışında bilinen endokrin hastalığı bulunanlar, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar, hastanın gündelik yaşamını kısıtlayan kardiyak, pulmoner, üriner, nörolojik, psikiyatrik ve kas-iskelet sistemi hastalığı bulunanlar ile yakın bir geçmişte geçirmiş olduğu büyük bir ameliyat veya hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

Tanı konulan ve çalışmaya alınan hastalardan hipotiroidisi olanlar levotiroksin replasman tedavisi alırken, hipertiroidili hastalar da propiltiourasil ile tedavi edildiler. Her iki grup hastadan ötiroid hale geldiklerinde (TSH: 0,3-5 μIU/ml) tekrar kan örnekleri alınmış ve klinik özellikleri saptanmıştır. Hastalardan ötiroid hale geldiği saptananların daha ileri izlemi sürdürülmemiştir. Hipertiroidili hastaların ortalama izlem süresi 3,52 ± 1,54 ay, hipotiroidili grubun ise 3,03 ± 1,18 ay idi. Hipertiroidi grubunda beta-bloker kullanan hasta sayısı 21 olup, ortalama kullanım süresi 1,76 ± 0,6 ay idi.

Hastaların tedavi öncesi ve ötiroid hale geldikten sonra, 12 saatlik açlık sonrası sabah aç karnına venöz kan örnekleri EDTA'lı tüplere alınarak, on dakikada 3000 rpm'de santrifüj edildi, plazmaları ayrıldı. Çalışmalar yapılıncaya kadar adiponektin düzeyinin ölçümü için -80 ^{0}C'de saklandı.

B-ÇALIŞMA OLGULARININ KLİNİK VE LABORATUVAR PARAMETRELERİ

1-Klinik parametreler: Olgularda yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, bel ve kalça çevresi, vücut kitle indeksi parametreleri değerlendirmeye alındı.

2-Laboratuvar parametreler: Tüm olgularda laboratuvar ölçümü olarak; Serbest T_3, Serbest T_4, TSH, total kolesterol, trigliserid, HDL-K, LDL-K, ApoA, ApoB , açlık kan şekeri, insülin, adiponektin ölçümleri yapıldı.

Lipid grubu ve kan şekeri incelemeleri Biokimya Anabilim Dalı laborotuvarlarında. Olympus diagnostik, GmbH (Hamburg, Germany) kitleri ile Olympus AU 600 otoanalizörlerle enzimatik kolorimetrik metod yöntemlerle gerçekleştirilmiştir. LDL kolesterol Friedewald formülüyle hesaplandı. Apolipoprotein ölçümleri; Beckman array Protein System (Beckman instruments, Galway,İreland) de nefelometrik olarak yapılmıştır. Serum insülin ölçümleri coated tube metoduyla (DPC-USA) yapılmıştır. İnsülin rezistansı skoru, Homeosteasis Model Assesment-IR (HOMA-IR) formülüyle: Açlık Kan Şekeri (mg/dl)x immüno reaktif insülin (IRI)/405 hesaplanmıştır (9).

Adiponektin için alınan kanlar santrifüj sonrası -80 ^{0}C'de çalışma tarihine kadar saklanarak, bir defada çözülerek çalışıldı. Plazma adiponektin düzeyleri radioimmünoassay (RIA) metoduyla (Human Adiponectin RIA Kit, Linco Researches, Inc., St. Charles, MO) saptandı.

C-İSTATİSTİK

İstatistiksel analizlerin tümü SPSS 11,0 (SPSS FW, SPSS Inc., Chicago, Il, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin tümünün bilgisayar ortamına aktarılmasından sonra önce verilerle ilgili tanımlayıcı istatistikler alındı. Bunun için aritmetik ortalama ± standart sapma (S.S.) gösterimi kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uyduğu tespit edildikten sonra, iki grup değerlerinin karşılaştırılması için bağımsız gruplarda t testi " İndependent samples t test", ya da Mann-Whitney U testi, ikiden çok grubun karşılaştırılması için ise tek yönlü varyans analizi "One way ANOVA ya da Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Post hoc test olarak Varyans analizinde en küçük önemli fark LSD, Dunnett testi, Krusker-Wallis testi için ise Mann-Whitney U testi (Bonferoni düzeltmeli) kullanıldı. Değişkenler arası ilişkiler, spearman sıra korelasyon katsayılarının hesaplanması suretiyle araştırıldı. Tüm değerlerde yanılma düzeyi olarak alfa=0,05 seçildi. Bu değere eşit yada küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı şeklinde yorumlandı.

IV-BULGULAR

Toplam hasta sayısı 60 olup, 31 kadın ve 29 erkekten oluşuyordu. Hipotiroidili hastaların 16'sı kadın, 14'ü erkekti. Hipertiroid hastaların 15'i kadın, 15'i erkekti. Kontrol grubunda kadın ve erkek sayısı eşitti. Hastaların (tedavi öncesi) ve kontrol grubunun değerleri tablo II' de gösterilmiştir.

Tablo-II: Grupların Tanımlayıcı Özellikleri

Parametreler	Hipotiroidi (n=30)	Hipertiroidi (n=30)	Kontrol (n=30)	*p* (Anova)
YAŞ (yıl)	43,8±16,1	43,4±12,2	43,5±10,8	NS
CİNSİYET (K/E)	16/14	15/15	15/15	NS
VKİ (kg/m^2)	26,05±0,88	26,10±0,61	25,95±1,98	NS
BEL/KALÇA	0,835±0,015	0,834±0,013	0,836±0,01	NS
S T_3 (pg/ml)	1,54±0,12	11,66±1,01	3,22±0,32	<0,001
S T_4 (ng/ml)	0,44±0,36	4,94±0,58	1,25±0,18	<0,001
TSH (µIU/ml)	69,49±9,64	0,01±0,00	1,77±0,79	<0,001
HOMA-IR	1,52±0,18	1,58±0,22	1,4±0,18	NS
GLUKOZ (mg/dl)	84,9±1,79	84,8±1,7	83,8±11,2	NS
İNSÜLİN (µIU/ml)	7,25±0,76	7,54±1,19	6,67±1,36	NS
KOL. (mg/dl)	223±10,1	146±7,4	187,7±25,7	<0,001
TG.(mg/dl)	157±13,7	112±8,4	121,7±15,4	<0,02
LDL-K (mg/dl)	149±8,2	81±5,9	104,9±10,92	<0,001
HDL-K (mg/dl)	43,5±2,08	44,6±1,9	44,8±6,5	NS
ADİPONEKTİN (ng/ml)	28,84±2,04	26,07±2,06	27,21±1,9	NS
APO A1 (mg/dl)	104±3,9	106±5,3	107±15,2	NS
APO B (mg/dl)	135±8,17	92±6,4	122±23,5	<0,001

Grupların ikili olarak karşılaştırılmalarında ise: Tedavi öncesi (TÖ) hipotirodi grubuyla kontrol grubunun karşılastırılması sonucunda, S T_3, S T_4, TSH, Total kolesterol, LDL kolesterol, TG ve Apo-B arasında anlamlı fark vardı. Hipertiroidi ile kontrol grubu arasında ise, S T_3, S T_4, TSH, total kolesterol, LDL-K, TG ve Apo-B değerleri arasında anlamlı farklar vardı. Tedavi öncesi hipotirodi ve hipertirodi grubunun karşılaştırılmasında, S T_3, S T_4, TSH, total kolesterol, LDL-K, TG ve Apo-B düzeyleri arasında anlamlı fark varken, adiponektin ve HOMA-IR düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamadı (p>0,05).

Tablo-III: Hipotirodi Grubunun Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametreler	**Hipotiroidi T.Ö (n=30)**	**Hipotiroidi T.S (n=30)**	***P***
YAŞ (yıl)	43,8±16,1		
VKİ (kg/m^2)	26,05±0,88	25,91±0,86	NS
BEL/KALÇA	0,835±0,015	0,83±0,015	NS
S T_3 (pg/ml)	1,54±0,12	3,23±0,76	<0,001
S T_4 (ng/ml)	0,44±0,36	1,18±0,42	<0,001
TSH (µIU/ml)	69,49±9,64	2,56±0,21	<0,001
HOMA-IR	1,52±0,18	1,47±0,21	NS
GLUKOZ (mg/dl)	84,92±1,79	84,56±1,99	NS
İNSÜLİN (µIU/ml)	7,25±0,76	7,04±0,83	NS
KOL.(mg/dl)	223±10,1	179,2±7,1	<0,001
TG. (mg/dl)	157±13,7	141±11,2	<0,022
LDL-K (mg/dl)	149±8,2	110±5,5	<0,001
HDL-K (mg/dl)	43,5±2,08	42,7±1,59	NS
ADİPONEKTİN (ng/ml)	28,84±2,04	29,43±1,88	NS
APO A1 (mg/dl)	104±3,9	106,7±3,09	NS
APO B (mg/dl)	135±8,17	108±5,35	<0,001

Tablo-IV: Hipertirodi Grubunun Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametreler	Hipertiroidi T.Ö (n=30)	Hipertiroidi T.S (n=30)	*p*
YAŞ (yıl)	43,4±12,2		
VKİ (kg/m^2)	26,10±0,61	26,33±0,68	NS
BEL/KALÇA	0,834±0,013	0,837±0,012	NS
S T3 (pg/ml)	11,66±1,01	3,27±0,55	<0,001
S T4 (ng/ml)	4,94±0,58	1,1±0,25	<0,001
TSH (µIU/ml)	0,01±0,00	1,87±0,20	<0,001
HOMA-IR	1,58±0,28	1,51±0,18	NS
GLUKOZ (mg/dl)	84,8±1,7	85,4±1,8	NS
İNSÜLİN (µIU/ml)	7,54±0,88	7,16±0,79	NS
KOL. (mg/dl)	146±7,4	189±9,4	<0,001
TG. (mg/dl)	112±8,4	129±13,9	<0,016
LDL-K (mg/dl)	81±5,9	117±6,9	<0,001
HDL-K (mg/dl)	44,6±1,9	45,1±2	NS
ADİPONEKTİN (ng/ml)	26,07±2,06	25,21±2,34	NS
APO A1 (mg/dl)	106±5,3	109±4,8	NS
APO B (mg/dl)	92±6,4	120±6,8	<0,001

Adiponektin ile diğer parametreler arasında yapılan korelasyon analizlerinde herhangi bir ilişki saptanamadı. Cinsiyet için yapılan istatistiki değerlendirmede adiponektin değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanamadı (p>0,05).

V-TARTIŞMA VE SONUÇ

Leptinin keşfiyle başlayan süreçte adipoz dokudan salınan bir çok adipositokin tanımlanmıştır. 1995 yılında keşfedilen adiponektinin anti-diyabetik, anti-enflamatuvar ve hipolipidemik etkileri tanımlanmış olup insülin rezistansı, dislipidemi, tip 2 DM, koroner arter hastalığı ile ilişkisi olduğu bilinmektedir (11,18,63). Tiroid hormonlarıyla ilişkisine ait yeterli veri yoktur. Bu amaçla yaptığımız çalışmanınbulgularına göre:

1- Tiroid hormon seviyeleriye plazma adiponektin düzeyleri arasında bir ilişki saptanamamıştır
2- Adiponektin ile çalışmaya dahil edilen parametreler arasında bir korelasyon bulunamamıştır.
3- Cinsiyetler arasında adiponektin düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Her ikisi de metabolizma ve özellikle lipid parametreleriyle ilgileri olan tiroid hormonlarıyla adiponektin arasındaki olası ilişkiyi açıklayabilecek bir çalışma bu araştırma başlatıldığında henüz literatürde yoktu. Tiroid hormonlarıyla adiponektin arasındaki muhtemel ilişkiler şunlar olabilir:

1-Tiroid hormonlarının eksik veya fazlalığının insülin rezistansı oluşturabileceğine dair bilgiler olması: Katekolamin deşarjında artma ve tiroid hormonlarının genomik düzeyde protein sentezini artırabilmesi nedeniyle, insülin hormon üretimine artış yönünde etki edebileceği düşünceleri bu hipotezi ortaya çıkarmıştır (6,70,85).

2-HDL-K katabolizmasında rol oynayan hepatik lipazın regülasyonunda tiroid hormonlarının rolünün varlığı: Adiponektin ile hepatik lipaz arasında öne sürülen ilişkinin tiroid hormonları tarafından düzenlenmesi olasılığı vardır (10,17).

3-Adiponektinin yapısal özelliği: Karboksi terminal reseptörlerinin tiroid hücresi mitokondrilerinde de mevcut olan C1q reseptörleri üzerinden etki ediyor olabileceği düşüncesiyle, adiponektinin tiroid hormonlarının üretiminde düzenleyici rolünün olabileceği varsayımıdır (74,75).

Sonuçta her iki hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası adiponektin düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda anlamlı bir istatistiksel fark saptanmadı. Hipotiroidi grubundaki artış, hipertirodi grubundaki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Hipotiroidi grubunda, levotiroksin replasman tedavisi ile lipid parametrelerinde (Kolesterol, LDL-K, trigliserid) oluşan değişimler literatürle uyumlu şekilde azalmaktaydı (24). Ancak bu grup için tedavi öncesi saptanan dislipideminin düzeltilmiş olmasına rağmen adiponektin düzeylerinde anlamlı artış saptanamadı.

Daha çok trigliserid ve SYA'larla ilişkisi bilinen adiponektine karşın tiroid hormonlarının kolesterol sentez ve degredasyonuna etkilerinin ağırlıkta olduğu bilinmektedir (62). Dolayısıyla çalışmamızın sonucuna göre tiroid fonksiyon bozukluklarında görülen lipid parametre değişikliklerinde ve bunların tedavi ile düzeltilmesinde adiponektinin rol almaması muhtemeldir.

Literatür bilgilerine göre insülin rezistansı ve adiponektin arasında kuvvetli bir ilişki mevcuttur (12,86,91,93). Son olarak insülin rezistansıyla ilgisi bilinen polikistik over sendromunda da düşük adiponektin seviyeleri tanımlanmıştır (19). İnsülin rezistansına sebep olarak ise artmış SYA ve TG neticesinde oluşan lipotoksisite sorumlu tutulmaktadır. Tiroid hormonlarının insülin rezistansı oluşturduğuna dair kesin kanıtlar yoktur. Ancak artmış katekolamin miktarı veya tiroid hormonlarının genomik düzeyde insülin sentezini artırmaları varsayımı, olası bir insülin rezistansı nedeni olabilir (70,85). 3T3-L1 adipositlere beta adrenerjik agonist olan isoproteronol uygulanmasının doza bağımlı olarak adiponektin m RNA ekspresyonunu azalttığı saptanmıştır. Bu inhibitör etkinin, adipositlere öncelikle propranolol uygulanması ile ortadan kaldırılabildiği gösterilmiştir (21). Fakat çalışmamızda adiponektin düzeyleri ve HOMA-IR ile hesaplanmış insülin rezistansı değerleri arasında tedavi sonucunda anlamlı bir değişim saptanmadı.

Mevcut çalışmalarda adiponektin ile HDL-K arasında yaş, cinsiyet, VKİ'den bağımsız olarak güçlü bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (12,82,83). Mekanizması bilinmeyen bu ilişkide, tiroid hormonlarının etkisinde olan hepatik lipazın rolü olabileceği düşünülmektedir. Tiroid hormonlarının da HDL-K üzerinde artma, azalma, değişmeme yönünde etkileri olduğunu gösteren çalışmalar vardır (47,48,80). Yani tiroid hormonlarıyla HDL-K arasında açık ve anlamlı bir ilişki yoktur. Bizim çalışmamız hepatik lipaz üzerinden açıklanmaya çalışılan mekanizma üzerinde soru işaretleri doğurmaktadır. Böylece adiponektin ile tiroid hormonları lipid metabolizmasına olan etkilerinde muhtemelen ortak bir mekanizma kullanmamaktadırlar.

Tiroid fonksiyon bozukluklarında kilo değişimleri ortaya çıkmaktadır (84). Özellikle hipotiroidide oluşan kilo ve dolayısıyla VKİ artışından, daha çok interstisyel mesafede

mukopolisakkarid birikimi ve sıvı artışı sorumludur. Obezite ile adiponektin arasında negatif korelasyon bilinmektedir. Ancak son çalışmalar artmış VKİ'den ziyade, zayıf veya normal kilolu bireylerde de saptanabilen artmış visseral adipozitenin ve intraabdominal yağ dokusunun metabolik sendrom, insülin direnci ve hipoadiponektinemiyle ilişkisi olduğunu düşündürmektedir (12). Dolayısıyla tiroid fonksiyon bozukluklarında oluşabilen VKİ ve bel/kalça oranı değişimleri gibi intraabdominal ve visseral yağ dokusu miktarı hakkında indirek bilgi veren metodlarla adiponektin seviyeleri arasında tam bir objektif ilişki olmayabilir.

Adiponektinin cinsiyetle ilgisi (kadınlarda daha yüksek) olduğunu gösteren çalışmalar (3,65,99) yanında bizim bulgularımıza paralel olarak, Funahashi ve Weyer'in çalışmalarında olduğu gibi cinsiyetle korelasyonu olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (26,86). Her iki cinsiyet hormonunun 3T3-L1 adiposit kültürlerinde adiponektin üretimini baskıladıkları bilinmektedir (14,65). Fare modellerinde sadece erken neonatal kastrasyonun aradaki cinsiyet farkını ortadan kaldırdığı, prepubertal girişimlerin ise farkı değiştiremediği saptanmıştır. Farelerde gebelik süresince adiponektin düşük bulunmuştur (14,65). Androjen ve östrojen hormonlarının üretimini inhibe ettiği adiponektinin, kadınlarda daha yüksek olması adiponektinin regülasyonunda seks steroidlerinden daha önemli ve baskın mekanizmaların varlığını düşündürmektedir. Ayrıca son çalışmalarda yaşla beraber artan adipoz doku ve TNF -α miktarına rağmen, yaşla adiponektin arasında pozitif korelasyon olduğuna dair bulgular artmaktadır (12). Görüldüğü gibi TNF α'nın inhibitör etkisinden daha etkin mekanizmalar olması muhtemeldir. Sadece cinsiyet hormonlarında yaşa bağlı azalmayla bu artışı açıklamak pek mümkün görünmemektedir. Dolayısıyla adiponektinin regülasyonu halen tam olarak açıklığa kavuşturulmadığı gibi, muhtemelen kompleks ve multifaktöryel bir mekanizma sorumludur.

Adiponektin ile ilişkisi olduğu bilinen klinik durumlar dikkat edileceği üzere genelde metabolik sendromun komponentleridir. Yang ve arkadaşları bu ilişkiyi kuvvetli bir şekilde tanımlamışlar ve adiponektinin metabolik sendrom progresyonu takibinde kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (95). Bu bilgiler ışığında, adiponektinin dislipidemiyle olan ilişkisinin genelde metabolik sendrom ile ilişkili durumlarda geçerli olabileceği düşünülebilir. Tiroid hormonlarıyla metabolik sendrom arasında ise halen saptanmış bir ilişki yoktur. Ayrıca son olarak yayınlanan ve metodu çalışmamızla benzer olan yeni bir çalışmada da bizim

sonuçlarımıza parelel sonuçlar elde edilmiş ve tiroid hormonlarıyla adiponektin arasında bir ilişki bulunamamıştır (34).

Çalışmamızın sonuçlarına göre her ikisi de lipid parametrelerine ve vücut bileşimine etki eden tiroid hormonları ve adiponektin arasında herhangi bir korelasyon saptanamamıştır. Bu çalışmayla muhtemelen her iki hormonun lipid metabolizması ve yağ dokusu üzerinde, ortak bir mekanizma üzerinden etki etmediğini düşünmekteyiz.

VI-ÖZET

Hipertiroidili ve Hipotiroidili Hastaların Plazma Adiponektin Düzeylerininin Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerlendirilmesi

Yağ dokusu günümüzde sadece fazla enerjinin deposu olarak değil, aynı zamanda metabolizmanın kontrolünde hormonal açıdan aktif bir sistem olarak kabul edilir. "Adipose most abundant gene transcript 1" (apM1) gen ürünü olan adiponektin, adipositokin ailesinin yeni ve önemli bir üyesidir. Adiponektin insan kanında bol miktarda bulunur ve plazma konsantrasyonu vücut yağı ile negatif karşılıklı ilişkilidir. Adiponektinin hem insan hemde hayvanlarda insüline duyarlı dokuların glukoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı varsayılmaktadır. Klinik çalışmalarda düşük adiponektin seviyeleri artmış insülin rezistansı ve aterojenik lipid profiliyle ilişkilidir. Hipotiroidi ve hipertiroididekı lipoprotein bileşimi farklılıkları iyi tanımlanmış bir özelliktir.

Bu çalışmada, hipotiroidili hastalar (n=30, K/E: 16/14), hipertiroidili hastalar (n=30, K/E: 15/15) ve sağlıklı bireylerde (n=30, K/E: 15/15) plazma adiponektin seviyeleri, serum lipid parametreleri, HOMA-IR değerleri tedavi öncesi ve sonrası dönemde saptanmıştır. Kolesterol, trigliserid, LDL-K ve Apo-B seviyeleri hipotiroidi grubunda kontrol grubundan yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla, $p<0,001$, $p<0,01$, $p<0,001$, $p<0,001$). Kolesterol, trigliserid, LDL-K ve Apo-B seviyeleri hipertiroidi grubunda kontrol grubundan düşük ve istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla, $p<0,001$, $p<0,02$, $p<0,001$, $p<0,001$). Hastalarla kontrol grubu arasında adiponektin ve HOMA-IR değerleri açısından anlamlı fark bulunmuyordu ($p>0,05$).

Hastalardaki başlangıç adiponektin düzeylerinin farklı olmadığı göz önüne alındığında, bu çalışmanın sonuçlarına göre tiroid hormonları ve adiponektinin lipid metabolizmasını farklı yollarla etkilemeleri muhtemeldir.

VII-SUMMARY

Plasma Concentrations of Adiponectin in Patients with Hyperthyroidism and Hypothyroidism Before and After Control of Thyroid Function.

Adipose tissue is currently considered as not only as storage of excess energy but also a hormonally active system in the control of metabolism. Adiponectin, the gene product of the adipose most abundant gene transcript 1 (apM1), is a novel and important member of the adipocytokine family. Adiponectin exists abundantly in human blood, and its plasma concentration is negatively correlated with body fat. Adiponectin has been postulated to play an important role in the modulation of glucose and lipid metabolism in insulin sensitive tissues both in humans and animals. In clinical studies, low adiponectin levels have been associated with increased insulin resistance and atherogenic lipid profile. Differences in the composition of lipoproteins are a well-recognized feature both in hypothyroidism and hyperthyroidism.

In this study, plasma adiponectin levels and serum lipid parameters were determined in hypothyroid patients (n=30, F/M: 16/14), hyperthyroid patients (n=30, F/M: 15/15) and healthy individuals (n=30, F/M: 15/15) before and following the treatment. Cholesterol, triglyceride, LDL-C, and Apo-B levels were found at high levels in pre-treatment hypothyroid group as compared to healthy controls, which was statistically significant ($p<0,001$, $p<0,01$, $p<0,001$, $p<0,001$, respectively). Cholesterol, triglyceride, LDL-C, and Apo-B levels, were found at low levels in pre-treatment hyperthyroid group, as compared to healthy controls, which was statistically significant ($p<0,001$, $p<0,02$, $p<0,001$, $p<0,001$, respectively). No statistically significant difference was noted for adiponectin and HOMA-IR between the patients and control groups ($p>0,05$).

Considering that the baseline adiponectin levels were not different in the patients, the results of the study suggest that, thyroid hormones and adiponectin may effects the lipid metabolism in different pathways.

VIII-KAYNAKLAR

1. Al-Adsani, H., Hoffer, L.J., Silva, E.: Resting Energy Expenditure is Sensitive to Small Dose Changes in Patients on Chronic Thyroid Hormone Replacement. J. Clin. Endocrinol. Metab., 82: 1118-1125, 1997.

2. Arita, Y., Kihara, S., Ouchi, N., Maeda, K., Kuriyama, H., Okamoto, Y.: 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: 2893–2898, 2002.

3. Arita, Y., Kihara, S., Ouchi, N., Takahashi, M., Maeda, K., Miyagawa, J.: Paradoxical Decrease of an Adipocyte Specific Protein, Adiponectin, in Obezity. Biochemical and Biophysical Research Communications, 257: 79–83, 1999.

4. Astrup, A., Bueman, B., Toubro, S., Ranneries, C., Raben, A.: Low Resting Metabolic Rate in Subjects Predisposed to Obezity: a Role for Thyroid Status. Am. J. Clin. Nutr., 63: 879-883, 1996.

5. Bakker, O., Huding, F., Meijssen, S., Wiersinga, W.M.: Effects of Triiodothyronine and Amiodarone on the Promoter of the Human Ldl Reseptor Gene. Biochem. Biophys. Res. Commun., 240: 517-521, 1998.

6. Bakker, O., Stephan, J.L., Jan, C., Maaten, T., Snijders, C.P.: The Relationship Between Thyrotropin and Low Density Lipoprotein Cholesterol is Modified By Insulin Sensitivity in Healthy Euthyroid Subjects. J. Clin. Endocrinol. Metab., 86: 1206–1211, 2001.

7. Berg, A.H., Combs, T.P., Du, X., M., Scherer, P.: Acrp30/Adiponectin an Adipokine Regulating Glucose and Lipid Metabolism. Trends in End. And Met., 13: 84-89, 2002.

8. Best And Taylor's.: Physiological Basis of Medical Practice: J. B. West. Endocrine System: Gordon N. Gill., Eleven Edition. Waverly Press. Inc.1985

9. Bomara, E., Targher, G.,Alberiche, M.: Homeostasis Model Assesment Closely Mirrors the Glucose Clamp Technique in the Assesment of İnsulin Sensitivity. Diabetes Care, 23: 57-63, 2000.

10. Carr, M.C., Hokanson, J.E., Deeb, S.S.: A Hepatic Lipase Gene Promoter Polymorphism Attenuates the İncrease in Hepatic Lipase Activity with İncreasing İntraabdominal Fat in Women. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 19: 2701-2707, 1999.

11. Chandran, M., Phillips, S.A., Ciaraldi, T.: Adiponectin: More Than Juste Another Fat Cell Hormone ? Diabetes Care, 26, 8: 2442-2450, 2003.

12. Cnop, M., Havel, P.J., Carr, D.B., Sihna, M.K., Boyko, J.: Relationship of Adiponectin to Body Fat Distribution, İnsulin Sensitivity and Plasma Lipoproteins: Evidence for İndependent Roles of Age And Sex. Diabetologia, 46: 459-469, 2003.

13. Combs, T.P., Wagner, J.A., Berger, J., Doebber, T., Wang, W.J., Zhang, B.B.: Induction of Adipocyte Complement-Related Protein of 30 Kilodaltons by PPAR Gamma Agonists: A Potential Mechanism of İnsulin Sensitization. Endocrinology, 143: 998–1007, 2002.

14. Coombs, T.P., Berg, A.H., Sexual Differentiation, Pregnancy, Calorie Restriction, and Aging Affect the Adipocyte-Spesific Secretory Protein Adiponectin. Diabetes, 52: 268-276, 2003.

15. Delporte, M.L., Funahashi, T., Takahashi, M., Matsuzawa, Y., Brichard S.M.: Pre and Post-Translational Negative Effect of Beta-Adrenoceptor Agonists on Adiponectin Secretion: İn Vitro and İnvivo Studies. Biochemical Journal, 367: 677–685, 2002.

16. Delporte, M.L., Lambert, M.J., Hermans, M.P., Brichard, S.M.: Hyperadiponectinemia in Anorexia Nervosa. Diabetologia, 45: (Suppl 1) S223–S224, 2002.

17. Despres, J.P., Ferland, M.: Role of Hepatic Triglyceride Lipase Activity in the Association between İntraabdominal Fat and Plasma HDL Cholesterol in Obeze Women. Arteriosclerosis, 9: 485-492, 1989.

18. Diez, J., İglesias, P.: The Role of the Novel Adipocyte-Derived Hormone Adiponectine in human Disease. Eur. Journal Of Endocrinology, 148: 293-300, 2003.

19. Ducluzeau, P.H., Cousin, P., Malvoisin, E., Bornet, H., Vidal, H., Laville, M., Pugeat, M.: Glucose-to-İnsulin Ratio Rather Than Sex Hormone-Binding Globulin and Adiponectin Levels is the Best Predictor of İnsulin Resistance in Nonobeze Women With Polycystic Ovary Syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab., 88(8): 3626-3631, 2003.

20. Fasshauer, M., Klein, J., Neumann, S., Eszlinger, M., Paschke, R.: Adiponectin Gene Expression İs İnhibited by Beta-Adrenergic Stimulation Via Protein Kinase A in 3T3-L1 Adipocytes. Febs. Letters, 507: 142–146, 2001.

21. Fasshauer, M., Klein, J., Neumann, S., Eszlinger, M., Paschke, R.: Hormonal Regulation of Adiponectin Gene Expression in 3T3-L1 Adipocytes. Biochemical And Biophysical Research Communications. 290: 1084–1089, 2002.

22. Fernandez, J.M.R., Lopez, B.A., Casamitjana, R.: Novel İnteractions of Adiponectin With the Endocrin System and İnflamatory Parameters. J. Clin. Endocrinol. Metab., 88: 2714-2718, 2003.

23. Franger, P., Quette, J., Aratan-Spire, S.: Thyroid Status and Regulation of Trh Synthesis in Rat Pancreatic İslets: Comparison with İnsülin Regulation. Biochem. Biophys. Res. Commun., 247: 564-8, 1998.

24. Friis, T., Pederson, L.: Serum Lipids in Hyper and Hypothyroidism Before and During Treatment. Clin. Chim. Acta. 162: 155-163, 1987.

25. Fruebis, J., Tsao, T., Javorschi, S., Ebbets-Reed, D., Erickson, M., Yen, F.: Proteolitic Cleavage Product of 30-Kda Adipocyte Complement-Related Protein İncreases Fatty Acid Oxidation in Muscle and Causes Weight Loss in Mice. Pnas., 98: 2005–2010, 2001.

26. Funahashi, T., Comuzzie A.G., Sonnenberg, G.: The Genetic Basis of Plazma Variation in Adiponectin, a Global Endophenotype for Obezity and the Metabolic Syndrome. J. Clin. Endoc. Met., 86: 4321-4325, 2001.

27. Halleux, C., Takahashi, M., Delporte, M., Detry, R., Funahashi, T., Matsuzawa, Y.: Secretion of Adiponectin and Regulation of Apm1 Gene Expression in Human Visceral Adipose Tissue. Biochemical and Biophysical Research Communications, 288: 1102–1107, 2001.

28. Haque, W., Shimomura, I., Matsuzawa, Y., Garg, A.: Serum Adiponectin and Leptin Levels in Patients with Lipodystrophies. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 87: 2395–2398, 2002.

29. Herbert, P.N., Lipid Metabolizması Hastalıkları. Cecil Essantials of Medicine, (Eds) Andreoli, T.E., Carpenter, C.C., Grigs, R.C., Loscalzo, J., W.B. Saunders Company, 526-533, 2001.

30. Hotta, K., Funahashi, T., Arita, Y., Takahashi, M., Matsuda, M., Okamoto, Y.: Plasma Concentrations of A Novel Adipose-Specific Protein, Adiponectin, in Type 2 Diabetic Patients. Arteriosclerosis and Thrombosis Vascular Biology, 20: 1595–1599, 2000.

31. Hotta, K., Funahashi, T., Bodkin, N., Ortmeyer. H., Arita, Y.,. Hansen, B.: Circulating Concentrations of the Adipocyte Protein Adiponectin are Decreased in Parallel with Reduced İnsulin Sensitivity During the Progression to Type 2 Diabetes in Rhesus Monkeys. Diabetes, 50: 1126–1133, 2001.

32. Hu, E., Liang, P., Spiegelman, B.: Adipo q is a Novel Adipocyte-Specific Gene Dysregulated in Obezity. Journal Of Biological Chemistry, 271: 10697–10703, 1996.

33. Hulver, M., Zheng, D., Tanner, C., Houmard, J., Kraus, W., Slentz, C.: Adiponectin is Not Altered with Exercise Training Despite Enhanced İnsulin Action. American Journal Of Physiology Endocrinology And Metabolism, 283: 861–865, 2002.

34. Iglesias, P., Fidalgo, P.A., Codoceo, R., Diez, J.J.: Serum Concentrations of Adipocytokines in Patients with Hypertiroidism and Hypotiroidism Before and After Control of Thyroid Function. Clin. Endoc., 59 (5): 621-629, 2003.

35. Imagawa, A., Funahashi, T., Nakamura, T., Noriwaki, M., Tanaka, S., Hishizawa, H.: Elevated Serum Concentration of Adipose-Derived Factor, Adiponectin, in Patients with Type 1 Diabetes. Diabetes Care, 25:1665–1666, 2002.

36. Jackson, J.: Tirotiropin Releasing Hormone. N. Engl. J. Med., 306: 145-155, 1982.

37. Kazumi, T., Kawaguchi, A., Sakai, K., Hirano, T., Yoshino, G.: Young Men with High-Normal Blood Pressure Have Lower Serum Adiponectin, Smaller Ldl Size, and Higher Elevated Heart Rate than that with Optimal Blood Pressure. Diabetes Care, 25: 971–976, 2002.

38. Kishore, U., Reid, K.: C1q: Structure, Function, and Receptors. Immunopharmacology, 49: 159–170, 2000.

39. Kondo, H., Shimomura, I., Matsukawa, Y., Kumada, M., Takahashi, M., Matsuda,K.: Association of Adiponectin Mutation with Type 2 Diabetes. A Candidate Gene for the İnsulin Resistance Syndrome. Diabetes, 51: 2325–2328, 2002.

40. Kubota, N., Terauchi, Y., Yamauchi, T., Kubota, T., Moroi, M., Matsui, J.: Disruption of Adiponectin Causes İnsulin Resistance and Neointimal Formation. Journal Of Biological Chemistry, 277: 25863–25866, 2002.

41. Kuusi, T., Taskinen, M., Nikkila, E.: Lipoproteins, Lipolytic Enzymes and Hormonal Status in Hypothyroid Women at Different Levels of Subsition. J. Clin. Endocrinol. Metab., 66: 51-56, 1988.

42. Larkin, S., Mull, E., Miao, W., Pittner, R., Albrandt, K.: Regulation of the Third Member of the Uncoupling Protein Family, Ucp3 by Cold and Throid Hormone. Biochem. Biophys. Res. Commun. 240: 222-227, 1997.

43. Lazarus, J.: Hyperthyroidism. Lancet, 349: 339-343, 1997.

44. Leibel,R., Rosenbaum, M., Hirsch, J.: Changes in Energy Expenditure Resulting From Altered Body Weight. N. Engl. J. Med., 332: 621-628, 1995.

45. Lihn, A., Ostergard, T., Nyholm, B., Pedersen, S.: Adiponectin m-Rna Expression in Subcutaneous Adipose Tissue is Reduced in First-Degree Relatives of Type 2 Diabetic Patients. American Journal of Physiology Endocrinology And Metabolism, 284: 443-448, 2003.

46. Lindsay, R., Funahashi, T., Hanson, R., Matsuzawa, Y., Tanaka, S., Tataranni, P.: Adiponectin and Development of Type 2 Diabetes İn The Pima Indian Population. Lancet, 360: 57–58, 2002.

47. Loeb, J.: Metabolic Changes İn Thyrotoxicosis. In: Werner And Ingbar's The Thyroid 7th Ed. Braverman Le; Utiger Rd, Ch 49 S687-695. Lippincott-Raven Ny, 1996.

48. Loeb, J.: Metabolic Changes İn Hypothyroidism . In: Werner And Ingbar's The Thyroid 7th Ed. Braverman Le, Utiger Rd, Ch 73 S858-865. Lippincott-Raven Ny, 1996.

49. Lovejoy, J., Smith, S., Bray, Ga., Delany, J., Rood, J.: A Pradigm of Experimentally İnduced Mild Hyperthyroidism: Effects on Nitrogen Balance, Body Composition, and

Energy Expendutire in Healty Young Men. J. Clin. Endocrinol. Metab., 82: 765-770, 1997.

50. Ma, K., Cabrero, A., Saha, P., Kojima, H., Li, L., Chang, B.: Increased B-Oxidation but no İnsulin Resistance or Glucose İntolerance in Mice Lacking Adiponectin. Journal of Biological Chemistry, 277: 34658–34661, 2002.

51. Maeda, K., Okub, K., Shimomura, I., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., Matsubara, K.: C Dna Cloning and Expression of A Novel Adipose Specific Collagen-Like Factor, Apm1 (Adipose Most Abundant Gene Transcript 1). Biochemical And Biophysical Research Communications, 221: 286–289, 1996.

52. Maeda, N., Shimomura, I., Kishida, K., Nishizawa, H., Matsuda,.M., Nagaretani, H.: Diet-İnduced İnsulin Resistance in Mice Lacking Adiponectin/Acrp30. Nature Medicine, 8: 731–737, 2002.

53. Maeda, N., Takahashi, M., Funahashi, T., Kihara, S., Nishizawa, H.: PPAR Gama Ligands İncrease Expression and Plasma Concentrations of Adiponectin, an Adipose-Derived Protein. Diabetes, 50: 2094–2099, 2001.

54. Makoto, D., Yamaguchi, H., Ouizumi, T.: Decreased Serum Levels of Adiponectin Are a Risk Factor for the Progression to Type 2 Diabetes Mellitus in the Japanese population, Diabetes Care, 26: 2015-2020, 2003.

55. Mantzoros, C.: The Role of Leptin in Human Obezity and Disease: A Review of Current Evidence. Annals of Internal Medicine, 130: 651–657, 1999.

56. Masaki, T., Chiba, S., Yasuda, T., Tsubone, T., Kakuma, T., Shimomura, I., Funahashi, T., Matsuzawa, Y.: Peripheral, but not Central, Administration of Adiponectin Reduces Visceral Adiposity and Upregulates the Expression of Uncoupling Protein in Agouti Yellow (A(Y)/A) Obeze Mice. Diabetes, 52(9): 2266-2273, 2003.

57. Matsubara, M., Maruoka, S., Katayose, S.: Decreased Plasma Adiponectin Concentrations in Women with Dyslipidmia. Journal Of Clinical Endocrinology and Metabolism, 87: 2764–2769, 2002.

58. Matsubara, M., Maruoka,S., Katayose, S.: Inverse Relationship Between Plasma Adiponectin and Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obeze Women. European Journal of Endocrinology, 147: 173–180, 2002.

59. Matsuda, M., Shimomura, I., Sata, M., Arita, Y., Nishida, M., Maeda, N.: Role of Adiponectin in Preventing Vascular Stenosis. The Missing Link of Adipo–Vascular Axis. Journal of Biological Chemistry, 277: 37487–37491, 2002.

60. Matsuzawa, Y., Funahashi, T., Nakamura, T.: Molecular Mechanism of Metabolic Syndrome X: Contribution of Adipocytokines Adipocyte-Derived Bioactive Substances. Annals of The New York Academy of Sciences, 892: 146–154, 1999.

61. Molvalılar, Ş., Lipoprotein Metabolizması Bozuklukları. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, (Derleyen) Sencer, E., Nobel Tıp Kitabevleri Sayfa: 425-441, 2001

62. Motomura, K., Brent, G.: Mechanisms of Thyroid Hormone Action. Endocrinol. Metab. Clin. Nort Am., 27: 1-23, 1998.

63. Nadler, S., Stoehr, J., Schueler, K., Tanimoto, G.: The Expression of Adipogenic Genes is Decreased in Obezity and Diabetes Mellitus. Pnas., 97: 11371–11376, 2001.

64. Nakano, Y., Tobe, T., Choi-Miura, N.: Isolation and Characterization of Gbp28, A Novel Gelatin-Binding Protein Purified From Human Plasma. Journal of Biochemistry, 120: 803–812, 1996.

65. Nishizawa, H., Shimomura, I., Kishida, K., Maeda, N., Kuriyama, H., Nagaretani, H.: Androgens Decrease Plasma Adiponectin, an İnsulin-Sensitizing Adipocyte-Derived Protein. Diabetes, 51: 2734–2741, 2002.

66. Orhan, Y., Şişmanlık. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, (Derleyen) Sencer, E., Nobel Tıp Kitabevleri, Sayfa: 716-728, 2001

67. Ouchi, N., Kihara, S., Arita, Y., Maeda, K., Kuriyama. H., Okamoto, Y.: Novel Modulator for Endothelial Adhesion Molecules: Adipocyte-Derived Plasma Protein Adiponectin. Circulation, 100: 2473–2476, 1999.

68. Ouchi, N., Kihara, S., Arita, Y., Nishida, M., Matsuyama, A., Okamoto, Y.: Adipocyte-Derived Plasma Protein, Adiponectin, Suppresses Lipid Accumulation and Class A Scavenger Receptor Expression in Human Monocyte-Derived Macrophages. Circulation, 103: 1057–1063, 2001.

69. Ouchi, N., Kihara, S., Arita, Y., Okamoto, Y., Maeda, K.: Adiponectin, Adipocyte-Derived Plasma Protein, İnhibits Endothelial Nf-Kb Signaling Through c-Amp-Dependent Pathway. Circulation, 102: 1296–1301, 2000.

70. Pillar, T.M., Seitz H.J.: Thyroid Hormone and gene expression in the Regulation of Mitochondrial respiratory Function. Eur. J. Endocr., 136:231-239, 1997.

71. Ryan, A., Nicklas, B., Berman, D., Elahi, D.: Adiponectin Levels do not Change with Moderate Dietary İnduced Weight Loss and Exercise in Obeze Postmenopausal Women. Int. J. Obez. Relat. Metab. Disord., 27 (9): 1066, 2003.

72. Ryan, A., Nicklas, B.J., Berman, D. Gingerich, R.: Plasma Adiponectin and Leptin Levels, Body Composition, and Glucose Utilization in Adult Women with Wide Range of Age and Obezity. Diabetes Care, 26: 2383-2388, 2003.

73. Samec, S., Seydoux, J., Dulloo, A.: Inter Organ Signalling Between Adipose Tissue Metabolism and Skeletal Muscle Ucp Homologs: is There a Role of Circulating Ffa? Diabetes, 47: 1693-8, 1998.

74. Scherer, P.E., Williams, S., Fogliano, M.: A Novel Serum Protein Similar to C1q, Produced Exclusively in Adipocytes. Journal of Biological Chemistry, 270: 26746–26749, 1995.

75. Soltys, B.J., Kang, D., Gupta, R.S.: Localization of P32 protein (gC1q-R) in mitocnondria and at spesific extramitochondrial locations in normal tissues. Histochem.Cell Biol., 114. 245-255, 2000.

76. Statnick, M., Beavers, L., Conner, L., Corominola, H.: Decreased Expression of Apm1 in Omental and Subcutaneous Adipose Tissue of Humans with Type 2 Diabetes. International Journal of Reproduction and Diabetes Research, 151–158, 2000.

77. Stefan, N., Bunt, J., Salbe, A., Funahashi, T., Matsuzawa, Y.: Plasma Adiponectin Concentrations in Children: Relationships with Obezity and İnsulinemia. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 87: 4652–4656, 2002.

78. Stumvoll, M., Tschritter, O., Fritsche, A., Staiger, H: Association of the T-G Polymorphism in Adiponectin (Exon 2) with Obezity and İnsulin Sensitivity: İnteraction with Family History of Type 2 Diabetes. Diabetes, 51: 37–41, 2002.

79. Takahashi, M., Arita, Y., Yamagata, K., Matsukawa, Y.: Genomic Structure and Mutations in Adipose-Specific Gene, Adiponectin. International Journal Of Obezity, 24: 861–868, 2000.

80. Tan, K., Shiu, S., Kung, A.: Plasma Cholesteryl Ester Transfer Protein Activity in Hyper and Hypothyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab., 83: 149-153, 1998.

81. Trayhurn, P., Beattie, J.: Physiological Role of Adipose Tissue: White Adipose Tissue as an Endocrine and Secretory Organ. Proceed-İngsof The Nutrition Society, 60: 329–339, 2001.

82. Tschitter, O., Frietsche, A., Thamer, C., Haap, M.: Plasma Adiponectin Concentrations Predict İnsulin Sensitivty of Both Glucose and Lipid Metabolism. Diabetes, 52: 239-243, 2003.

83. Valsamakis, G., Chetty, R., Mc Ternan, P.G., Al-Daghri,N.M., Barnett, A.: Fasting serum Adiponektin Concentration is Reduced in İndo Asian Subjects and is Related to HDL Cholesterol. Diabetes Obez. Metab:, 5(2): 131-135, 2003.

84. Wartofsky, L.: Diseases of the Thyroid. In: Harrisson's Principles of Internal Medicine 14th Ed. Fauci As Et Ch 331. S2012-2035. Mcgraw Hill Co. Ny, 1998.

85. Welsh, N., Svenson, C., Welsh, M.: Content of Adenine Nucleotide Translacator of Mitochondrial m-RNA in İnsulin-Producing Cells of different Functional States. Diabetes., 38:1377-1380, 1989.

86. Weyer, C., Funahashi, T., Tanaka, S., Hotta, K., Matsuzawa, Y.: Hypoadiponectinemia in Obezity and Type 2 Diabetes: Close Association with İnsulin Resistance and Hyperinsulinemia. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 86: 930–935, 2001.

87. Williams, R.: The Thyroid Gland (Chapter 4) By Ingbar And Ka Woeber, Textbook Of Endocrinology(Sixth Edition) Saunders Company, 1981.

88. Wiseman, S., Powell, J., Humphries, S.: The Magnitude of the Hypercholesterolemia of Hypothyroidism is Associated with Variation in The Low Density Lipoprotein Reseptor Gene. J. Clin. Endocrinol. Metab., 85: 1857-1862, 1993.

89. Wolf, M., Weigert, A., Kreymann, G.: Body Composition and Energy Expenditure in Thyroidectomized Patients During Short-Term Hypothyroidism and Tsh Supressive Thyroxine Therapy. Eur. J. Endocrinol., 134: 168-173, 1996.

90. Wu, T., Huang, S., Taylor, R.: Abnormal Proinsulin Levels in Thyroid Dysfunction Measured by a Sensitive Proinsulin İmmuno Chemilumino Assay. Ann. Clin. Lab. Scien., 28: 82-87, 1998.

91. Yamamoto, Y., Hirose, H., Saito, I., Tomita, M., Taniyama, M., Matsubara, K.: Correlation of the Adipocyte-Derived Protein Adiponectin with İnsulin Resistance İndex and Serum High-Density Lipoprotein-Cholesterol, İndependent of Body Mass İndex, in The Japanese Population. Clinical Sciences, 103: 137–142, 2002.

92. Yamauchi, T., Kamon, J., Minokoshi, Y., Ito, Y., Waki, H.: Adiponectin Stimulates Glucose Utilization and Fatty-Acid Oxidation by Activating Amp-Activated Protein Kinase. Nature Medicine, 8: 1288–1295, 2002.

93. Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., Terauchi, Y.: The Fat-Derived Hormone Adiponectin Reverses İnsulin Resistance Associated with both Lipoatrophy and Obezity. Nature Medicine, 7: 941–946, 2001.

94. Yang, W., Chen, M., Lee, W., Lee, K., Chao, C., Huang, K., Chen, C.: Adiponectin M Rna Levels in the Abdominal Adipose Depots of Nondiabetic Women. Int. J. Obez. Relat. Metab. Disord., 27(8): 896-900, 2003.

95. Yang, W., Lee, W.J., Funahashi, T.,Matsuzawa, Y., Tanaka, S.: Plasma adiponectin levels in overweight and obeze Asians. Obez. Res., 10(11): 1104-1110, 2002.

96. Yang, W., Lee, W., Funahashi, T., Tanaka, S., Matsuzawa, Y.: Weight Reduction İncreases Plasma Levels of an Adipose-Derived Anti-İnflammatory Protein, Adiponectin. Journal Of Clinical Endocrinology and Metabolism, 86: 3815–3819, 2001.

97. Yokota, T., Oritani, K., Takahashi, I., Ishikawa, J., Ouchi, N.: Adiponectin, A New Member of the Family of Soluble Defense Collagens, Negatively Regulates the Growth of Myelomonocytic Progenitors and the Functions of Macrophages. Blood, 96: 1723–1732, 2000.

98. Yu, J., Javorschi, S., Hevener, A., Kruszynska, Y.: The Effect of Thiazolidinedione on Plasma Adiponectin Levels in Normal, Obeze, and Type 2 Diabetic Subjects. Diabetes, 51: 2968–2974, 2002.

99. Zoccali, C., Mallamaci, F., Tripepi, G., Benedetto, F., Cutrupi, S.: Adiponectin, Metabolic Risk Factors, and Cardio-Vascular Events Among Patients with End-Stage Renal Disease. Journal of the American Society of Nephrology, 13: 134–141, 2002.

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ