

T.C

Sağlık Bakanlığı

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Biokimya ve Klinik Biokimya Laboratuarı

Şef Uzm. Dr. Nezaket Eren

# **OBEZ, TİP-II DİYABETLİ HASTALARDA İNSÜLİN DİRENCİ İLE IL-6, CRP VE FİBRİNOJEN İLİŞKİSİ**

Uzmanlık Tezi

**Dr. Emel YORGANCI KOYUER**

İstanbul-2005

## ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca deneyim ve birikimlerini aktararak eğitimime büyük katkıları olan sayın hocam Uz.Dr. Nezaket Eren'e sonsuz saygı ve şükranlarımı sunuyorum.

Şişli Etfal Hastanesinde geçirdiğim eğitim sürecinde emekleri geçen Şef muavinimiz Fatma Turgay'a, baş asistanlarımız Dr. Şebnem Ciğerli ve Dr. Bahar Türkmen'e, uzmanlarımız Dr. Nihal Yücel ve Dr. Berna Aslan'a teşekkür ederim. Ayrıca Şişli Etfal Hastanesi Diabet ve Obezite polikliniği doktorlarına katkılarından dolayı teşekkür ederim. Tez çalışmamda yardımını esirgemeyen Uz. Ahmet Kozan'a ve eğitim sürem boyunca birlikte olduğum asistan, teknisyen ve personel tüm çalışma arkadaşlarıma da teşekkür ederim.

Hayatım boyunca tüm desteklerini yanımda hissettiğim aileme minnet dolu duygularımı sunuyorum. Biricik oğlum Z. Furkan'a da varlığıyla motivasyonumu artırdığı için sevgilerimi sunuyorum.

## **KISALTMALAR**

- DM** : Diabetes Mellitus  
**IL-6** : İnterlökin-6  
**CRP** : C-reaktif protein  
**BKİ** : Beden kitle indeksi  
**BMI** : Bady mass index  
**BT** : Bilgisayarlı tomografi  
**HDL** : High- density lipoprotein  
**LDL** : Low-density lipoprotein  
**VLDL** : Very-densy lipoprotein  
**WHO** : World Health Organization  
**SYA** : Serbest yağ asitleri  
**LPL** : Lipoprotein lipaz  
**PAI-1** : Plazminojen aktivatör inhibitörü-1  
**FİRİ** : Fasting insülin resistance index  
**HOMA** : Homeostasis model assesment  
**IR** : İnsülin rezistanı  
**AKŞ** : Açlık kan şekeri

# İÇİNDEKİLER

<b>I-GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>II-GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
<b>A-OBEZİTE.....</b>	<b>3</b>
<b>B-DİABETES MELLİTUS.....</b>	<b>12</b>
<b>C-IL-6.....</b>	<b>21</b>
<b>D-CRP.....</b>	<b>23</b>
<b>E-FİBRİNOJEN.....</b>	<b>25</b>
<b>III-MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>28</b>
<b>IV-BULGULAR.....</b>	<b>30</b>
<b>V-TARTIŞMA.....</b>	<b>41</b>
<b>VI-SONUÇ.....</b>	<b>47</b>
<b>VII-ÖZET.....</b>	<b>49</b>
<b>VIII-SUMMARY.....</b>	<b>50</b>
<b>IX-KAYNAKLAR.....</b>	<b>51</b>

# I-GİRİŞ

Günümüz insanın en önemli sağlık sorunlarından biri haline gelen obezite, dünyadaki hızlı prevalans artışı ve beraberinde getirdiği hastalık riskleri nedeniyle güncelliğini korumakta olan bir konudur. Tüm dünyada obezite hem bireyler hem de toplumlar üzerinde ciddi derecede olumsuz tıbbi, sosyal ve ekonomik etkiler yaratmaktadır.

Obezite oluşumunda, medikal, sosyokültürel, çevresel, kalıtsal birçok etmen rol oynamaktadır. Özellikle sosyoekonomik düzeyi yüksek toplumlarda teknolojinin gelişmesine bağlı olarak fiziksel aktivite yetersizliği ve beslenme alışkanlıklarının değişmesi (dengesiz ya da aşırı beslenme) obezitenin esas çevresel nedenlerini oluşturmaktadır. Sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda ise, özellikle uygun gıda bulma olanaklarının kısıtlı olması kişileri tek yönlü beslenmeye götürerek, obezite insidansında artışa yol açmaktadır.

Obezite ile ilişkili tıbbi durumlar insülin direnci ve tip II diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalık, inme, uyku apnesi, safra kesesi hastalığı, hiperürisemi ve gut, osteoartrit ile erkeklerde kolon, rektum, prostat ve kadınlarda endometriyum, meme ve safra kesesi gibi bazı kanser tiplerini içerir(1).

Tip II DM hastalarının %80'inin obez olması nedeniyle obezitenin tip II DM için önemli bir risk faktörü olduğu söylenebilir. Obezitenin kendisinin mi tek başına glukoz intoleransına yol açtığı yoksa başka bir faktörün mü hem obeziteye hem de diyabete neden olduğu ise kesin olarak açıklanmış değildir. Ancak günümüzde daha çok kabul edilen görüş, obezitenin tip II DM'da mevcut olan hepatik insülin rezistansını (IR) ağırlaştırdığıdır(2).

Obezite düşük derecede sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Obezlerde resistin, adiponectin, ghrelin, leptin ve C-reaktif protein (CRP), İnterlökin-6, TNF- $\alpha$ , fibrinojen gibi inflamasyon belirteçlerinin, insülin direnci ve kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir(3,4).

Sitokin yapımı ile obeziteyle ilişkili insülin direnci arasındaki ilişki, yağ dokusu tarafından artmış IL-6 sekresyonu ile açıklanmaktadır. Plazma IL-6 seviyesi ile insülin duyarlılığı ilişkisi çok güçlüdür ve oldukça belirgin bir ters orantı vardır. CRP, insanlarda IL-6, IL-1 VE TNF- $\alpha$  dengesi sonucu üretilir. CRP düzeylerinin vücut yağ dokusu ölçümleriyle orantılı olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

Obezitede yağ dağılımına göre android (erkek-santaral-viseral) tip ve jinoid (kadın) tip olmak üzere iki farklı grup tariflenir. Bel/kalça oranı (BKO), erkekte  $> 0,95$ , kadında  $> 0,80$  olması android yani santral obeziteye işaret eder. Yapılan araştırmaların çoğu vücut yağ dağılımının etkisi ve özellikle viseral yağın rolüne odaklanmıştır. Santral obezite; hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci, diyabet, kardiyovasküler hastalıklardan ve erken ölümden sorumlu bir durumdur. Riskin ortaya çıkmasında yağ miktarından daha çok abdominal yağ miktarının önemli bir rol oynadığı bilinmektedir.

Bu bilgilerin ışığı altında obez ve nonobez tip-II DM'lu hastalarda ve nonobez sağlıklı olgularda Beden kitle indeksi (BKİ) ve bel/kalça oranı ölçümüne göre inflamasyon göstergeleri olan IL-6, CRP ve fibrinojen düzeyleri ve bunların insülin direnci ile ilişkisi incelenmiştir.

Sonuçta pek çok faktör etkisiyle oluşan obezite, sağlığı olumsuz etkileyen bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Bugünkü bilgilerimize göre korunma ve hazırlayıcı etmenlerin ortadan kaldırılması için önlem alınması gereği yaygın olarak kabul edilmektedir.

## **II-GENEL BİLGİLER**

### **A-OBEZİTE TANIMI**

Obezite, vücutta normalden fazla miktarda yağ dokusu birikmesi sonucu ortaya çıkan, giderek artan bir prevalans gösteren multifaktöriyel bir hastalıktır. Yağ miktarının total vücut ağırlığının erkeklerde %25, kadınlarda ise %30'dan fazla olması obezite olarak kabul edilmektedir(5,6,7).

Obezite tanısı için çeşitli ölçümler geliştirilmiştir. Günümüzde obezitenin tayininde boy ve vücut ağırlığını kullanarak kişinin obez olup olmadığını tayin etmek en pratik ve oldukça doğru sonuç veren objektif bir ölçümdür. Kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle elde edilen beden kitle indeksi ise (BKİ) en sık kullanılan obezite tanı yöntemidir(8).

### **OBEZİTEYİ SAPTAMA VE DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ**

Şişmanlığın saptanmasında vücut kompozisyonunun özellikle vücut yağ miktarının belirlenmesi, obezite tanısının doğru olarak konulabilmesi için önemlidir(9).

### **OBEZİTE TANIMINDA KULLANILAN TANI YÖNTEMLERİ**

- 1-Atom düzeyi (Nükleer Manyetik Rezonans (NMR), kadavra kimyasal analizi)
- 2-Moleküler düzey (Dual foton absorpsiyometrisi)
- 3-Hücre düzeyi
- 4-Doku düzeyi (kadavra analizi, bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi)
- 5-Tüm vücut düzeyi (antropometrik yöntemler)(5,10,11)

Deurenberg(12) sınıflamasında ise;

a-Direkt

b-İndirekt

c-Çift indirekt olarak ayrılmaktadır (Tablo 1)

Bu sınıflama vücudun yağ ve yağsız kitle olarak iki kompartımandan oluştuğu hipotezine dayandırılmıştır.

Tablo 1: Vücut bileşimini belirleme yöntemleri

Yöntem

I-DİREKT	a-Nekropsi bulguları b-Nötron aktivasyon bulguları
II-İNDİREKT	a-Vücut dansitesi(Dansitometre) b-Total vücut suyu c-Total vücut potasyumu d-Bilgisayarlı Tomografi (BT) e-Dual-Enerji X-Işını Absorbsiyometrisi (DEXA) f-Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) g-Siklopropan veya Kripton ile yağ miktarı tayini
III-ÇİFT İNDİREKT	a-Total vücut geçirgenliği(TOBEK-TRIM) b-Biyoelektrik impedans (BIA) c-Antropometrik ölçümler -Ağırlık ve Boy 1-İdeal vücut ağırlığı 2-Beden kitle indeksi 3-Ponderal indeks d-Deri altı yağ dokusu miktarı -Deri kıvrım kalınlığı (DKK) e-İnfraruj Absorbsiyometrisi f-İdrarla kreatin atımı g-İdrarla N-Metil Histidin atımı

Vücut kompozisyonu belirleme yöntemlerinin kullanılma yaygınlığı maliyetide etkilemektedir. Dansitometre, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme yöntemi, izotop verilmesi ile total vücut suyu ölçülmesi, K ile total vücut sayımı veya nötron aktivasyon analizi gibi yöntemler vücut yağ miktarı hakkında net bir sonuç verebilmesine rağmen pahalı bir alt yapıya gereksinme

gösterirler. Özel bir laboratuvar kurulması gereklidir ve her bir ölçüm masraflarında oldukça yüksektir. Bu nedenle klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda kullanılması problem yaratabilmektedir.

Buna karşılık, total vücut geçirgenliği (TOBEK-TRIM), biyoelektrik impedans (BİA) ve antropometrik ölçümler gibi yöntemler düşük masraflı ve taşınabilir aletler olmaları ve aşırı sarf malzemesi gerektirmemeleri nedeniyle klinik ve epidemiyolojik çalışmalar için daha uygun yöntemleri oluşturmaktadır. Bununla birlikte, yağ miktarını belirlemedeki güçleri önceki yöntemler kadar yüksek ve güvenilir değildir.

Obezite tanısında rutin uygulamada, en az zamanı, deneyimi ve tüketimi gerektiren basit, pratik yöntemlere gereksinim vardır. Ağırlık ve boy ölçümleri gibi basit ölçümlerin genellikle yeterli olduğu varsayılır ve bu indeksler arasında en yaygın olarak kullanılanı beden kitle indeksidir (BKİ:ağırlık/boy<sup>2</sup>)(13).

## **ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER**

**Ağırlık ve Boy.** Genellikle sadece görünüşe bakarak hastalarını “fazla kilolu”, “şişman”, “çok şişman” ve “ağır (morbid) şişman” olarak sınıflamak mümkün olabilir. Bununla birlikte daha nesnel antropometrik ölçümler de ileri sürülmüştür.

**a-İdeal vücut ağırlığı:** ABD Yaşam Sigortası Şirketlerinin (Metropolitan Life Insurance Company) en uzun ömür beklentisine göre hazırladığı yaş , boy, cins ve vücut yapısına göre ideal vücut ağırlığını gösteren tablolardan yararlanır. Hastanın ideal kilosunu yüzde kaç aştığı bulunur. Ayrıca ölçülen ağırlığın ideal ağırlığa bölünmesi ile relatif ağırlık hesaplanır. İdeal kilonun %10 aşılması (relatif ağırlığın %110 bulunması) fazla kilolu, %20 aşılması ( relatif ağırlığın %120 bulunması) şişman olarak tanımlanmaktadır (6,14).

Bir diğer ideal ağırlık saptama yöntemi Lorentz formülüdür. Burada, IBW (İdeal Body Weight) =Boy-100-(boy-150/x) formülü kullanılmaktadır (x parametresi kadınlarda 2, erkeklerde 4 olarak hesaplanmaktadır).

### **b-Beden Kitle İndeksi (BKİ), Qutelet İndeks:**

1835 yılında, Qutelet tarafından ilk kez tanımlanan bu indeks boy ve ağılık ölçümlerinden yararlanılarak hesaplanır.

BKİ: Ağırlık(kg) / Boy(m)<sup>2</sup> formülü ile hesaplanır.

Genel olarak BKİ'nin 30 kg/m<sup>2</sup> üzerinde bulunması obezite kriteri olarak kabul edilmektedir (8).

Tablo-2. BKİ değerlerine göre aşırı kilolu ve obezite sınıflandırması (15)

<u>Sınıflandırma</u>	<u>BKİ(kg/m<sup>2</sup>)</u>
Düşük kilo	<18.5
Normal aralık	18.5-24
Aşırı kilo	>25
Preobez	25-29.9
Obez sınıf I	30.0-34.9
Obez sınıf II	35.0-39.9
<u>Obez sınıf III</u>	<u>&gt;40</u>

Günümüzde hazır BKİ cetvellerinin bulunması hesaplama işlemini ortadan kaldırmaktadır. Obezite dışında aşırı adale kitlesi bulunan kişilerde (örneğin, sporcularda yüksek BKİ değerlerine rastalanabilir. Çünkü BKİ vücuttaki yağ oranından daha çok, yağ miktarı ile ilişki göstermektedir (16).

BKİ'nin artmasının premenepozal kadınlarda bazal glukoz, bazal insülin, oral glukoz tolerans testindeki glukoz, adölesanlarda ise sistolik ve diyastolik kan basıncıyla ilişkili olduğu saptanmıştır. Yüksek BKİ değeri diabetes mellitus insidansı ve prevalansı ile ilişkilidir (17).

Otopsi ve sağlıklı insanların karşılaştırıldığı çalışmalarda ileri koroner lezyonlar ile BKİ arasındaki ilişkinin doğru orantılı olduğu bulunmuştur. Ayrıca BKİ ve intraabdominal yağ depoları artışının miyokardiyal hipertrofi ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (18).

**c-Ponderal indeks (Somatik indeks):** Genellikle çocuklarda kullanılan bir indekstir. Boy (inç) /  $\sqrt[3]{}$  ağırlık (pound) formülü ile hesaplanır. 12'nin altındaki değerler obezite olarak kabul edilmektedir (19).

Ağırlık ile ilgili indekslerin tümü objenin boyundan az çok etkilenmektedir. Bu nedenle kısa boylu kişiler daha şişman olarak saptanır (8,19).

### **DERİ ALTI YAĞ DOKUSU MİKTARI**

**Deri kıvrım kalınlığı (DKK).** Deri kıvrım kalınlığı ölçümlerinden elde edilen sonuçlar çeşitli denklemlere konarak total vücut yağının hesaplanmasında kullanılabilir. Daha çok Avrupa'da kullanılan Durnin ve Womerley formülü dört (triseps, biseps, subskpular ve suprailiyak) DKK toplamının logaritmik transformasyonu, yaş ve cinsiyete (20), daha çok A.B.D.'de kullanılan Jackson ve Pollack formülü ise yedi (göğüs, aksilla, triseps, subskapuler, batın, femur ve suprailiyak) DKK toplamının logaritmik transformasyonu, yaş, bilek ve önkol çevresine dayanmaktadır (21).

Bulunan DKK değeri standart yaş, boy ve cinse göre düzenlenmiş tablolar ile kıyaslanarak kişinin şişman olup olmadığı belirlenir. Triceps DKK'nın erkeklerde 23 mm, kadınlarda ise 30 mm'den fazla olması obezite olarak kabul edilmektedir (22). A.B.D. Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health) nihai raporunda, triceps ve subscapular deri kıvrım kalınlığı toplamının erkeklerde 38, kadınlarda ise 52 mm'den fazla olması obezite bulgusu olarak ileri sürülmüştür.

### **OBEZİTE TIPLERİ**

Yapılan çalışmalarda vücuttaki yağ birikiminin vücudun farklı iki bölgesinde olduğu gösterilmiştir. Daha sonraları obezite komplikasyonlarının ortaya çıkması ile vücutta yağ dağılımı arasında bir ilişki olduğu bulunmuştur. İlk kez 1940'larda Jean Vaque obezitede vücudun üst kısmında yağ toplanmasının daha zararlı etkileri olduğunu ve yine ilk kez 'Masculine tip' (Erkek tipi) yağlanmanın, yani göbek çevresinde yağ toplanmasının diabetes mellitus,

ateroskleroz, gut ve ürat taşlarına yol açtığına dikkat çekmiştir(1). Vücuttaki yağ birikimine göre iki tip obezite tanımlanmıştır

### **1-Jinoid tip obezite**

Gluteal ve femur üzerinde yağ toplanması jinoid tip, kadın tipi, periferik tip, armut tipi veya femoral obezite denilmektedir(23). Bu obezite tipi hiperplastik yani yağ hücre sayısı artışı ile birlikte olan obezitedir. Jinoid obezite ile venöz dolaşım bozuklukları arasında anlamlı bir ilişki varken, obeziteden kaynaklanan diğer komplikasyonlar ile arasında herhangi bir anlamlılık yoktur(24).

### **2-Android tip obezite**

Her iki cinste de batın bölgesinde yağ toplanması (göbeklenme); android tip, erkek tipi, santral, abdominal, sentripedal, elma tipi veya viseral obezite olarak adlandırılır(23). Android obezitede yağ hücreleri büyümüştür. Yani hipertrofik bir obezite tipidir(25).

Subkutan depolardan daha çok, özellikle viseral depolar olmak üzere, abdominal yağ ile obezitenin metabolik komplikasyonları arasında güçlü bir ilişki vardır (26). Viseral yağ dokusu depolarındaki adipozitin hassas lipolitik bir etkisi vardır. Lipolitik hassas adipozit ile genişlemiş yağ depoları sonucunda portal ve sistemik dolaşımdaki plazma serbest yağ asitleri konsantrasyonu yükselmiş olabilir. Bu durum periferde insülin duyarsızlığını doğurabilir. Yapılan çalışmalar yüksek portal serbest yağ asitlerinin hepatik insülin alımını inhibe ettiği ve periferik hiperinsülinemiyi doğuracağını göstermektedir. Bu dönüşüm insülinin reseptör düzeyindeki periferik duyarlılığını azaltmaktadır(26).

Yapılan çalışmalar abdominal obez hastalarda HDL-kolesterol düzeylerinde azalma olduğunu göstermektedir(11). Abdominal obezitede HDL3'ün, HDL2'ye dönüşümünü uyarıcı lipoprotein lipaz enzim düzeyleri azalmış, aksine HDL2'nin HDL3 haline dönmesini uyarıcı hepatik trigliserid lipaz enzim düzeyleri artmıştır(27). Bu nedenle abdominal obezite vakalarında görülen HDL azalması başlıca plazma HDL2 düzeylerindeki azalma nedeniyle olmaktadır. HDL3 düzeyleri ise normal veya artmış olarak bulunmuştur. Abdominal BT ile

belirlenmiş viseral yağ miktarı yüksek olan gerek erkek ve gerekse kadın hastalarda, HDL –kolesterol ve HDL2 düzeylerinde azalma görülmektedir(28).

Çalışmalar vücut yağ dağılımı tipi ile plazma total kolesterol ve LDL-kolesterol değerleri arasında genellikle ilişki bulunmadığını veya zayıf düzeylerde olduğunu göstermektedir(29). Abdominal obezite vakalarında VLDL ve trigliserid düzeyleri artmış olarak bulunur(30). VLDL düzeylerinin yüksek olması LDL-kolesterol düzeylerinin yükselmesine neden olmaktadır. VLDL ve trigliserid düzeylerinin yüksek olması ise HDL-kolesterol düzeylerinin düşük olmasına neden olmaktadır. Genel olarak LDL-kolesterol majör aterojenik lipoprotein kabul edilmesine rağmen, lipolitik artıklar ve bunlar arasında yer alan ara dansiteli lipoprotein-(IDL) ve lipoprotein (a) (Lp(a)), yüksek aterojenik özelliğe sahip lipoproteinlerdir. Lp(a) normalde LDL-kolesterol düzeyinin %10-15'ini oluşturmasına rağmen miktarı abdominal obezite gibi patolojik durumlarda orantısız olarak yükselir ve belirgin bir risk faktörünü oluşturular(31).

## **VÜCUT YAĞ DAĞILIMI VE SAPTAMA YÖNTEMLERİ**

Vücut yağ dağılımı ve özellikle viseral yağın belirlenmesinde nekropsi çalışmaları, ultrasonografi, Bilgisayarlı Tomografi-(BT), Nükleer Manyetik Rezonans-(NMR), Dual-Enerji X-Işını Absorbsiyometrisi-(DEXA) ve antropometrik ölçümler kullanılmaktadır. Bundan başka abdominal obezitenin saptanmasında kullanılan antropometrik ölçümler;

1. Konisite indeksi (Kİ)
2. Sagittal bel ölçümü
3. Bel/kalça oranı (BKO)
4. Transfer bel çevresi ölçümü

### **1-Konisite indeksi:**

Valdez tarafından geliştirilen bir antropometrik parametredir. Diğer parametrelerin aksine matematiksel modele dayanmaktadır. Konisite indeksi aşağıdaki formül ile hesaplanmaktadır (32).

Bel çevresi

$$KI: \frac{\text{Bel çevresi}}{(0.09) \times \sqrt{\text{kilo/boy}}}$$

### **2-Sagittal bel ölçümü:**

Transvers bel çevresi ölçümü hem viseral hem de cilt altı yağ dokusu miktarını yansıtmaktadır. Sırt üstü yatan hastada bir cetvel, vücut pergeli veya stadiometre yardımı ile göbük-sırt arasındaki mesafe ölçülerek tespit edilir. Bu bölgeden batının sagittal çapı hesaplanabilir (33). Aynı ölçüm BT ile de yapılabilmektedir.

### **3-Bel kalça oranı (BKO):**

Bel çevresinin (cm), kalça çevresine (cm) oranlanması ile elde edilir. BKO, yağ dağılımı belirlenmesinde en sık kullanılan antropometrik yöntemdir. BKO abdominal obezite ile gluteal-femoral obezite arasındaki ayırımı yapmak için kullanılır (34).

BKO erkeklerde 0.95, kadınlarda 0.80'nin üzerinde olması abdominal obezite olarak kabul edilmektedir (35). Bazı yazarlar android ile jinoid obezite arasındaki ayırım noktası (cut-off point) olarak kadınlarda 0.8 ve erkeklerde 1.0'ı kabul etmektedir (33).

Gray ise BKO Terimi yerine abdomen/gluteus oranı (AGO) veya android/jinoid oran terimini kullanmaktadır. AGO'nun kadınlarda 0.80'in, erkeklerde 0.90'ın üzerinde olması android obezite, bu değerlerin altı ise jinoid obezite olarak kabul edilmektedir (7).

BKO'nun tamamen masrafsız, iyi bir intraabdominal yağ oranı göstergesi olması koruyucu hekimlikte de kullanılabilir olması değerini arttırmaktadır (34).

İsveç'te yapılan prospektif bir çalışmada BKO yüksek bulunan erkek ve kadınlarda iskemik kalp hastalığı, stroke (inme) ve mortalite oranının artmış

olduğu gösterilmiştir (36). Y¼ksek BKO'na sahip hastalarda, hipertansiyon daha s¼k g¼r¼lmektedir.

Amerikan morbidite ve mortalite verilerinde; Afrikalı Amerikan kadınlarında diyabet, kalp krizi, hipertansiyon, hiperlipidemi prevalanslarının daha y¼ksek olduğu g¼r¼lm¼řt¼r. B¼t¼n bu hastalıklar aşırı yağ depoları ile ilişkilidir (36). BKO; diyabet, hipertansiyon, safra kesesi hastalıkları ile anlamlı ilişki i¼indedir (25).

“Iowa Kadın Sağlığı” ¼alıřmasında BKO'nun, kanserden ¼l¼m oranları ile direkt ilişkili olduğu ve y¼ksek BKO'ya sahip kadınların d¼ř¼k olan gruptakilere g¼re iki kat fazla kanser mortalite oranına sahip oldukları bildirilmiştir (37).

#### **4-Transvers bel ¼evresi ¼l¼m¼:**

WHO tarafından ¼nerilen bel ¼evresi ¼l¼m¼ noktaları; Kosta alt kenarı ile spina iliaka arasındaki mesafenin ortasından yapılan ¼l¼m¼d¼r (38).

Bel ¼evresi ¼l¼m¼lerinde en b¼y¼k problem ¼l¼m¼n i¼ine hem viseral yağ kalınlığının hemde cilt altı yağ dokusu kalınlığının girmesi, yani ¼l¼m¼n hem viseral yağ doku miktarını hemde cilt altı yağ dokusu miktarını yansıtmasıdır (39,40).

Yapılan ¼alıřmalarda kadınlarda 89 cm, erkeklerde 102 cm'yi aşan bel ¼evresi ¼l¼m¼lerinin obeziteye karşı girişim uygulanması gerektiren bireyleri tanımladığı kabul edilir (39).

Bel ¼evresindeki yağ, t¼m v¼cut yağına oranla hastalık prevalansları ile daha ¼ok ilişki i¼indedir (25). ¼alıřmalar bel ¼evresinin erkeklerde diabetes mellitus (41), y¼ksek kan basıncı prevalansı ve kardiyo vask¼ler hastalık risk fakt¼rleri (41,42) ile ilişkili olduğunu g¼stermektedir.

## **B-DİABETES MELLİTUS**

DM pankreasın insülin salgısının mutlak veya nisbi yetersizliği ya da IR sonucu oluşan, hiperglisemi ile seyreden karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları ile karakterli bir endokrin ve metabolizma hastalığıdır (43).

Akut ve kronik komplikasyonları ile ölüme neden olabilen DM, eski çağlardan beri bilinmekte ve günümüzde de önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir.

DM'a klinik olarak benzeyen poliürük durumların tarifine ilk olarak M.Ö. 15. yüzyılda Ebers papirüslerinde rastlanmıştır. Diabetes terimi ilk defa 2. yüzyılda artmış idrar atılımı ile giden durumların tanımı için Aretaeus tarafından kullanılmıştır. 18. yüzyıl sonlarında ise John Rollo, idrarın tatsız olduğu diğer poliürük durumlardan ayırt edilmesi için bal anlamına gelen mellitus terimini kullanmıştır (44).

### **A) SINIFLANDIRMA**

#### **I. Tip-I diyabetes mellitus**

- A. İmmun kaynaklı
- B. İdiyopatik

#### **II. Tip-II diyabetes mellitus**

- A. Nonobez
- B. Obez

#### **III. Diğer spesifik tipler**

- A.  $\beta$ -hücre fonksiyonunda genetik bozukluklar
- B. İnsülin etkisinde genetik bozukluklar
- C. Pankreas hastalıkları
- D. Endokrinopatiler
- E. İlaç kullanımına bağlı

F. Enfeksiyonlar

G. Diabetin bazen eşlik ettiği diğer genetik sendromlar

IV. Gestasyonel diabetes mellitus

V. Bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozu

Panreas  $\beta$ -hücrelerinin yıkımı nedeniyle oluşan diabet, Tip-I DM olarak tanımlanır. İnsülin sekresyonunda eksiklik veya İnsülin rezistansı (IR) nedeniyle oluşan diabet ise Tip-II DM olarak tanımlanır (45,46).

### **B) TANI**

DM tanısı anamnez, fizik muayene ve çeşitli koşullar altında plazma glukoz değerlerinin ölçülmesiyle konur.

Amerikan Diabet Birliği (ADA), 1997 yılında mevcut DM tanı kriterlerinde bazı değişiklikler önermiştir (46). Buna göre aşağıdaki ölçümlerden birinin olması ile DM tanısı konmaktadır:

1. DM semptomları (poliüri, polidipsi, glukozüri ve ketonüri ile beraber açıklanamayan kilo kaybı) ve beraberinde herhangi bir zamanda bakılan plazma glukozunun 200 mg/dl (11.1 mmol/l) veya daha yüksek bulunması,
2. Açlık plazma glukozunun iki kez 126 mg/dl (7.0 mmol/l) veya üzerinde olması,
3. Oral glukoz tolerans testinin ikinci saat plazma glukoz değerinin 200 mg/dl veya 11.1 mmol/l üzerinde bulunması.

### **Bozulmuş açlık glukozu ise;**

Açlık plazma glukozu 110 ve 125 mg/dl arasındadır.

Bozulmuş glukoz toleransında ise aşağıdaki 2 kriterle karşılaşılmalıdır;

1. Açlık plazma glukozu 126 mg/dl'den düşük
2. 2. saat OGTT plazma glukozu 140 ile 199 mg/dl arasında bulunması.

### C) TİP-II DİABETES MELLİTUS

İnsüline bağımsız (Non-insülin dependent DM-NIDDM) adı da verilen Tip-II DM'un genel popülasyondaki prevalansı toplumlara göre değişiklik göstermekle beraber (% 1-40), ortalama % 5; diabetli popülasyon arasındaki prevalansı ise %80-90 arasında değişmektedir (43).

Genellikle 40 yaşından sonra görülür; aile öyküsü sıktır. Uzun süreli asemptomatik periodu olması nedeniyle çoğu zaman geç teşhis edilir. Asemptomatik periodu takiben poliüri, polidipsi, kilo kaybı gibi klasik DM semptomları (tip-II DM hastalarının yaklaşık % 50'si) ile ortaya çıkar. Ancak uzun asemptomatik period süresince gelişen komplikasyonlar (retinopati, nefropati, aterosklerotik kalp hastalığı vs.) da hastalığın başlangıcı ile beraber gözlenebilir. Bir çok hasta ise tesadüfen bulunan hiperglisemi veya glukozüri ile tanı alır (43).

DM'un sık görülen bir hastalık olması, ciddi komplikasyonlara yol açması nedeniyle hastalığın erken veya asemptomatik safhada tanı alması oldukça önemlidir. Bunun için de diabet gelişimi için artmış risk taşıyan kişilerin taranması gerekir. 45 yaşın üzerindeki kişilere, 1. derece akrabalarında DM öyküsü olanlara, BKİ >27 kg/m<sup>2</sup> olan fazla kilolu ve BKİ >30 olan obezlere, yüksek risk taşıyan etnik popülasyon (ör. Afrikan-Amerikan, Hispanik, Yerli amerikan) üyelerine, 4,5 kg'ın üzerinde bebek doğurmuş kadınlara veya gestasyonel DM öyküsü olanlara, hipertansif hastalara (<140/90 mmHg), dislipidemisi olan kişilere (HDL-Kolesterol <35 mg/dl ve/veya trigliserid >250 mg/dl), daha önceden bozulmuş glukoz toleransı veya bozulmuş açlık glukozu saptanmış kişilere tarama testleri uygulanması önerilmektedir (46,47,48).

Tip-II DM “obez” olarak ve “nonobez” olarak alt gruplara ayrılır, bu ayrılık muhtemelen etyolojik mekanizmalardaki altta yatan farklılıkları yansıtır. Obezlerdeki glukoz intoleransında, insülinin etkisine doku rezistansı daha önemli rol oynarken; obez olmayanlarda insülin sekresyonundaki bozukluk daha belirgindir. Ancak iki mekanizma da aslında bu iki alt grupta mevcuttur (47).

### **Tip-II DM Patogenezi:**

Normal glukoz dengesi, insüline karşı olan doku duyarlılığı ile insülin sekresyonu arasındaki iyi dengelenmiş dinamik ilişkiye bağlıdır. Ciddi IR durumlarında bile, normal bir pankreas beta-hücresi, insülinin etkisindeki defektleri kapatacak kadar yeterli insülin miktarını salgılayabilir. Yani, tip-II DM gelişimi için hem insülin salınımı hemde insülin etkilerinde defekt olması şarttır. Ancak hangi bozukluğun primer olduğu tartışmalıdır (49,50,51).

### **Primer Hücresel Defekt: İnsülin Rezistansı**

Tip-II DM hastalarında IR genel bir bulgudur. IR, insülinin yapım yeri olan pankreasın  $\beta$ -hücrelerinden salınmasından, hedef hücrelerde beklenen etkilerini oluşturuncaya kadar olan aşamalarda ortaya çıkabilecek herhangi bir etki azalması olarak tanımlanabilir (52).

Tip-II DM'lu kişilerin normal glukoz toleranslı 1. derece akrabalarında, anne ve babası diabetik olan normal glukoz toleranslı çocuklarda, glukoz tolerans bozukluğu olan normal kilolu ve obez kişilerde ve hafif açlık hiperglisemisi olan tip-II DM'lularda hem bazal hemde uyarılmış plazma insülin seviyeleri yüksektir. Yukarıda belirtilen tüm gruplarda, insülin-klemp tekniği ile ölçülen insüline karşı doku sensitivitesi azalmıştır.

Prospektif çalışmalar hiperinsülinemi ve IR'nın, bozulmuş glukoz toleransı geliştirdiğini ve bu glukoz tolerans bozukluğunun da tip-II DM'un öncüsü olduğunu göstermiştir (51). Yüksek risk gruplarında yapılan çalışmalar insülinin etkisindeki kalıtsal defektin, glikojen sentez yolunda veya muhtemelen glukoz transportundaki bir anormallikten kaynaklandığını göstermektedir (53).

İnsülin, hepatik glukoz yapımını inhibe ederek ve iskelet kasında glukoz kullanımını stimüle ederek kan glukozunu düşürür. Glukoz tolerans bozukluğu olanlarda ve tip-II DM'lu kişilerde insülinin her iki etkisi de bozulmuştur (54). IR nedeniyle kasta glukoz kullanımı belirgin olarak bozulur ve postprandial plazma

glukoz konsantrasyonlarında önemli yükselmeler görülür. Mevcut hiperinsülinemi ise açlık glukoz konsantrasyonlarını ve hepatik glukoz yapımını normal sınırlar içinde tutabilir. Ancak IR'nın yeterince ağırlaşmasıyla kompensatuar hiperinsülinemi açlık glukoz düzeylerini normal sınırlar içinde tutmak için yeterli olmaz. Açlık ve postprandial hipergliseminin gelişmesi  $\beta$ -hücre sekresyonunu daha da stimüle eder ve ortaya çıkan hiperinsülinemi insülin reseptör sayısını azaltarak (down regülasyon) ve postreseptör olaylarda insülinin etkilerini bozarak IR'nı daha da artırır. Bazı kişilerde daha çok insülin salgılanması için  $\beta$ -hücresinin devamlı uyarılması, beta-hücre fonksiyonunda bozukluğa yol açar. Çalışmalar, kronik hipergliseminin, insülin sekresyonundaki edinilmiş defektten sorumlu olabileceğini göstermiştir. Hipergliseminin insülin sekresyonunda progresif bozukluğa yol açtığı kişilerde, muhtemelen beta-hücre fonksiyonunda altta yatan bir genetik bozukluk vardır ve sürekli hiperglisemi bunun açığa çıkmasına neden olmaktadır. İnsülin eksikliğinin ortaya çıkması, insülin etkilerindeki postreseptör defektlerin ağırlaşmasıyla birlikte. Glukoz metabolizmasındaki pek çok intrasellüler olay (glukoz transportu, glikojen sentetaz, privat dehidrogenaz) dolaşımdaki insüline bağlıdır. İnsülin cevabı yetersiz hale gelirse, glukoz-transport sistem aktivitesi ciddi derecede bozulur ve glukoz metabolizmasındaki bazı önemli enzimatik basamaklar baskılanır. Ek olarak, insülinin lipoliz üzerindeki engelleyici etkisi ortadan kalkar. Bu noktada plazma serbest yağ asitleri yükselir, serbest yağ asidi oksidasyonu artar. Serbest yağ asitlerinin oksidasyonu intrasellüler glukoz kullanımını bozar (53,55).

Yukarıda anlatılanlar tip-II DM'taki IR'nın genetik temeli ise de obezite, fizik aktivite azlığı gibi edinsel faktörler de insülin etkisinin bozulmasına katkıda bulunur.

### **Primer İnsülin Sekresyon Defekti**

Diabetik kişilerde birinci ve bazen de ikinci faz insülin salınımı azalmıştır. İlk bozulan faz 1. fazdır. Bu kişilerde bozulmuş olan insülin sekresyonu plazma

glukoz konsantrasyonlarında aşırı ve uzun süren artışlara neden olur. Postprandial hiperglisemi,  $\beta$ -hücresi için persistan bir uyarı olduğundan salınan total insülin miktarı artar. Başlangıçta postprandial hiperinsülinemi açlık plazma glukoz konsantrasyonunu normale getirmek için yeterli olabilir. Ancak  $\beta$ -hücresindeki defektin progresif olması nedeniyle diabet tablosunun ağırlaşmasıyla plazma insülin seviyesi glukoz konsantrasyonunu normale getirmede yetersiz kalır ve açlık hiperglisemisi gelişir. Açlık hiperglisemisinin varlığı pankreasın gün boyu insülin sekresyonu için devamlı bir uyarıdır ve sonuçta açlık hiperinsülinemisi gelişir. Açlık insülin konsantrasyonundaki artış, hedef dokulardaki insülin reseptör sayısının azalmasına ve intrasellüler olaylarda insülinin etkilerinin bozulmasına neden olur (53,55).

## **OBEZİTENİN İNSÜLİN DİRENCİ VE TİP-II DM İLE İLİŞKİSİ**

Hem diabetik hem de diabetik olmayan obez kişilerde, obezite ile insülin direnci arasında güçlü bir ilişki vardır (56). BKİ 20'den 30'a çıktığında diabet riski 11 kat artar (57). Obez olan her hastaya insülin direnci eşlik etse de, insülin direncinin derecesi değişkendir ve obezite, insülin direnci ve tip-II diabet arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamıştır.

Obezite, yağ dokusunun artmasını gösterir. Obezite ile ilişkili insülin direncinin bir açıklaması, bazı kişileri diğerlerine göre daha çok insülin dirençli hale getiren faktörlerin yağ dokusunca salınmasıdır. Bu adipozit ürünleri TNF- $\alpha$ , CRP, IL-6, IL-2, leptin, ghrelin, resistin ve adiponectin'dir (3,4,58).

Yağ kitlesi arttıkça insülin direncinin ortaya çıkması ile ilişkin en olası aday faktörler arasında, serbet yağ asitleri (SYA), TNF- $\alpha$ , leptin yer almaktadır (59). İnsülin direnci ile ilişkili olan visceral obeziteli hastalarda, sialik asit, CRP, IL-2 ve IL-6 gibi akut faz proteinlerinde bir artış olur (60).

Obezitede başta gelen değişiklik, adipozitlerde triaçilgliserol birikimi olarak kabul edilmekte ve artmış adipoz doku kitlesi ile ilişkili bir faktörün diğer

dokularda insülin direnci gelişmesine yol açtığı düşünülmektedir. En belirgin aday, uygunsuz olarak artan SYA konsantrasyonlarıdır. Dolaşıma SYA dağıtımının artmasının insülin direncini başlatabileceği gösterilmiştir (61). Adipozitlerden lipoliz ile serbestleşen SYA'nın dolaşımdaki düzeyleri obezitede artar (62). Bazal lipoliz hızı, yağ kitlesi arttıkça yükselir, ancak altta yatan mekanizma bilinmemektedir. Yüksek SYA düzeylerinin glukoz-yağ asidi döngüsü yoluyla, karaciğer ve kasta insülin duyarsızlığını uyarabileceği düşünülmektedir (63). Kasta SYA oksidasyonu sonucunda oluşan asetil-Coa piruvat dehidrogenazı inhibe ederek glukoz kullanımının azalmasına yol açar. Sonuç olarak ortaya çıkan hücre içi glukoz artışı, glukozu hücre içine girmeye yönlendiren transmembran konsantrasyon gradyentini düşürür ve glukoz alımında ikincil bir azalmaya neden olur. Karaciğerde asetil-CoA birikimi de piruvat karboksilazı inhibe edip, glukoneogenezi uyararak, glukoz metabolizması üzerinde etki gösterir. Bu nedenle artmış SYA konsantrasyonları hepatik glukoz üretiminin artmasına ve kas tarafından glukoz alımının azalmasına yol açar. Böylece kan glukoz konsantrasyonunu arttırma eğilimi gösterir ve insülinin etkisine etkili bir biçimde karşı koyar. Artmış SYA konsantrasyonları ayrıca insülinin karaciğer tarafından dolaşıma verilmesini inhibe ederek, dolaşımdaki insülin konsantrasyonlarını daha da azaltır. Portal dolaşıma doğrudan salgılanan SYA, doğrudan karaciğere gönderildiği için özellikle diabetojenik olabilir. Bu viseral yağ depolanması ile insülin arasında var olduğu bildirilen ilişkiyi de açıklayabilir (62,64).

İnsülin direncinde rol oynayabilecek yağ dokusu sekresyon ürünlerinden biri de IL-6'dır. IL-6 adipozitler, yağ dokusu destek hücrelerindeki içeren bir çok hücre tarafından salgılanır (65,66). IL-6'nın, yağ dokusu lipoprotein lipaz (LPL) aktivite azalmasına neden olduğu gösterilmiştir (67,68). Obez kişilerin adipozitlerinde IL-6 sekresyonu artmıştır (69) ve dolaşımdaki bir hormon veya lokal bir ayarlayıcı gibi insülin üzerinde etkisi olabilir.

Sitokin yapımı ile obeziteyle ilişkili insülin direnci arasındaki en tutarlı açıklama, yağ dokusu tarafından artmış TNF- $\alpha$  ve IL-6 sekresyonudur. Plazma

IL-6 seviyesi ile insülin duyarlılığı ilişkisi çok güçlüdür ve oldukça belirgin bir ters orantı vardır. İnsüline en dirençli grup ile en hassas grup arasında IL-6 seviyesi bakımından 5 kat fark bulunmuştur (58).

Bastard ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; IL-6, TNF- $\alpha$ , Leptin, CRP ve diğer inflamatuvar belirteçlerin dolaşımdaki konsantrasyonlarını, diabeti olan ve olmayan obez kadınlarda, sağlıklı zayıf kadınlara kıyasla daha yüksek bulmuşlardır (70). IL-6 TNF- $\alpha$  ve leptin serum konsantrasyonlarının bu kişilerin BKİ değerleri ile belirgin korelasyon içinde olmaları, bu sitokinlerin dolaşımdaki konsantrasyonlarının kısmende olsa yağ dokusu üretimini yansıttığını göstermektedir.

CRP, akut faz inflamatuvar proteindir ve insanlarda IL-6, IL-1 VE TNF- $\alpha$  dengesi sonucu üretilir. Son zamanlarda, CRP serum konsantrasyonunun bazal durumda yağ dokusu IL-6 sekresyonu tarafından düzenlendiği ileri sürülmüştür (71,72). IL-6 ve CRP serum konsantrasyonları arasındaki ilişki bu hipotezle paraleldir. CRP düzeylerinin vücut yağ dokusu ölçümleriyle orantılı olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (69,73). Bu çalışmaların birinde, zayıflamanın CRP düzeylerinde düşmeye neden olduğu gösterilmiştir (73). Bununla birlikte obezite ve CRP düzeyleri arasındaki bağlantının doğrudan yağ dokusu fazlalığından mı yoksa obeziteye bağlı metabolik değişikliklerden mi kaynaklandığı belli değildir. Örneğin insülin direncinin kilo kaybı ile azaldığı bilinmektedir (74,75,76). Bu bağlamda obezite ve CRP düzeyleri arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalarda plazma CRP düzeyi ve açlık insülin düzeyi arasında da bağlantı olduğu gösterilmiştir (69,77,78,79,80). İnsülin direncinin insülin duyarlılığını arttıran ajanlarla azaltılmasıyla kilo kaybının olmadığı durumlarda bile CRP düzeylerinde düşme saptanmıştır (79).

Cook ve arkadaşları (81) çocuklarda artmış yağ dokusunun artmış CRP düzeyleriyle birlikte olduğunu göstermişlerdir. Artmış CRP düzeyleri ile birlikte kardiyovasküler risk faktörleri, fibrinojen ve HDL kolesterol düzeyi arasında sıkı

bir ilişki gözlenmiş olup bununda yaşam boyunca aterosklerozis ve kardiyovasküler hastalık gelişiminden sorumlu olacağı düşünülmüştür.

Erem ve arkadaşları vasküler komplikasyonu olan, Tip-2 diabetli hastaların plazma fibrinojen ve PAI-1 düzeylerini incelemişler (82), hastaların hiperkoagüle ve hipofibrinolitik durumda olduğunu ve nöropatisi olan diabetli hastalarda fibrinojen ve PAI-1 düzeylerinin oldukça yükseldiğini göstermişlerdir.

Ob (obez) geninin bir ürünü olan leptin (83), primer olarak adipozitlerde üretilir ve izole edilmiş sıçan adipozitlerinde insülinin metabolik aktivitesini bozduğu gösterilmiş olup (84), obezitedeki insülin direncine katkıda bulunabilir. Obez hastalarda, plazma leptin düzeyleri beden yağ kitlesi ve insülin direncine paralel artar (83). Leptin ile ilgili çalışmaların çoğu, leptinin obezite karşıtı etkileri ve kilo kaybını izleyerek insülin direncinde ortaya çıkan ikincil düzelmeler üzerinde odaklanmıştır. Ancak son zamanlarda yapılan başka çalışmalar, plazma leptin düzeylerinin insülin direnci ile , obeziteden bağımsız bir ilişki gösterdiğini bildirmiştir ve leptinin, insülinin hepatositler üzerindeki etkisini in vitro koşullarda baskıladığı, sonuç olarak glukoneogezin artmasına yol açtığı gösterilmiştir (85).

Venderel ve arkadaşları yaptıkları çalışmada morbid obez hastalarda, plazma IL-6, leptin, adiponectin, resistin düzeylerinin nonmorbid obez hastalara oranla yüksek, ghrelin düzeylerinin ise düşük olduğunu göstermişlerdir. Hastaların zayıflaması ile plazma lipid düzeyi, insülin direnci, leptin ve IL-6 düzeyi azalırken, adiponectin ve ghrelin düzeyi yükselmiştir. İnsülin rezistansındaki düzelve ile adiponectin düzeyi yükselmesi paralellik göstermiştir(3).

Shetty ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada adiponectin ve resistinin adipozitlerden salındıklarını, obezite ve insülin direnciyle ilişkili olduklarını göstermişlerdir. Adiponectin düzeyinin HDL düzeyi ile pozitif, BKİ ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1(PAI-1) düzeyi ile negatif yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Resistin düzeylerinin ise HDL ile negatif yönde, CRP ile pozitif yönde ilikili olduğu gösterilmiştir (86).

BKİ ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) arasında doğrudan bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca PAI-1 ile insülin direncinin derecesi ve abdominal yağ birikiminin derecesi arasında da bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Yakın zamanlarda yağ dokusunun aktif PAI-1 üretiminin bir yeri olduğu gösterilmiştir (87). Uygunsuz PAI-1 üretiminin yeri subkutan yağ dokusundan çok viseral yağ dokusudur. İnsülinin PAI-1 üretimini stimüle ettiği ve bu yolla insülin direnci durumunu artırdığı gösterilmiştir.

Obezite ile insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM) arasındaki ilişki net bir şekilde gösterilmiştir. Gerçekten de NIDDM hastalarının %80'i obezdir ve belirgin obez hastaların %40-60'ında diabet gelişmesi beklenmektedir (88). Genel olarak, obezitenin bağımsız bir şekilde NIDDM patogenezinin katıldığı düşünülürken beraber iki hastalık arasında çeşitli ilişkiler ileri sürülmektedir. Birincisi, obezitede NIDDM gelişmesine zemin hazırlamaktadır. Diğeri, obezite altında yatan genetik glukoz metabolizması anomelilerinin açığa çıkmasını sağlamaktadır. Üçüncüsü, kazanılmış insülin yapımı bozukluğu gibi fonksiyonel defektler, aşırı ağırlık veya beslenme sonucu olmaktan daha ziyade tesadüfi bir birlikteliği yansıtmaktadır (89). Bir diğeri ilave faktör, obezitenin insülinin periferik etkisini bozarak hiperinsülinemi ve insülin direnci yapmasıdır (90). Hiperinsülinemi ve insülin direnci birbirinden bağımsız metabolik bozukluklar olarak görünmesine rağmen, aralarında yakın bir ilişki mevcuttur (91).

### **C-) İNTERLÖKİN-6**

İnterlökin-6 (IL-6) yaklaşık 26 kD luk bir sitokin olup, mononükleer fagositler, damar endotel hücreleri, fibroblastlar ve epitel hücreleri ile bazı aktive T hücreleri tarafından sentez edilir. IL-6'nın reseptörü 60 kD'luk bağlayıcı bir protein ile 130 kD'luk sinyal ileten alt birimden oluşur. IL-1 ve TNF- $\alpha$ 'nın etkisi ile salgılanır ve bu sitokinlerle sinerjistik etkilere sahiptir. IL-6'nın en iyi tanımlanan

etkileri hepatositler ve B lenfositleri üzerine olup, akut faz yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteininin hepatositler tarafından sentezine neden olur (92).

Obezlerde IL-6 düzeylerinin artmış olmasını açıklayabilecek muhtemel mekanizma yağ dokusunun IL-6 üretilmesi (66,71) salgılayabilme (93) özelliğine bağlanabilir. Gerçekten de IL-6 yapımı obez bireylerde daha yüksektir (69). Ancak obez bireylerdeki adipozitetlerden IL-6 üretiminin mekanizması tam anlaşılamamıştır. Açlık serum IL-6 konsantrasyonları Bastard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (70) insülin direnci göstergesi olarak ölçülen tüm parametrelerle (açlık plazma insülini, açlık plazma glukozu, fasting insülin resistance index (FIRI) ve BKO) ilişkilidir. IL-6 düzeylerinin TNF- $\alpha$  ve leptine göre obeziteye bağlı insülin direnciyle daha sıkı ilişkili olduğu düşünülmüştür (70).

Yağ dokusundan salgılanan ve insülin direncinde rol alan IL-6 pek çok dokudan da salgılanabilir ve yemeklerden sonra da yükselmektedir (58). Yağ stromal hücreleri ve adipozitetleri içeren bir çok hücreden salgılandığı gösterilmiştir (65,66).

IL-6'nın hücresele düzeyde insülin direnci yaratma mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır ancak artmış plazma serbest yağ asidi ve yağ oksidasyonu (94), yağ dokusu LPL aktivite azalması (68) ile birlikte olan katabolik durumu anımsatan fizyolojik değişikliklerin IL-6 ile ortaya çıkarılabileceği gösterilmiştir. Bu etkilerin tümü insülin etkisinin tersi etkilerdir ve böylelikle insülin etkisini bozarlar. Benzer şekilde IL-6'nın insülinin hepatik glikojen metabolizması (94) üstündeki etkilerine ters etkilere sahip olduğu gösterilmiştir ve IL-6 glisemiyi (95) artırır.

Plazma IL-6 yüksekliği ayrıca plazma serbest yağ asitleri ile de bir orantı içindedir (58). BKİ > 30kg/ m<sup>2</sup> olan obezlerde IL-6 düzeyleri yüksek bulunmuş ve bu da insülin sensitivitesinde azalmayla ilişkilidir (58). Yine bu çalışmada yaş ve BKİ aynı olan hastalarda ölçülen yüksek IL-6 plazma düzeyinin, insülin direncinden bağımsız olarak obeziteyi etkilediği de gösterilmiştir (58).

Mohamed Ali (69) yağ dokusundan salgılanan IL-6'nın obezitedeki rolünü obez bireylerde yağ dokusundan artmış oranda IL-6 salgılandığını göstererek kanıtlamıştır ve bu salgı bazal durumda dolaşımdaki IL-6 konsantrasyonunun %25'ini oluşturur.

Yudkin ve çalışma arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, subkutan yağ dokusu tarafından IL-6 üretiminin arttığını bildirmişlerdir. Obez kentli ve köylü Hindistanlılarda yaptıkları çalışmada BKİ, BKO, TNF- $\alpha$ , IL-6 ve leptin düzeylerini ölçmüşler, çalışmada bu sitokinlerin BKİ ile pozitif yönde anlamlı ilişkili olduğunu fakat BKO ile ilişkili olmadığını görmüşlerdir. Bugünkü bilgiler IL-6'nın insülin direnci ile ilişkili olan major dolaşım komponenti olarak gösterildiğidir (96).

#### **D-) C-REAKTİF PROTEİN**

C-reaktif protein (CRP) akut faz proteinlerinin öncüsüdür. Pnömonokların “capsüle” antijenine bağlandığı için CRP adını almıştır. CRP hepatositlerde üretilen ve pek çok stimulustan sorumlu olan akut faz proteindir. Karaciğer fonksiyonu normal olan kişilerde serum düzeyi inflamatuvar aktivasyonu gösteren iyi bir parametredir ve serumdaki konsantrasyonu, IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyeleri ile ilişkilidir (97).

CRP yapımı insanda IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  dengesi sonucu etkilenir. Son zamanlarda serum konsantrasyonunun yağ dokusu IL-6 salgısı ile düzenlendiği düşünülmektedir (71,72). Serum IL-6 ve CRP konsantrasyonları arasındaki ilişki bu hipoteze göre doğrusaldır.

Sağlıklı kişilerde serum CRP düzeyi 0,5ng/dl gibi çok düşük konsantrasyonlarda bulunur (97). İnflamasyon, infeksiyon ve travmalara yanıt olarak serum düzeyi artmaktadır (81,97). Ayrıca sigara içimi, ileri yaş, obezite plazma trigliserid düzeyi yükselmesi ve çeşitli kardiyovasküler belirteçlerin artışı ile de yükselir (98). Akut hastalıkların seyri sırasında ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de klinikte CRP kullanılmaktadır. Daha güncel olarak

CRP'nin sağlıklı d6nemdeyken oluşabilecek hastalık riskini g6stermek amacı ile kullanılmasıdır (81).

CRP doğal imm6n sistem 6zerinde rol sahibidir, komplemanı aktive eder, Fc resept6rlerine bağlanır ve pek çok patojen için opsonin davranışı sergiler. CRP'nin Fc resept6rlerine bağlanması proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur (97).

Pek çok çalışma sonucu CRP konsantrasyonunun y6kselmesi ileride kardiyovask6ler hastalıklarda y6ksek bir risk oluşturduğu (81) ve bu çalışmaların bir kısmında CRP ile BKİ arasında belirgin bir korelasyon olduğu g6sterilmiştir (99,100,101).

Artmış CRP konsantrasyonları, yağ dokusunda artmış IL-6 yapımına (71,75) ve bunun salınımına bağlanabilir (72). IL-6 karaciğerde CRP yapımını uyaran bir proinflamatuvar sitokindir. Obez bireylerde artmış IL-6 konsantrasyonu, artmış serum CRP d6zeyleri ile birlikte bulunur (77). Bu ilişki transgenik farelerde CRP yapımı için, IL-6'nın mutlak gerekliliği ile kuvvetlendirilmiştir (102). Buda IL-6'ya bağlı CRP'nin inflamatuvar olayları etkilediğini g6sterir.

CRP plazma d6zeyi arttıkça kardiyovask6ler hastalıklara sebep olduğu bilinmektedir. Bu bulgular kilolu olgularda kardiyovask6ler hastalık artışının sebebini yansıtabilir (99,101). BKİ artışı ile CRP d6zeyi artışının nedeni tam olarak bilinmemekle beraber çeşitli açıklamalar yapılabilir. İlki; obezlerde kronik hastalık riskinde artış fazladır ve buna bağlı plazma CRP d6zeyi y6ksek tespit edilmektedir. 6rneğin; kardiyovask6ler hastalık, kanser, diyabet ve çeşitli kronik hastalık durumlarında CRP artmaktadır. İkincisi; subklinik hastalıklara sekonder olarak plazma CRP seviyeleri artmış olabilir. 66nc6s6; obezite, inflamatuvar bir komponent olarak tarif edilebilir ve burada gelişen inflamasyona bağlı olarak CRP y6kselmektedir (81).

Visser ve arkadaşları 17-39 yaş arası geç erişkinlerde artmış BKİ değerlerinin artmış CRP konsantrasyonları ile birlikte olduğunu g6stermiştir. Buda kilolu ve obez kişilerde d6ř6k dereceli bir sistemik inflamasyon varlığının

göstergesidir. Obezite ile yükselmiş CRP düzeyi arasında belirgin bir ilişki saptamışlardır. Bunun da artmış yağ dokusu tarafından sentez edilen IL-6 düzeyi ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (103).

IL-6'nın serum konsantrasyonunun yüksek olması CRP seviyesini arttırabilir. BKİ'nin artışına paralel olarak artan CRP düzeyinin indirekt olarak IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin serum konsantrasyonlarının artması ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (99).

Özet olarak daha önce pek çok çalışmanın da gösterdiği gibi CRP; BKİ, insülin, glukoz, glikolize hemoglobin ve diyabet ile pozitif bir ilişki içindedir. Kilolularda CRP düzeyinin artması morbiditeyi ve mortaliteyi arttıran bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (99,100,101).

## **E-) FİBRİNOJEN**

Fibrin pıhtısını oluşturan en önemli pıhtılaşma proteini olan plazma fibrinojeninin konsantrasyonu 100-400 mg/dl arasında değişmektedir. Disülfid bağları ile bir araya gelen üç çift peptidin (A- $\alpha$ , B- $\beta$ ,  $\gamma$ ) oluşturduğu trinodüler bir yapısı bulunan fibrinojenin molekül ağırlığı 34 kDa kadardır.

Akut faz proteini olarak da görev yapan ve akut faz yanıtında düzeyindeki artışı 1 g/l kadar olabilen fibrinojenin artışına bağlı olarak eritrosit sedimentasyon hızı da artmaktadır (104).

Coban ve arkadaşları bozulmuş açlık glukozu olan hastaların plazma fibrinojen ve d-dimer düzeylerini, Tip-2 diabetli ve normal gruba karşılaştırmışlardır. En yüksek düzeyin tip-2 diabetli grupta olduğu, bozulmuş açlık glukozu olan hastaların plazma fibrinojen ve d-dimer düzeylerinin ise tip-2 diabetli gruba oranla düşük, normal gruba oranla oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir(105).

## İNSÜLİN REZİSTANSI ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

IR varlığını saptayabilmek için pek çok yöntem geliştirilmiştir. Çeşitli yöntemlerle ölçülen IR için farklı değerler kullanılsa da ne yazık ki, IR'nı tanımlayan kabul edilmiş klinik kullanıma yararlı sayısal bir değer bulunamamıştır (106).

Periferik IR'nı saptamak için 1979'da DeFronzo ve arkadaşları (107) tarafından tanımlanan hiperinsülinemik-öglisemik insülin klemp tekniği “altın standart” metod olarak kabul edilmektedir. Bu yöntemde sabit bir plazma insülin düzeyi sağlamak için dışarıdan insülin infüzyonu yapılır, bu arada 5 dakikalık aralarla plazma glukozu ölçülerek glukoz infüzyonu ile de glukoz düzeyi belli seviyede sabit tutulmaya çalışılır. Belli zamanda infüze edilen total glukoz miktarı insülin etkisinin bir göstergesidir. IR olan kişiler bazal plazma glukoz düzeylerini devam ettirebilmek için daha az glukoz infüzyonuna ihtiyaç gösterirler. Ancak bu yöntem  $\beta$ -hücre sensitivitesini göstermemekte, kompleks, zaman alıcı ve pahalı bir yöntem olması ise bu metodun kullanımını deneysel laboratuarlara sınırlamaktadır. Bu nedenle IR'nı saptamak için klinik uygulanımı daha kolay olabilecek yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Minimal model, homeostasis model assessment (HOMA), continuous infusion of glucose with model assessment (CIGMA), açlık insülin düzeyi ölçümü en çok üzerinde durulan yöntemlerdir. Hepsinin ayrı avantaj ve dezavantajları vardır. Klinik açıdan bakıldığında, bu yöntemler içinde en pratik olanının plazma insülin düzeyi ölçümü olduğu düşünülebilir. Ancak normal ve IR olan kişiler arasında ciddi düzeyde benzerlikler olması, insülin ölçüm yöntemlerinde standardizasyon olmaması gibi nedenlerden dolayı açlık insülin düzeyinin rutin olarak bakılması önerilmemektedir (106).

Matthews ve arkadaşları (108) tarafından 1985'de tanımlanan HOMA testi, hem insülin rezistansı hem de  $\beta$ -hücre fonksiyonunu gösterebilen diğer yöntemlere göre uygulanması daha kolay bir testtir. Bu yöntemde açlık plazma glukozu ve insülin düzeyleri kullanılarak IR saptanır. Geniş popülasyonlara uygulanabilir.

HOMA testi ile ölçülen IR'nın (HOMA-IR), hiperinsülinemik öglisemik klem, açlık insülin konsantrasyonu ve hiperglisemik klem ile ölçülen IR ile kuvvetli korelasyon gösterdiği bulunmuştur (108).

### III-MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Ocak 2005 – Haziran 2005 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yapılmıştır. Çalışmaya Tip-II DM'lu BKİ'ne göre obez 30, nonobez 20 çalışma grubu ve nonobez sağlıklı 20 olgu kontrol grubu olarak toplam 70 olgu alınmıştır.

DM tanısı ADA'nın önerdiği diabetes mellitus tanı kriterleri esas alınarak açlık kan şekeri ölçümlerine ve gerektiğinde uygulanan OGTT sonuçlarına göre konuldu.

#### ÇALIŞMA PROTOKOLU

Çalışmaya alınan olguların detaylı öyküleri alındı. Olguların boy, kilo ölçümleri ve bu ölçümlerden beden kitle indeksi [BKİ:Ağırlık (kg) / Boy (m)<sup>2</sup>] hesaplanmıştır. Obezite kriteri olarak BKİ 30 kg/m<sup>2</sup> ve üzeri, nonobez olarak BKİ 25 kg/m<sup>2</sup> nin altında olanlar kabul edilmiştir. Bel ve kalça çevresi ölçümleri yapılarak, buradan bel / kalça oranı [BKO : bel çevresi (cm) / kalça çevresi (cm)] hesaplanmıştır. Bel çevresi olarak, arkus kostarum ile processus spina iliaca anterior superior arasındaki en dar çap, kalça çevresi olarak da arkada gluteus maksimusların en çıkıntılı yerinden ve önde simfizis pubis üzerinden geçen en geniş çap kabul edilerek, oda giysileri içinde, aç karnına, ayakkabısız, ayakta ve normal bir ekspiryum yaptırıldıktan sonra elastik olmayan bir mezura ile belirlenmiştir.

Kan örnekleri en az 12 saatlik gece açlığından sonra sabah 08:<sup>30</sup> da alınmıştır. Biyokimyasal ( glukoz, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL), hormonal (insülin), IL-6, CRP, fibrinojen parametreleri belirlenmiştir. Açlık kan glukozu (heksokinaz metodu ile), total kolesterol (kolesterol esteraz metodu ile), trigliserid, HDL-kolesterol (enzimatik kolorimetrik metod ile ), VLDL kolesterol ve LDL-kolesterol (Friedewal formülü ile) değerleri, Abbott Aeroset otoanalizörde çalışılarak saptandı. Açlık insülin düzeyi ölçümleri ise Diagnostic Products Corporation (DPC) kiti kullanılarak (İmmulite-1000 cihazında),

Kemilüminesan İmmunoassay yöntemi ile yapıldı. Firinojen düzeyi ölçümleri fibrinojen kiti kullanılarak (Amax 400 cihazında) clauss yöntemi ile, CRP düzeyi ölçümleri (Beckman Coulter- İMAGE cihazında) nefolometrik olarak yapıldı.

Tüm olgulara yapılacak olan testler ve klinik anlamları hakkında bilgi verildi ve sözlü onayları alındı.

İnsülin direncini yansıtan HOMA değeri (homeostasis model assesment) formülü ile hesaplandı.

$$\text{Açlık insülin } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Açlık glukozu (mmol/L)}$$

$$\text{HOMA} = \frac{\text{Açlık insülin } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Açlık glukozu (mmol/L)}}{22,5}$$

22,5

Çalışmadaki tüm olguların BKO incelenmiş ve çalışmadaki tüm parametreler kendi aralarında kıyaslanmıştır.

IL-6 için alınan kanların serumları ayrılarak  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı. Daha sonra tüm serumlar İmmulite-1000 cihazı ile Kemilüminesan İmmunoassay yöntemi ile çalışıldı.

**Test prensibi;** Kemilüminesan İmmunassay metodu ile analit tayininde işaretleyici olarak, reaksiyona girdiğinde ışık yayan madde (kemilüminesan madde) kullanılır. Deney ortamına, ölçülmek istenen analitin antikoru, işaretli analit (antijen) ve işaretsiz analit (antijen) konur. Antikor ile işaretli antijen kitte hazır olarak verilir. İşaretsiz antijen hasta serumunda ölçmek istediğimiz analittir.

Deney ortamında; işaretli antijenle ( $\text{Ag}^*$ ) işaretsiz antijen ( $\text{Ag}$ ) antikora bağlanmak için yarışır.



Deney sonucunda tüp cidarına bağlı olarak  $\text{Ag}^*\text{Ab}$  ve  $\text{AgAb}$  kalır. Bu kompleksdeki işaretleyici olarak kullanılan kemilüminesan maddenin yaydığı ışık yoğunluğu Luminometre adı verilen cihazlarda ölçülür. Standart değerlerle karşılaştırılarak sonuçlar otomatik olarak hesaplanmaktadır.

## İSTATİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada istatistiksel analizler olarak ‘SPSS 10.0 istatistik paket programı’ kullanılarak ANOVA, Tukey HSD, Kruskal Walls, Pearson Corelations testleri uygulandı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodlar; ortalama, standart sapma (SD), minimum ve maksimum değerler uygulandı.

## IV-BULGULAR

Çalışmaya Tip-2 DM ‘u olan obez ve nonobez olgularla, nonobez sağlıklı olmak üzere toplam 70 olgu dahil edildi.

Grup 1; Diyabetik obez - (30 olgu)

Grup 2; Diyabetik nonobez - (20 olgu)

Grup 3; Nonobez sağlıklı - (20 olgu)

**Tablo-III: Bütün gruplarda çalışılan testlerin toplu sonuçları**

		ISIM	CINS	YAS	KILO (kg)	BOY (cm)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	BKO	İL 6 (pg/ml)	CRP (mg/dl)	Fibrinojen (gr/dl)	HOMA
<b>OBEZ</b>	1	H.D	K	53	67	146	31	0,83	4	1,72	473	13,9
	2	A.B	K	43	93	165	33	0,87	2,1	0,12	262	6,3
	3	K.T	K	62	75	150	33	0,98	3,6	1,56	564	84,5
	4	S.Ç	K	51	76	163	29	0,87	3,4	0,63	439	16,1
	5	F.G	K	48	80	157	35	0,93	2,1	0,43	356	15,3
	6	G.K	K	51	85	154	35	0,77	2	0,31	431	3,4
	7	E.K	K	58	97	155	39	0,91	2,2	0,92	440	23,3
	8	S.U	K	43	155	159	60	0,97	8,5	0,84	766	37,8
	9	F.P	K	55	70	153	30	0,98	2	2,67	440	3,6
	10	S.E	K	65	76	155	31	0,96	9,1	26,8	530	17
	11	T.A	E	41	107	178	33	0,97	2,1	2,98	332	3,2
	12	O.T	E	60	105	185	30	1,06	11,3	15,5	641	8,3
	13	F.T	K	54	79	153	33	0,98	5,4	10,2	550	13
	14	G.Y	K	53	75	150	32	1	4,7	7,35	236	3,4
	15	N.T	K	55	78	157	31	0,98	2,1	2,23	330	3,5
	16	K.D	K	51	83	157	33	0,86	6,4	13,5	889	3
	17	İ.K	K	44	100	160	38	0,88	2,5	8,82	450	3,1
	18	P.Ö	K	60	112	165	40	0,93	2,2	4,13	479	36,5
	19	A.Ş	E	48	98	172	32	0,97	2,3	2,82	315	31,7
	20	S.K	K	48	90	160	34	0,9	2,3	2,27	398	15,3
	21	F.C	K	47	82	155	33	0,96	4,8	6,39	459	47,4
	22	M.A	K	48	75	146	34	0,98	2,1	7,06	414	3,5

	23	S.A	K	59	68	150	30	0,83	2,2	1,74	349	3,9
	24	M.E	K	48	79	150	34	0,82	2,2	4,17	406	3,7
	25	H.Ç	K	53	80	160	31	0,89	4,6	4,07	305	3,7
	26	E.Y	K	47	91	155	37	0,91	2,8	8,79	444	1,9
	27	B.K	K	40	86	157	35	0,85	2,1	5,83	344	5,2
	28	F.Ş	K	46	82	157	33	0,8	2,1	2,73	359	2,9
	29	O.R	E	56	100	184	30	0,95	2,1	5,62	380	16,6
	30	B.D	K	50	78	150	34	0,84	2,1	7,92	326	6,1
<b>NONO BEZ</b>	1	H.K	K	49	56	159	22	0,82	2,3	2,5	414	4,9
	2	G.S	K	48	54	155	23	0,94	4,9	29,6	444	2,5
	3	C.E	E	51	66	165	24	0,96	2,4	4,09	380	4,5
	4	M.Y	K	43	65	157	25	0,86	2,4	2,52	268	6
	5	E.T	E	51	82	180	25	1,02	2	4,65	340	2,4
	6	Ş.B	K	45	51	158	20	0,77	2	1	386	4,1
	7	H.Ş	K	60	57	157	23	0,86	2	1	397	8,7
	8	G.İ	K	48	60	155	25	0,9	2	1,09	310	7,3
	9	Ş.U	K	41	68	162	25	0,85	2	5,01	369	2,4
	10	M.A	E	43	75	170	25	0,94	2	1	273	1,8
	11	C.C	K	40	62	164	23	0,95	2	4,93	364	2,6
	12	Ş.C	K	42	60	155	25	0,86	2	2,22	354	2,2
	13	S.Ç	K	40	55	158	23	0,81	2	1,26	306	3,3
	14	E.K	K	42	65	160	25	0,95	7,4	7,62	600	4
	15	T.E	E	50	68	168	24	0,9	2	15,7	502	11,1
	16	M.K	K	55	55	158	23	0,94	2	6,81	282	11,9
	17	A.E	E	63	74	172	25	0,9	5,4	48,7	888	3,3
	18	F.H	K	65	66	162	25	0,83	2	1,18	374	3,8
	19	A.Z	E	58	74	174	24	0,97	2,3	51,1	698	3,1
	20	M.E	K	40	65	165	24	0,8	2	1,43	369	3,9
<b>KONT ROL</b>	1	K.B	E	43	62	165	23	0,83	2,9	3,89	400	2,4
	2	G.D	K	46	57	170	20	0,73	2	1,47	322	4,8
	3	İ.C	E	43	67	170	23	0,9	2	2,91	276	2,2
	4	B.T	K	50	60	155	24	0,78	2	1	322	1,6
	5	N.Ş	K	43	65	160	25	0,85	2	6,95	400	2,2
	6	B.T	K	45	49	153	22	0,67	2	1,74	299	1
	7	B.A	K	42	53	152	23	0,76	2	1,49	386	1
	8	F.T	K	49	65	158	25	0,81	2	2,05	303	2,4
	9	M.Ö	K	47	68	165	25	0,82	2	1,25	397	0,7
	10	S.P	E	47	80	170	25	0,96	2	3,63	325	3,6
	11	E.C	E	51	76	175	24	0,88	2	0,5	252	3
	12	N.Y	K	48	62	164	23	0,7	2	2,17	289	0,9
	13	E.B	E	43	73	172	24	0,94	2	3,5	459	0,9
	14	Ş.Y	E	54	65	170	23	0,93	3,4	7,9	400	0,7
	15	M.S	K	65	70	172	24	0,7	2	2,92	365	1,5
	16	S.A	K	48	64	164	24	0,92	2	2,21	280	1,4
	17	V.C	K	43	55	158	22	0,73	2	1,52	272	1,6
	18	G.Ö	K	40	65	175	22	0,75	2,6	1,4	440	2
	19	S.Ö	E	44	80	175	25	0,88	2,5	4,52	376	2,3
	20	K.Y	K	51	65	165	25	0,75	2	3,9	322	1,2

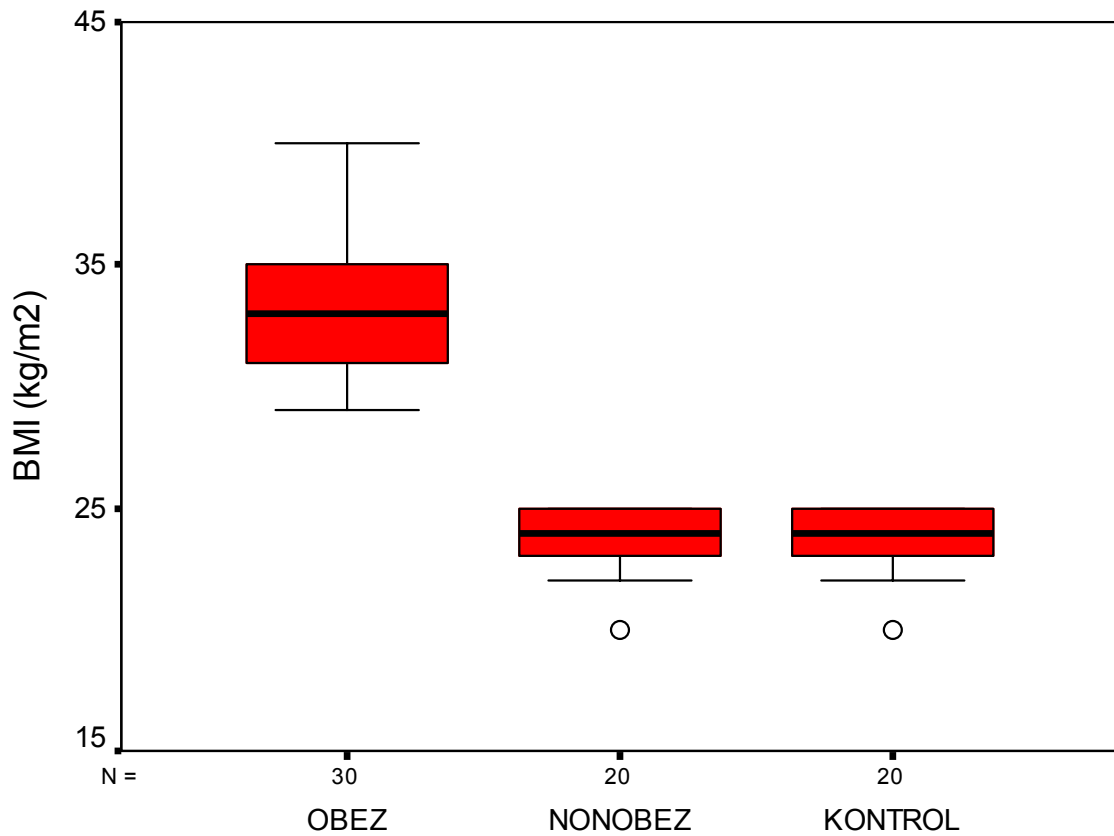
Tüm olgularda çalışılan tüm parametrelerin ortalama, standart sapma(SD), minimum ve maksimum ve P anlamlılık değeri Tablo IV’de toplandı.

**Tablo.IV: Çalışılan tüm parametrelerin gruplara göre değerleri**

		Sayı	ortalama±sd	Min-Max	gruplar arası	p
KILO (kg)	OBEZ	30	87±17	67-155	obez-nonobez	<b>0,000</b>
	NONOBEZ	20	64±8	51-82	Obez-kontrol	<b>0,000</b>
	KONTROL	20	65±8	49-80	nonobez- kontrol	0,958
BOY (cm)	OBEZ	30	159±10	146-185	obez-nonobez	0,222
	NONOBEZ	20	163±7	155-180	Obez-kontrol	<b>0,019</b>
	KONTROL	20	165±7	152-175	nonobez- kontrol	0,575
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	OBEZ	30	34±6	29-60	obez-nonobez	<b>0,000</b>
	NONOBEZ	20	23,9±1,3	20-25	Obez-kontrol	<b>0,000</b>
	KONTROL	20	23,6±1,4	20-25	nonobez- kontrol	0,955
BKO	OBEZ	30	0,91±0,07	0,77-1,06	obez-nonobez	0,547
	NONOBEZ	20	0,89±0,07	0,77-1,02	Obez-kontrol	<b>0,000</b>
	KONTROL	20	0,81±0,09	0,67-0,96	nonobez- kontrol	<b>0,005</b>
CRP (mg/dl)	OBEZ	30	5,34±5,64	0,12-26,8	obez-nonobez	0,905
	NONOBEZ	20	9,67±15,3	1-51,1	Obez-kontrol	0,135
	KONTROL	20	2,85±1,92	0,5-7,9	nonobez- kontrol	0,323
FIBRINOJEN (gr/dl)	OBEZ	30	437±140	236-889	obez-nonobez	0,836
	NONOBEZ	20	416±154	268-888	Obez-kontrol	<b>0,037</b>
	KONTROL	20	344±60	252-459	nonobez- kontrol	0,184
HOMA	OBEZ	30	14,6±17,9	1,9-84,5	obez-nonobez	<b>0,014</b>
	NONOBEZ	20	4,69±2,91	1,8-11,9	Obez-kontrol	<b>0,000</b>
	KONTROL	20	1,87±1,05	0,7-4,8	nonobez- kontrol	<b>0,000</b>
YAS	OBEZ	30	51±6	40-65	obez-nonobez	0,388
	NONOBEZ	20	49±8	40-65	Obez-kontrol	0,086
	KONTROL	20	47±6	40-65	nonobez- kontrol	0,821
IL6 (pg/ml)	OBEZ	30	3,72±2,30	2,3-11,3	obez-nonobez	<b>0,035</b>
	NONOBEZ	20	2,49±1,32	2-7,4	Obez-kontrol	<b>0,006</b>
	KONTROL	20	2,17±0,38	2-3,4	nonobez- kontrol	0,821

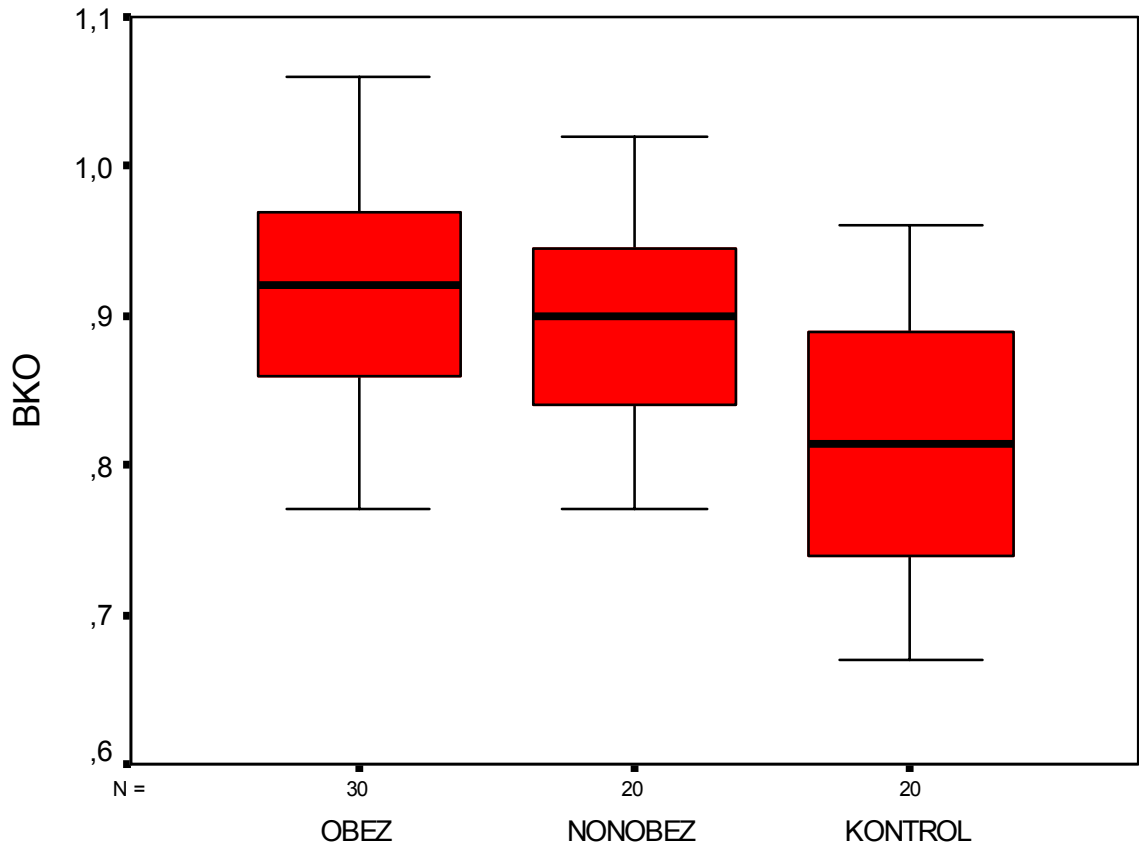
Obez gruptaki 30 olgunun yaş ortalaması  $51\pm 6$  yıl, boy ortalaması  $159\pm 10$  cm, nonobez gruptaki 20 olgunun yaş ortalaması  $49\pm 8$  yıl, boy ortalaması  $163\pm 7$  cm, kontrol grubundaki 20 sağlıklı olgunun yaş ortalaması  $47\pm 6$  yıl ve boy ortalaması  $165\pm 7$ cm olup her üç grubun yaşları arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ). Kontrol grubu, obez ve nonobez gruba göre daha uzun boyludur ( $p<0.05$ ).

Obez, nonobez, kontrol gruplarının ağırlık ve BMI Ortalama  $\pm$  SD' ları sırasıyla  $87\pm 17$ ,  $64\pm 8$ ,  $65\pm 8$  kg;  $34\pm 6$ ,  $23,9\pm 1,3$ ,  $23,9\pm 1,4$  kg/m<sup>2</sup> olup obez grubun nonobez ve kontrol grubuna göre vücut ağırlıkları ve BMI istatistiksel olarak daha yüksektir ( $p<0.05$ ). (Tablo IV, şekil 1)



**Şekil 1: Grupların BMI'lerinin grafik gösterimi.**

Obez, nonobez, kontrol gruplarının BKO ortalama±SD'ları sırasıyla 0,91±0,07, 0,89±0,07, 0,81±0,09 olup kontrol grubu BKO ortalaması diğer gruplara göre daha düşük olduğu saptandı (p<0.05) (tablo III, şekil 2)

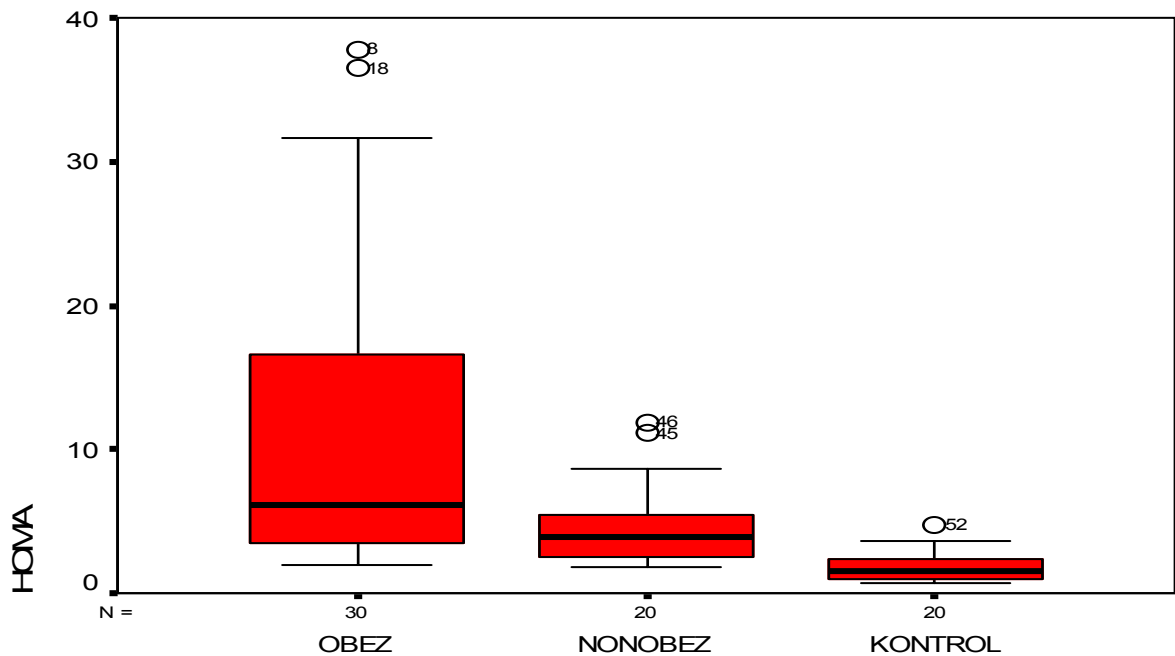


**Şekil 2: Grupların BKO grafiklendirilmesi.**

Tüm grupların BKO'larını, kadın ve erkek olarak ayırıp incelediğimizde, obez, nonobez ve kontrol grubundaki erkek olguların ortalama ± SD'ları sırasıyla, 0,99±0,05, 0,95±0,05, 0,90±0,04 olarak bulunmuştur. Kadın olguların ortalama ± SD'ları ise sırasıyla, 0,90±0,007, 0,87±0,06, 0,77±0,07 olarak bulunmuştur. BKO erkeklerde 0.95, kadınlarda 0.80'nin üzerinde olması abdominal obezite olarak kabul edilmektedir (35). Android ile jinoid obezite arasındaki ayırım noktası (cut-off point) olarak, kadınlarda 0.80 ve erkeklerde 0,95 olarak incelendiğinde, erkek obez gruptaki olguların BKO'ları kardiyovasküler hastalık riski açısından

sınır değeri olan 0,95'in üzerinde seyretmektedir. Kadın obez ve nonobez gruptaki olguların BKO'ları kardiyovasküler hastalık riski açısından sınır değeri olan 0.80'in üzerinde seyretmektedir.

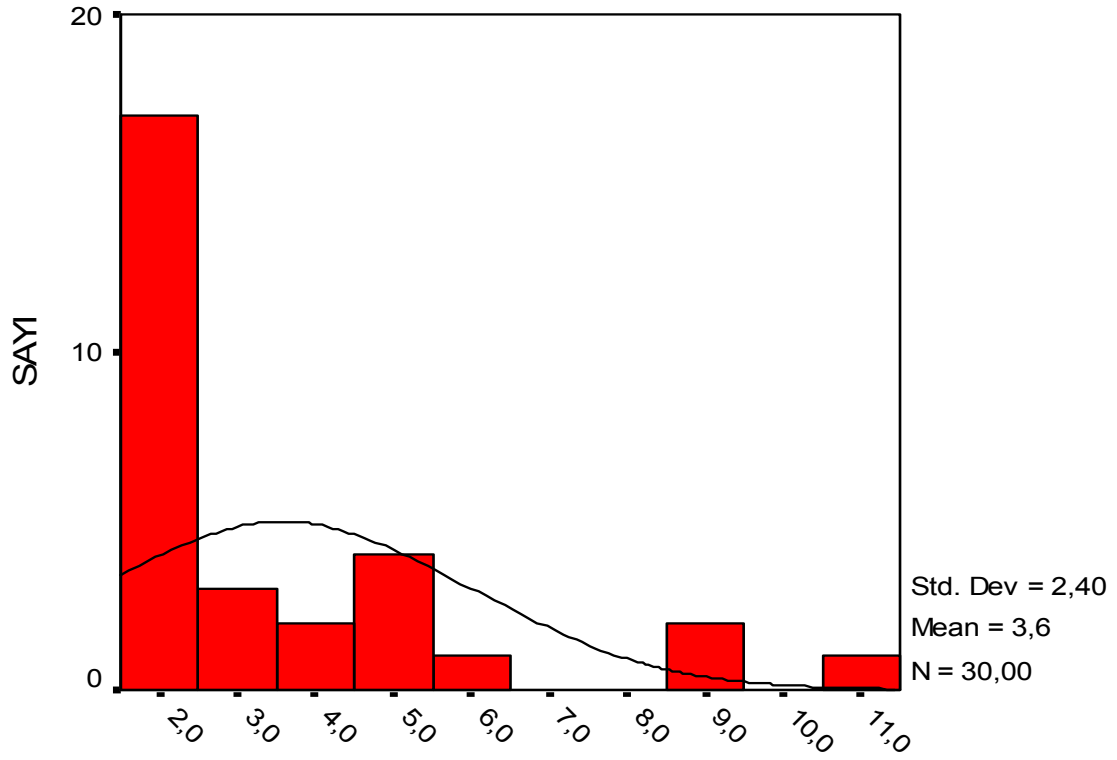
Kontrol grubu ve çalışma gruplarında açlık insülin ve açlık glukoz plazma düzeyleri ölçülerek HOMA değerleri hesaplanarak, HOMA geometrik ortalamaları arasındaki ilişki incelenmiştir. İnsülin direncini gösteren HOMA değeri obez grupta  $14,6 \pm 17,9$ , nonobez grubun  $4,69 \pm 2,91$  ve kontrol grubunda  $1,87 \pm 1,05$  olarak hesaplanmıştır. HOMA değeri en yüksek obez grupta, en düşük ise kontrol grubunda gözlenmiştir ( $p < 0.05$ ). (tabloIV, şekil 3)



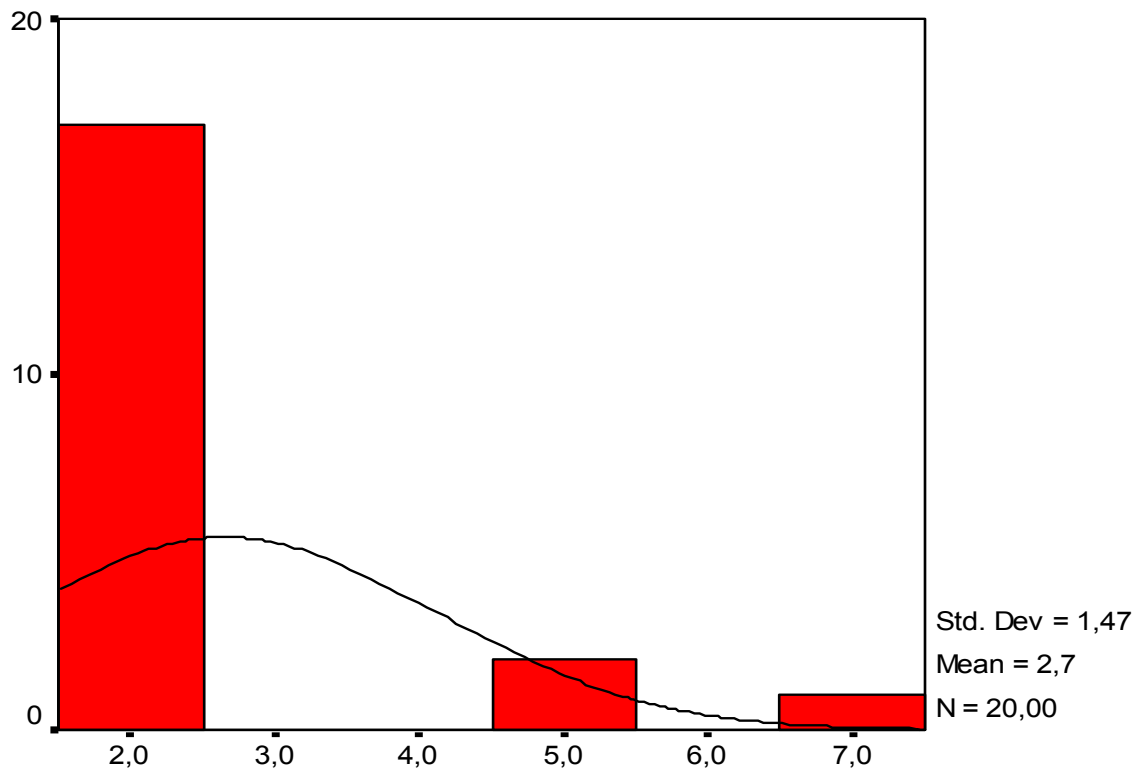
**Şekil 3: Grupların HOMA düzeylerinin grafikte gösterimi.**

Çalışmaya alınan üç grupta açlık plazma IL-6, CRP, Fibrinojen düzeyleri ölçülmüş olup, aralarındaki ilişki incelenmiştir.

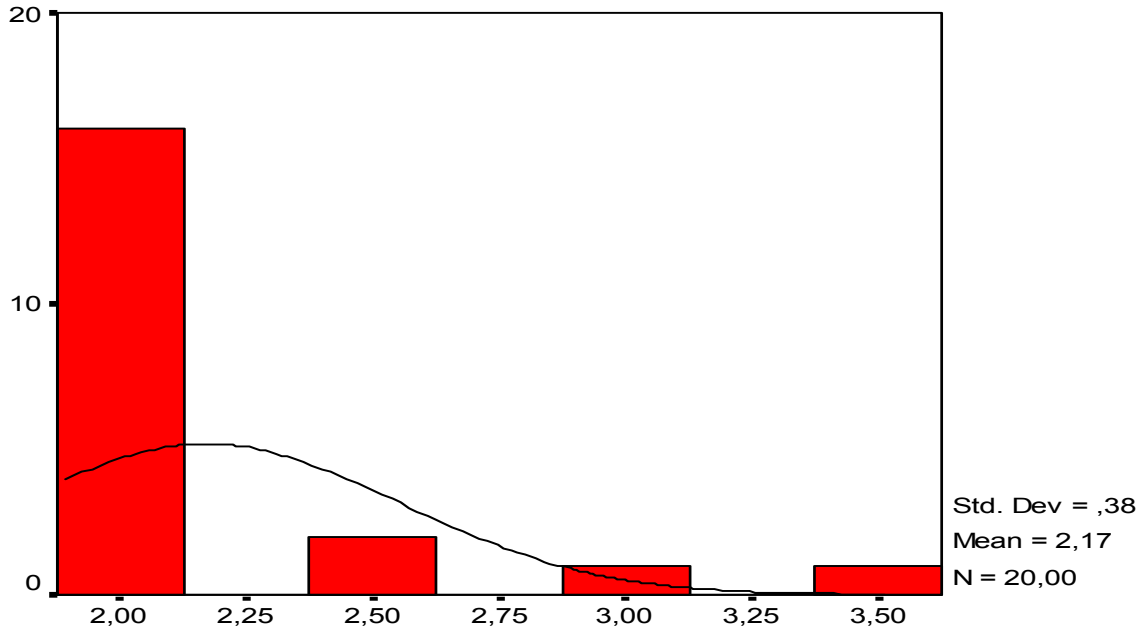
Obez, nonobez ve kontrol gruplarının plazma IL-6 ortalama $\pm$ SD'ları sırasıyla;  $3.72 \pm 2.30$ ,  $2.49 \pm 1.32$ ,  $2.17 \pm 0.38$  pg/ml. Obez grubun IL-6 düzeyi nonobez ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek seyrederken ( $p < 0.05$ ), Nonobez ve kontrol gruplarının IL-6 düzeyleri arasında anlamlı fark yoktur ( $p > 0.05$ ) (Şekil 4, 5, 6).



**Şekil 4: Obez grubu IL-6 düzeyi Histogramı.**

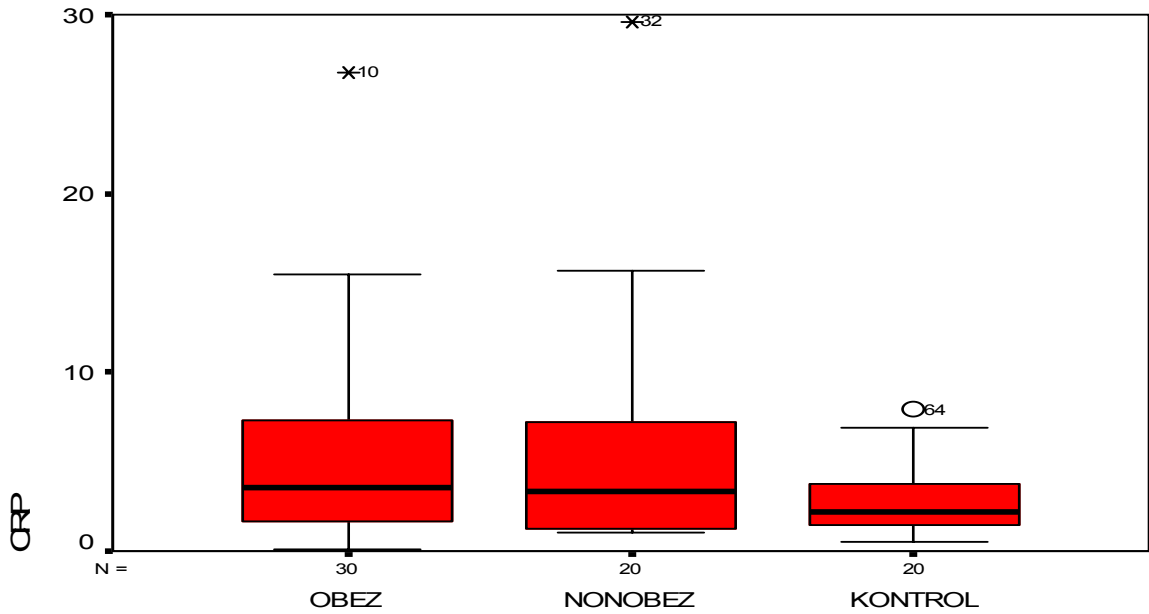


**Şekil 5: Nonobez grubun IL-6 değerlerinin Histogramı.**



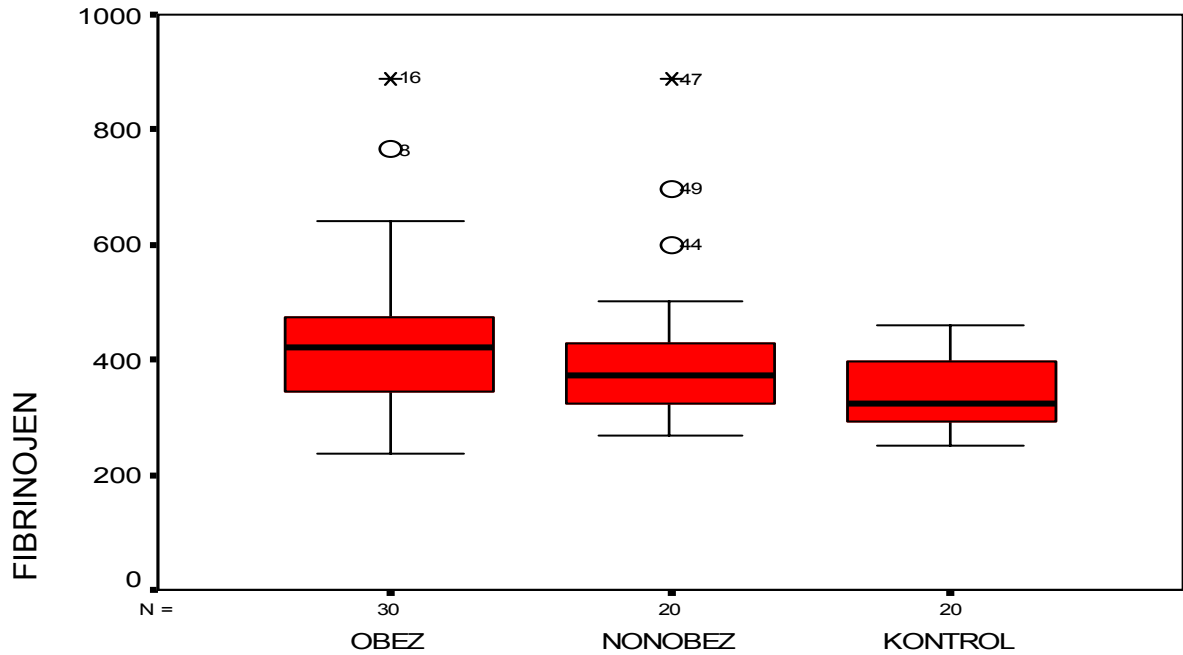
**Şekil 6: Kontrol grubu IL-6 düzeyinin Histogramı.**

Obez, nonobez, kontrol gruplarının plazma CRP düzeyi ortalama $\pm$ SD'ları sırasıyla; 5,34 $\pm$ 5,64; 9,67 $\pm$ 15,3; 2,85 $\pm$ 1,92 mg/dl. Üç grubun CRP düzeyleri arasında istatikselsel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir ( $p>0.05$ ). (tabloIV,şekil7



**Şekil 7: Grupların CRP düzeylerinin grafikte gösterimi**

Obez, nonobez, kontrol gruplarının plazma Fibrinojen ortalama $\pm$ SD'ları sırasıyla; 437 $\pm$ 140, 416 $\pm$ 154, 344 $\pm$ 60 mg/dL. Buna göre obez grubun fibrinojen düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek seyretmektedir (p<0.05). (tablo IV,şekil 8)



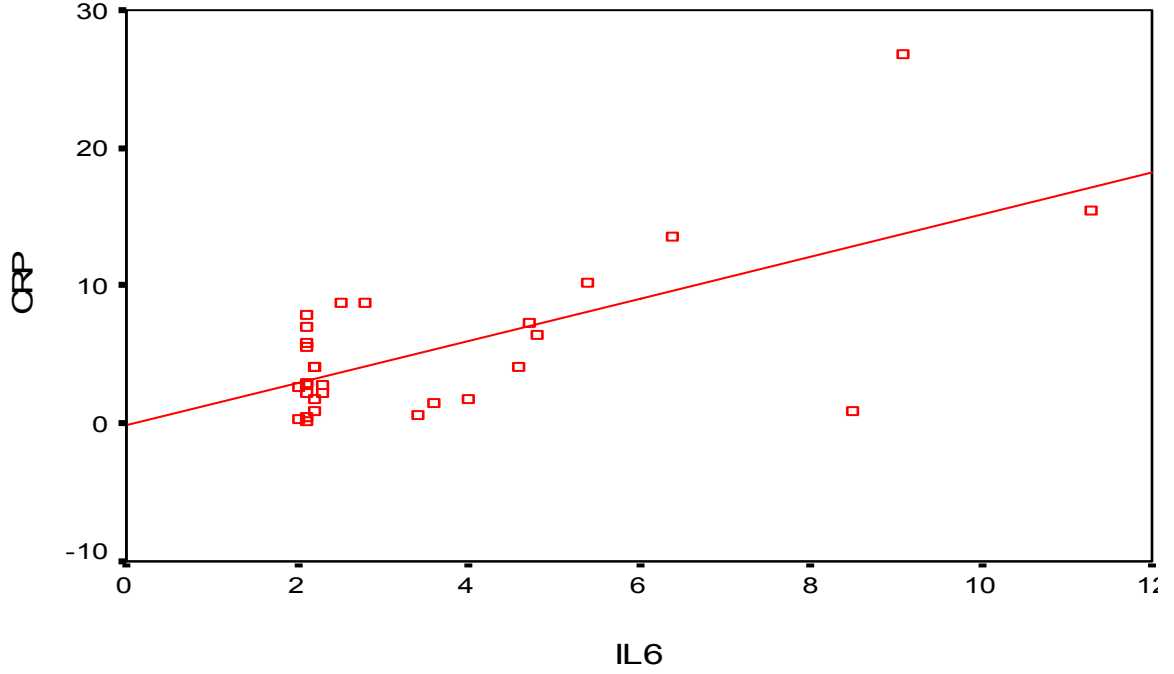
**Şekil 8: Grupların Fibrinojen düzeylerinin grafikte gösterimi**

**Tablo V: Obez Grubunda parametreler arası korelasyon durumu**

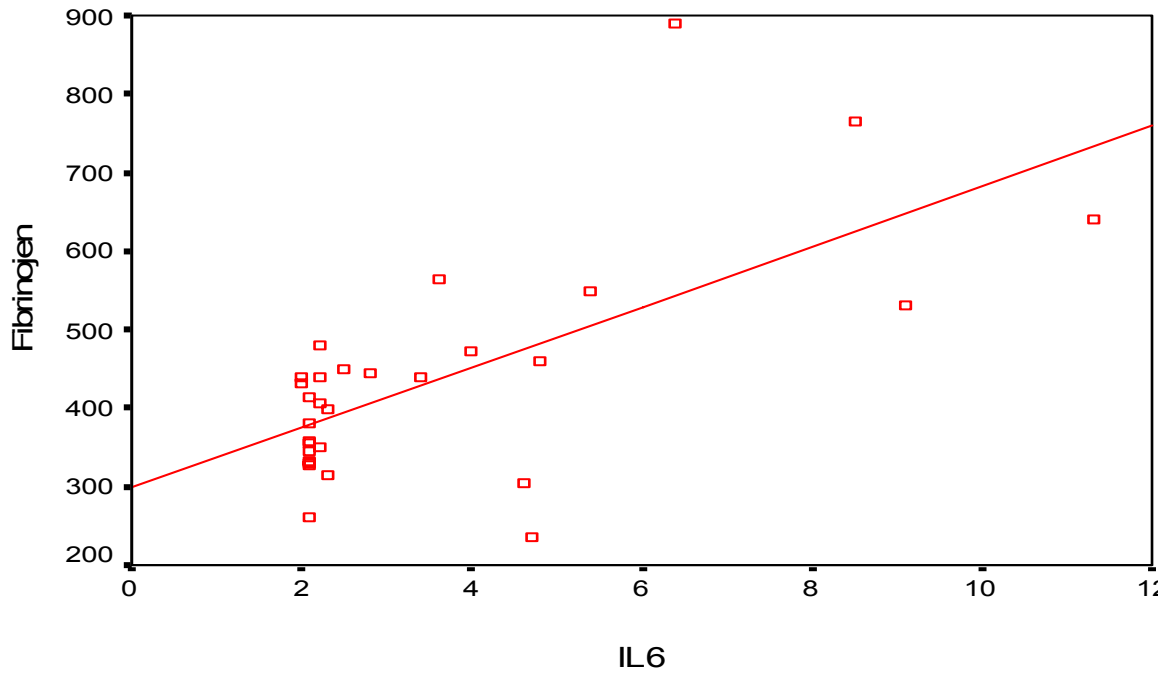
obez		BKO	IL6	CRP	FIBRINOJEN	HOMA
BMI	r	0,039	0,185	-0,18	0,400	0,263
	p	0,839	0,329	0,342	<b>0,028</b>	0,161
BKO	r		0,443	0,294	0,162	0,327
	p		<b>0,014</b>	0,114	0,392	0,077
IL6	r			0,650	0,656	0,148
	p			<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,435
CRP	r				0,372	-0,148
	p				<b>0,043</b>	0,436
FIBRINOJEN	r					0,288
	p					0,122

Obez grupta BMI ile fibrinojen, BKO ile IL-6, CRP ile Fibrinojen düzeyi arasında zayıf bir korelasyon vardır(sırasıyla r:0.400, r:0,443, r:0,372).(Tablo V)

IL-6 ile CRP ve fibrinojen arasında da orta derecede bir korelasyon vardır (sırasıyla  $r:0,650$ ,  $r:0,656$ ) (tablo V, şekil 7, 8)



**Şekil 8: Obez grubunda IL-6 ile CRP arasındaki saçılım grafiği.**



**Şekil 9: Obez grupta IL-6 ve Fibrinojen arasındaki saçılım grafiği.**

**Tablo VI: Nonobez grubunda parametreler arası korelasyon durumu**

nonobez		BKO	IL6	CRP	FIBRINOJEN	HOMA
BMI	r	0,397	0,188	0,105	0,114	-0,171
	p	0,083	0,427	0,66	0,633	0,47
BKO	r		0,269	0,36	0,196	-0,034
	p		0,251	0,119	0,408	0,888
IL6	r			0,432	0,627	-0,182
	p			0,057	<b>0,003</b>	0,443
CRP	r				0,85	-0,124
	p				<b>0,000</b>	0,603
FIBRINOJEN	r					-0,123
	p					0,605

Nonobez grupta fibrinojen düzeyi ile IL-6 arasında orta derecede bir korelasyon varken CRP düzeyi ile arasında güçlü bir korelasyon saptanmıştır ( $p<0.05$ ,  $r:0,627$ ,  $r:0,850$ ). (tablo VI)

**Tablo VII: Kontrol grubunda parametreler arası korelasyon durumu**

kontrol		BKO	IL6	CRP	FIBRINOJEN	HOMA
BMI	r	0,459	-0,149	0,29	0,103	-0,236
	p	<b>0,042</b>	0,532	0,215	0,665	0,317
BKO	r		0,259	0,443	0,166	0,13
	p		0,269	0,05	0,484	0,584
IL6	r			0,569	0,459	-0,113
	p			<b>0,009</b>	<b>0,042</b>	0,634
CRP	r				0,419	-0,124
	p				0,066	0,603
FIBRINOJEN	r					-0,243
	p					0,302

Kontrol grubunda BKO ve BMI arasında zayıf derecede bir korelasyona rastlanmıştır ( $p<0.05$ ,  $r:0.459$ )

IL-6 ile fibrinojen düzeyleri arasında zayıf bir korelasyon mevcutken CRP ile arasında orta derecede bir korelasyon saptanmıştır ( $p<0.05$ ,  $r:0,459$ ,  $r:0.569$ ). (tablo VII)

## V-TARTIŞMA

Tip-2 DM prevalansı son 25 yıl içinde dramatik olarak artış göstermiştir. Bugün Tip-2 DM'dan korunmak için en etkin yol, DM gelişimi için değiştirilebilir risk faktörlerinin başında gelen ve komplikasyonları nedeniyle pek çok sağlık sorunlarının ortaya çıkmasına zemin hazırlayan obezitenin önlenmesi ve tedavisidir (109).

Obezite ile ilişkili insülin direncinin, nasıl oluştuğu sorusuna yapılan açıklamalardan biri; bazı kişileri diğerlerine göre daha çok insüline dirençli hale getiren faktörlerin yağ dokusunca salgılanması şeklindedir (58). Son zamanlarda karbonhidrat ve yağ metabolizmasında rol oynayabilecek bir çok adipozit sekresyon ürünü tanımlanmıştır. Adipozitlerin IL-6 (69) sentez edip salgıladıkları gösterilmiştir. Adipoz doku tarafından yapılan bu sitokinlerin obezitede insülin direncinden sorumlu olabileceğini gösteren hipotezler ileri sürülmüştür. Obez hastalarda insülin direncinde rol alan IL-6 ve CRP'de (60) artış olduğu pek çok çalışma ile tanımlanmıştır (58,70,76,80).

İnsülin direncinde rol oynayabilecek yağ dokusu sekresyon ürünü olan IL-6, adipozitler ve yağ dokusu destek hücrelerindeki içeren bir çok hücre tarafından salgılanır (58,65,66,69,70,110). İnsülin direnci ile IL-6 ilişkisini gösteren çalışmalar, obez(69) ve diabetik(70) hastaların yağ hücrelerinde artmış IL-6 sekresyonunu gösteren çalışmalardır. Subkutan yağ dokusunun IL-6 salgıladığı gösterilmiştir ve bu sekresyon BKİ ile orantılıdır (69). Bu bilgi daha sonra yapılan çalışmalarla desteklenmiştir (71). Bu bulgular obeziteye bağlı insülin direncinde IL-6'nın bir rolü olabileceğini düşündürmektedir (70). Obezlerde IL-6 düzeylerinin artmış olmasını açıklayabilecek muhtemel mekanizma; yağ dokusunun IL-6 üretip (66,71) salgılayabilme (93) özelliğine bağlanabilir. Ancak obez bireylerdeki yağ hücrelerinden artmış IL-6 üretiminin mekanizması henüz tam anlaşılamamıştır.

Bastard (70) ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; diyabetik ve diyabetik olmayan obez kadınların IL-6 konsantrasyonları, sağlıklı zayıf kadınların plazma IL-6 konsantrasyonlarına kıyasla belirgin olarak daha yüksek bulmuşlardır. Dolaşımdaki IL-6 düzeyleriyle BKİ ile tespit edilen obezite derecesi arasında pozitif bir ilişki saptamışlardır . Ayrıca açlık serum IL-6 konsantrasyonlarının, insülin direnci göstergesi olarak ölçülen tüm parametrelerle (açlık plazma insülini, açlık plazma glukozu, FIRI ve BKO) ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışma bizim çalışmamızdaki bulgularla paralel olup sonuçlarımızı desteklemektedir.

Mohammed Ali (69) ve arkadaşları; yağ dokusundan salgılanan IL-6'nın obezitedeki rolünü, obez bireylerde yağ dokusundan artmış oranda IL-6 salgılandığını göstererek kanıtlamıştır ve bu salgı bazal durumdaki IL-6 konsantrasyonunun %25'ini oluşturmaktadır.

IL-6 obez olguların yağ hücrelerinden yüksek oranda salgılanmaktadır ve insülin metabolizmasında hem lokal hem de sistemik düzenlemede önemli bir hormonal role sahiptir. Yapılan bir çalışmada insan yağ dokusundan salgılanan IL-6 düzeylerinin insülin direnci ile anlamlı, obezite ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (58).

Kern ve arkadaşları yaptıkları çalışmada BKİ 30-40 kg/m<sup>2</sup> olan obez kişilerle, sağlıklı zayıf (BKİ <25 kg/m<sup>2</sup> ) olan kişilerin plazma IL-6 düzeylerini araştırmışlar, BKİ yüksek olan obez kişilerde plazma IL-6 düzeylerini yüksek oranda bulmuşlardır(58).

Yudkin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada obez grupta plazma IL-6 düzeylerinin dolaşımda yükseldiğini, bunun da obezite ve insülin direncinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Ayrıca obez kişilerde plazma IL-6 düzeyleri ile BKİ arasında pozitif yönde ilişki olduğunu göstermişlerdir (96).

Lobner ve arkadaşları diyabet ve aterosklerozun patogenezinde subklinik inflamasyonun rol oynadığını göstermişlerdir. Glukoz toleransındaki bozuklukların kronik inflamasyon reaksiyonları ile ilişkili olduğunu, inflamasyon kaskadında

yükselen en önemli mediatörlerden birinin IL-6 olduğunu göstermişlerdir(111). Pradhan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma bunu desteklemektedir(80)

Recansens ve arkadaşları da inflamasyon ve obezite arasındaki ilişkiyi incelemişler, yağ dokusunda yapılan ve salınan IL-6 ile diabet, hiperlipidemi ve hipertansiyon gelişimi arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir (112).

Yapılan bir çalışmada da hipergliseminin sellüler ve hümmoral immun fonksiyon değişimleriyle orantılı değişim gösterdiğini, serum IL-6 konsantrasyonlarındaki yükselmenin hiperglisemiye etkilediği gösterilmiştir(113). Tüm bunlar insanlarda obeziteye bağlı insülin direncinde IL-6'nın rol alabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda obez (BKİ>30 kg/m<sup>2</sup>) Tip-2 DM'lularla, nonobez (BKİ<25 kg/m<sup>2</sup>) Tip-2 DM'luların plazma IL-6 düzeyleri, sağlıklı obez olmayan olguların (BKİ<25 kg/m<sup>2</sup>) IL-6 düzeyleri ile karşılaştırılmıştır. Obez grupta plazma IL-6 düzeyleri, nonobez ve kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0.05).

Yudkin ve arkadaşlarının android obez hastalarda yaptığı çalışmada plazma IL-6 düzeyleri yüksek olan grupta BKO ile ilişki tespit edememişlerdir (96). Bastard ve arkadaşları yaptıkları çalışmada açlık serum IL-6 düzeyi ile tüm grubun BKO arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bulmuşlardır (70). Bizim çalışmamızda, obez grupta IL-6 ile BKO arasında zayıf bir korelasyon bulunmuştur (r:0,443).

Son veriler, insülin direnci olan obeziteye akut faz cevap belirteçlerinin artmış olarak eşlik ettiğini göstermektedir (81). Obezite ve serum CRP düzeyleri arasında ilişki olduğu, plazma CRP düzeyi ve açlık plazma insülin düzeyi arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir (72,114,115). Yüksek CRP serum konsantrasyonları insülin direnci ve kardiyovasküler hastalık ile ilişkilidir. Ayrıca kardiyovasküler hastalıkların klinik riskini ortaya çıkarmada da kullanılan belirteçtir (72,116). Kardiyovasküler hastalıklarda ve insülin direncinde rol alan asıl sitokin medyatör IL-6'dır (96).

Son zamanlarda serum CRP konsantrasyonunun yağ dokusu IL-6 salgısı ile düzenlediği düşünülmektedir (70,71). Visser ve arkadaşları sağlıklı kilolu (BKİ 25-29 kg/m<sup>2</sup>) ve obezlerde serum CRP seviyesini yüksek bulmuşlardır. Obezite ile yükselmiş serum CRP düzeyi arasında belirgin bir ilişki olduğunu, BKİ değerlerinin artması ile CRP serum konsantrasyonunun arttığını göstermişlerdir (103). Artmış serum CRP konsantrasyonlarının, artmış yağ dokusu tarafından sentez edilen IL-6 düzeyi ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda da obez grubun IL-6 düzeyi ile CRP düzeyi arasında orta derecede bir korelasyon olduğu bulunmuştur(r:0,650).

Serum CRP düzeylerinin vücut yağ dokusu ölçüleriyle orantılı olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (114,117). Bastard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum CRP düzeyleri hem diyabetik hem diyabetik olmayan obezlerde (BKİ >30 kg/m<sup>2</sup>), sağlıklı olan zayıflara oranla artmış bulunmuştur. CRP serum konsantrasyonunun, BKİ ve açlık plazma insülin seviyesi ile belirgin olarak orantılı olduğunu Bastard ve arkadaşları göstermişlerdir (70).

McLaughlin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise insülin dirençli obez kişilerde CRP konsantrasyonunun yükseldiği ve kilo kaybına paralel olarak insülin direncinde düzelme ile beraber serum CRP düzeylerinin düştüğü gözlemlenmiştir (118).

Linoen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, obez hastalarda CRP serum konsantrasyonları ile BKO arasında bir ilişki olmadığı fakat BKİ ve bel çevresi ile güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır (119).

Visser ve arkadaşları 17-39 yaş arası genç erişkinlerde artmış BKİ değerlerinin artmış CRP konsantrasyonları ile birlikte olduğunu göstermiştir. Buda kilolu ve obez kişilerde düşük dereceli bir sistemik inflamasyon varlığının göstergesidir. Obezite ile yükselmiş CRP düzeyi arasında belirgin bir ilişki saptamışlardır. Bunun da artmış yağ dokusu tarafından sentez edilen IL-6 düzeyi ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. CRP'nin obezite ölçütlerinden BKİ ile ilişkili, BKO ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (103).

Çalışmamızda obez Tip-2 DM'lu grup ve nonobez Tip-2 DM'lu grupla, nonobez sağlıklı grubumuzun plazma CRP düzeyleri karşılaştırılmıştır. Aralarında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ).

Cook ve arkadaşları (81) çocuklarda artmış yağ dokusunun artmış CRP düzeyleriyle birlikte olduğunu göstermişlerdir. Artmış CRP düzeyleri ile birlikte kardiyovasküler risk faktörleri, fibrinojen ve HDL kolesterol düzeyi arasında sıkı bir ilişki gözlenmiş olup bununda yaşam boyunca aterosklerozis ve kardiyovasküler hastalık gelişiminden sorumlu olacağı düşünülmüştür.

Coban ve arkadaşları bozulmuş açlık glukozu olan hastaların plazma fibrinojen ve d-dimer düzeylerini, Tip-2 diabetli ve normal grupla karşılaştırmışlardır. En yüksek düzeyin tip-2 diabetli grupta olduğu, bozulmuş açlık glukozu olan hastaların plazma fibrinojen ve d-dimer düzeylerinin ise tip-2 diabetli gruba oranla düşük, normal gruba oranla oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir(105).

Erem ve arkadaşları vasküler komplikasyonu olan, Tip-2 diabetli hastaların plazma fibrinojen ve PAI-1 düzeylerini incelemişler (82), hastaların hiperkoagüle ve hipofibrinolitik durumda olduğunu ve nöropatisi olan diabetli hastalarda fibrinojen ve PAI-1 düzeylerinin oldukça yükseldiğini göstermişlerdir.

Çalışmamızda obez grubun plazma fibrinojen düzeyi, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Obez grupta BKİ ile fibrinojen ve CRP ile Fibrinojen düzeyi arasında zayıf bir korelasyon vardır (sırasıyla  $r:0.400$ ,  $r:0,372$ ). Obez ve nonobez grupta IL-6 ile fibrinojen arasında orta, kontrol grubunda ise zayıf derecede bir korelasyon vardır. (sırasıyla  $r:0,656$ ,  $r:627$ , $r:459$ ).

Hiperinsülinemi, sıklıkla insülin direnci ile birlikte bulunduğu için açlık insülin konsantrasyonu, sık olarak invivo insülin direncinin kaba bir ölçümü olarak kullanılmaktadır. Bu varsayım, özellikle glukoz toleransında bozukluk saptanmayan ve diyabetik olmayan kişiler için değerlidir (120).

Çalışmamızda BKİ  $>30$  kg/m<sup>2</sup>olan obez Tip-2 DM'lu grup ve BKİ  $<25$  kg/m<sup>2</sup> olan nonobez Tip-2 DM'lu grup ile BKİ  $<25$  kg/m<sup>2</sup> olan kontrol grubunun

açlık plazma insülin ve insülin direncinin göstergesi olan HOMA (homeostasis model assessment) düzeylerine bakılmıştır. HOMA düzeyleri obez grupta, nonobez ve kontrol grubuna oranla yüksek bulunmuştur( $p<0.05$ ).

Kern ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hem diabetik hem de diabetik olmayan kişilerde obezite ile insülin direnci arasında güçlü bir ilişki bulmuşlar ve BKİ 20'den 30'a yükseldiğinde diyabet riskinin 11 kat artabileceği gösterilmiştir (58). Bastard ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; diabeti olan ve olmayan android obeziteli (BKO  $>0,90$ ) kadınlarla, zayıf kontrol grubu kadınlar arasında insülin direncini gösteren FIRI (114) (fasting insülin resistance index) değerlerine bakılmış, android obeziteli olan hem diabetik hem de diabetik olmayan kadınlarda insülin direnci olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada insülin direncinin obez olan diabetik grupta daha fazla olduğu da gösterilmiştir (70).

Çalışmamızda tüm gruplar dikkate alınarak insülin direncini gösteren HOMA ile android obezite göstergesi olan BKO kıyaslanmış, anlamlı fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ).

## VI-SONUÇ

1. Çalışmamıza tip-2 DM olan obez ve nonobez olgularla, sağlıklı nonobez olgular dahil edilmiştir. Hastaların gruplandırması BKİ'ne göre yapılmıştır.
2. Bu çalışmada tüm grupların BKİ, BKO, AKŞ, açlık insülin değerleri, IL-6,CRP ve fibinojen seviyeleri ölçülmüştür. AKŞ ve eş zamanlı açlık insülin değerleri kullanılarak formülize edilip HOMA-IR değerleri hesaplanmıştır.
3. Obeziteye bağlı olarak bireylerde insülin direnci gelişmektedir. Hem BKİ arttıkça insülin direnci göstergesi olan HOMA düzeylerinde artma gözlenmektedir.
4. Tek tek tüm parametrelerin sonuçları her grupta kendi içinde ve bir bütün olarak kıyaslanmıştır, sonrada bu parametrelerin herbiri aralarında kıyaslanmıştır. Böylece IL-6, CRP ve fibrinojenin obezite ve insülin direnci ile ilişkisinin açıklanması araştırılmıştır.
5. Artan yağ dokusu oranı ile insülin direncinin ortaya çıkması, insülin direncine sebep olan yağ doku hücresi kaynaklı bazı ürünlerin salgılanması ve plazmada yüksek oranda bulunmalarına bağlanabilir. Bunlar içinde IL-6 da vardır. Obez hasta grubunda diğer gruplara göre IL-6 seviyelerinin yüksek olduğu gözlenmiştir.
6. Obeziteyi zayıf inflamatuar bir durum olarak değerlendirip, tüm gruplarda CRP ve fibrinojen düzeyleri incelenmiştir. Obez grupta diğer gruplara göre fibrinojen

düzeylerinin yüksek olduğu ve tüm gruplarda IL-6 ile pozitif korelasyon içinde olduğu gözlenmiştir.

7. CRP seviyeleri gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir.
8. Sonuç olarak; çalışmamızda obez BKİ  $>30$  kg/m<sup>2</sup> olan tip-2 DM olan hastalarda literatürdeki sonuçlar doğrultusunda insülin direnci geliştiğini, bununla ilişkili olarak HOMA değerlerinin ve IL-6 ve fibrinojen düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Bu parametrelerin BKİ ve android obezite göstergesi olan BKO ile güçlü bir ilişki gösterdikleri saptanmıştır.

## VII-ÖZET

Obezite, dünyadaki hızlı prevalans artışı ve beraberinde getirdiği hastalık riskleri nedeniyle güncelliğini korumakta olan bir konudur. Obezite tek başına ciddi bir hastalık olmakla birlikte, insülin direnci ve tip-2 DM gibi birçok hastalığında patogenezinde rol almaktadır. Bu sebeple obezite ve tip-2 DM olgularını içeren bir hasta popülasyonunda IL-6, CRP ve fibrinojen düzeylerini inceledik.

Çalışmamıza obez ve nonobez tip-2 DM olan olgularla, nonobez sağlıklı toplam 70 olgu dahil edildi. Bu olguların BKİ, BKO ve HOMA-IR değerleri hesaplandı. IL-6, CRP ve fibrinojen düzeylerinin gruplarla ilişkisi ve kendi aralarındaki korelasyonu yapıldı.

Obez olan grupta IL-6 ve fibrinojen düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur(sırasıyla  $p<0.05$ ,  $p<0.05$ ). CRP düzeyinde ise anlamlı fark bulunamamıştır( $p>0.05$ ). Tüm gruplar BKO açısından incelendiğinde, obez grupta IL-6 ile BKO arasında zayıf bir korelasyon bulunmuştur ( $r:0,443$ ).

IL-6, CRP ve fibrinojenin, obezite ve insülin direncine etkilerinin aydınlatılması ve insülin direncinin yol açacağı komplikasyonların ön tanısı için uyarıcı olabilmesi açısından, daha fazla çalışmaların yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

**ANAHTAR KELİMELER;** İnterlökin-6 (IL-6), C-reaktif protein (CRP), İnsülin rezistansı (IR), Fibrinojen, Obezite, Tip-2 DM.

## VIII-SUMMARY

Obesity is still an actual subject because of its rapidly increasing prevalence and its relations with disease risks. Although it is not a serious disease by itself, obesity plays a role in the pathogenesis of insulin resistance and Type-2 Diabetes mellitus. For this reason, we investigated IL-6, CRP and fibrinogen levels in a patient population including obese and Type-2 DM cases.

The study group consists of total 70 cases including obese and non-obese Type-2 DM cases and non-obese healthy peoples. The BMI, BKO and HOMA-IR values of these cases are calculated and, the relations of IL-6, CRP and fibrinogen levels with these groups and the correlation between each other are evaluated.

IL-6 and fibrinogen levels were significantly higher in the obese group than those of control group ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$  respectively). There was not a significant difference in CRP levels ( $p > 0.05$ ). When all groups are evaluated as BKO, we found a weak correlation between IL-6 and BKO in obese group.

It is concluded that further investigation is needed to clarify the effects of IL-6, CRP and fibrinogen on obesity and insulin resistance, and to be a pre-diagnostic tool for the insulin resistance complications.

## IX-KAYNAKLAR

1. Vague J: The degree of masculine differentiation of obesities. A factor determining preposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. Am J Clin Nutr 4:20-34,1956.
2. Jung RT. Obesity and nutritional factors in the pathogenesis of non-insülin dependent diabetes mellitus. In: Textbook of diabetes. Volume 1. Second Edition. Pickup JC., Williams G., eds. Oxford: Blackwell Science Ltd., 19.1-19.23,1997
3. Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gomez JM, Gutierrez C, Simon I, Soler J, Richart C. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. Obes Res.12(6):962-71,2004
4. Silha JV, Krsek M, Skrha J, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, leptin and adiponectin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. Eur J Endocrinol. 2003 ;149(4):331-5.
5. Pekcan G: Şişmanlık ve saptama yöntemleri. Şişmanlık, çeşitli hastalıklarla etkileşimi ve diyet tedavisinde bilimsel uygulamalar, Türkiye diyetisyenler derneği yayını no:4, Ankara, 1992 kitabında, s:7-37.
6. Sencer E:Şişmanlık. “Beslenme ve Diyet, Bayda A.Ş,2.Baskı 1991” kitabında, s:258.
7. Gray DS: Diagnosis and prevalance of obesty. Med Clin Nort Am 73:1-14,1989.
8. Seidell JC, Deurenberg P, Hatvast JGAJ: Obesity and fat distribution, in relatin to health. Current insights and recommendations. World Rev Nutr Diet 50:57-91,1987.
9. Behnke AR et al: Specific gravitiy of healty men. JAMA 118:495-498,1995
- 10.Armellini F,Zzamboni M,Robbi R, Todesko T,et al: Total and intraabdominal fat measured by ultrasound and computerized tomography. İnt J Med 17:209-214,1990.
- 11.Allison SP: Form and functions Nutritional assesment. Nutrition in Medicine a Physician’s View Ed: İnstitut Danone 1996 kitabında,s:25-37.

12. Derenberg P: Assessment and classification of obesity. Obesity in Europe 1993, Ed: Ditschuneit ve ark., John Libbey and Co., Londra , 1994 kitabında, s:83-88
13. Fuller N, Jebb SA, Goldberg G et al. 1991. Inter-observer variability in the measurement of body composition. European Journal OF Clinical Nutrition 45,43-49.
14. Hirsch J, Salans LB: " Obesity. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism, Ed: Kenneth LB, JB Lippincott, Philadelphia, 1990", 1039-1046.
15. World Health Organization Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, 3-5 June 1997. Geneva: World Health Organization, 1998 WHO/NCD/98.1.
16. Terry RB, page WF, Haskell WL: Waist/hip ratio, body mass index and premature cardiovascular disease mortality in US army Veterans during a twenty-three year follow-up study. Int J obes 16:417-423,1992.
17. Unwin N, Harland J, White M, Bhopal R, et al: Body mass index, waist circumference, waisthip ratio and glucose intolerance in Chinese and European adults in Newcastle, UK. J Epidemiol Community Health 51:160-166,1997.
18. Kortelainen ML, Sarkioja T: Coronary atherosclerosis and myocardial hypertrophy in relation to body fat distribution in healthy women: an autopsy study on 33 violent deaths. Int J Obes 21:43-49,1997.
19. Albrink MJ: Overnutrition and the fat cell." Duncan's Disease of metabolism, Vol.1, Genetics and Metabolism, Ed: Bondy PK, Rosenberg Le, WB Saunders Company, Philadelphia", 1974.
20. Durnin JVGA, Womersley J: Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness. Measurements on 481 men and women aged from 16-72 years. Br J Nutr 32:77-97,1974.
21. Barata J, Schoen T, Van DK, Wilmore J: Comparison of two generalised skinfold protocols for assessing fat mass in young adult population engaged in sports. Int J Obesity 17:16,1993.

22. Mayer J: Some aspects of the problem of regulation of food intake and obesity. Part I. *N Engl J Med* 274:610-616,1996.
23. Lukasky HC: Methods for the assessment of human body composition. Traditional and new. *Am J Clin Nutr* 46: 537-556,1987.
24. Kissebah AH, et al: Health risks of obesity. *Med Clin North Am* 73:111-138,1989.
25. Hartz AJ, Rupley DC, Rimm AA: The association of girth measurements with disease in 32856 women. *Am J Epidemiol* 119: 71-80, 1984
26. Kissebah A. Central obesity: measurement and metabolic effects. *Diabetes Rev* 1997; 5: 8-20.
27. Despres JP: Dyslipidemia and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 8:629-660,1994
28. Despres JP, Moorjani S, Ferland M, Tremblay A, Lupien PJ, Theriault G, Bouchard C: Adipose tissue distribution and plasma lipoprotein levels in obese women. Importance of intraabdominal fat. *Arteriosclerosis* 9:203-210, 1989.
29. Despres JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A: Regional distribution of body fat, plasma, lipoproteins and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 10:497-511,1990.
30. Patsch JR, Prasad S, Gotto AM; Patsch W: High density lipoprotein. 2. Relationship of plasma levels of this lipoprotein species to its composition to the magnitude of postprandial lipemia and to the activities of lipoprotein lipase and hepatic lipase. *J Clin Invest* 80:341-347,1987.
31. Editorial: Lipoprotein(a). *Lancet* I: 397-398,1991.
32. Valdez R: A simple model based index of abdominal adiposity. *J Clin Epidemiol* 44:966-976, 1991.
33. Rasmussen MH, Anderson T, Bruem L, et al. : Observer variation in measurements of waist-hip ratio and the abdominal sagittal diameter. *Int J Obes* 17: 323-327,1993.
34. Ashwell M, Cole TJ, Dixon AK: Obesity. New insight into the anthropometric classification of fat distribution shown by computed tomography. *Br med J* 290: 1692-1694,1985.

35. National Academy of sciences (1991) Diet and Health. Washington DC: National Academy Of Sciences Press.
36. Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G: Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death. 13year follow up of participants in the study of men born in 1913. BrMed J 288:1401-1440, 1984.
37. Simon GC, Manson J: Obesity and mortality: a review of epidemiological data. Am J Clin Nutr 66(suppl): 1044s-1050s, 1997.
38. Despres JP: Lipoprotein metabolism in visceral obesity. Int J obes 15: 45-52, 1991.
39. Lean MEJ, Han TS, Morrison C: Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. British Journal Medical 311: 158-161, 1995.
40. Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S: Waist circumference and abdominal sagittal diameter. Best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. AM J Cardiol 73:460-468, 1994.
41. Despres JP, Prudhomme D, et al: Estimation of deep abdominal adipose tissue accumulation from simple anthropometric measurements in men. Am J Clin Nutr 54: 471-477, 1991.
42. Seidel JC, Cigolini M, Charzewska J, et al: Fat distribution in European men. A comparison of anthropometric measurements in relation cardiovascular risk factors. Int J Obes 16: 17-22, 1992.
43. Koloğlu S. Diabetes Mellitus. In: Endokrinoloji. 1. baskı. Koloğlu S., ed Medikal Network, 367-386, 1996.
44. MacFarlane IA, Bliss M, Jackson JGL, Williams G. The history of diabetes mellitus. In: Textbook of Diabetes. Volume 1. Second Edition. Pickup JC., Williams G., eds. Oxford: Blackwell Science Ltd., 1.1-1.21, 1997.
45. DeFronzo RA. Classification and diagnosis diabetes mellitus. In: Current Management of Diabetes Mellitus. DeFronzo RA., ed. Mosby, 1-4, 1998.

46. The American Diabetes Association: Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*.20: 1183-1201,1997.
47. Keen H, Barnes DJ. The diagnosis and classification of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. In: *Textbook of Diabetes . Volume 1. Second Edition* Pickup JC., Williams G., eds. Oxford: Blackwell Science LTD.,2.1-2.10,1997.
48. Sethu KS, Reddy MD. New guidelines streamline diabetes diagnosis. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*.65:1,10-12,1998.
49. DeFronzo Ra. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann. Intern Med*.131:281-303,1999
50. Polonsky KS: Lilly Lecture 1994. The  $\beta$  cell in diabetes: from molecular genetics to clinical research. *Diabetes*. 44:705-717,1995.
51. Yki-Jarvinen H. Pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet*. 343:91-95,1994
52. Mantzoros CS, Flier js. Insulin resistance: the clinical spectrum. *Advances in Endocrinology and Metabolism. Mosby-Year Book*.6:193-232,1995.
53. DeFronzo RA., Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM; A balanced overview. *Diabetes Care*.15(3):318-368,1997.
54. Mitrakou A, Kelley d, Mokan M, Venemam T, Pangburn T, Reilly J, Gerich J. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 326:22-29,1992.
55. Gedik O. Diabetes Mellitusun Patogenezi. In: *Endokrinoloji. 1.baskı. Koloğlu S.ed.Medikal Network*, 395-408,1996.
56. Ludvic B, Nolan JJ, Baloga J, Sacks D, and Olefsky J. Effect of obesity on insulin resistance in normal subject and patients with NIDDM. *Diabetes* 44: 1121-1125, 1995.
57. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Solomon CG, Willet WC, Rosner BA, Speizer FE, and Manson JE. Body fat distribution and risk noninsulin-dependent diabetes

- mellitus in women. The Nurses Health Study. *Am J Epidemiol* 145: 614-619, 1997.
58. Kern PA, Subramanian R, Chunling LI, Linda W, and Gouri R. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280: E745-E751, 2001.
59. Peter G. Kopelman and Michael J. Stock 1998. *Klinik Obezite kitabmda sayfa:311-348.*
60. McCarty ME. Interleukin-6 as a central mediator of cardiovascular risk associated with chronic inflammation, smoking, diabetes, and visceral obesity: down-regulation with essential fatty acids, ethanol and pentoxifylline (In Process Citation). *Med Hypotheses* 1999; 52:465-467.
61. Frayn KN, Williams CM, Arner P.(1996b). Are increased plasma non-esterified fatty acid concentrations a risk marker for coronary heart disease and other chronic diseases. *Clinical Science* 90:243-253.
62. Boden G.(1997) Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 46,3-10.
63. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, &Newsholme CA (1963) The glucose fatty acids cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1,785-789.
64. Abate N, Garg A, Peshock RM, et al.1996 Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men wit NIDDM. *Diabetes* 45, 1684-1693.
65. Cristhon MB, Nichols JE, Zhao Y, Bulun SE, and Simpson ER. Expression of transcripts of interleukin-6 and related cytokines by human breast tumor, breast cancer cells, and adipose stromal cells. *Mol Cell Endocrinol* 118: 215-220,1996.
66. Fried SK, Bunkin DA, and Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 847-850, 1998.
67. Feingold KR, Doerrler W, Dinarello CA, Fiers W, and Grunfeld C. Stimulation of lipolysis in cultured fat cells by tumor necrosis factor, interleukin-1 and the

- interferons is blocked by inhibition of prostaglandin synthesis. *Endocrinology* 130:10-16, 1992.
68. Greenberg AS, Nordan RP, McIntosh J, Calvo JC, Scow RO, and Jablons D. Interleukin-6 reduces lipoprotein lipase activity in adipose tissue of mice in vivo and in 3T3-L1 adipocytes: a possible role for interleukin-6 in cancer cachexia. *Cancer Res* 52: 4113-4116, 1992.
69. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, and Cpack SW. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- $\alpha$ , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 4196-4200, 1997.
70. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, Vidal H, and Hainque B. Elevated levels of interleukin-6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 3338-3342, 2000.
71. Bastard JP, Jardel C, Delattre J, Hainque B, Bruckert E, Oberlin F. 1999 Evidence for a link between adipose tissue interleukin-6 content and serum C-reactive protein concentrations in obese subjects. *Circulation* 99: 2221-2222.
72. Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Cpack SW. 1999 C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. A potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vase Biol.* 19:972-978.
73. Fernandez-Real JM, Ricart W. 1999 Insulin resistance and inflammation an evolutionary perspective: the contribution of cytokine genotype/phenotype to thirtiness. *Diabetologia.* 42:1367-1374.
74. Peraldi P, Spiegelman B. 1998 TNF- $\alpha$  and insulin resistance: summary and future prospects. *Mol Cell Biochem.* 182:169-175.
75. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, and Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by

- obesity, weight loss and relationship to lipoprotein lipase. *L Clin Invest* 95: 2111-2119, 1995.
76. Hotamisligil GS & Spiegelman BM. Tumor necrosis factor- $\alpha$ -a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 43: 1271-1278, 1994.
77. Muller G, Ertlj M, Preibisch G. 1997 Leptin impairs metabolic actions of insulin in isolated rat adipocytes. *J Biol Chem* 272: 10585-10593.
78. Shimomura I, Hammer RE, Ikemoto S, Brown MS, Goldstein JL. 1999 Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature*. 401:73-76.
79. Ofei F, Hurel S, Newkirk J, Sopwith M, Taylor R. 1996 Effects of an engineered human anti-TNF- $\alpha$  antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycaemic control in patients with NIDDM. *Diabetes*. 45:881-885.
80. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 286(18):2233, 2001
81. Cook DG, Mendall MA, et al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2000; 149:139-150.
82. Erem C, Hacıhasanoglu A, Celik S, Ovali E, Ersoz HO, Ukinc K, Deger O, Telatar M. Coagulation and fibrinolysis parameters in type 2 diabetic patients with and without diabetic vascular complications. *Med Princ Pract*. 2005;14(1):22-30. 2005
83. Caro JF, Sinha MK, Kolaczybski JM, Zhang PL, Considine RV. 1996 Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes* 45:1455-1462.
84. Muller G, Ertlj M, Preibisch G. 1997 Leptin impairs metabolic actions of insulin in isolated rat adipocytes. *J Biol Chem* 272: 10585-10593.
85. Cohen B, Novick D & Rubinstein M (1996) Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 274: 1185-1188.
86. Shetty GK, Economides PA, Horton ES, Mantzoros CS, Veves A. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory

- markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabetes Care.*;28(3):754-5.2005
- 87.Okada H, Woodcock-Mitchell J, et al. Induction of plasminogen activator inhibitor type I and type I collagen expression in rat cardiac microvascular endothelial cells by interleukin-1 and its dependence on oxygen-centered free radicals. *Circulation* 1998; 97:2175-82.
- 88.Plaisted CS, Istfan Nw: Metabolic abnormalities of obesity “Obesity Pathophysiology, psychology and treatment. Ed Blackburn GL, Kanders BS, Chapman and Hall, New York, 1994”,80-97.
- 89.Sparrow d., Borkan GA, Gerzof SG, Wisniewski C, Silbert CK: Relationship of fat distribution to glucose. Results of computed tomography in male participants of the normative aging study. *Diabetes* 35: 411-415,1986.
- 90.McKeigue PM, Pierpoint T, Ferrie Je, Marmot MG: Relationship of glucose intolerance and hyperinsulinaemia to body fat pattern in South Asians and Europeans. *Diabetologia* 35: 785-791, 1992.
- 91.Flack JM, Sowers JR: Epidemiologic and clinical aspects of insulin resistance and hyperinsulinemia. *Am J Med* 91(1A):11-17,1991.
- 92.Abbas AK, Lichtman AH, Poper JS. Cytokines. Cellular and Molecular Immunology Philadelphia: WB Saunders Company. 1994: 240-261.
- 93.Orban Z, Remaley AT, Sampson M, Trajanoski Z, Chrousos GP. 1999 The differential effect of food intake and adrenergic stimulation on adipose derived hormones and cytokines in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 84:2126-2133.
- 94.Stouthard JC, Romjin JA, Van Der Poll T, et al. 1995 Endocrinologic and metabolic effects of interleukin-6 in humans. *Am J Physiol.* 268:E813-E819.
- 95.Kanemaki T, Kitade H, Kaibori M et al. 1998 Interleukin-1 beta and interleukin-6, but not tumor necrosis factor alpha, inhibit insulin-stimulated glycogen synthesis in rat hepatocytes. *Hepatology.* 27:1296-1303.
- 96.Yudkin JS, Yajnik CS, Mohamed-Ali V, Bulmer K. High levels of circulating proinflammatory cytokines and leptin in urban, but not rural Indians. A potential

- explanation for increased risk of diabetes and coronary heart disease [letter].  
Diabetes Care 1999; 22:363-364.
97. Gumusdis G, Doganavsargil E 1999: Klinik Romatoloji kitabinda sayfa:148.
98. Haverkete F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Lancet 1997;349:462-6
99. Das UN, Fanrs MD. Is obesity inflammatory condition? Nutrition 2001; 17: 953-966.
100. Earl S, Ford MD. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S-Adults. Diabetes Care 22:1971-1977, 1999.
101. Mendall MA, Patel P, Ballam M, Strachan D, Nortfield TC: C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors:a population based cross sectional study. BMJ 312:1061-65,1996
102. Szalai AJ, Van Ginkel FW. DaAryipfe SA- ct al. Testosterone and IL-6 requirements for human C-reactive protein gene expresac transgenic mice. J Immunol 1998; 160:5294.
103. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. JAMA 1999;282:2131-2135
104. Onat T., Emerk K., Sözmen EY. İnsan Biyokimyası,sayfa;182.
105. Coban E, Sari R, Ozdogan M, Akcıt F. Levels of plasma fibrinogen and d-dimer in patients with impaired fasting glucose.Exp Clin Endocrinol Diabetes. 113(1):35-7 2005
106. American Diabetes Association. Consensus development conference on insülin resistance. Diabetes Care.21(2):310-314,1998.
107. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R: Glucose clamp technique: a metod for quantifying insulin secretion and resistance. Am. J. Physiol. 237:214-223,1979.
108. Mathehews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from

- fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 28:412-419,1985.
109. Mitrakou A, Kelley D, Mokan M, Veneman T, Pagburn T, Reilly J, Gerich J. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*.326:22-29,1992.
  110. Jazet IM, Pijl H, Meinders AE. Adipose tissue as an endocrine organ: impact on insulin resistance.*Neth J Med*;*61(6):194-212*. 2003
  111. Lobner K, Fuchtenbusch M. Inflammation and diabetes. *MMW Fortschr Med*.2;*146(35-36):32-3, 35-6*. MMW.2004.
  112. Recasens M, Ricart W, Fernandez-Real JM. Obesity and inflammation. *Rev Med Univ Navarra*.;*48(2):49-54*.2004.
  113. Wasmuth HE, Kunz D, Graf J, Stanzel S, purucker EA, Koch A, Gartung C, Heintz B, Gressner AM, Matern S, Lammert F. Hyperglycemia at admission to the intensive care unit is associated with elevated serum concentrations of interleukin-6 and reduced ex vivo secretion of tumor necrosis factor-alpha. *Crit Care Med*. ;*32(5):1109-14*.2004
  114. Bastard JP, Grimaldi A, Jardel C, Porquet D, Bruckert E, Hainque B. 1997 A simple index of insulin resistance. *Diabetes Metab*. 23: 87-88.
  115. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148: 209-214.
  116. Lemieux I, Pascot A, et al. Elevated C-reactive protein, another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vase Biol*. 2001; 21: 961-7.
  117. Ridker P. High-sensitivity C-reactive protein. Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103: 1813-1818.

118. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, et al. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation* 2002; 106:2908-2912.
119. Leinonen E, Hurt-Camejo E, Wiklund O, et al. Insulin resistance and adiposity correlate with acute-phase reaction and soluble cell adhesion molecules in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2003;166:387-394.
120. Haffner SM, Miettinen H, Stem MP: The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 20: 1087-1091, 1997.
121. Wong ND, Pio J, Valencia R, Thakal G. Distribution of C-reactive protein and its relation to risk factors and coronary heart disease risk estimation in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Prev Cardiol*. 2001 ;4(3):109-114.
122. Arner P . Insulin resistance in type 2 diabetes -- role of the adipokines. *Curr Mol Med*. 5(3):333-9.2005