T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OBEZ ERİŞKİN HASTALARDA SERUM SFRP5 (Secreted frizzled-related protein 5) DÜZEYİNİN VE METABOLİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aygul DASHDAMIR

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İlhan YETKİN

ANKARA
KASIM 2021

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OBEZ ERİŞKİN HASTALARDA SERUM SFRP5 (Secreted frizzled-related protein 5) DÜZEYİNİN VE METABOLİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aygul DASHDAMIR

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İlhan YETKİN

ANKARA
KASIM 2021

KABUL ve ONAM

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Aygul DASHDAMIR
Baba Adı	Dursun
Doğum Yeri/Tarihi	AZERBAYCAN /3.02.1989
Diploma Tarihi / Diploma No	22/06/2012 - 019680
Mezun Olduğu Fakülte	AZERBAYCAN TIP ÜNİVERSİTESİ
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları anabilim Dalı
İhtisas Süresi	**Yıl: 4 Ay:48**
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Obez Erişkin Hastalarda Serum SFRP5 (Secreted frizzled-related protein-5) Düzeyinin ve Metabolik Parametrelerle İlişkisinin Değerlendirilmesi

JÜRİ KARARI: İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmakta olan Aygul DASHDAMIR'ın "Obez Erişkin Hastalarda Serum SFRP5 (Secreted frizzled-related protein-5) Düzeyinin ve Metabolik Parametrelerle İlişkisinin Değerlendirilmesi" isimli tezi, komisyonumuzca yapılan tez sınavında başarılı bulunmuş ve uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir. Uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince her aşamada ve her koşulda maddi manevi desteğini hep hissettiren, tezimin fikir aşamasından son noktasına kadar büyük emeği olan Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve aynı zamanda tez danışmanım olan Sayın Prof. Dr. İlhan YETKİN'e,

Bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, eğitimimde emeği geçen Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki değerli hocalarıma,

Beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, iç hastalıkları hemşireleri ve personellerine,

Her zaman, her koşulda yanımda olan, sevgilerini, desteklerini koşulsuz hissettiğim, bugünlere gelmemde en büyük payı olan, haklarını asla ödeyemeyeceğim kıymetlilerim babam Dursun DASHDAMIROV, annem Bahar VALİYEVA ve ablama tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Aygul DASHDAMIR

Ankara -2021

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAM i

TEŞEKKÜR ii

İÇİNDEKİLER iii

KISALTMALAR DİZİNİ v

TABLO DİZİNİ viii

ŞEKİL DİZİNİ ix

GRAFİK DİZİNİ x

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 4

2.1. Obezite 4

2.1.1. Tanım ve Sınıflandırma 4

2.1.2. Obezite Epidemiyolojisi 5

2.1.3. Etyoloji 7

2.1.4. Patogenez 11

2.1.5. Obezitenin Değerlendirilmesi 15

2.1.6. Obezitenin Komplikasyonları 18

2.2 Obezitede Moleküler Belirteçler 21

2.2.1. Secreted frizzled-related protein 5 (SFRP5) 27

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 32

3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Yöntemi 32

3.2. Antropometrik Ölçümler 33

3.3. Vücut Kompozisyon Ölçümleri 34

3.4. Biyokimyasal Ölçümler 35

3.5. İstatistiksel Değerlendirme 36
4. BULGULAR 38
4.1. Tanımlayıcı Bulgular 38
4.1.1. Demografik, Antropometrik, BİA ve Tansiyon Ölçüm Verileri 38
4.1.2. Grupların Biyokimyasal Parametreleri 40
4. 2. Korelasyon Analizleri 43
5. TARTIŞMA 53
6. SONUÇ 65
7. KAYNAKLAR 67
8. ÖZET 76
9. ABSTRACT 78
10. EKLER 80
..... 81
11. ÖZGEÇMİŞ 82

KISALTMALAR DİZİNİ

AACE : Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği
AgRP : Aguti İlişkili Peptit
AHA : Amerikan Kalp Derneği
AKG : Açlık Kan Glukozu
ALT : Alanin Transaminaz
AST : Aspartat Transaminaz
BDNF : Beyin Kökenli Nörotrofik Faktör
BÇ : Bel Çevresi
BİA : Biyoelektriksel İmpedans Analizi
BKO : Bel/Kalça oranı
BT : Bilgisayarlı Tomografi
BUN : Kan Üre Nitrojeni
CART : Kokain ve amfetamin ile düzenlenen transkript
CCK : Kolesistokinin
CLS : Taç Benzeri Yapılar
DEXA : Dual Enerji X-ışını Absorpsiyometri
DKB : Diyastolik Kan Basıncı
DNA : Deoksiribonükleik asit
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
FTO : Fat Mass And Obesity
GGT : Gama Glutamil Transferaz
GIS : Gastrointestinal sistem
GIP : Glukoz Bağımlı İnsulinotropik Peptid
GLP-1 : Glukagon Benzeri Peptid-1
GWAS : Genom Çaplı İlişkilendirme Çalışmaları
HbA1C : Glikozillenmiş Hemoglobin A1C
HDL-KOL : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
HFHS : Yüksek yağlı, yüksek sukrozlu beslenme

HOMA-IR : İnsülin Direncinin Homeostatik Modeli Değerlendirmesi

HT : Hipertansiyon

IDF : Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun

INSIG2 : İnsülinle İndüklenen Gen 2

IL-6 : İnterlökin-6

IRS-1 : İnsülin Reseptör Substrat-1

JNK 1 : Jun- N-terminal kinaz 1

KBH : Kronik Böbrek Hastalığı

KVH : Kardiyovasküler Hastalık

LEP : Leptin

LEPR : Leptin Reseptörü

LDL-KOL : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol

MC4R : Melanokortin 4 Reseptörü

MCP-1 : Monosit Kemotaktik Protein-1

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

mRNA : Mesenger RNA

MetS : Metabolik Sendrom

NAYKH : Non-Alkolik YağlıKaraciğer Hastalığı

NCEP-ATP III : National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel

NHLBI : Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü

ncRNA : Kodlanmayan Ribonükleik Asit

NHANES : Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması

NPY : Nöropeptit Y

OECD : Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü

Ob/Ob fare : Leptin Hormonu Üretmeyen Fare

OXM : Oksintomodulin

PCSK1 : Proenzim Konvertaz 1/3

PcGs : Polycomb group proteinleri

PKOS : Polikistik Over Sendromu

POMC : Pro-Opiomelanokortin

PYY : Peptit YY

RBP4 : Retinol-Binding Protein 4

SFRP5 : Secreted frizzled-related protein 5

SIM 1 : Tek Amaçlı Homolog 1 (Single-minded 1)

SKB : Sistolik Kan Basıncı

T2D : Tip 2 Diyabet Hastalığı

TEKHARF : Türk YetişkinlerindeKalp Hastalığı ve Risk Faktörleri

TG : Trigliserid

TKOL : Serum Total Kolesterol

TNF-α : Tümör Nekrozis Faktör-α

TOAD : Türkiye Obezite Profili Çalışması

TOHTA : Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması

TRKB : Tirozin Kinaz Reseptör B

TSH : Tiroid Stimülan Hormon

TURDEP : Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması

TVS : Total Vücut Suyu

VKI : Vücut Kitle İndeksi

VYY : Vücut Yağ Yüzdesi

VYK : Vücut Yağ Kitlesi

YVK : YağsızVücut Kitlesi

WNT5A : Wingless-Type Family Member 5 A

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Vücut Kitle İndeksine (kg/m^2) göre obezite sınıflandırması 5
Tablo 2. Genetik Obezite Formları 10
Tablo 3. Obezite etyolojisinde yer alan etkenler 11
Tablo 4. Metabolik Sendrom NCEP-ATP III Tanı Kriterileri 20
Tablo 5. Grupların demografik özellikleri 38
Tablo 6. Grupların antropometrik, vücut kompozisyon ve tansiyon verileri 40
Tablo 7. Gruplara göre biyokimyasal değişkenlerin karşılaştırılması 42
Tablo 8. Kadın ve erkeklerde serum SFRP5 (ng/mL) düzeyi karşılaştırması 42
Tablo 9. SFRP5 in tüm parametrelerle korelasyonu. 44
Tablo 10. Gruplara göre SFRP5 ile parametreler arasında korelasyon incelenmesi 45
Tablo 11. Youden indeksine göre SFRP5 eşik (cut-off) değeri 46
Tablo 12. SFRP5 cut-off değerine göre obez alt gruplarda yaş dağılımı 46
Tablo 13. SFRP5 cut-off değerine göre sınıflandırılan obez alt gruplarda MetS komponentlerinin dağılımı 47
Tablo 14. SFRP5 cut-off değerine göre alt gruplarda MetS komponentlerinin karşılaştırılması 49
Tablo 15. Obez alt gruplarda SFRP 5 ile tüm parametrelerin korelasyonu 49
Tablo 16. SFRP5 düşüklüğüne (≤8,82 ng/mL) etki eden değişkenler 51
Tablo 17. Obez grupta metabolik sendrom varlığı. 51
Tablo 18. Metabolik sendromu olan ve olmayan obez grup ve kontrol grubun SFRP5 düzeyi açısından karşılaştırılması. 52
Tablo 19. MetS alt gruplarında SFRP5'in değişkenlerle korelasyonu 52

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. SFRP5 protein yapısının şematik olarak gösterimi 29
Şekil 2. SFRP5 ekspresyonunda azalma sonucu adipoz dokusunda inflamasyon gelişimi 30

GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1. Obezite için SFRP5'in ROC analizi 45

1. GİRİŞ

İnsanlık tarihi boyunca açlık, kıtlık ve yoksulluklarla mücadele eden toplumlarda fazla kilo ve obezite refah ve zenginlik göstergesi olarak algılanmıştır. Geçmiş zamanlarda daha nadir görülen obezitenin tıbbi bir fenomen olarak kabul görmesi uzun zaman almıştır (1). Günümüzde küresel olarak sahra altı Afrika ve Asya'nın bazı kısımlarını hariç tutarsak, yetersiz beslenen ve zayıf bireylerden daha fazla sayıda aşırı kilolu ve obez birey vardır (2). Dünya çapında çocuk, adolesan ve erişkinlerde gittikçe artan prevalansı ve birçok kronik hastalıklara neden olabilmesinden ötürü obezite, Dünya Sağlık Örgütünün (DSÖ) 1998 deklarasyonunda "21. yüzyılda halk sağlığına yönelik en büyük tehdit" olarak kabul edilmiştir. Obezite, kendisi bir hastalık olmasının yanı sıra, kardiyovasküler hastalıklar (KVH), hipertansiyon (HT), tip 2 diyabet (T2D), bazı kanserler, serebrovasküler hastalıklar, uyku apnesi, respiratuar ve gastrointestinal sistem hastalıkları, üreme bozuklukları, osteoartrit ve depresyon gibi hastalıklar için de güçlü bir risk faktörüdür. Obezite, aşırı kiloluluk ile beraber günümüzde dünya nüfusunun üçte birini etkilemektedir (3).

Obezitenin neden olduğu olumsuz sonuçlardan biri de ekonomik maliyetlerdir. Dünya genelinde yapılan araştırmada, obezitenin yıllık maliyetinin yaklaşık 2 trilyon dolar olduğu ve bunun yıllık ekonomik faaliyetin %2,8'ini kapsadığı sonucuna varılmıştır. Obez bireylerin neden olduğu ek sağlık harcamaları obez olmayan bireylerin sağlık harcamalarından %30 daha fazladır (4). Bu nedenle çağımızın en önemli sağlık sorunlarından biri olan obezite ve

etkenlerinin araştırılması ve ideal tedavi seçeneklerinin tespit edilmesi önem kazanmıştır.

Obezite, DSÖ tarafından "sağlığı bozabilecek ölçüde vücutta aşırı veya anormal yağ birikmesi" olarak tanımlanmaktadır (2). Yağ doku, genellikle adipoz doku olarak adlandırılır ve esasen içerisinde preadipositler, lipidle dolu adipositler, fibroblastlar ve immun hücreler bulunur (5). Yağ dokusu trigliseritlerin depo edildiği bir doku olmakla birlikte, adipositlerden ve adipositler arasında bulunan çeşitli immun hücrelerden salgılanan adipokinler sayesinde endokrin doku olarak da rol oynamaktadır (6). Adipokinlerin ekspresyonu ve salınımının düzenlenmesini gözden geçirmek obezite ve komplikasyonlarının etyopatogenezini anlamak açısından çok önemli olabilir (7).

Obez bireylerde yağ dokusundaki artışın yanı sıra kronik bir inflamasyonun olduğu iyi bilinmektedir. Obezite sonucu gelişen düşük düzey kronik inflamasyon adipoz dokudan adipokinlerin ekspresyon ve salınımında değişikliklere, bu da sonuç olarak metabolik homeostaza etki ederek obezite ilişkili komplikasyonların gelişmesine katkı sağlıyor olabilir (8).

Ouchi. N. ve çalışma arkadaşları 2010 yılında obezite ve metabolik komplikasyonları ile ilişkili yeni adipokin arayışı için Wild Tip (Vahşi Tip), Ob/Ob (Leptin eksik) ve HF-HS (yüksek yağlı-yüksek karbonhidratlı) beslenen obez fare modellerinin adipoz doku gen ekspresyonunu değerlendirmiş. Çok sayıda aday adipokin arasında Secreted frizzled-related protein 5 (SFRP5) hem ekspresyon hem de protein düzeyinde diğer dokulara göre adipoz dokuda daha fazla saptanmıştır. Aynı çalışmada obez bireylerin visseral yağ doku biyopsi

örnekleri de incelenmiş ve inflamasyon belirteci olan taç benzeri yapılar (Crown-like structures) saptanan obezlerde SFRP5 ekspresyon düzeyi taç benzeri yapı olmayanlara kıyasla daha düşük saptanmıştır (9). Primer olarak adipoz dokudan salınan ve antiinflamatuar etki gösteren SFRP5, proinflamatuar WNT- 5a/JNK-1 sinyal yolağını inhibe ederek etki göstermektedir (10). Adipoz dokuda bulunan SFRP5'in WNT- 5a/JNK1 yolağı üzerinde anahtar regülatör olduğu söylenebilir. Bu konuda günümüze kadar az sayıda insan çalışmaları olduğu ve yapılan çalışmaların sonuçlarının bir birleri ile çelişkili olduğu anlaşılmaktadır.

Biz çalışmamızda, çelişki içerisindeki konuyu aydınlatmaya katkı sağlamak amacıyla, Türk erişkin obez hastalarda SFRP5'in metabolik parametreler üzerine olası etkilerini detaylı şekilde araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

2.1.1. Tanım ve Sınıflandırma

Obezite, latince kökenli obesitas kelimesinden türemiş olup "kilolu, şişman" anlamına gelmektedir. Obezite, vücudun aşırı ve anormal yağlanması olarak ifade edilir. Amerika Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE) kadınlarda >%35, erkeklerde >%25'in üzerinde vücut yağ yüzdesi (VYY) varlığını obezite olarak tanımlamıştır (11). Dünya Obezite Federasyonu ise obezitenin "kronik, tekrarlayan ve ilerleyici bir hastalık süreci" olduğunu savunmaktadır (12).

1997 yılında DSÖ obeziteyi tanımlamaya yönelik basit ve dünya genelinde yapılabilecek bir indeks formüle etmiştir. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) olarak adlandırılan bu indeks vücut ağırlığının (kg) boyun metrekaresine (m^2) bölünmesiyle hesaplanmaktadır.

$$VKİ = Ağırlık\ [kg] / Boy\ [m^2]$$

VKİ $\geq$30 kg/m^2 obezite olarak kabul gören tanımda ayrıca aşırı kiloluluk ve obezite sınıflandırılması da yer almaktadır (13) (Tablo 1).

Tablo 1. Vücut Kitle İndeksine (kg/m^2) göre obezite sınıflandırması

SINIFLANDIRMA	VKİ (KG/M^2)	OBEZİTENİN SINIFLANDIRILMASI
Zayıf (düşük) kilolu	<18,5	-
Normal kilolu	18,5-24,9	-
Fazla kilolu	25,0-29,9	-
Obez	30.0-34,9	Sınıf I (Hafif) Obezite
	34,9-39,9	Sınıf II (Orta Derece) Obezite
	≥40	Sınıf III (Morbid) Obezite

2.1.2. Obezite Epidemiyolojisi

Aşırı kiloluluk ve obezite tüm dünyada ve ülkemizde giderek artan küresel bir sorundur. Epidemiyolojik çalışmalar, artmış VKİ'ni KVH, T2D, kronik böbrek hastalığı (KBH), respiratuar sistem hastalıkları ve bazı kanserlerde dahil prevalansı giderek artan bir çok kronik hastalık için risk faktörü olarak tanımlamıştır (14).

Artmış VKİ nedeniyle dünyada her yıl 2,8 milyon insan hayatını kaybetmektedir. Beslenme ve fiziksel inaktivite ile ilişkili hastalıklar küresel olarak tüm hastalıklarla ilgili engelliliklerin %10'na neden olmaktadırlar (DALY-Engelliliğe ayarlanmış yaşam yılları) (15).

Obezite prevalansını araştıran çalışmalar coğrafik konum, etnik köken ve sosyoekonomik durum ayrımı gözetmeksizin, her yaştan hem yetişkin hem de çocuklarda artış görüldüğünü bildirmektedir (16).

DSÖ, 2016 yılı verilerine göre 18 yaş ve üzeri yaklaşık 2 milyar bireyin fazla kilolu, bunlardan 650 milyonunun ise obez olduğu tahmin edilmektedir. Bu değerler obezitenin 1975 yılından 2016 yılına kadar neredeyse üç kat arttığını

göstermektedir. Aynı raporda (2016 yılı) 16 milyon obez hasta sayısı ve %29,5 prevalans oranı ile Türkiye, Avrupa ülkeleri arasında, obezitenin en sık görüldüğü ülke olarak tanımlanmıştır (2). Mevcut eğilim devam ederse 2030 yılına gelindiğinde dünya nüfusunun yaklaşık %57,8'nin (3,3 milyar insanın) fazla kilolu ve/veya obez olacağı tahmin edilmektedir (17).

Küresel Hastalık Yükü Obezite İşbirliği Grubu'nun (Global Burden of Disease Obesity Collaborators) sonuçlarına göre 1980-2015 yılları arasında aşırı kiloluluk %26.5'den %39.0'a, obezite prevalansı ise %7'den %12.5'e yükselerek son 35 yılda sırasıyla %50 ve %80'lik artış göstermiştir. Bu artış en çok Amerika ve Avrupa kıtalarındadır. Yine aynı çalışmada Türkiye ve ABD 2015 yılında Avrupa ve Amerika bölgelerinde sırasıyla en yüksek aşırı kiloluluk ve obezite prevalansına sahipken, Fransa ve Kolombiya sırasıyla en düşük obezite prevalansına sahip ülkeler olarak belirlenmiştir (16). Türkiye'de erişkin toplumda obezite prevalansını inceleyen dört büyük çalışma; Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Çalışması (TEKHARF), Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması (TOHTA), Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi (TURDEP) Çalışması ve TOAD-Türkiye Obezite Profili Çalışması yürütülmüştür. Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi Araştırması-I (TURDEP-I) çalışması ve bu çalışmadan 12 yıl sonra yapılan TURDEP II çalışması sonuçlarına göre 12 yıllık süreçte erişkin Türk toplumunda obezite sıklığında %40 civarında artış görülmüştür. Bu çalışma sonuçlarına göre 12 yılda obezite görülme sıklığında erkeklerde %107, kadınlarda ise %34 civarında artış olduğu anlaşılmaktadır (18). Türkiye'de ilk nüfus tabanlı çalışma olan TEKHARF çalışmasının 10 yıllık verilerine göre obezite prevalansının kadınlarda

%36, erkeklerde ise %75 oranında arttığı; 2000 yılında obezite prevalansının kadınlarda %43, erkeklerde ise %21.1 oranında olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada bel çevresi >102 cm olan erkeklerin oranı %17, bel çevresi >88 cm kadınların oranı ise %56 olarak bulunmuştur (19).

Obezite eğilimi çocuk ve adolesanlarda da endişe verici düzeyde artış göstermektedir. 2015 yılında dünya genelinde obezite prevalansı %5, aşırı kiloluluk ve obezite bir arada ele alındığında ise %23 oranında saptanmıştır (20). Obeziteye bağlı artan tüm komorbiditeler ve sağlık hizmeti masraflarını azaltmak için DSÖ 2013 yılında onayladığı "Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Önlenmesi ve Kontrolüne ilişkin 2013-2020 Küresel Eylem Planında" obezite artış eğiliminin durdurulması ve 2010 yılı nüfus düzeyinde tutulmasını esas hedeflerinden biri olarak belirlemiştir (21).

2.1.3. Etyoloji

Obezite etyolojisinde, beslenme ile alınan enerji artışı, yetersiz enerji harcanması, çevresel ve genetik faktörler, psikolojik stres, düşük sosyoekonomik düzey gibi farklı etkenler yer almaktadır (22). Enerji dengesinde bozulma sonucu gelişen obeziteyi daha iyi anlamak için enerji tüketimi, harcanması ve metabolizmayı etkileyen çok sayıda faktörün kapsamlı şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir.

Çevresel ve davranışsal faktörler tek başına veya birlikte etki ederek obezite gelişimini hızlandıran obezojenik çevreyi oluştururlar. Yüksek şeker içerikli ve büyük porsiyonlarla gıda tüketimi, fiziksel inaktivite ile enerji harcanmasında azalmaya neden olan teknolojilerin kullanılması beslenme ve

fiziksel çevre ile ilişkili bilinen en önemli obezojenik etmenleridir (23), (24). Sedanter davranış, özellikle uzun süre televizyon izlenmesinin egzersiz düzeyinden bağımsız olarak obezite ve T2D gelişiminde önemli riski faktörü olduğu saptanmıştır (25). Obezojenik çevrede yaşayan bireylerin aslında sedanter davranışlar sergilediği de söylenebilir.

Çevrenin olumsuz değişimine maruz kalmasına rağmen tüm bireylerde obezitenin görülmemesi, bireysel düzeyde altta yatabilecek genetik mekanizmaların varlığını ortaya koymaktadır. Enerji homeostazının düzenlenmesinde rol alan leptin (LEP), leptin reseptörü (LEPR), pro-opiomelanokortin (POMC), nöropeptid Y (NPY), melanokortin 4 reseptörü (MCR4) ve yağ kütlesi ve obezite ilişkili (FTO) gen mutasyonlarının incelenmesi sonucu obezite etyolojisinde %40-70 oranında genetik faktörlerin sorumlu olabileceğini göstermektedir (26).

Obezitede genetik faktörlerin rolü komplekstir. İnsanlarda tek gen mutasyonu sonucu monogenik, organ/sistem malformasyonu ve/veya nörolojik gelişim anormalliklerinin eşlik ettiği sendromik ve multifaktöriyel kalıtım modeli gösteren poligenik obezite görülebilmektedir (27). Tek gen mutasyonu sonucu gelişen monogenik obezite genellikle nadir gözlenen ve erken çocukluk çağında başlayan obezite çeşididir (28). Hipotalamusda ekspresse olan ve enerji dengesinin sağlanmasında yer alan leptin-melanokortin yolağında bulunan LEP, LEPR, POMC, proprotein konvertaz 1/3 (PCSK1) ve MCR4 mutasyonları en iyi bilinen monojenik obezite ilişkili genlerdir. Diğer üç Sim BHLH Transcription Factor1 (SIM 1), Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) ve Tropomyosin-

Related Kinase B (TRKB) gen mutasyonlarının, obezite gelişim mekanizmasındaki rolleri tam olarak bilinmemektedir (29).

Heterozigot MCR4 gen mutasyonu erken çocukluk döneminde başlayan ve yaklaşık %2-5'lik oranla en sık görülen monogenik obezite çeşididir (30, 31).

Poligenik obezite çeşitli genlerin varyantları ile çevrenin etkileşimi sonucu meydana gelen obezite formudur ve daha sık görülmektedir. Poligenik obezitede rol alan genler tek tek incelendiğinde bireylerin ağırlıklarında çok az etkili oldukları gösterilmiştir. Ancak bu genlerin kümülatif katkısı kilo almada daha önemlidir ve farklı çevresel faktörler bu genlerin fenotipik ifadesini ortaya çıkarmaktadır (32).

Obezite ile ilgili genetik sendromlar klinik olarak, obezitenin yanında mental retardasyon, dismorfik özellikler ve konjenital organ spesifik gelişim anomalilerinin eşlik ettiği bir durumdur (33). Genetik faktörlerin neden olduğu farklı obezite formlarından öne çıkanları Tablo 2'de özetlenmiştir

Genlerin obezite gelişimine katkısı mevcut obezite oranındaki artışı açıklamadığı için epigenetik varyasyon gibi diğer varyasyon çalışmaları son yıllarda büyük ilgi görmektedir. Epigenetik, DNA diziliminde herhangi bir değişiklik olmaksızın fenotipik varyasyonlara neden olan kalıtsal ve geri dönüşümlü gen ekspresyonu değişikliğini inceleyen bilimdir. Yaşam tarzı biçiminin doğrudan veya dolaylı yoldan genomu etkileyebilmesinin altında yatan nedenin epigenetik mekanizmalar olduğu düşünülmektedir ve bu durum obezite etyolojisinde önemli yere sahiptir.

Epigenetik mekanizmalar Deoksiribonükleik asit (DNA) metilasyonu, translasyon sonrası histon modifikasyonu, kromatin katlanması ve son zamanlarda tanımlanan kodlanmayan ribonükleik asit (ncRNA) ve Polycomb grup proteinlerinin (PcGs) düzenleyici etkilerini içerir. Yaş, çevresel faktörler, beslenme ve hastalıklar gibi birçok faktörler epigenetik mekanizmaları etkileyebilmektedir. Bu faktörler arasında özellikle beslenme davranışının sadece ilgili organizmada değil aynı zamanda kalıtım yoluyla aktarılarak gelecek nesillerde de epigenetik değişikliklere neden olabilecek anahtar faktörü olduğu düşünülmektedir (34). Obezite etyolojisinde yer alan diğer nedenler tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 2. Genetik Obezite Formları

MONOGENİK OBEZİTE	POLİGENİK OBEZİTE	SENDROMİK OBEZİTE
LEP mutasyonu	MCR4 mutasyonu	Prader-Willi Sendromu
LEPR mutasyonu	FTO mutasyonu	Bardet-Biedl Sendromu
POMC mutasyonu	INSIG2 mutasyonu	Alström Sendromu
PCSK1 mutasyonu		Smith-Magenis Sendromu
MCR4 mutasyonu		Cohen Sendromu
SIM1 mutasyonu		Albright Herediter Osteodistrofisi
BDNF ve NTRK2 mutasyonu		Frajil X Sendromu

leptin (LEP), leptin reseptör (LEPR), proopiomelanokortin (POMC), proprotein konvertaz tip 1 (PCSK1), melanokortin 4 reseptörü (MC4R), single-minded homolog 1 (SIM1), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nörotrofik tirozin kinaz reseptör tip 2 (NTRK2), yağ kitlesi ve obezite ilişkili gen(FTO) ve insulin-induced gene 2 (INSIG2)

Tablo 3. Obezite etyolojisinde yer alan etkenler

PRİMER (BİYOLOJİK) ETKENLER	SEKONDER ETKENLER
Genetik mutasyonlar: LEP, LEPR, POMC, MC4R, PC1, SIM1, BDNF, TRKB ve FTO gen mutasyonları	**Beslenme alışkanlıkları:** Şekerli gıda, yağlı gıda ve büyük porsiyonla beslenme
	Fiziki inaktivite
	Psikolojik: Depresyon, Bulemia nevrosa
Sendromlar: Prader- Willi sendromu, Bardet- Biedlsendromu, Alström sendromu, Smith- Magenis sendromu ve Cohen sendromu	**Nörohormonal nedenler:** Cushing sendromu, Hipotiroidi, T2D, İnsülinoma, PKOS, Hipogonadizmi, GH eksikliği/direnci, Kraniyofaringiyoma, Hipofiz yetmezliğ, Ventromediyal hipotalamus hasarı, Beyin hasarı ve tümörü
Epigenetik değişiklikler: DNA metilasyonu, histon modifikasyonu, kromatin katlanması	**İyatrojenik:** Antidepresanlar, Antipsikotikler, Antiepileptikler, OKS, Bazı OAD'ler (sulfanilüre, tiozalidonlar, glinidler), İnsülin, Glukokortikoidler, Hipotalamus cerrahisi

2.1.4. Patogenez

Son yıllarda yapılan çalışmalar obezitenin aşırı kalori alımına bağlı vücutta pasif yağ birikiminden ziyade, karmaşık süreçler içeren enerji homeostazı dengesizliği sonucu geliştiğini göstermektedir**.** Çevresel, davranışsal, moleküler, genetik ve gelişimsel faktörler obezite patogenezinde temel neden olan enerji imbalansının oluşumuna katkı sağlamaktadır (35).

Ayar noktası (set-point) teorisi uyarınca, obezite gelişimi genetik önceden belirlenmiş ağırlık aralığını korumak için metabolizmanın düzenlenmesine dayanmaktadır bu durum obezitenin tedavisinde yaşanan zorlukların altında yatan en önemli faktördür (36).

VKİ'nin genetik kalıtım oranının %40-70 olduğu tahmin edilmektedir (37). Yapılan genom çalışmaları VKİ ile ilişkili olan genlerin büyük kısmının hipotalamusta eksprese olduğunu göstermiştir (38).

Enerji dengesinin kontrolü merkezi ve periferal sinyal sistemlerinin karşılıklı iletişimi ile düzenlenmektedir. Bu proseste yer alan anahtar organlar beyin, gastrointestinal sistem (GİS) ve adipoz dokudur.

Beslenme davranışı ve enerji homeostazı beyinde hipotalamus bölgesi tarafından yönetilmektedir. Ventromedial hipotalamik alan (VMH) tokluk, lateral hipotalamik alan (LHA) ise açlık sinyallerini almaktadır. VMH hasarının obeziteye ve LHA hasarının ise anoreksiye sebebiyet verdiği bilinmektedir. Hipotalamus bölgesinde arkuat nükleusta bulunan aguti ilişkili peptit (AgRP) ve nöropeptit Y (NPY) zengin oreksijenik nöronlar besin alımını uyarmakta; pro-opiomelanokortin (POMC) ve Kokain ve amfetamin ile düzenlenen transkript (CART) zengin anoreksijenik nöronlar ise iştahı baskılayarak besin alımını azaltmaktadır. Bu nöronlar ve peptitler açlık ve tokluk duygularını ve sonuç olarak kilo alımı ve kilo kaybını kontrol ederler (39).

Fizyolojik bir durum olan besin tüketimi yalnızca homeostatik dengeyi korumaya katkı sağlamaktadır. Hedonik, yanı zevk için beslenme, vücudun enerji ihtiyacı olmadığı halde ödül ve duygusal faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan kontrolsüz yeme davranışıdır. Hedonik açlığa bağlı olarak lezzetli besinlerin sık sık ve fazla miktarlarda tüketilmesi, obezite, T2D ve diğer birçok kronik inflamatuar hastalığı beraberinde getirmektedir. Bu dürtü nükleus akkumbens (NAk) bölgesi ile düzenlenmektedir (40).

Dolayısıyla hedonik ve homeostatik beslenme arasındaki olası ilişkisinin ortaya çıkarılması, obeziteye sebebiyet verebilecek beyin ağlarının tanımlanmasında oldukça etkili olacaktır.

GİS kaynaklı peptitler sindirim sisteminin regülasyonu ile beraber beslenme davranışını da etkilemektedir. Oreksijenik etkili ghrelin ve anoreksijenik etkili kolesistokinin (CCK), glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), peptid YY (PYY), enterostatin, oksintomodulin (OXM), bombesin, amilin ve glukoz bağımlı insulinotropik peptid (GIP) beyne açlık ve tokluk sinyallerini taşıyan en önemli GİS kökenli hormonlardır (41).

Açlık ve tokluk metabolizması üzerine etkili GLP-1 ve PYY salınımında azalma, GLP-1 ve OXM hidrolizine sebep olan adiposit menşeli dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri (DPP 4) düzeyinde artış ve beyinde yerleşen CCK reseptörlerinde desensitizasyon gelişimi obez bireylerde görülen ve mekanizması tam olarak bilinmeyen modifikasyonlardır. Beyinin bazı alanlarında reseptörü bulunan insülin ve leptin arkuat nükleusta AgRp ve NPY eksprese eden "anabolik" nöronları inhibe ederek iştahı baskılar (42). Leptin aynı zamanda POMC ve CART ekspresyonunu da uyararak tokluk hissini oluşturur. İnsülin ve leptin sinyal iletimi düzeyinde gelişebilecek baskılanmanın hipotalamusta AgRp/NPY nöron aktivasyonuna ve sonuç olarak obezite ve T2D gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir (43).

Son yıllarda yürütülen çalışmalar insan bağırsak mikrobiyotası ile obezite arasındaki ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunda değişim obez bireylerde özellikle *Bacteroidetes/Firmicutes*

oranında azalmaya ve sindirilemeyen polisakkaritlerin etkili hidrolizine yol açarak besinlerden daha fazla enerji alınmasına sebep olduğu gösterilmiştir (44). Aynı zamanda obezitede artan gram negatif patojen bakterilerin dış membranında bulunan ve lipopolisakkarit olarak adlandırılan endotoksinler sistemik dolaşıma geçerek obezite başlangıcı ve insülin direnci patogenezinde önemli rol oynayan sistemik düşük dereceli inflamasyon oluşumunu indüklemektedir (45).

Obezitede adipoz doku, adipositlerin hipertrofi ve hiperplazisi, immun hücrelerin infiltrasyonu ve hücre dışı matriksin yeniden şekillenmesi gibi adipoz doku ekspansiyonuna imkan veren farklı hücresel ve yapısal yeniden şekillenme sürecine girmektedir (46). Artan lipid depolanması ve adipogenez anjiogenezi bozarak hipoksi ve fibrozis gelişiminine neden olur. Hipoksi sonucu adipoz doku fonksiyonlarındaki bozulma pro-inflamatuar adipokinlerin aşırı salınımı ile yeni makrofaj infiltrasyonuna neden olur. Bu kısır döngü sonucu artan pro-inflamatuar moleküller sistemik dolaşıma geçerek düşük dereceli kronik sistemik inflamasyon ve obezite ilişkili metabolik komplikasyonları ortaya çıkarmaktadır (47).

Adipoz doku anatomik dağılım ve enerji homeostazındaki fonksiyonlarına göre beyaz, kahverengi ve bej adipoz doku olarak üç tipte sınıflandırılabilir. Beyaz yağ dokusu, vücutta çok miktarda bulunan, fazla enerjinin depolandığı ve enerji homeostazında anahtar rol oynayan endokrin bir organ olarak nitelendirilmektedir.

Kahverengi ve bej yağ dokusu ise termoregülasyonu sağlamaktadır. Beyaz ve bej adipoz doku esasen subkutan olarak bulunsa da, kalp, karaciğer, pankreas gibi bazı organlarda ve iskelet kaslarında ektopik olarak birikebilmektedir (48).

2.1.5. Obezitenin Değerlendirilmesi

Adipoz doku miktarını ve dağılımını değerlendirmek için kullanılan çeşitli yöntemler vardır. Bu yöntemler uygulanabilirlikleri, maliyetleri ve doğruluk dereceleri yönünden birbirlerinden farklıdırlar. Antropometrik ölçümler (VKİ, deri kıvrımları ölçümü, bel ve kalça çevresi ölçümü) maliyetlerinin az olması ve kolay uygulanabilirlikleri yönünden en yaygın kullanılan obezite tanı yöntemlerdi. Son 30 yılda obezite belirlenmesinde en çok kullanılan yöntem vücut kitle indeksi (VKİ) ölçümüdür. Onsekiz yaş üstü yetişkinlerde VKİ≥30 kg/m^2 olanlar obez olarak tanımlanmaktadır. Klinik pratikte sık kullanılan bu yöntem vücut yağ miktarının genel bir göstergesi olup yağ dağılımının ölçümünü doğrudan yapamamaktadır (49).

Bel çevresi, Kalça çevresi ve bel kalça oranı (BKO) gibi ölçümler santral obeziteyi belirlemede VKİ'den üstün yöntemlerdir. İntraabdominal yağlanma oranı ile korelasyon gösteren bel çevresi ölçümü abdominal yağlanma tanısında kullanılan en önemli antropometrik ölçüm yöntemidir (50).

Son zamanlarda normal vücut kitle indeksi (VKI≤25kg/m^2) ile beraber yüksek vücut yağ yüzdesine (VYY>%30) sahip olan ve bu nedenle metabolik komorbidite (metabolik sendrom ve diğerleri) riski altındaki bireyleri tanımlamak için "normal kilolu obezite" kavramı önerilmiştir (51).

Klinik pratikte faydalandığımız bir başka ölçüm yöntemi olan BKO vücut yağ dağılımını predikte edebilecek diğer önemli antropometrik yöntemdir. BKO, abdominal obezitenin farklı belirteçleri arasında kardiyovasküler riskin ve genel mortalitenin en iyi göstergesi olarak kabul görmektedir (52).

Antropometrik ölçümler dışında vücut yağ miktarını ve dağılımını doğrudan ölçmek için dual enerji x-ışını absorpsiyometri (DEXA), sualtı tartım ile vücut dansite hesaplama, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), döteryum oksit (D2O) ve biyoelektrik impedans analizi (BİA) gibi ölçüm yöntemleri mevuttur. Fakat bu yöntemlerin günlük pratikte uygulanması zor ve pahalı olduğu için genellikle bilimsel çalışmalarda kullanılması tercih edilmektedir (53).

2.1.5.1. Biyoelektrik İmpedans Analizi (BİA)

Vücut kompozisyonunun değerlendirilmesinde kullanılan BİA antropometrik ölçümlerden daha hassas bir ölçüm yöntemidir. BİA tekniğinin temeli zayıf elektriksel akım verilerek dokuların elektrik akımına impedansını (farklılıklarını) ölçmektir. Dokuların değişken frekanslı elektrik akımına direnci doğrudan sıvı içerikleri ile ilgilidir: yüksek sıvı içeriğine sahip yağsız doku iyi elektriksel iletken, düşük sıvı içeriğine sahip yağ doku ise iyi bir elektriksel yalıtkanıdır. Rezistans, reaktans ve impedans ölçümleri kullanılarak popülasyona özgü matematiksel formüller ile total vücut suyu (TVS), yağ kitlesi (YK) ve yağsız vücut kitlesi (YVK) hesaplanır. Ölçüm yapılan kişi ile formülün geliştirildiği popülasyon arasında benzerlik olması gerekmektedir. BİA, vücut kompartmanlarını nicel ve nitel olarak değerlendiren non-invaziv, doğru, hızlı, taşınabilir, ucuz ve deneyimli personel gerektirmeyen pratik bir yöntemdir (54, 55).

Birkaç faktör, BİA'nin geçerli bir belirteç olarak kullanımını kısıtlamaktadır. Yapılan bazı araştırma sonuçları, çeşitli impedans modellerinin

bazı seçilmiş klinik popülasyondaki bireylere uygulanmasının sınırlı olabileceğini göstermiştir. Morbid obezite durumunda impedans ölçümlerinin yorumlanma doğruluğu etkilenerek vücut kompozisyon özellikleri değişmektedir. Total vücut suyu (TVS) ve hücre dışı sıvı miktarında gelişen kısmi arış, vücut yağ yüzdesinin (VYY) eksik, yağsız vücut kitlesinin (YVK) ise fazla hesaplanmasına neden olmaktadır. Farklı bir şekilde şiddetli santral obezitesi olan bireylerde VYY'nin göreceli olarak fazla hesaplanmasına neden olmaktadır (56, 57).

2.1.5.2. Abdominal Yağ Analizi

Abdominal, özellikle visseral yağ dokusu obezitenin sistemik metabolik komplikasyonlarına katkı sağlayan metabolik aktif yağ deposudur. Subkutan yağ dokusundan ziyade artmış visseral yağ doku miktarı metabolik sendrom, artmış açlık kan glukozu ve hipertansiyon ile pozitif korelasyon göstermektedir. Abdominal yağlanma belirteci olan BÇ ve BKO gibi antropometrik ölçümler yaygın kullanılsa da subkutan ve visseral yağ dağılımı hakkında bilgi vermemektedir. Umbilikus düzeyinden yapılan tomografik tarama, abdominal visseral yağ ölçümünde altın standart olsa da radyasyon maruziyeti ve pahalı olması önemli dezavantajıdır. Radyasyon maruziyetinin az olması nedeniyle güvenlir olan MRG'nin maliyeti ise BT'den daha fazladır. Bu nedenle bu iki yöntem de klinik pratikte abdominal visseral yağ ölçümü için tercih edilmemektedir (58).

Abdominal BİA, visseral yağ dokusunun ölçümünde kullanılan yeni ve ucuz yöntemdir. Bu yöntem, BT ve MRG gibi bölgesel yağ ölçüm yöntemlerine göre daha basit ve zararsız bir yöntemdir. *AB-140 VİSCAN* (Tanita corp, Tokyo,

Japonya) bu cihazlardan birisidir ve AB-140 ile visseral yağlanma düzeyi, karın yağ yüzdesi ve bel çevresi ölçülebilmektedir (59).

2.1.6. Obezitenin Komplikasyonları

Aşırı kilo ve obezite, aşırı veya anormal yağ birikiminin sağlığa yönelik riskleri artırdığı durum olarak tanımlanmaktadır. Artmış adipozitenin derecesine, süresine ve dağılımına bağlı olarak, bu sağlık riskleri T2D, HT, KVH, dislipidemi, alkole bağlı olmayan karaciğer hastalıkları (NAYKH), üreme bozuklukları, obstrüktif uyku apnesi, depresyon ve bazı kanser türleridir. Obstrüktif uyku apnesi veya fiziksel engellilik gibi bazı sorunlar artan yağ kütlesinin doğrudan bir sonucu olsa da, çoğu komorbidite obezite ilişkili metabolik komplikasyondan kaynaklanmaktadır (60).

2.1.6.1. Metabolik Sendrom

Günümüzde kullanıldığı içerikle metabolik sendrom ilk defa 1988 yılında *Reaven* tarafından erişkinlerde insülin direnci ile lipit bozukluklarının sıklıkla bir arada bulunduğuna ve sendrom X olarak adlandırdığı bu durumun HT, T2D ve KVH riskinde artış ile ilişkili olduğuna dikkat çekmek için kullanılmıştır (61). Metabolik sendrom (MetS) ayrıca, insülin direnci sendromu, sendrom X, Reaven sendromu, polimetabolik sendrom ve ölümcül dörtlü gibi farklı terimlerle de anılmaktadır (62).

Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiş MetS sıklığı küresel bir artış göstermektedir ve birçok ülkede erişkin popülasyonun %20-30'nu etkileyen kronik hastalık pandemisi

olarak değerlendirilmektedir. MetS prevalansındaki geniş varyasyon farklı coğrafi ve etnik özelliklere, kullanılan tanımlama parametrelerine, popülasyonların yaş ve cinsiyet özelliklerine bağlı olarak değişmektedir (63). Yaşla beraber hem metabolik sendrom bileşenleri hem de metabolik sendrom prevalansında artış görülmektedir. NHANES verilerine göre 2003 ve 2012 yılları arasında Amerikada tüm yetişkinlerin yaklaşık %35'de, 60 yaş ve üzeri olanların ise yaklaşık %50'de NCEP-ATPIII (National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel) kriterilerine göre metabolik sendrom olduğu tahmin edilmektedir (64). Türkiye'de 2004 yılında yapılan METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) çalışma sonuçlarına göre 20 yaş ve üzeri tüm erişkinlerde MetS sıklığı %35, kadın ve erkeklerde metabolik sendrom sıklığı sırasıyla (%41.1) ve (%28.8) olarak saptanmıştır (65).

MetS etyopatogenezinin merkezinde yer alan en önemli faktörler abdominal yağlanma ve insülin direncidir. Düşük düzeyde kronik inflamasyon ve oksidatif stres diğer potansiyel mekanizmalar olarak kabul edilmektedir (66).

Obezite, ileri yaş, pozitif aile öyküsü, sigara içme, düşük gelir düzeyine sahip olma, menopozal dönem, batı tarzı beslenme, aşırı alkol tüketimi, atipik antipsikotik ilaç kullanımı ve fiziksel inaktivite MetS risk faktörleri arasında yer almaktadır (67).

Farklı MetS tanı kılavuzları geliştirilse de güncel ve yaygın olarak kullanılanı, 2001 yılında Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (NCEP-ATP III) tarafından tanımlanmış ve 2005 yılında Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ve Amerikan Kalp Derneği/Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan

Enstitüsü (AHA/NHLBI) tarafından revize edilmiş kriterilerdir. Yaygın kabul gören bu kılavuza göre MetS tanısı için, santral obezite (Bel çevresi değerleri için farklı etnik ölçümler belirlenmiştir), hipertrigliseridemi (≥150mg/ dL), düşük HDL-KOL (erkeklerde<40 mg/dL; kadınlarda<50mg/dL), hipertansiyon (sistolik kan basıncı ≥130 mmHg; diyastolik kan basıncı ≥85 mmHg), hiperglisemi (açlık kan glukozu≥110 mg /dl) gibi beş kriterden üçünün varlığı gerekmektedir (68) (Tablo 4)

Tablo 4. Metabolik Sendrom NCEP-ATP III Tanı Kriterileri

KRİTERLER	**SINIR DEĞERLER**
Yüksek BÇ*	BÇ (cm) değeri için farklı etnik sınırlar mevcuttur*
Yüksek TG (Yüksek TG için ilaç tedavisi alternatif bir göstergedir)	≥150mg/dL (1.7 mmol/L)
Düşük HDL-KOL (Düşük HDL-KOL için ilaç tedavisi alternatif bir göstergedir)	≤40 mg/dL (1.0mmol/L) erkekler için ≤50 mg/dL (1.3mmol/L) kadınlar için
Yüksek tansiyon (Hipertansiyon için ilaç tedavisi alternatif bir göstergedir)	≥130mmHg SKB ve/veya ≥85mmHg DKB
Yüksek açlık glukozu (antiglisemik ilaç tedavisi alternatif bir göstergedir)	≥100mg/dL

*Farklı toplumlarda santral obezite için belirlenmiş bel çevresi(cm)

I. Avrupa'da erkeklerde ≥ 94 cm ve kadınlarda ≥ 80 cm;
II. Amerikan toplumunda, bel çevresi erkeklerde ≥102 cm, kadınlarda ≥88 cm;
III. Türk toplumu için TURDEP verilerine göre bel çevresinin erkeklerde ≥96 cm, kadınlarda ≥90 cm kabul edilmiştir

İnsulin direnci, adipoz doku miktarında artmadan daha çok adipoz doku işlev bozukluğu sonucu gelişmektedir. Obezite de insülin direnci ile başlayan metabolik disfonksiyon, MetS ve prediyabete ilerler ve bunu takiben T2D ve KVH'lar gelişir (69).

Bazı çalışmalar obez olgulardan oluşan bir alt grupta herhangi kardiyometabolik bozukluk izlenmediğini saptamış ve bu olguları "Metabolik olarak sağlıklı veya insülin sensitiv obez" olarak tanımlamıştır. "Metabolik olarak sağlıklı obez" bireyler için evrensel kabul edilmiş standart tanı kriteriler yoktur. Çoğu çalışmada, artmış bel çevresi, yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncı, yüksek plazma trigliserid (TG) konsantrasyonu, düşük HDL-KOL konsantrasyonu ve yüksek açlık kan glukozu gibi metabolik sendrom bileşenlerinden ≤ 2 ve ya ≤ 1' ne sahip obez olgular "Metabolik olarak sağlıklı obez" olarak tanımlanmaktadır (70).

2.2 Obezitede Moleküler Belirteçler

Adipoz dokusu enerji depolamanın yanısıra endokrin, metabolik ve immün düzenleyici rolleri olan karmaşık bir organdır. Çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerde yer alan topluca adipokin veya adipositokin olarak isimlendirilen çok sayıda hormon, ekstrasellüler matris proteini, sitokin, vazoaktif ve büyüme faktörlerinin sentezi ve salınımından sorumludur (71).

Adipokinler hem lokal (otokrin/parakrin) hem de sistemik (endokrin) düzeyde hücreden hücreye sinyal taşıyarak etki gösteren proteinleri tanımlamak için kullanılan bir terimdir (72). Enerji homeostazı ve iştahın düzenlenmesi, inflamatuar ve immün fonksiyon, glukoz ve lipid metabolizması başta olmakla adipokinler birçok biyolojik ve fizyolojik proseslerin düzenlenmesinde anahtar rol oynamaktadır (73).

Obezite de yağ doku miktarındaki artışın yanı sıra adipoz dokunun endokrin üretim profili de anlamlı olarak değişmektedir. Adipoz doku

disfonksiyonu nedeniyle adipokinlerin yapımı veya salgılanmasının düzensizliği birçok obezite komplikasyonlarını oluşturmakta ve mortalite oranının artmasına neden olmaktadır (74).

Adipokin ailesine her geçen gün yenileri katılsa da klinik araştırmalarda bazıları daha çok öne çıkmaktadır.

Proinflamatuar adipokinler

Leptin:

Adipoz dokudan salınan ve doygunluk hissi ile ilişkili olan leptin, vücut ağırlığı ile enerji dengesi arasındaki ilişkiyi sağlayan önemli hormondur. Bununla birlikte leptin tokluk hissi, iştah, gıda alımı, üreme fonksiyonu, fertilite, puberte, immün fonksiyon ve aterogeneziste önemli role sahiptir (35).

Leptinin gıda alımını inhibe etmesinin yanında, yağ asidi sentezinde görev alan regülatör enzimlerin aktivitelerini inhibe ederek yağ asidi alımını ve oksidasyonunu arttırarak iskelet kası, karaciğer ve pankreasta hücre içi lipit düzeyinde düşüş sağlamaktadır. Leptin glukoz taşıyıcılarını baskılayarak glukoz alımını azaltmakta, adipositlerde ve miyositlerde insülin duyarlılığını artırmakta ve hepatik glukoneogenezi azaltmaktadır (75).

Leptin etkisini beyinin farklı alanlarında ve vücudun periferal bölgelerinde bulunan reseptörü (LEPR) aracılığı ile göstermektedir. Leptin eksikliği hiperfaji ve şiddetli obezitenin eşlik ettiği monojenik obeziteye neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda obez bireylerde serbest leptin formunun artışının tespit edilmesi, obezite gelişiminde asıl sorunun leptin eksikliği değil, leptin rezistansı olduğu hipotezini desteklemektedir (76). Leptinin endotelyal disfonksiyon, vasküler

inflamasyon, koagülasyon ve platelet agregasyonunda düzenleyici etkileri bulunmaktadır. Artmış serum leptin düzeyi, obezite ve kardiyovasküler hastalıklarda anahtar rol oynadığını gösteren çalışmalar vardır (75).

Resistin:

İnsülin direnci oluşumundaki rolü nedeni ile resistin olarak adlandırılan bu madde inflamasyon regülasyonunda rol oynayan 'inflamatuar bölge molekül ailesi'nin bir üyesidir (77). Obezite de artan serum resistin düzeyi hücresel glukoz alımını inhibe ederek insülin direnci gelişimine neden olur. Resistinin insülin direnci, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık patogenezinde etkisi olduğu ve koroner arter hastalığı olan insanlarda bağımsız bir risk göstergesi olduğu kabul edilmektedir (78).

Chemerin:

Adipoz doku kaynaklı chemerinin obezitede hem visseral yağ doku ekspresyonu hem de periferal dolaşımdaki miktarı artmış olarak bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda chemerin düzeyi ile VKİ, BKO, sistolik kan basıncı ve serum trigliserit düzeyi arasında pozitif korelasyon izlendiği saptanmıştır. Bağışıklık sistemi hücrelerinde bulunan CMKLR1'in bir agonisti olan chemerin doğal ve kazanılmış bağışıklıkta da rol almaktadır (79).

İnterlökin-6 (IL-6), Tümör Nekrozis Faktör-α (TNF-α) ve Monosit Kemotaktik Protein-1(MCP-1):

Kronik düşük dereceli inflamasyon belirteçleri olan TNF-α , IL-6 ve MCP-1 gibi proinflamatuar sitokinler obezite ve komplikasyonlarının patofizyolojik gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Obezite, MetS ve T2D gibi metabolik

hastalıkların gelişiminde bu sitokinlerin rolü olduğuna dair farklı çalışmalar mevcuttur (79-81).

Visfatin/PBEF/NAMPT:

Visfatin ağırlıklı olarak adipoz dokunun stromal-vasküler kısmında, özellikle adipoz doku makrofajlarında ve diğer mononükleer hücrelerde üretilmektedir. Düşük düzey kronik inflamasyon insülin direnci ve T2D gibi obezite ile ilişkili patolojilerin gelişmesinde oldukça önemlidir. Bazı çalışmalar obezite, T2D ve MetS gibi farklı klinik durumlarda dolaşımdaki visfatin düzeyinde artış olduğunu göstermektedir (82, 83).

Vaspin:

Visseral adipoz dokudan salınan serin proteaz inhibitörü olup glukoz ve lipit metabolizmasında düzenleyici rol oynayan yeni bir adipositokindir. Obezite, MetS ve T2D gibi metabolik hastalıklarda adipoz doku ve serumda vaspin seviyeleri yüksek bulunmuştur (84, 85).

Lipokalin–2 (LCN2, NGAL):

Termoregülasyonda rol oynayan lipokalin-2 (LCN2), yağ dokusundan salgılanan proinflamatuar etkili adipokindir. LCN2 ile obezite ve metabolik komplikasyonları arasında pozitif ilişki olduğu bildirilmiştir (86).

RBP-4 (Retinol Binding Protein-4):

Primer olarak visseral yağ dokusunda üretilen bu adipositokin plazma transport proteini olup retinolu (vitamin A) karaciğerden periferik dokulara

taşımaktadır. Serum RBP-4 düzeyinin obez ve T2D hastalarında arttığı gösterilmiştir (87).

Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1):

Primer olarak endotel ve visseral yağ dokusundan salgılanır ve plazminojen aktivasyonunu inhibe ederek vasküler homeostazın sağlanmasında rol alır. Fibrinolitik kapasiteyi azaltarak kardiyovasküler riskin artmasına neden olmaktadır. Obezite ve T2D olan olgularda serum PAI-1 düzeyinin arttığı görülmüştür (80).

Anti-inflamatuar adipokinler:

Apelin:

Birçok dokuda bulunan Apelin/APJ sistemi, sıvı ve enerji dengesinin düzenlenmesi başta olmakla birçok fizyolojik süreçlerde yer almaktadır. İnsülin duyarlığını arttırarak metabolizma üzerinde olumlu etkileri olan bir adiponektindir. Obez, insülin direnci ve T2D olan hastalarında konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir. Bu bulgular insülin ve leptine benzer şekilde apelin direncinin gelişebileceğini düşündürmektedir (88).

Adiponektin:

Adipoz doku başta olmakla kardiyomyosit ve iskelet kası hücrelerinden salgılanan adiponektin faydalı etkilerinin olduğu tespit edilen pleotropik etkili bir adipokindir. Adiponektinin insülin duyarlılaştırıcı, antiinflamatuar, antiaterojenik etkilerinin yanında antikanser ve kardiyoprotektif etkileri de öne çıkmaktadır (79). Adiponektinin adipoz dokuda adipogenezisden sorumlu genlerin düzenlenmesi,

preadipositlerin adipositlere farklılaşması ve proliferasyonu başlatması gibi otokrin etkilerinin olduğu gösterilmiştir (89). Adiponektinin plazma seviyelerinin vücut kitle indeksi ile oransal açıdan ters ilişkili olduğu saptanmıştır (90). Aynı zamanda MetS ve T2D'i olan hastalarda serum adiponektin düzeyinin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (79).

Omentin:

Adipoz dokusunun stromal-vasküler alan hücrelerinden salgılanan ve adiponektin benzeri antiinflamatuar, antiaterojenik ve insülin duyarlığını arttırıcı etkileri olan adipokindir (91). Aşırı kiloluluk ve obezite ile negatif korelasyon gösteren omentinin kilo kaybı ile paralel olarak plazma konsantrasyonunun arttığı görülmüştür (79).

Nesfatin:

Anoreksijenik hormon olarak tanımlanan nesfatin-1 ilk olarak merkezi sinir sisteminde keşfedilmiştir. Nesfatin-1'in iştah düzenleyici etkisini leptin yolağından bağımsız, melanokortin sistem aktivasyonuyla yaptığı düşünülmektedir. Son zamanlarda nesfatin-1'in, çeşitli hastalıklarda güçlü antiinflamatuvar ve antioksidatif etkiler gösterebileceği üzerinde durulmuştur. Yapılan bir çalışmada periferik nesfatin-1 seviyeleri ile kan şekeri, VKİ ve vücut yağ ağırlığı arasında negatif korelasyon saptanmıştır (92). Ayrıca nesfatin-1'in kardiyovasküler ve gastrointestinal sistem üzerinde çeşitli etkileri olduğu bilinmektedir (93, 94).

Progranulin:

Progranulin, granulin epitelin prekürsör, proepitelin, progenitör/kök hücre büyüme faktörü gibi farklı isimlendirmeleri bulunan bir büyüme faktörüdür. Adipoz dokudan salgılanan progranulinin etkilerini TNF-α reseptörleri üzerinden gerçekleştiren ve anti-inflamatuvar etkileri olan adipokindir. İntakt progranulin inflamatuar süreci engellemeye yönelik etki gösterirken parçalanma ürünleri olan granulinlerin proinflamatuar etkileriyle karşıt etki gösterdiklerini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (79, 95).

2.2.1. Secreted frizzled-related protein 5 (SFRP5)

2010 yılında ABD' de *Ouchi N.* ve çalışma arkadaşları obezite ilişkili metabolik bozuklukların patogenezine katkı sağlayabilecek yeni adipokin arayışı için Wild Type (Vahşi Tip), Ob/Ob (leptin eksik) ve Zucker diyabetik obez fare modellerinin adipoz doku gen ekspresyon profili karşılaştırılmıştır. Çok sayıda aday adipokin arasında esasen beyaz adipoz dokudan salgılanan SFRP5'in biyolojik işlevinin ön klinik ve temel araştırmalarda, metabolik homeostazda anti-inflamatuar olarak rol alan adiponektin ile benzer olduğu saptanmıştır. Obez fare modellerinin adipoz dokusunda SFRP5 mRNA ekspresyonunda azalmaya eşzamanlı olarak, proinflamatuar sitokinler olan TNFα, IL-6, MCP-1 ve WNT5a düzeylerinde ve WNT5a/SFRP5 oranında artış tespit etmişler. Aynı çalışmada visseral yağ doku biyopsi örneği araştırılan 18 morbid obez olgudan adipoz dokusunda inflamasyon belirteci olan TNFα ve taç benzeri yapılarda (crown-like structures, CLS) artış saptanan bireylerin SFRP5 mRNA ekspresyon düzeyinde

diğer olgulara kıyasla azalma saptanmıştır. Ayrıca bu obezlerin HOMA-IR indeksinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (9).

İnsanlarda tanımlanmış olan SFRP 5 protein ailesinin birbirine temel yapı olarak benzeyen beş (*SFRP1-SFRP5*) üyesi vardır ve sekans homolojisine göre iki (*SFRP1/SFRP2/SFRP5* ve *SFRP3/SFRP4*) alt grup oluşturmaktadır (71). SFRP'in N-terminali WNT sinyal yolağı ve diğer sinyal yollarında reseptör olarak görev yapan kıvrık (frizzled) reseptörün hücre dışı kısmı ile benzer şekilde on sistein kalıntısından oluşan sisteince zengin domain, C-terminali (netrin benzeri modül) ise birkaç hidrofobik rezidü ile birlikte altı sistein içeren domain taşır ve SFRP aile üyelerinin WNT ligandlarına karşı özgüllüğünün temelini oluşturur (96, 97).

SFRP'ler, WNT (wingless-type MMTV integration site) proteinlerini hücre dışı boşlukta sekestre eder ve WNT ligandlarının reseptörlerine bağlanmasını önler (97).

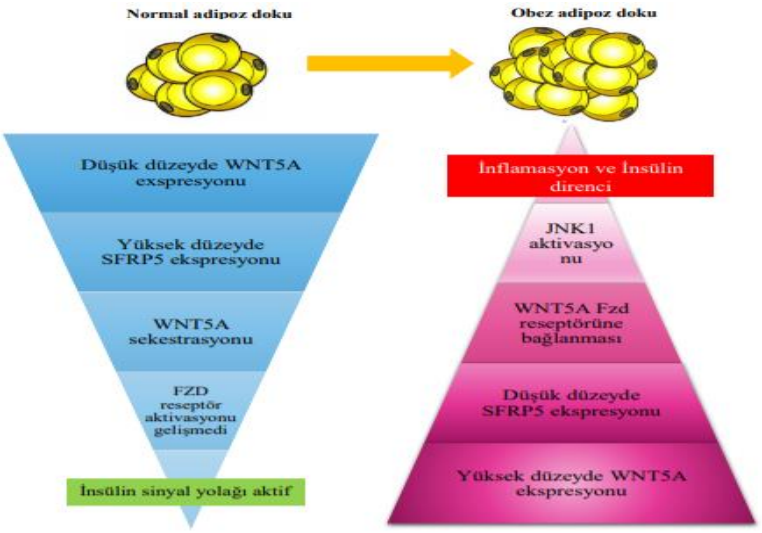
WNT5a'nın (kanonik olmayan) endojen inhibitörü olan SFRP5, antiinflamatuar ve insülin duyarlığını arttıran adipokindir (9, 98). Kromozom 10q24.1 bölgesinde yer alan insan SFRP5 geni 3 ekzonla kodlanmaktadır. İnsanlarda matür adipositlerin sitoplazmasında eksprese olan SFRP5 proteininin sekansı, 317 amino asit kalıntısından oluşan bir peptid, varsayılan N-terminal uzantı ve kıvrık reseptöre homolog olan sisteince zengin domain alanından oluştuğunu göstermiştir (99) (Şekil 1).



Şekil 1. SFRP5 protein yapısının şematik olarak gösterimi; CZD sisteince zengin C-terminal domain, NTD N-terminal domain.

Otokrin ve/veya parakrin şekilde etki gösterebilen WNT protein ailesinin bir üyesi olan WNT5a c-jun N-terminal kinaz 1 (JNK1) sinyal yolağı ile yağ doku inflamasyonunda anahtar düzenleyici olarak görev yapmaktadır (100-102). WNT5a/JNK1 sinyal aktivasyonu yağ dokusunda proinflamatuar sitokin salınımı ve IRS-1 Ser^{307} fosforilasyonunu uyarırken tirozin fosforilasyonunu baskılar ve sonuç olarak insülin direnci gelişimine neden olur (103) (Şekil 2).

Hem in vitro (3T3-L1 adiposit) hem de in vivo (HF-HS beslenen wild tip ve $SFRP5^{-/-}$farelerde) çalışmada endojen olarak adenovirüs kaynaklı SFRP5 aşırı üretiminin adipositlerde WNT5a/JNK ilişkili IRS-1 Ser^{307} fosforilasyonunu baskıladığı ve insülin duyarlılığını arttırdığı tespit edilmiştir (9)



Şekil 2. SFRP5 ekspresyonunda azalma sonucu adipoz dokusunda inflamasyon gelişimi

İnsan adiposit ve iskelet kası hücrelerinde SFRP5'in sitokin salınımı ve insülin eylem mekanizmanda rolü araştırılmış. TNFα indüksiyonundan önce SFRP5 muamelesi yapılan adipositlerde IL-6 salınımı ve NFkB fosforilasyonunda gözlemlenen azalma SFRP5'in protektif etki ettiğini göstermiştir. Adipositlerden farklı olarak SFRP5'in iskelet kası hücrelerinde insülin sinyali üzerine herhangi etkisi saptanmamıştır (104). T2D'li 87 olgu ve normal gukoz toleransı (NGT) olan 89 olgu ile yapılan bir çalışmada serum SFRP5 düzeyi ile IL-6 arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiştir (105).

SFRP5'in normal adipogenez sırasında adipoz doku ekspansiyonu için gerekli olan lipit birikimine katkı sağladığına dair kanıtlar bulunmuştur (106). WNT5a sinyal iletimini engelleyen SFRP5, oksidatif mitokondiriyal metabolizmayı baskılar ve adipositlerde lipit birikimi için gerekli koşulu sağlar (107).

Yapılan bir çalışmada MetS'lu bireylerle kronik düşük dereceli inflamasyon belirteci olan TNFα ile serum SFRP5 arasında negatif korelasyon bulunmuştur (108). Bu bulgulardan farklı olarak Schulte D. ve arkadaşları zayıf ve morbid obez bireylerde serum SFRP5 düzeyleri arasında fark saptanmasa da 3 aylık kalori kısıtlaması sonrasında vücut yağ kitle kaybına eşzamanlı olarak serum SFRP5 düzeyinde anlamlı artış olduğunu gözlemlemiştir (109).

Yapılan çalışmalarda T2D, PKOS ve KVH gibi metabolik hastalıklarda SFRP5 düzeylerinin azaldığı saptanmıştır (110-113). PKOS`lu hastalarda serum SFRP5 düzeyini araştırmak için yapılan retrospektif vaka kontrol çalışmasında serum SFRP5 düzeyinin bu hastalarda obeziteden bağımsız olarak düşük olduğu saptanmıştır (114). SFRP5 düzeyinde cinsiyetler arası fark olup olmadığı literatürde tartışmalı bir konudur. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda kadın ve erkeklerde SFRP5 düzeyleri açısından fark saptanmamıştır (98, 104, 115). Kronik böbrek hastalığı olan 45 kadın ve 35 erkeğin dahil olduğu bir çalışmada erkeklere kıyasla kadınların serum SFRP5 düzeyi daha yüksek düzeyde bulunmuştur (116). Serum SFRP5 düzeyi ile MetS arasındaki olası ilişkiyi araştırmak için yapılan, 153 erkek ve 131 kadın hastayı içeren çalışmanın sonuçlarında kadınların serum SFRP5 düzeyi erkeklere göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (108).

SFRP5'in, adipogenez ve metabolik homeostaz düzenlenmesindeki etki mekanizmalarını anlamak, obezite gibi önemli halk sağlığı sorunuyla mücadelede kritik öneme sahiptir. SFRP5'in obezite ve metabolik belirteçler ile ilişkisi literatürde tartışmalı bir konudur ve Türk toplumunda çalışılmamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

‘Obez Erişkin Hastalarda Serum SFRP5 (Secreted frizzled-related protein 5) Düzeyinin ve Metabolik Parametrelerle İlişkisinin Değerlendirilmesi’ çalışmasına Gazi Üniversitesi Etik Kurulu’nun 21.09.2020 tarih ve 629 numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı.

3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Yöntemi

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Diyabet ve Obezite polikliniği ile Genel Dahiliye polikliniklerine başvuran 18-65 yaş arası, 35 normal kilolu sağlıklı ve 45 obez toplam 80 erkek ve kadın olgu alındı.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

Gönüllü obez hastalar için;

- 18-65 yaş aralığında olmak
- VKİ $\geq$30 kg/m^2 olması

Gönüllü sağlıklı kontrol için;

- 18-65 yaş aralığında olmak
- VKİ’nin 18,5 ile 24,9 kg/m^2 arasında olması
- Kronik metabolik hastalık olmaması

Dışlama kriterleri:

- Kronik psikiyatrik hastalık öyküsü

- Gebelik ve Emzirme
- Belirgin karaciğer ve böbrek fonksiyon yetmezliği
- Kronik inflamatuar hastalık
- Malignite öyküsü
- Son 3 hafta içinde geçirilmiş enfeksiyon öyküsü
- Major endokrinolojik hastalık (Cushing, Akromegali, hipotiroidi vs)
- Çalışmayı kabul etmeme ve bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalamama

Çalışmaya katılan tüm olgulara çalışma ile ilgili bilgiler verilerek, bilgilendirilmiş gönüllü onam formu yazılı olarak alındı. İlk başvurularında olguların kronik hastalıkları ve kullanmakta oldukları ilaçları içeren ayrıntılı anamnezleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Vücut kompozisyonu, abdominal yağlanma düzeyi ve biyokimyasal belirteçler incelendi. SFRP5 düzeyi için sonradan çalışılmak üzere açlık serum örnekleri sabah 8.30-9.00 saatleri arasında alınarak santrifüj edildi. Tüm olguların kanları sonra -20°C'de saklandı.

3.2. Antropometrik Ölçümler

Antropometrik ölçümler klinik araştırmayı yapan araştırma görevlisi tarafından yapılmıştır.

Boy uzunluğu: Birey dik pozisyonda iken baş, sırt, kalça ve topuklar duvara değecek şekilde derin nefes aldırılarak stadiometre ile ölçülmüştür.

Bel çevresi: Birey ayakta karın gevşek pozisyonda ve kollar yanda olacak şekilde dururken superior iliak krest seviyesi ile son kostanın arasındaki orta noktadan geçen çevre elastik olmayan esnek bir mezur ile ölçülmüştür.

Kalça çevresi: Birey ayakta dik pozisyonda ve bacaklar bitişik şekildeyken elastik olmayan esnek mezür ile kalçanın en geniş bölgesinden ölçüm yapılmıştır.

3.3. Vücut Kompozisyon Ölçümleri

Biyoelektrik İmpedans Analizi:

Vücut yağ kompozisyon ölçümü bireyler açken ve hafif giysi ile BİA prensibi ile çalışan Tanita BC-418 vücut analizörüyle ölçülmüştür. Ölçümden önce kişinin yaşı, cinsiyeti, boyu ve kilosu gibi parametreler BİA cihazına veri olarak girilirdi. Her katılımcıda BİA ölçümü için gereken koşullar (24 saat öncesinden ağır fiziksel aktiviteden kaçınılması, alkollü içecek kullanılmaması, test öncesi gıda ve içecek tüketilmemesi) sağlanmıştır.

Abdominal Biyoelektrik İmpedans Analizi:

Ölçüm Tanita VISCAN AB-140 (Tokyo, Japonya) biyoelektrik abdominal yağ analizörü ile yapıldı. Bu ölçüm için kişi sırt üstü pozisyonda yatırılmış ve portatif olan Tanita VISCAN cihazı bireyin abdominal bölgesini kapsayacak şekilde yerleştirildikten sonra ölçüm yapılmıştır.

3.4. Biyokimyasal Ölçümler

Çalışma katılımcılarının kan örnekleri en az 8 saatlik gece açlığı sonrasında sabah 8.30-9.00 arasında alınmıştır. APG (mg/dl), serum total kolesterol (T-KOL; mg/dl), TG (mg/dl), HDL-KOL (mg/dl), ürik asit (mg/dl), kreatinin (mg/dl), BUN (mg/dl), aspartat transaminaz (AST; U/L), alanin transaminaz (ALT; U/L), gama glutamil transferaz (GGT; U/L) düzeyleri Beckman Coulter AU5800 marka otoanalizörde, tiroid stimülan hormon (TSH; mIU/mL), insülin (µIU/mL) düzeyleri Beckman Coulter Dxl800 marka otoanalizörde standart laboratuar metodlarıyla çalışıldı.

LDL (low-density lipoprotein) kolesterol (LDL-KOL; mg/dl) ise Friedewald formülü [LDL-KOL (mg/dl) = T-KOL - (HDL-KOL + TG)/5)] ile hesaplanarak bulundu.

HbA1C (%) The Bio-Rad Variant II'de HPLC (high-performance liquid chromatography) yöntemi ile ölçüldü.

Katılımcıların insülin direnci, HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance) formülü [HOMA-IR = Açlık insülin (µIU/ ml) x APG (mg/dl) / 405] ile hesaplandı (117).

SFRP5 düzeyleri Bioassay Technology Laboratory (BT-Lab, Shanghai, China, katalog no. E2186Hu) marka ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) kiti kullanılarak Gazi Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma laboratuvarında -20°C'de bekletilen açlık serum örneklerinden çalışıldı. İnsan SFRP5 ELISA kitinin saptama aralığı 0,5-100 ng/mL idi (Intra-Assay: CV<8%, Inter-Assay: CV<10%). SFRP5 düzeyi çalışılmak üzere hastalardan alınan kanlar

oda sıcaklığında 10-20 dakika bekletildikten sonra Nüve marka NF 800R model soğutmalı santrifüjde +4°C'de 3000 rpm'de 20 dakika santrifüje edildi. Elde edilen serumlar -20°C'de saklandı. Çalışma zamanı serumlar uygun koşullarda oda ısısına getirildikten sonra kit prospektüsündeki prosedüre uygun olarak çalışıldı.Çalışmada sandwich ELISA yönemi uygulandı.

Çalışma aşamalarında Scorex marka otomatik pipet, Human marka ELISA yıkayıcı ve inkübasyon için Nüve marka EN 300 model etüv kullanıldı. Çalışma sonunda optik dansiteler (OD) Human marka ELISA okuyucuda 450 nm'de okutuldu.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 22.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapılmıştır.

Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca ve minimum maksimum değerler olarak gösterilmiştir. Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak belirtilmiştir. İki grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin analizinde t-testi ve normal dağılım sergilemeyen sayısal değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi ve Fisher exact testi kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan iki sayısal veri arasındaki ilişkisinin incelenmesinde Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. SFRP5 risk durumunu etkileyen faktörlerin belirlenmesinde

Multivariate Lojistik Regresyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel analizlerde $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Bulgular

4.1.1. Demografik, Antropometrik, BİA ve Tansiyon Ölçüm Verileri

Çalışmaya 45 obez hasta ve 35 sağlıklı kontrol olgu alındı. Obez ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet dağılımı ve sigara tüketimi açısından fark yoktu (p>0,05). Obez grupta yaş ortalaması 39,3±9,4 yıl, kontrol grubunda ise 37,3±7,9 yıl idi. Çalışmaya katılan olguların %65'i (52) kadın, %35'i (28) erkek idi. Kadın olguların yüzdesi obez grupta %62,2 (28), kontrol grubunda %68,6 (24) saptandı.

Çalışmaya katılan olgularda sigara kullananların yüzdesi obez grupta %42,2 (19), kontrol grubunda ise %22,9 (8) idi (Tablo 5).

Tablo 5. Grupların demografik özellikleri

Demografik Özellikler	**Obez grup (n=45)**	**Kontrol grubu (n=35)**	**P değeri**
Yaş (Yıl)	39,3±9,4	37,3±7,9	0,3[1]
Cinsiyet % (n) **Kadın** **Erkek**	 %62,2 (28) %37,8 (17)	 %68,6 (24) %31,4 (11)	 0,72[2]
Sigara % (n) **Evet** **Hayır**	 %42,2 (19) %57,8 (26)	 %22,9 (8) %77,1 (27)	 0,11[2]

[1]student t test, [2] ki-kare test

Çalışmamızda obez grupta tüm antropometrik ölçüm ve vücut kompozisyon bileşenlerini kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptadık ($p<0,05$). VKİ obez grupta 35,6 [30,2-50,4] kg/m^2, kontrol grubunda 23,4 [19,6-24,9] kg/m^2 ($p<0,001$) idi. VA obez grupta 95,4 [72,1-158,2] kg, kontrol grubunda 66,0 [51,7-89,0] kg ($p<0,001$) idi. BÇ obez grupta 112,0±11,7 cm, kontrol grubunda 79,8±6,6 cm ($p<0,001$) idi. KÇ obez grupta 120,4±9,2 cm, kontrol grubunda 95,5±6,1 cm ($p<0,001$) idi. BKO obez grupta 0,93±0,08, kontrol grubunda 0,83±0,07 ($p<0,001$) idi.

Vücut yağ yüzdesi obez grupta %38,6±5,9, kontrol grubunda %24,0±6,7 ($p<0,001$) idi. Vücut yağ kitlesi obez grupta 38,5±8,8 kg, kontrol grubunda 15,7±4,6 kg ($p<0,001$) idi. Yağsız vücut kitlesi obez grupta 55,3 [44,2-100,6] kg, kontrol grubunda 46,6 [35,8-72,9] kg ($p<0,001$) idi. Gövde yağ yüzdesi obez grupta %36,2 [17,2-48], kontrol grubunda %22,7 [8,9-33,0] ($p<0,001$) idi. Gövde yağ kitlesi obez grupta 37,2 [29,8-57,6] kg, kontrol grubunda 7,4 [4,0-14,3] kg ($p<0,001$) idi. Yağsız gövde kitlesi obez grupta 30,7 [8,8-51,5] kg, kontrol grubunda 26,5 [20,7-40,5] kg ($p<0,001$) idi. Abdominal yağlanma yüzdesi obez grupta %48,6 [30,1-56,4], kontrol grubunda %29,6 [15,9-41,6] ($p<0,001$) idi.

Visseral yağlanma düzeyi obez grupta 18,70±6,19, kontrol grubunda 6,16±2,27 ($p<0,001$) saptandı. Total vücut suyu obez grupta 40,5 [32,1-73,7] kg, kontrol grubunda 34,1[26,2-53,4] kg ($p<0,001$) saptandı. SKB obez grupta 130,0 [95-160] mmHg, kontrol grubunda 120,0 [100-135] mmHg ($p<0,001$) idi. DKB obez grupta 85,0 [70-100] mmHg, kontrol grubunda ise 80,0 [60-90] mmHg ($p<0,001$) idi (Tablo 6).

Tablo 6. Grupların antropometrik, vücut kompozisyon ve tansiyon verileri

DEĞİŞKENLER	Obez grup (n=45)	Kontrol grubu (n=35)	P
VA (kg)	95,4 [72,1-158,2]	66,0 [51,7-89,0]	**P<0,001***
VKI (kg/m²)	35,6 [30,2-50,4]	23,4 [19,6-24,9]	**P<0,001***
BÇ (cm)	112,0±11,7	79,8±6,6	**P<0,001****
KÇ (cm)	120,4±9,2	95,5±6,1	**P<0,001****
BKO(cm/cm)	0,93±0,08	0,83±0,07	**P<0,001****
Vücut Yağ Yüzdesi (%)	38,6±5,9	24,0±6,7	**P<0,001****
Vücut Yağ Kütlesi (kg)	38,5±8,8	15,7±4,6	**P<0,001****
Yağsız Vücut Kitlesi (kg)	55,3[44,2-100,6]	46,6[35,8-72,9]	**P<0,001***
Gövde Yağ Yüzdesi (%)	36,2[17,2-48]	22,7[8,9-33,0]	**P<0,001***
Gövde Yağ Kitlesi (kg)	37,2[29,8-57,6]	7,4[4,0-14,3]	**P<0,001***
Yağsız Gövde Kitlesi (kg)	30,7[8,8-51,5]	26,5[20,7-40,5]	**P<0,001***
Total Vücut Suyu (kg)	40,5[32,1-73,7]	34,1[26,2-53,4]	**P<0,001***
Abdominal Yağlanma Yüzdesi (%)	48,6[30,1-56,4]	29,6[15,9-41,6]	**P<0,001***
Visseral Yağlanma Düzeyi	18,70±6,19	6,16±2,27	**P<0,001****
SKB (mmHg)	130,0 [95-160]	120,0 [100-135]	**P<0,001***
DKB (mmHg)	85,0 [70-100]	80,0 [60-90]	**P<0,001***

*Man Whitney U-test, ** İndependent Samples test

4.1.2. Grupların Biyokimyasal Parametreleri

Çalışmamızda obez grupta APG, insülin, HOMA-IR, HbA1C, ALT, AST, GGT, ürik asit, LDL-KOL, HDL-KOL, TG ve T-KOL düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı yüksek tespit ettik ($p<0,05$). BUN, kreatinin ve TSH düzeylerinde ise obez grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptamadık ($p>0,05$). Biyokimyasal belirteçler obez ve kontrol grubunda sırasıyla ALT için

27,0 [8-160] U/L ve 15,0 [7-40] U/L (p<0,001); AST için 22,0 [13-54] U/L ve 18,0 [11-29] U/L (p=0,001); GGT için 63,0 [12-116] U/L ve 28,0 [10-89] U/L (p<0,001); ürik asit için 5,47±1,62 mg/dL ve 4,18±1,06 mg/dL (p<0,001); BUN için 12,04±2,99 mg/dL ve 12,6±3,05mg/dL (p=0,84); kreatinin için 0,6 [0,4-0,8] mg/dL ve 0,7 [0,4-0,9] mg/dL (p=0,10); APG için 95,0 [78-184] mg/dL ve 89,0 [76-100] mg/dL (p=0,002); LDL-KOL için 126,0 [85-223] mg/dL ve 109,0 [64-155] mg/dL (p<0,001); HDL-KOL için 49,0 [28-99] mg/dL ve 58,0 [36-93] mg/dL (p=0,004); TG için 141,0 [43-518] mg/dL ve 69,0 [32-195] mg/dL (p<0,001); T-KOL için 214,93± 41,24 mg/dL ve 181,77±32,63 mg/dL(p<0,001); insülin için 11,9 [4,7-45,7] μIU/mL ve 5,2 [1,8-20,0] (μIU/mL) (p<0,001); HOMA-IR için 3,1 [1,1-9,6] ve 1,1[0,4-4,6] (p<0,001); HbA1c için %5,73±0,54 ve %5,34±0,18 (p <0,001); TSH için 2,3 [0,5-5,3] mIU/mL ve 1,9 [0,8-5,1] mIU/mL (p=0,24) idi (Tablo 7).

Serum SFRP5 düzeyi obez grupta 7,4 [4,6-71,6] ng/mL, kontrol grubunda ise 20,9 [4,9-113,5] ng/mL idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,001) (Tablo 7).

Tüm grup, obez grup ve kontrol grubunda kadın ve erkeklerin serum SFRP5 düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi (p>0,05). Kadınlarda serum SFRP5 düzeyi obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı düşük idi (p<0,05). Obez ve kontrol grubu erkeklerin serum SFRP5 düzeylerinde ise fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 8).

Tablo 7. Gruplara göre biyokimyasal değişkenlerin karşılaştırılması

Biyokimyasal değişkenler	Obez grup (n=45)	Kontrol grubu (n=35)	P
ALT (U/L)	27,0 [8-160]	15,0 [7-40]	**P<0,001***
AST (U/L)	22,0 [13-54]	18,0 [11-29]	**P =0,001***
GGT (U/L)	63,0 [12-116]	28,0 [10-89]	**P<0,001***
Ürik asit (mg/dL)	5,47±1,62	4,18±1,06	**P<0,001****
BUN (mg/dL)	12,04±2,99	12,61±3,05	P=0,404**
Kreatinin (mg/dL)	0,6 [0,4-0,8]	0,7 [0,4-0,9]	P=0,105*
APG (mg/dL)	95,0 [78-184]	89,0 [76-100]	**P=0,002***
LDL-K (mg/dL)	126,0 [85-223]	109,0 [64-155]	**P<0,001***
HDL-K (mg/dL)	49,0 [28-99]	58,0 [36-93]	**P=0,004***
TG (mg/dL)	141,0 [43-518]	69,0 [32-195]	**P<0,001***
TKOL(mg/dL)	214,93±41,24	181,77±32,63	**P<0,001****
İnsülin (µIU/mL)	11,9 [4,7-45,7]	5,2 [1,8-20,0]	**P<0,001***
HOMA-IR	3,1 [1,1-9,6]	1,1 [0,4-4,6]	**P<0,001***
HbA1c(%)	5,73±0,54	5,34±0,18	**P<0,001****
TSH (mIU/mL)	2,3 [0,5-5,3]	1,9 [0,8-5,1]	P=0,248*
Sfrp5 (ng/mL)	7,4 [4,6-71,6]	20,9 [4,9-113,5]	**P=0,001***

*Man Whitney U-test, ** İndependent Samples test

Tablo 8. Kadın ve erkeklerde serum SFRP5 (ng/mL) düzeyi karşılaştırması

Gruplar	Kadın(n=52)	Erkek(n=28)	P
Tüm grup	8,3[4,6-92,2]	8,4[4,8-113,5]	0,24[a]
Obez grup	6,7[4,6-71,6]	8,2[4,8-63,7]	0,12[b] **0,004**[c]
Kontrol grup	13,2[4,9-92,2]	43,2[5,4-113,5]	0,26[d] 0,07[e]

a-tüm grupta kadın ve erkeklerin serum SFRP5 düzeyi karşılaştırması; **b**-obez grupta kadın ve erkeklerin serum SFRP5 karşılaştırması; **c**-obez grup ve kontrol grupta kadınların serum SFRP5 karşılaştırması; **d**-kontrol grupta kadın ve erkeklerin SFRP5 karşılaştırması; **e**-obez ve kontrol grupta erkeklerin sfrp5 karşılaştırması

4. 2. Korelasyon Analizleri

Tüm grup korelasyon analizinde SFRP5 düzeyi ile yaş (r=-0,293; p= 0,008), VKİ (r =-0,285; p=0,01), BÇ (r =-0,225; p=0,01), KÇ (r =-0,296; p=0,008), vücut yağ yüzdesi (r =-0,356; p=0,001), vücut yağ kitlesi (r =-0,299 p=0,007), gövde yağ yüzdesi (r=-0,374;p =0,001), gövde yağ kitlesi (r=-0,310; p=0,005), abdominal yağlanma oranı (r=-0,299; p=0,007), visseral yağlanma düzeyi (r = -0,265; p=0,01), SKB (r=-0,227; p=0,04), APG (r =-0,223; p=0,04), LDL-KOL (r=-0,251;p= 0,02) ve T-KOL (r=-0,267; p=0,01) arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı.

Yaş uyarlanmış tüm grup korelasyon analizinde ise SFRP5 düzeyi ile VKİ (r =-0,309; p=0,006), BÇ (r =-0,275; p=0,01), KÇ (r =-0,341; p=0,002), vücut yağ yüzdesi (r=-0,345; p=0,002), vücut yağ kitlesi (r =-0,330; p=0,003), gövde yağ yüzdesi (r=-0,350; p=0,002), gövde yağ kitlesi (r=-0,318; p=0,004), abdominal yağlanma oranı (r =-0,370; p=0,001), visseral yağlanma düzeyi (r =-0,288; p=0,01), insülin (r=-0,264;p=0,01) ve HOMA-IR (r=-0,267;p=0,01) arasında anlamlı negatif korelasyon, BUN (r=0,330;p=0,003), kreatinin (r=0,271;p=0,01) arasında ise anlamlı pozitif korelasyon saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. SFRP5 in tüm parametrelerle korelasyonu.

Değişkenler	Model 1		Model 2	
	r	p	r	p
Yaş (Yıl)	-0,293	**0,008**	-	-
Cinsiyet(K/E)	0,132	0,24	0,107	0,35
VKI (kg/m^2)	-0,285	**0,01**	-0,309	**0,006**
Bel çevresi (cm)	-0,225	**0,04**	-0,275	**0,01**
Kalça çevresi(cm)	-0,296	**0,008**	-0,341	**0,002**
Vücut Yağ Yüzdesi %	-0,356	**0,001**	-0,345	**0,002**
Vücut Yağ Kitlesi (kg)	-0,299	**0,007**	-0,330	**0,003**
Gövde Yağ Yüzdesi %	-0,374	**0,001**	-0,350	**0,002**
Gövde Yağ Kitlesi (kg)	-0,310	**0,005**	-0,318	**0,004**
Abdominal Yağlanma oranı(%)	-0,299	**0,007**	-0,370	**0,001**
Visseral Yağlanma düzeyi	-0,265	**0,01**	-0,288	**0,01**
SKB (mmHg)	- 0,227	**0,04**	-0,146	0,19
APG (mg/dL)	-0,223	**0,04**	-0,112	0,32
LDL-KOL (mg/dL)	-0,251	**0,02**	-0,160	0,16
T-KOL (mg/dL)	-0,267	**0,01**	-0,160	0,16
BUN (mg/dL)	0,157	0,16	0,330	**0,003**
Kreatinin(mg/dL)	0,171	0,12	0,271	**0,01**
İnsülin(µIU/mL)	-0,175	0,11	-0,264	**0,01**
HOMA-IR	-0,192	0,08	-0,267	**0,01**

Model-1 Spearman korelasyonu; Model-2 yaş uyarlanmış tüm grup korelasyonu yapılmıştır

Obez ve kontrol grubu ayrı ayrı incelendiğinde, obez grupta yalnız SFRP5 ile ürik asit (r=0,34; p=0,02) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Kontrol grubunda ise herhangi bir ilişki saptanmadı (Tablo 10).

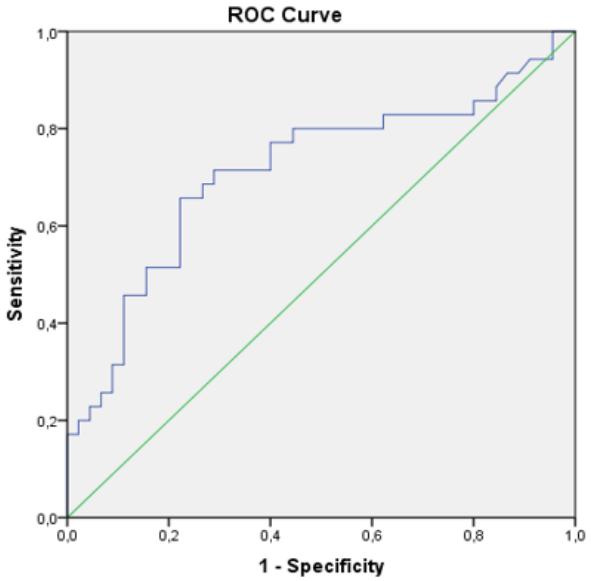
Tablo 10. Gruplara göre SFRP5 ile parametreler arasında korelasyon incelenmesi

Değişken	Obez grup (n=45)		Kontrol grup (n=35)	
	r	***P***	***r***	***P***
Ürik asit (mg/dL)	**0,344**	**0,021**	0,243	0,159

Spearman korelasyon testi yapılmıştır

SFRP5'in obeziteyi öngören sınır değerini bulmak için yaptığımız ROC curve analizinde en iyi SFRP5 sınır (cut-off) değerinin 8,82 ng/mL (%71,4 sensitivite, %71,1 spesifisite ve AUC 0,714; P<0,001) olduğunu tespit ettik (Grafik 1).

Grafik 1. Obezite için SFRP5'in ROC analizi



Tablo 11. Youden indeksine göre SFRP5 eşik (cut-off) değeri

Risk Faktör	AUC (%95 CI)	Cut-off	P değeri	Sensitivite	Spesifite
SFRP5	**0,714(0,594-0,833)**	**8,82**	**<0,001**	**%71,4**	**%71,1**

Bulduğumuz sınır (cut-off) değerine göre obez olguları iki alt gruba ayırarak tüm parametrelere göre karşılaştırdığımızda yaş (yıl) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit ettik. SFRP5≤8,82ng/mL alt grubunda olan obez olguların yaşı, SFRP5>8,82 ng/mL alt grubuna göre daha yüksekti (p=0,032). Diğer değişkenler açısından anlamlı farklılık saptamadık (p>0,05) (Tablo 12).

Tablo 12. SFRP5 cut-off değerine göre obez alt gruplarda yaş dağılımı

Değişken	SFRP5≤8,82ng/mL (n=32)	SFRP5 >8,82 ng/mL(n=13)	Kontrol Grup (n=35)	P
Yaş, (Yıl)	**40,0 [25,0-60,0]**	**27,0 [22-54]**	**36 [21-54]**	**0,032***

*Man Whitney U test

SFRP5 sınır (cut-off) değerine göre iki obez alt grup arasında metabolik sendrom komponentlerinin dağılımına baktığımızda anlamlı fark saptamadık (p>0,05) (Tablo 13).

Tablo 13. SFRP5 cut-off değerine göre sınıflandırılan obez alt gruplarda MetS komponentlerinin dağılımı

MetS komponentleri	SFRP5≤ 8,82ng/dL (n=32)	SFRP5>8,82ng/dL (n=13)	P değeri
BÇ (cm) ***(Kadın)***	107,48±9,94	106,7±8,9	0,85*
(Erkek)	120,55±11,72	119,0±8,4	0,83*
SKB (mmHg)	130,0 [110,0-160,0]	120,0 [95,0-150,0]	0,06**
DKB (mmHg)	85,00±8,33	82,30±9,04	0,03*
APG (mg/dL)	97,5 [78-128]	92 [84-184]	0,48**
TG (mg/dL)	132,5 [62-518]	158 [43-454]	0,34**
HDL-KOL (mg/dL) ***(Kadın)***	57,0 [35,0-99,0]	47,0 [36,0-67,0]	0,27**
(Erkek)	47,0 [28,0-50,0]	44,0 [28,0-54,0]	0,87**

*İndependent Sample-t test; ** Man- Whitney U test

SFRP5 sınır (cut-off) değerine göre sınıflandırılan obez ve kontrol alt grupların karşılaştırılmasında her iki alt grupta kadın ve erkeklerin BÇ, DKB ve TG değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). SFRP5≤8,82 ng/mL obez ve kontrol alt gruplarında bunlara ek olarak SKB ve APG değerleri arasında da istatistiksel anlamlı farklılık vardı ($p<0,05$). SFRP5≤8,82 ng/mL obez grupta kadınların BÇ 107,4±9,9 cm, kontrol grubunda 73,5±3,7 cm ($p<0,001$) idi. SFRP5≤8,82 ng/mL obez grupta erkeklerin BÇ 120,5±11,7 cm, kontrol grubunda 85,7±1,5 cm ($p<0,001$) idi. SFRP5≤8,82 ng/mL obez grupta SKB 130 [110-160] mmHg, kontrol grubunda 120 [100-120] mmHg ($p<0,001$) idi. SFRP5≤8,82ng/mL obez grupta DKB 85,5±8,3 mmHg, kontrol grubunda 76,5±6,2 mmHg ($p=0,005$) idi.

SFRP5≤8,82ng/mL obez grupta APG düzeyi 99,3±12,9 mg/dL, kontrol grubunda 88,5±5,1mg/dL ($p<0,001$) idi. SFRP5≤8,82 ng/mL obez grupta TG düzeyi 132,5 [62-518] mg/dL, kontrol grubunda 80 [32-130] mg/dL ($p=0,008$) idi.

SFRP5≤8,82 ng/mL obez grupta kadınların HDL- KOL düzeyi 57,7±16,4 mg/dL kontrol grubunda 73,5±18 mg/dL (p=0,05) idi ve anlamlı fark saptanmadı. SFRP5≤8,82 ng/mL obez grupta erkeklerin HDL-KOL düzeyi 47 [28-50] mg/dL, kontrol grubunda 58,5 [36-61] mg/dL (p=0,08) idi ve anlamlı fark saptanmadı.

SFRP5>8,82ng/mL obez grupta kadınların BÇ 105 [99-126] cm, kontrol grubunda 77,5 [65-87] cm (p<0,001) idi. SFRP5>8,82 ng/mL obez grupta erkeklerin BÇ 119,5±8,4 cm, kontrol grubunda 85,4±4,5 cm (p<0,001) idi. SFRP5>8,82 obez grupta SKB 123,8±15,7 mmHg, kontrol grubunda 118,0±8,2 mmHg (p=0,228) idi ve anlamlı fark saptanmadı. SFRP5>8,82 ng/mL obez grupta DKB 80,0 [70-100] mmHg, kontrol grubunda 75 [60-90] mmHg (p=0,022) idi ve anlamlı fark saptanmadı.

SFRP5>8,82 ng/mL obez grupta APG düzeyi 92,0 [84-184] mg/dL, kontrol grubunda 90,0 [79-100] mg/dL (p=0,254) idi ve anlamlı fark yoktu. SFRP5>8,82 ng/mL obez grupta TG düzeyi 158,0 [43-454] mg/dL, kontrol grubunda 66,0 [37-195] mg/dL (p<0,001) idi. SFRP5>8,82ng/mL obez grupta kadınların HDL-KOL düzeyi 49,0±11,2 mg/dL, kontrol grubunda 59,7±12,5 mg/dL (p=0,06) idi ve anlamlı fark saptanmadı. SFRP5>8,82 obez grupta erkeklerin HDL-KOL düzeyi 42,5±9,6 mg/dL, kontrol grubunda 52,2±9,3 mg/dL (p=0,09) idi ve anlamlı fark saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 14. SFRP5 cut-off değerine göre alt gruplarda MetS kriterlerinin karşılaştırılması

MetS tanı kriterileri	SFRP5≤8,82 (n=42)			SFRP5>8,82 (n=38)		
	Obez grup (n=32)	Kontrol grubu (n=10)	P	Obez grup (n=13)	Kontrol grup (n=25)	P
BÇ (cm) ***(Kadın)***	107,4±9,9	73,5±3,7	**<0,001***	105,0 [99-126]	77,5 [65-87]	**<0,001****
(Erkek)	120,5±11,7	85,7±1,5	**<0,001***	119,5±8,4	85,4±4,5	**<0,001***
SKB(mmHg)	130,0 [110-160]	120,0 [100-120]	**<0,001****	123,8±15,7	118,0±8,2	0,228*
DKB(mmHg)	85,0±8,3	76,5±6,2	**0,005***	80,0 [70-100]	75,0 [60-90]	**0,022****
APG(mg/dL)	99,3±12,9	88,0±5,1	**<0,001***	92,0 [84-184]	90,0 [79-100]	0,254**
TG(mg/dL)	132,5 [62-518]	80,0 [32-130]	**0,008****	158,0 [43-454]	66,0 [37-195]	**<0,001****
HDL-KOL (mg/dL) ***(Kadın)***	57,7±16,4	73,5±18,0	0,053*	49,0±11,2	59,7±12,5	0,060*
(Erkek)	47,0[28-50]	58,5[36-61]	0,088**	42,5±9,6	52,2±9,3	0,090*

*İndependent Sample-t test; ** Man- Whitney U test

Obez alt gruplarda SFRP5'in tüm parametrelerle korelasyonuna bakıldığında SFRP5≤8,82 ng/mL grubunda SFRP5 düzeyi ile vücut yağsız kitle (r=0,382;p=0,03), gövde yağsız kitle (r=0,383;p=0,03) ve total vücut suyu (r=0,389;p=0,02) arasında anlamlı pozitif ilişki saptandı (p<0,05) (Tablo 15).

Tablo 15. Obez alt gruplarda SFRP 5 ile tüm parametrelerin korelasyon analizi

Değişkenler	SFRP5≤8,82ng/mL		SFRP5>8,82ng/mL	
	R	P	R	P
Yağsız Vücut Kitlesi (kg)	0,382	**0,03**	0,242	0,4
Yağsız Gövde Kitlesi (kg)	0,383	**0,03**	0,253	0,4
Total Vücut Suyu (kg)	0,389	**0,02**	0,245	0,4

Spearman korelasyon testi yapıldı

Düşük SFRP5 riski ile ilişkili olabilecek tüm parametreler çok değişkenli lojistik regresyon analizi (BACKWARD LR yöntemi) ile değerlendirildi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda düşük SFRP5 riskine (≤8,82 ng/mL) obezite, yaş, HOMA-IR, kreatinin, HDL-KOL, AST, BUN, APG ve ürik asit gibi bağımsız değişkenlerin etki ettiği tespit edildi (p<0,05).

Bu modele göre SFRP5≤8,82 ng/mL saptanan olgularda obezite, SFRP5>8,82 ng/mL saptanan olgulara göre 10,584 kat daha fazladır (OR=10,584; p=0,001). Yaşın, düşük SFRP5 riskini etkileyen önemli bir parametre olduğu tespit edildi (p<0,05). Yaş bir birim arttığında düşük SFRP5 riski (≤8,82 ng/mL) 1,153 kat artmaktadır (OR=1,153; p=0,004).

HOMA-IR düşük SFRP5 riskine etki eden esas değişkenlerden biridir (p<0,05) ve HOMA-IR bir birim arttığında bu risk 1,830 kat artmaktadır (OR=1,830; p=0,04). Kreatinin değeri bir birim arttığında düşük SFRP5 riski (≤8,82 ng/mL) 8,356 kat artmaktadır (OR=8,356; p=0,02). HDL-KOL değeri bir birim arttığında düşük SFRP5 riski (≤8,82 ng/mL) 1,062 kat artmaktadır (OR=1,062; p=0,01). AST değeri bir birim arttığında düşük SFRP5 riski (≤8,82 ng/mL) 1,144 kat artmaktadır (OR=1,144; p=0,01). ÜA değeri bir birim arttığında düşük SFRP5 riski (≤8,82 ng/mL) 0,362 kat azalmaktadır (OR=0,362; p=0,004).

APG bir birim arttığında düşük SFRP5 riski (≤8,82ng/mL) 0,918 kat azalmaktadır (OR=0,918; p=0,006). BUN değeri bir birim artığında ise düşük SFRP5 riski (≤8,82 ng/mL) 0,751 kat azalmaktadır (OR=0,751; p=0,04) (Tablo 16).

Tablo 16. *Düşük* SFRP5 riskine (≤8,82 ng/mL) etki eden değişkenlerin lojistik regresyon analizi

Değişkenler	B	S.H.	P	OR	%95 Güven aralığı (Alt-Üst)
Obez Grup	3,660	1,076	**0,001**	10,584	(4,714-15,117)
Yaş (Yıl)	0,142	0,049	**0,004**	1,153	(1,047-1,269)
HOMA-IR	0,604	0,320	**0,04**	1,830	(1,012-3,310)
Kreatinin (mg/dL)	0,818	0,374	**0,02**	8,356	(2,336-11,431)
AST (U/L)	0,134	0,053	**0,01**	1,144	(1,031-1,269)
HDL-KOL(mg/dL)	0,060	0,025	**0,01**	1,062	(1,012-1,114)
Ürik asit(mg/dL)	-1,017	0,351	**0,004**	0,362	(0,182-0,719)
BUN(mg/dL)	-0,286	0,141	**0,04**	0,751	(0,570-0,991)
APG(mg/dL)	-0,086	0,032	**0,006**	0,918	(0,863-0,976)
Sabit	-3,787	2,812	**0,178**	0,023	

Referans kategori: Kontrol grubu CCR=82,5% $\chi^2_{(8)}$**=6,383; p=0,604**

NCEP-ATP III tanı kriterlerine göre MetS varlığı incelendiğinde, obez grubun %51,1'de (23) MetS saptandı (Tablo 17).

Tablo 17. Obez grupta MetS varlığı.

MetS varlığı	Obez(n=45) %(n)
MetS Yok(-)	%48,9 (22)
MetS Var(+)	%51,1 (23)

MetS olan, MetS olmayan obez grup ve kontrol grubunun serum SFRP5 düzeyleri karşılaştırıldı. MetS olan ve olmayan obez alt grupları arasında SFRP5 düzeyinde anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Aynı zamanda MetS olan ve

olmayan obez alt gruplarında SFRP5 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derece düşüktü (p<0,05) (Tablo 18).

Tablo 18. MetS olan ve olmayan obez grupların ve kontrol grubunun SFRP5 düzeyi açısından karşılaştırılması.

SFRP5 değeri	MetS+	MetS-	Kontrol	P değeri
SFRP5 (ng/mL)	7,6 [4,8-71]	6,6 [4,6-68,2]	20,9 [4,9-113,5]	0,382[a] **0,008**[b] **0,005**[c]

Kruskal Wallis (Posthoc Bonferroni düzeltmesi uygulanan Man-Whitney U test; p değeri<0,017 anlamlı kabul edildi); [a] MetS(+) ile MetS(-) grubun karşılaştırılması, [b] MetS(+) ile kontrol grubu karşılaştırması, c MetS(-)ile kontrol grubun karşılaştırılması

MetS olan ve olmayan gruplarda SFRP5'in bütün değişkenler ile korelasyonuna bakıldığında; MetS olan grupta SFRP5 ile LDL-KOL (r =-0,466; p=0,02) arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu saptandı. MetS olmayan grupta ise SFRP5 ile kreatinin (r =0,430; p=0,04) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (Tablo 19).

Tablo 19. MetS alt gruplarında SFRP5'in değişkenlerle korelasyonu

Değişkenler	MetS+		MetS-	
	R	P	r	P
LDL-KOL (mg/dL)	-0,466	**0,02**	0,063	0,7
Kreatinin (mg/dL)	0,01	0,9	0,430	**0,04**

Spearman korelasyon testi

5. TARTIŞMA

Adiposit hipertrofisi ve/veya hiperplazisi, artmış inflamasyon, fibrozis ve vasküler yapı bozukluğu obezite etyopatogenezinde anahtar rol oynayan faktörlerdir. Adipoz doku ekspansiyonu sonucu gelişen hipoksi, adipositlerin ölümü (nekroz ve apoptozis), adipokin salınımında değişiklikler ve bağırsak kaynaklı çeşitli biyoaktif moleküller adipoz doku inflamasyonunu meydana getirir. Adipoz doku, adipokin olarak adlandırılan proinflamatuar ve antiinflamatuvar etkili biyoaktif moleküller salgılayarak birçok organı etkilemektedir. Yapılan çalışmalar sonucu obez hastalarda proinflamatuar adipokinlerin ekspresyon ve salınımında artış izlenirken antiinflamatuar adipokinlerin ekspresyon ve salınımında azalma gözlemlenmiştir. Ayrıca proinflamatuar adipokin salınımında artış, sistemik düşük dereceli inflamatuar yanıtı tetikleyerek obeziteye bağlı komplikasyonların gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (8, 118).

WNT proteinler, adipoz dokunun metabolik homeostazında anahtar rol oynamaktadır. Yakın zamanda yapılan hayvan ve insan çalışmaları, WNT5a/JNK1 sinyal yolağının yağ dokusunda proinflamatuar sitokin salınımı ve insülin direncini artırarak inflamatuar cevap oluşumunu tetiklediğini göstermiştir (119).

İlk defa 2010 yılında *Ouchi N.* ve ark. tarafından Ob/Ob, Zucker diyabetik obez farelerin ve adipoz doku inflamasyon bulguları olan morbid obez olguların visseral yağ dokusunda düşük SFRP5 düzeyi, artmış WNT5a ve WNT5a/SFRP5

oranı saptanmıştır. Aynı çalışmada farklı obez fare modellerine (ob/ob, Zucker diyabetik, SFRP5$^{-/-}$obez farelere) SFRP5 uygulanmasının, adipoz doku inflamasyonu ve WNT5a/JNK1 sinyal yolağı baskılanması ile metabolik fonksiyon ve insülin duyarlılığında artışa neden olduğu gösterilmiştir (9).

İnsan SFRP5 proteini, yüksek oranda adipositlerin sitoplazmasında eksprese olan antiinflamatuar adipokin olup, WNT5a'nın reseptörlerine bağlanmasını önleyerek inflamatuar yanıt oluşumunu baskılamaktadır. Adipoz dokuda WNT5a'yı ekstrasellüler alanda sekestre eden SFRP5, kanonik olmayan JNK sinyal iletimini baskılayarak proinflamatuar sitokin salınımı ve İRS-1 Ser^{307} fosforilasyonunu baskıladığı gösterilmiştir (102). Obez hasta grubu ile yapılan insan ve hayvan çalışmalarının büyük kısmında normal kilolu kontrol grubuna göre serum SFRP5 düzeyi düşük saptanmıştır (105, 108, 110).

Adipokin ekspresyonunun cinsiyet hormonlarından etkilenebileceğini düşünerek kadın ve erkekler arasında SFRP5 düzeylerini karşılaştırdık ve anlamlı fark saptamadık. Ayrıca obez grup kadınlarda serum SFRP5 düzeyini kontrol grup kadınlara göre anlamlı derecede düşük bulduk. Literatürde bu bulgumuzu destekleyen çalışmalar mevcuttur (105, 115). Bununla beraber kadınlarda SFRP5 düzeyinin erkeklere göre daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalarda vardır.

SFRP5'in MetS ölçütleri ile ilişkisini araştıran ve 153 erkek ile 131 kadın olgunun dahil olduğu bir çalışmada, tüm grupta kadınların SFRP5 düzeyi erkeklere göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda fazla kilolu/obez olguların SFRP5 düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur (108). Yeni tanı T2D (n=112), BGT (n=101) ve sağlıklı (n=104) kontrol grup ile

yapılan çalışmada tüm grupta kadınlarda SFRP5 düzeyi erkeklere göre anlamlı yüksek bulunmuştur (111).

Birbirleri ile farklılık gösteren bu sonuçlar obezitede kadın ve erkeklerde SFRP5 dağılımını araştırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir. Literatürdeki farklı popülasyonlar arasındaki çalışmalarda elde edilen farklı sonuçların, Türk toplumunu tam olarak temsil etmese de, ülkemizde ilk olarak gerçekleştirilen çalışmamızın, bu ilkliği açısından da daha değerli bir yeri olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda obez ve kontrol grupları arasında yaş (yıl) dağılımında anlamlı farklılık yoktu ve tüm grupta SFRP5'in yaş (yıl) ile negatif korelasyon gösterdiğini saptadık. SFRP5 cut-off değerine göre sınıflandırılan iki obez alt grup arasında ise yaş (yıl) açısından istatistiksel anlamlı farklılık tespit ettik. Düşük SFRP5 (≤8,82 ng/mL) saptanan obez olgularda yaş SFRP5>8,82 ng/mL olan obezlere göre daha yüksekti. Yaş bir birim arttığında düşük SFRP5 (≤8,82 ng/mL) riskinin 1,153 kat daha fazla olduğunu tespit ettik. Literatürde serum SFRP5 düzeyi ile yaş arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (105, 115).

Yaşlanma süreci vücut boyunun azalması ve yağ dokusunun viseral birikimi başta olmakla tüm vücutta yağ kitlesinin artması ile karakterize edilir. Yaşlanmayla birlikte abdominal bölgenin (hem visseral hem subkutan) yağlanması, adipokin üretiminde değişiklikler, proinflamatuar aktivitenin artması ve insülin hassasiyetinde azalma görülmektedir (120, 121).

Şimdilik spekülatif olarak, yaşlanmayla birlikte visseral ve tüm vücut yağ kitlesinde görülen artmanın antiinflamatuar etkili SFRP5 düzeyindeki bu azalmaya etkisi olabilir diye yorumladık.

VKİ 20-40 kg/m^2 arasında değişen, 112 yeni tanı T2D, 101 BGT ve 104 NGT olan olguların dahil edildiği bir çalışmada her üç grupta aşırı kilolu/obez bireylerin serum SFRP5 düzeyi normal VKİ olan bireylerden daha düşük bulunmuştur (111). *Hu Z.* ve ark. tarafından 89 NGT ve 87 yeni tanı T2D'li obez ve normal kilolu bireylerin dahil edildiği bir diğer çalışmada da obez olgularda serum SFRP5 düzeyi normal VKİ olan olgulara göre daha düşük saptanmıştır (105). Nütrisyonel faktörlerin SFRP5 düzeyine etkisini araştıran *Schulte DM*. ve arkadaşları ise farklı olarak obez (n=23) ve kontrol (n=12) grubu arasında SFRP5 düzeyleri açısından anlamlı fark tespit etmemişler. Ancak 12 haftalık düşük kalorili beslenme sonrasında obez grupta vücut yağ kitlesinde azalmaya eşzamanlı olarak serum SFRP5 düzeyinde anlamlı artış olduğunu gözlemlemişler (109).

Biz çalışmamızda obez grupta serum SFRP5 düzeyini sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulduk. SFRP5'in obezitede prediktif değerini araştırmak için, obezite ile serum SFRP5'in ROC eğrilerini analiz ettik ve obeziteyi öngörmek için serum SFRP5'in en iyi kesim (cut-off) değerinin 8,82 ng/mL (%71,4 sensitivite, %71,1 spesifite ve AUC 0,714) olduğunu saptadık. Yaptığımız lojistik regresyon analizinde obez grupta düşük SFRP5 riskinin (≤8,82 ng/mL) kontrol grubuna göre 10,584 kat daha fazla olduğunu bulduk.

Obezitede gelişen adipoz dokunun yeniden yapılanması, aşırı lipit birikimine bağlı adiposit ölçüsündeki değişiklikler, adipoz doku immun hücre

kompozisyonu ve adipokin salınımında değişiklikler ile birlikte meydana gelmektedir ve bu durum olgun adiposit fonksiyonlarını bozmaktadır. Biz, olgun adipositlerden salgılanan SFRP5'in, artan ve yeniden yapılanan yağ dokusu ve obezitenin aksine adipoz dokudan salınımının azaldığını düşünmekteyiz.

Biz çalışmamızda obezite ihtimalinin serum SFRP5 düzeyi ile tahmin edilebilirliğini araştırdık ve en iyi sınır (cut-off) değerini bulduk. SFRP5 sınır değerinin obeziteyi predikte edebilme özelliğinin ortaya konulmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

MetS'lu 90 olgu ve sağlıklı 194 olgunun dahil edildiği bir çalışmada VKİ ve BKO MetS olan grupta kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ve serum SFRP5 düzeyi ile VKİ ve BKO arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (108). *Carstensen-Kirberg M.* ve ark. KORA F4 çalışma popülasyonundan 62-81 yaş arası 1096 bireyin serum SFRP5 ile farklı kardiyometabolik risk faktörlerinin ilişkisini araştırmış ve SFRP5 düzeyi ile VKİ ve BÇ arasında anlamlı negatif korelasyon olduğunu tespit etmiştir (109). Literatürde diğer çalışmalarda da serum SFRP5 düzeyi ile BÇ, KÇ ve BKO arasında negatif korelasyon saptanmıştır (105, 108)

Bel çevresi klinik pratikte visseral yağlanma belirteci olmakla beraber aynı zamanda MetS tanısı ve kardiyometabolik risk değerlendirilmesinde kullanılan önemli bir parametredir (47). Vücut yağ dağılım ölçütü olarak klinik pratikte kullanılan BKO, VKİ veya BÇ ile kıyaslandığında kardiyometabolik risk ve mortaliteyi ön görmede daha iyi bir belirteçtir (49).

Biz çalışmamızda VKİ, BÇ, KÇ ve BKO obez grupta kontrol grubuna göre beklendiği gibi anlamlı derecede yüksek bulduk. Çalışmamızda tüm grup ve yaş uyarlanmış korelasyon analizinde SFRP5 düzeyi ile VKİ, BÇ ve KÇ arasında negatif korelasyon tespit ettik.

Çalışmamızda obez ve kontrol grubunun BKO arasında anlamlı fark saptanmakla beraber BKO ile SFRP5 arasında ilişkisi tespit edilememiştir. Çalışmamızın bu ilişkiyi tam olarak yansıtmayabileceğini düşünmekteyiz ve hasta sayısının yeterince yüksek olduğu çalışmalarca tespit edilebileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak vücut yağ yüzdesi, vücut yağ kitlesi, gövde yağ yüzdesi ve gövde yağ kitlesi gibi vücut kompozisyon bileşenlerini obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptadık (122). Tüm grup ve yaş uyarlanmış korelasyon analizinde serum SFRP5 düzeyi ile vücut yağ yüzdesi, vücut yağ kitlesi, gövde yağ yüzdesi ve gövde yağ kitlesi arasında anlamlı negatif korelasyon saptadık.

SFRP5 düşük (SFRP5≤8,82ng/mL) obez alt grubunda SFRP5 ile vücut yağsız kitle, gövde yağsız kitle ve total vücut suyu arasında anlamlı pozitif korelasyon bulduk. *Hu W.* ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, yeni tanı T2D (n=112), BGT (n=101) ve NGT (n=104) olan olguların SFRP5 düzeyi ile vücut yağ yüzdesi arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiştir (111).

VISCAN ile ölçülen abdominal yağlanma oranı ve visseral yağ düzeyini obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulduk ve SFRP5'in bu parametreler ile de negatif korelasyon gösterdiğini saptadık.

Serum SFRP5 ile tüm vücut ve abdominal BİA ölçümleri arasındaki ilişki konusunda literatürde eksiklik olduğunu gözlemledik. Çalışmamızda BİA ölçümleri ve SFRP5 ile korelasyon analizleri detaylı yapılmıştır. Bu bulgularımız literatürde var olan, vücut ve gövde yağ dağılımı ile SFRP5 arasındaki ilişkinin karakteri hakkında boşluğun doldurulmasına katkı sağlayacaktır ve çalışmamızın güçlü yönüdür.

Çalışmamızda obez grupta SKB ve DKB'nı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulduk ve SFRP5 düzeyi ile SKB arasında negatif korelasyon tespit ettik. SFRP5 kesim (cut-off) değerine göre obez ve kontrol alt gruplarını MetS tanı kriterileri için karşılaştırdığımızda, SFRP5≤8,82 ng/mL obez alt grubunda kontrol grubuna göre SKB ve DKB'nı anlamlı yüksek bulduk. SFRP5>8,82 ng/mL obez alt grubunda ise kontrol grubuna göre yalnız DKB'nı anlamlı yüksek bulduk. Literatüre bu bulgumuzu destekleyen çalışmalar mevcuttur (108, 110, 111). Obezite ve hipertansiyon birlikteliğinin mekanizmaları kompleks ve multifaktöryel olup başlıca rolün renin-anjiotensin-aldosteron sistemi ve sempatik sinir sisteminin oynadığına inanılmaktadır. Bu sistemlerin aktivitesindeki artıştan ise periferik insülin direncine bağlı hiperinsülinemi ve yağ dokusu artışına bağlı adipokin salınımındaki değişikliklerin sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (123, 124). Artmış SKB ve DKB ile negatif korelasyon gösteren SFRP5'in, antiinflamatuar, insülin duyarlaştırıcı ve antiaterojenik etkisiyle bu değişikliklerin meydana gelmesinde önleyici rol oynadığını düşünmekteyiz.

Biz çalışmamızda obez grupta APG, İnsülin, HbA1c ve HOMA-IR değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulduk. Tüm grup korelasyon analizinde serum SFRP5 düzeyi ile APG arasında negatif korelasyon

saptadık. Yaş uyarlanmış korelasyon analizinde ise SFRP5 ile insülin ve HOMA-IR arasında negatif korelasyon saptadık. SFRP5≤8,82 ng/mL obez alt grubunda kontrol grubuna göre APG anlamlı yüksek idi. Tüm grup lojistik regresyon analizinde APG ve HOMA-IR'in düşük SFRP5 riskini (≤8,82 ng/mL) etkileyen parametreler olduğunu tespit ettik. APG bir birim arttığında düşük SFRP5 riski 0,918 kat azalmakta, HOMA-IR bir birim arttığında ise düşük SFRP5 riski 1,830 kat artmakta idi. Bu bulgularımızı literatürde destekleyen çalışmalar mevcuttur (105, 108, 110, 111).

SFRP5'in insülin direnci ve oksidatif stres ile ilişkisini araştırmak için yüksek kardiyometabolik riskli 47 olgunun dahil edildiği bir çalışmada SFRP5 ile HOMA-IR arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (98). İlaç kullanmamış 70 T2D, 70 prediyabetik ve 70 kontrol olgu ile yapılan çalışmada ise serum SFRP5 düzeyi ile HOMA-IR arasında korelasyon saptanmamıştır ve T2D'li olgularda hem prediyabetik hem de kontrol grubuna göre artmış SFRP5 düzeyleri tespit edilmiştir (125).

PKOS tanısı olan 57 hasta ve 27 sağlıklı kontrol kadın olgu ile yapılan bir çalışmada serum SFRP5 düzeyi ile HOMA-IR arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (126). Birbirleri ile farklılık gösteren bu sonuçlar obezitede glukoz metabolizması ile SFRP5 ilişkisinin daha fazla araştırılmaya ihtiyacı olduğunu düşündürmektedir.

Sonuçta biz çalışmamızda düşük SFRP5 düzeylerinin hiperglisemik durumdan çok obezitenin gelişmesinde etkili olan hiperinsülinemi ve metabolik bozukluklar ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda obez grupta kontrol grubuna göre LDL-KOL, HDL-KOL, TG ve T-KOL düzeylerini anlamlı yüksek saptadık. Obezitede gelişen adipoz doku hipertrofisi lipitler, özellikle trigliseritlerin ektopik (kas, karaciğer, pankreas gibi) organ ve dokularda birikmesine neden olur. Obezitede görülen ektopik yağ depolarının artması, dolaşımdaki lipit seviyelerinin artmasında, insülin direnci ve metabolik hastalık gelişiminde primer tetikleyici faktör olarak düşünülmektedir (127).

Çalışmamızda yaş uyarlanmış korelasyon analizinde SFRP5 ile LDL-KOL ve T-KOL arasında negatif korelasyon saptadık. Yaptığımız çok değişkenli lojistik regresyon analizinde HDL-KOL'un düşük SFRP5 riskini (≤8,82 ng/mL) etkileyen önemli parametre olduğunu saptadık. HDL-KOL bir birim arttığında bu risk 1,062 kat artmaktadır. Literatürde yüksek SFRP5'in HDL-KOL ile pozitif, TG ile negatif ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (108, 110, 111).

Japonya'da yapılan bir çalışmada koroner arter hastalığı (KAH) olan bireylerde SFRP5 düzeyi kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Aynı çalışmada SFRP5 ile LDL-KOL ve TG arasında negatif, SFRP5 ile HDL-KOL arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (112).

Maren Carstensen-K. ve arkadaşlarının NAYKH olan 194 hasta ile yaptığı bir çalışmada ise serum SFRP5 düzeyi ile TG, T-KOL, HDL-KOL ve LDL-KOL arasında korelasyon tespit edilmemiştir (115).

Biz yaşlanma ile birlikte obezitede dislipideminin artmasına bağlı SFRP5'in serum T-KOL ve LDL-KOL düzeyi ile negatif ilişki gösterdiğini düşünmekteyiz. Türk erişkinlerde düşük düzeyli inflamasyon artışının,

kardiyometabolik hastalıklara karşı koruyucu olan HDL-KOL disfonksiyonuna neden olduğunu dünyada ilk defa TERKHARF çalışması ortaya koymuştur (128). Biz obezitede görülen düşük düzeyli kronik inflamasyona yanıt olarak düşük SFRP5'in, koruyucu aktivitesini kaybederek proinflamatuar özellik kazanan HDL-KOL ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda obez grupta ALT, AST ve GGT değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek idi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise AST'nin SFRP5 riskini etkileyen önemli bir parametre olduğunu tespit ettik. AST değeri bir birim arttığında SFRP5 riskinde 1,144 kat artış görülmektedir. NAYKH toplumda en sık görülen kronik karaciğer hastalığı olarak kabul edilmektedir ve önemli bir toplumsal sağlık problemidir. Karaciğer enzim yüksekliğinin en sık nedeni olan NAYKH'nın prevalansı VKİ artışı ile orantılı olarak artmaktadır (129). Brezilya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada, NAYKH olan 1280 olguda ALT, AST ve GGT düzeylerindeki artış sırasıyla %55,8, %42,2 ve %63,1 olarak saptanmıştır (130).

T2D/BGT ve NGT olan 194 NAYKH olgunun dahil edildiği bir çalışmada serum SFRP5 düzeyi ile ALT, AST, GGT ve hepatik steatoz indeksi arasında korelasyon bulunmamıştır (115). Bariatrik cerrahi yapılan 54 morbid obez kadın hastada bakılan serum SFRP5 düzeyleri açısından basit steatoz, steatohepatit ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada farklılıklar istatistiksel anlama ulaşmasa da serum SFRP5 düzeyi NAYKH progresyonu ile azalma göstermiştir (131). Framingham Heart Study katılımcılarından 2621 olgunun (ortalama yaş: 51, %49,8 kadın oranı) dahil edilerek aminotransferaz düzeylerinin visseral yağ ve insülin direncinden bağımsız kardiyometabolik risk

faktörleri ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışma sonucunda AST ve risk faktörleri arasındaki korelasyonların ALT'de gözlemlenen korelasyon ile benzer eğilimler gösterdiği, daha yüksek AST seviyelerinin, erkek ve kadınlarda daha yüksek DKB ve insülin direnci ile ilişkili, erkeklerde bunlara ek olarak yüksek VKI, BÇ, SKB ve visseral adipoz doku ile ilişkili olduğu saptanmıştır (132).

Çalışmamızda lojistik regresyon analizinde düşük SFRP5 düzeyinin yüksek AST ile ilişkisinden yola çıkarak düşük SFRP5'in kardiyometabolik risk etmenlerini öngörmede iyi bir belirteç olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda ürik asit düzeyini obez grupta kontrol grubuna kıyasla yüksek bulduk. BUN ve kreatinin değerlerinde ise her iki grup arasında anlamlı fark tespit etmedik. Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan T2D'li 80 hasta ile yapılan bir çalışmada, kronik böbrek hastalığı evresi arttıkça serum SFRP5 düzeyinde artış gözlenmiştir (116). Kronik böbrek hastalığı olan MI'lı hastalar ile yapılan bir diğer çalışmada da SFRP5 düzeyi ile BUN ve kreatinin arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (133). ABD'de yapılan bir çalışmada SFRP5'in, KBH ilişkili hiperfosfatemide WNT inhibisyonu ile vasküler düz kas hücre kalsifikasyonunu önlediği gösterilmiştir (134).

Biz de çalışmamızda yaş uyarlanmış tüm grup korelasyon analizinde SFRP5 düzeyi ile kreatinin ve BUN arasında anlamlı pozitif korelasyon, obez grupta ise SFRP5 düzeyi ile ürik asit arasında anlamlı pozitif korelasyon saptadık. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ürik asit, BUN ve kreatinin düşük SFRP5 riskini etkileyen parametreler olduğunu saptadık.. SFRP5'in böbrek hasarında etki mekanizmasını ortaya koyacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç

olduğunu düşünmekteyiz. SFRP5'in böbrek fonksiyon bozukluğundaki etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber lojistik regresyon analizinde kreatinin değerindeki artışın düşük SFRP5 riski ile pozitif ilişkisini, böbrek hasarına bağlı vücutta artmış inflamasyona yanıt olarak yorumladık.

Biz çalışmamızda MetS olan grup ile MetS olmayan obez grubu arasında serum SFRP5 düzeylerini benzer bulduk. Ayrıca, MetS olan ve olmayan obezlerde SFRP5 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğunu saptadık. Çin'de 284 olgu ile yapılan bir çalışmada, VKİ'nin yüksek olduğu MetS (n=90) grubunda serum SFRP5 düzeyi kontrol (n=184) grubuna göre daha düşük saptanmıştır (107).

İnsülin direnci ve farklı kardiyometabolik risk faktörleri ile ilişkili olan düşük SFRP5 düzeyinin MetS ve obezite ilişkili metabolik hastalıkların patogenezinde önemli rol oynadığını düşünmekteyiz. MetS olan olgularımızın sayısının az olması nedeniyle daha fazla sayıda hasta grubu ile araştırmalara gereksinim vardır.

Çalışmamızda örneklem sayıları istediğimiz rakamlarda olmasa da, yeni çalışmalara ışık tutacak çok önemli veriler saptadık. Ülkemiz yetişkin toplumunda obeziteyi öngörmek için en iyi serum SFRP5 sınır (cut-off) değerini ve bu sınır değeri ile pozitif ve negatif ilişkili olan önemli prediktif faktörleri saptadık. Buna göre, obezite, yaş, HOMA-IR, HDL-KOL, AST ve kreatinin düzeyi düşük SFRP5 riskini pozitif etkileyen önemli parametreler olarak saptandı.

6. SONUÇ

Çalışmamız, Türkiye'de erişkin obez nüfusu temsil eden örneklemde, serum SFRP5 düzeyi ile metabolik parametrelerin ilişkisini araştıran ilk çalışmadır ve yeni çalışmalara ışık tutacak çok önemli veriler saptanmıştır.

Çalışmamızda obez olgularda serum SFRP5 düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterildi.

MetS olan ve MetS olmayan obez olgular arasında SFRP5 düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı.

SFRP5 ile tüm vücut ve abdominal yağ dağılımı arasındaki ilişkinin karakteri detaylı şekilde araştırıldı.

Obeziteyi öngörmek için SFRP5'in en iyi sınır (cut-off) değeri 8,82 ng/mL olarak tespit edildi.

Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde obezite, ileri yaş, HOMA-IR, HDL-KOL, AST, kreatinin, BUN, APG ve ürik asitin düşük SFRP5 riskini (≤8,82 ng/mL) predikte eden önemli değişkenler olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak çalışmamızda, kardiyometabolik hastalıklar için risk faktörleri ile SFRP5 arasında negatif ilişki olduğu saptanmıştır. Obezite, insülin direnci ve dislipidemi gibi metabolik bozukluklarda gelişen kronik düşük düzeyli inflamasyon sonucu azalan serum SFRP5'in antiinflamatuar ve insülin duyarlılığını arttırıcı roller üstlenen adipokin olduğu saptanmıştır. Düşük SFRP5

düzeyinin obezite ve diğer kardiyometabolik hastalıklar için tanısal bir belirteç ve önleyici bir tedavi olarak kullanılabilirliği ortaya konmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Haslam D. Obesity: a medical history. Obes Rev. 2007;8 Suppl 1:31-6.

2. Organization WH. Fact sheets. Obesity and overweight. 2021. .

3. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Klavuzu. Ankara: Bayt; 2019. p. 11.

4. Withrow D, Alter DA. The economic burden of obesity worldwide: a systematic review of the direct costs of obesity. Obesity reviews. 2011;12(2):131-41.

5. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. Trends in Endocrinology & Metabolism. 2000;11(8):327-32.

6. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. Archives of medical science: AMS. 2013;9(2):191.

7. Oh K-J, Lee DS, Kim WK, Han BS, Lee SC, Bae K-H. Metabolic adaptation in obesity and type II diabetes: myokines, adipokines and hepatokines. International journal of molecular sciences. 2017;18(1):8.

8. Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Becerril S, Frühbeck G, Catalán V. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. European journal of clinical investigation. 2018;48(9):e12997.

9. Ouchi N, Higuchi A, Ohashi K, Oshima Y, Gokce N, Shibata R, et al. Sfrp5 is an anti-inflammatory adipokine that modulates metabolic dysfunction in obesity. Science. 2010;329(5990):454-7.

10. Fuster JJ, Zuriaga MA, Ngo DT-M, Farb MG, Aprahamian T, Yamaguchi TP, et al. Noncanonical Wnt signaling promotes obesity-induced adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction independent of adipose tissue expansion. Diabetes. 2015;64(4):1235-48.

11. Dickey RA, Bartuska D, Bray GW, Callaway CW, Davidson ET, Feld S, et al. AACE/ACE position statement on the prevention, diagnosis, and treatment of obesity (1998 revision). Endocr Pract. 1998;4(5):297-350.

12. Bray G, Kim K, Wilding J, Federation WO. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. Obesity reviews. 2017;18(7):715-23.

13. Status WP. The use and interpretation of anthropometry. WHO technical report series. 1995;854(9).

14. Collaborators GO. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. New England Journal of Medicine. 2017;377(1):13-27.

15. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. The lancet. 2012;380(9859):2224-60.

16. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. Metabolism. 2019;92:6-10.

17. Kelly T, Yang W, Chen C-S, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. International journal of obesity. 2008;32(9):1431-7.

18. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. European journal of epidemiology. 2013;28(2):169-80.

19. Onat A, Can G, Yüksel H, Ademoğlu E, Ünaltuna NE, Kaya A. TEKHARF 2017 Tıp dünyasının kronik hastalıklara yaklaşımına öncülük. İstanbul: Logos Yayıncılık. 2017.

20. Weihrauch-Blüher S, Wiegand S. Risk Factors and Implications of Childhood Obesity. Curr Obes Rep. 2018;7(4):254-9.

21. House W. Follow-up to the Political Declaration of the High-level Meeting of the General Assembly on the Prevention and Control of Non-communicable Diseases. World Health Organization. 2013.

22. Aronne LJ, Nelinson DS, Lillo JL. Obesity as a disease state: a new paradigm for diagnosis and treatment. Clinical cornerstone. 2009;9(4):9-29.

23. Handy SL, Boarnet MG, Ewing R, Killingsworth RE. How the built environment affects physical activity: views from urban planning. American journal of preventive medicine. 2002;23(2):64-73.

24. Meldrum DR, Morris MA, Gambone JC. Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions—but do we have the will? Fertility and sterility. 2017;107(4):833-9.

25. Hu FB, Li TY, Colditz GA, Willett WC, Manson JE. Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. Jama. 2003;289(14):1785-91.

26. Herrera BM, Lindgren CM. The genetics of obesity. Current diabetes reports. 2010;10(6):498-505.

27. Thaker VV. Genetic and epigenetic causes of obesity. Adolescent medicine: state of the art reviews. 2017;28(2):379.

28. Ranadive SA, Vaisse C. Lessons from extreme human obesity: monogenic disorders. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2008;37(3):733-51.

29. Lee YS. The role of leptin-melanocortin system and human weight regulation: lessons from experiments of nature. Annals Academy of Medicine Singapore. 2009;38(1):34.

30. Farooqi IS, Yeo GS, Keogh JM, Aminian S, Jebb SA, Butler G, et al. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. The Journal of clinical investigation. 2000;106(2):271-9.

31. Yurtcu E, Yilmaz A, Ozkurt Z, Kolukisa E, Yilmaz M, Keles H, et al. Melanocortin-4 receptor gene polymorphisms in obese patients. Biochemical genetics. 2009;47(3-4):295-300.

32. Clément K. Genetics of human obesity. Comptes rendus biologies. 2006;329(8):608-22.

33. Chung WK, Leibel RL. Molecular physiology of syndromic obesities in humans. Trends in Endocrinology & Metabolism. 2005;16(6):267-72.

34. Kaushik P, Anderson JT. Obesity: epigenetic aspects. Biomolecular concepts. 2016;7(3):145-55.

35. Schwartz MW, Seeley RJ, Zeltser LM, Drewnowski A, Ravussin E, Redman LM, et al. Obesity pathogenesis: an endocrine society scientific statement. Endocrine reviews. 2017;38(4):267-96.

36. Farias MM, Cuevas AM, Rodriguez F. Set-point theory and obesity. Metabolic syndrome and related disorders. 2011;9(2):85-9.

37. McPherson R. Genetic contributors to obesity. Canadian Journal of Cardiology. 2007;23:23A-7A.

38. Yang D, Liu T, Williams KW. Motivation to Eat—AgRP Neurons and Homeostatic Need. Cell metabolism. 2015;22(1):62-3.

39. Heisler LK, Lam DD. An appetite for life: brain regulation of hunger and satiety. Current opinion in pharmacology. 2017;37:100-6.

40. Feig EH, Piers AD, Kral TV, Lowe MR. Eating in the absence of hunger is related to loss-of-control eating, hedonic hunger, and short-term weight gain in normal-weight women. Appetite. 2018;123:317-24.

41. Woods SC, D'Alessio DA. Central control of body weight and appetite. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008;93(11_supplement_1):s37-s50.

42. Gerozissis K. Brain insulin, energy and glucose homeostasis; genes, environment and metabolic pathologies. European journal of pharmacology. 2008;585(1):38-49.

43. Schwartz MW, Porte D. Diabetes, obesity, and the brain. Science. 2005;307(5708):375-9.

44. Walters WA, Xu Z, Knight R. Meta-analyses of human gut microbes associated with obesity and IBD. FEBS letters. 2014;588(22):4223-33.

45. Sahni D, Mehta R, Aggarwal A, Gupta AK. Original article. 2007.

46. Pellegrinelli V, Carobbio S, Vidal-Puig A. Adipose tissue plasticity: how fat depots respond differently to pathophysiological cues. Diabetologia. 2016;59(6):1075-88.

47. Sun K, Tordjman J, Clément K, Scherer PE. Fibrosis and adipose tissue dysfunction. Cell metabolism. 2013;18(4):470-7.

48. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Klavuzu. Ankara: Bayt; 2019. p. 18.

49. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Klavuzu. Ankara: Bayt; 2019. p. 22.

50. Swainson MG, Batterham AM, Tsakirides C, Rutherford ZH, Hind K. Prediction of whole-body fat percentage and visceral adipose tissue mass from five anthropometric variables. PloS one. 2017;12(5):e0177175.

51. Oliveros E, Somers VK, Sochor O, Goel K, Lopez-Jimenez F. The concept of normal weight obesity. Progress in cardiovascular diseases. 2014;56(4):426-33.

52. Schneider HJ, Friedrich N, Klotsche J, Pieper L, Nauck M, John U, et al. The predictive value of different measures of obesity for incident cardiovascular events and mortality. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2010;95(4):1777-85.

53. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Klavuzu. Ankara: Bayt; 2019. p. 24.

54. Kyle UG, Piccoli A, Pichard C. Body composition measurements: interpretation finally made easy for clinical use. Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care. 2003;6(4):387-93.

55. Mialich MS, Sicchieri JF, Junior AJ. Analysis of body composition: a critical review of the use of bioelectrical impedance analysis. Int J Clin Nutr. 2014;2(1):1-10.

56. Buchholz AC, Bartok C, Schoeller DA. The validity of bioelectrical impedance models in clinical populations. Nutrition in Clinical Practice. 2004;19(5):433-46.

57. Coppini LZ, Waitzberg DL, Campos ACL. Limitations and validation of bioelectrical impedance analysis in morbidly obese patients. Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care. 2005;8(3):329-32.

58. Park KS, Lee D-H, Lee J, Kim YJ, Jung KY, Kim KM, et al. Comparison between two methods of bioelectrical impedance analyses for accuracy in measuring abdominal visceral fat area. Journal of Diabetes and its Complications. 2016;30(2):343-9.

59. Thomas EL, Collins AL, McCarthy J, Fitzpatrick J, Durighel G, Goldstone AP, et al. Estimation of abdominal fat compartments by bioelectrical impedance: the validity of the ViScan measurement system in comparison with MRI. European journal of clinical nutrition. 2010;64(5):525-33.

60. Schetz M, De Jong A, Deane AM, Druml W, Hemelaar P, Pelosi P, et al. Obesity in the critically ill: a narrative review. Intensive care medicine. 2019;45(6):757-69.

61. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37(12):1595-607.

62. Athyros VG, Ganotakis ES, Elisaf M, Mikhailidis DP. The prevalence of the metabolic syndrome using the National Cholesterol Educational Program and International Diabetes Federation definitions. Current medical research and opinion. 2005;21(8):1157-9.

63. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. Journal of atherosclerosis and thrombosis. 2005;12(6):295-300.

64. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, Liu B, Wong RJ. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012. Jama. 2015;313(19):1973-4.

65. Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. European journal of clinical nutrition. 2007;61(4):548-53.

66. Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. Comprehensive physiology. 2013;3(1):1-58.

67. Park Y-W, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Archives of internal medicine. 2003;163(4):427-36.

68. Alberti K, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. Circulation. 2009;120(16):1640-5.

69. Després J-P. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. Circulation. 2012;126(10):1301-13.

70. Detection NCEPEPo, Adults ToHBCi. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III): The Program; 2002.

71. Recinella L, Orlando G, Ferrante C, Chiavaroli A, Brunetti L, Leone S. Adipokines: New potential therapeutic target for obesity and metabolic, rheumatic, and cardiovascular diseases. Frontiers in Physiology. 2020;11.

72. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2004;89(6):2548-56.

73. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. British journal of nutrition. 2004;92(3):347-55.

74. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. Nat Rev Immunol. 2011;11(2):85-97.

75. Mechanick JI, Zhao S, Garvey WT. Leptin, an adipokine with central importance in the global obesity problem. Global heart. 2018;13(2):113-27.

76. Proença AR, Sertié RAL, Oliveira A, Campaaa A, Caminhotto R, Chimin P, et al. New concepts in white adipose tissue physiology. Brazilian journal of medical and biological research. 2014;47:192-205.

77. Steppan CM, Brown EJ, Wright CM, Bhat S, Banerjee RR, Dai CY, et al. A family of tissue-specific resistin-like molecules. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2001;98(2):502-6.

78. Tripathi D, Kant S, Pandey S, Ehtesham NZ. Resistin in metabolism, inflammation, and disease. The FEBS journal. 2020;287(15):3141-9.

79. Katsareli EA, Dedoussis GV. Biomarkers in the field of obesity and its related comorbidities. Expert opinion on therapeutic targets. 2014;18(4):385-401.

80. Juhan-Vague I, Alessi MC, Mavri A, Morange P. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2003;1(7):1575-9.

81. Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Ramirez B, Rotellar F, Pastor C, Silva C, et al. Proinflammatory cytokines in obesity: impact of type 2 diabetes mellitus and gastric bypass. Obesity surgery. 2007;17(11):1464-74.

82. Chang YH, Chang DM, Lin KC, Shin SJ, Lee YJ. Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: a meta-analysis and systemic review. Diabetes/metabolism research and reviews. 2011;27(6):515-27.

83. Chen M-P, Chung F-M, Chang D-M, Tsai JC-R, Huang H-F, Shin S-J, et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006;91(1):295-9.

84. Klöting N, Berndt J, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön MR, et al. Vaspin gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. Biochemical and biophysical research communications. 2006;339(1):430-6.

85. El-Mesallamy HO, Kassem DH, El-Demerdash E, Amin AI. Vaspin and visfatin/Nampt are interesting interrelated adipokines playing a role in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Metabolism. 2011;60(1):63-70.

86. Auguet T, Quintero Y, Terra X, Martínez S, Lucas A, Pellitero S, et al. Upregulation of lipocalin 2 in adipose tissues of severely obese women: positive relationship with proinflammatory cytokines. Obesity. 2011;19(12):2295-300.

87. Graham TE, Yang Q, Blüher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. New England Journal of Medicine. 2006;354(24):2552-63.

88. Heinonen M, Purhonen A, Miettinen P, Pääkkönen M, Pirinen E, Alhava E, et al. Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. Regulatory peptides. 2005;130(1-2):7-13.

89. Fu Y, Luo N, Klein RL, Garvey WT. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation. Journal of lipid research. 2005;46(7):1369-79.

90. Velojić-Golubović M, Dimić D, Antić S, Radenković S, Đinđić B, Jovanović M. Relationship of adipokine to insulin sensitivity and glycemic regulation in obese women: the effect of body weight reduction by caloric restriction. Vojnosanitetski pregled. 2013;70(3):284-91.

91. de Souza Batista CM, Yang R-Z, Lee M-J, Glynn NM, Yu D-Z, Pray J, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. Diabetes. 2007;56(6):1655-61.

92. Tsuchiya T, Shimizu H, Yamada M, Osaki A, Oh-I S, Ariyama Y, et al. Fasting concentrations of nesfatin-1 are negatively correlated with body mass index in non-obese males. Clinical endocrinology. 2010;73(4):484-90.

93. Shimizu H, Ohsaki A, Oh S, Okada S, Mori M. A new anorexigenic protein, nesfatin-1. Peptides. 2009;30(5):995-8.

94. Dai H, Li X, He T, Wang Y, Wang Z, Wang S, et al. Decreased plasma nesfatin-1 levels in patients with acute myocardial infarction. Peptides. 2013;46:167-71.

95. Ahmed Z, Mackenzie IR, Hutton ML, Dickson DW. Progranulin in frontotemporal lobar degeneration and neuroinflammation. Journal of neuroinflammation. 2007;4(1):1-13.

96. Chong JM, Uren A, Rubin JS, Speicher DW. Disulfide bond assignments of secreted Frizzled-related protein-1 provide insights about Frizzled homology and netrin modules. Journal of Biological Chemistry. 2002;277(7):5134-44.

97. Kawano Y, Kypta R. Secreted antagonists of the Wnt signalling pathway. Journal of cell science. 2003;116(13):2627-34.

98. Carstensen M, Herder C, Kempf K, Erlund I, Martin S, Koenig W, et al. Sfrp5 correlates with insulin resistance and oxidative stress. European journal of clinical investigation. 2013;43(4):350-7.

99. Chang JT, Esumi N, Moore K, Li Y, Zhang S, Chew C, et al. Cloning and characterization of a secreted frizzled-related protein that is expressed by the retinal pigment epithelium. Human molecular genetics. 1999;8(4):575-83.

100. Bilkovski R, Schulte D, Oberhauser F, Mauer J, Hampel B, Gutschow C, et al. Adipose tissue macrophages inhibit adipogenesis of mesenchymal precursor cells via wnt-5a in humans. International journal of obesity. 2011;35(11):1450-4.

101. Pereira C, Schaer DJ, Bachli EB, Kurrer MO, Schoedon G. Wnt5A/CaMKII signaling contributes to the inflammatory response of macrophages and is a target for the antiinflammatory action of activated protein C and interleukin-10. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2008;28(3):504-10.

102. Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Pérez-Hernández AI, Gurbindo J, Ramírez B, et al. Activation of noncanonical Wnt signaling through WNT5A in visceral adipose tissue of obese subjects is related to inflammation. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2014;99(8):E1407-E17.

103. Weston CR, Davis RJ. The JNK signal transduction pathway. Current opinion in cell biology. 2007;19(2):142-9.

104. Carstensen M, Wiza C, Röhrig K, Fahlbusch P, Roden M, Herder C, et al. Effect of Sfrp5 on cytokine release and insulin action in primary human adipocytes and skeletal muscle cells. PLoS One. 2014;9(1):e85906.

105. Hu Z, Deng H, Qu H. Plasma SFRP5 levels are decreased in Chinese subjects with obesity and type 2 diabetes and negatively correlated with parameters of insulin resistance. Diabetes research and clinical practice. 2013;99(3):391-5.

106. Jura M, Jarosławska J, Chu DT, Kozak LP. Mest and Sfrp5 are biomarkers for healthy adipose tissue. Biochimie. 2016;124:124-33.

107. Mori H, Prestwich TC, Reid MA, Longo KA, Gerin I, Cawthorn WP, et al. Secreted frizzled-related protein 5 suppresses adipocyte mitochondrial metabolism through WNT inhibition. The Journal of clinical investigation. 2012;122(7):2405-16.

108. Xu Q, Wang H, Li Y, Wang J, Lai Y, Gao L, et al. Plasma Sfrp5 levels correlate with determinants of the metabolic syndrome in Chinese adults. Diabetes/metabolism research and reviews. 2017;33(6):e2896.

109. Schulte DM, Müller N, Neumann K, Oberhäuser F, Faust M, Güdelhöfer H, et al. Pro-inflammatory wnt5a and anti-inflammatory sFRP5 are differentially regulated by nutritional factors in obese human subjects. PloS one. 2012;7(2):e32437.

110. Carstensen-Kirberg M, Kannenberg JM, Huth C, Meisinger C, Koenig W, Heier M, et al. Inverse associations between serum levels of secreted frizzled-related protein-5 (SFRP5) and multiple cardiometabolic risk factors: KORA F4 study. Cardiovascular diabetology. 2017;16(1):1-10.

111. Hu W, Li L, Yang M, Luo X, Ran W, Liu D, et al. Circulating Sfrp5 is a signature of obesity-related metabolic disorders and is regulated by glucose and liraglutide in humans. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2013;98(1):290-8.

112. Miyoshi T, Doi M, Usui S, Iwamoto M, Kajiya M, Takeda K, et al. Low serum level of secreted frizzled-related protein 5, an anti-inflammatory adipokine, is associated with coronary artery disease. Atherosclerosis. 2014;233(2):454-9.

113. Cho YK, Kang YM, Lee SE, Lee YL, Seol SM, Lee WJ, et al. Effect of SFRP5 (Secreted Frizzled–Related Protein 5) on the WNT5A (Wingless-Type Family Member 5A)-Induced Endothelial Dysfunction and Its Relevance With Arterial Stiffness in Human Subjects. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2018;38(6):1358-67.

114. Zhang Y, Ran Y, Kong L, Geng L, Huang H, Zhang H, et al. Decreased SFRP5 Correlated With Excessive Metabolic Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome Can Be Reversed by Metformin: A Retrospective Case-Control Study. 2021.

115. Carstensen-Kirberg M, Hatziagelaki E, Tsiavou A, Chounta A, Nowotny P, Pacini G, et al. Sfrp5 associates with beta-cell function in humans. European journal of clinical investigation. 2016;46(6):535-43.

116. Báez IR, Castro DOR, Gutiérrez SS, López ED, Lemarroy AA, Suarez LFJ, et al. Association of serum levels of secreted frizzled-related protein 5 and Wnt member 5a with glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic renal disease: a cross-sectional study. Sao Paulo Medical Journal. 2020;138:133-9.

117. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. Diabetes care. 2004;27(6):1487-95.

118. Reilly SM, Saltiel AR. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. Nature Reviews Endocrinology. 2017;13(11):633-43.

119. Farb MG, Karki S, Park S-Y, Saggese SM, Carmine B, Hess DT, et al. WNT5A-JNK regulation of vascular insulin resistance in human obesity. Vascular Medicine. 2016;21(6):489-96.

120. Kuk JL, Lee S, Heymsfield SB, Ross R. Waist circumference and abdominal adipose tissue distribution: influence of age and sex. The American journal of clinical nutrition. 2005;81(6):1330-4.

121. Cartwright MJ, Tchkonia T, Kirkland JL. Aging in adipocytes: potential impact of inherent, depot-specific mechanisms. Experimental gerontology. 2007;42(6):463-71.

122. Çimen A, Cerit E, Iyidir O, Karakus R, Uyar B, Toruner F, et al. Serum omentin-1 levels and endothelial dysfunction in obesity. Acta Endocrinologica (Bucharest). 2017;13(2):138.

123. Davy KP, Hall JE. Obesity and hypertension: two epidemics or one? American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2004;286(5):R803-R13.

124. Kurukulasuriya LR, Stas S, Lastra G, Manrique C, Sowers JR. Hypertension in obesity. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2008;37(3):647-62.

125. Canivell S, Rebuffat S, G. Ruano E, Kostov B, Sisó-Almirall A, Novials A, et al. Circulating SFRP5 levels are elevated in drug-naive recently diagnosed type 2 diabetic patients as compared with prediabetic subjects and controls. Diabetes/metabolism research and reviews. 2015;31(2):212-9.

126. Almario R, Karakas SE. Roles of circulating WNT-signaling proteins and WNT-inhibitors in human adiposity, insulin resistance, insulin secretion, and inflammation. Hormone and Metabolic Research. 2015;47(02):152-7.

127. Virtue S, Vidal-Puig A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the metabolic syndrome—an allostatic perspective. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-molecular and cell biology of lipids. 2010;1801(3):338-49.

128. Onat A, Hergenç G. Low-grade inflammation, and dysfunction of high-density lipoprotein and its apolipoproteins as a major driver of cardiometabolic risk. Metabolism. 2011;60(4):499-512.

129. Ruhl CE, Everhart JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. Gastroenterology. 2003;124(1):71-9.

130. Cotrim HP, Parise ER, Oliveira CP, Leite N, Martinelli A, Galizzi J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in Brazil. Clinical and histological profile. Annals of hepatology. 2016;10(1):33-7.

131. Gutiérrez-Vidal R, Vega-Badillo J, Reyes-Fermín LM, Hernández-Pérez HA, Sánchez-Muñoz F, López-Álvarez GS, et al. SFRP5 hepatic expression is associated with non-alcoholic liver disease in morbidly obese women. Annals of hepatology. 2015;14(5):666-74.

132. Porter SA, Pedley A, Massaro JM, Vasan RS, Hoffmann U, Fox CS. Aminotransferase levels are associated with cardiometabolic risk above and beyond visceral fat and insulin resistance: the Framingham Heart Study. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2013;33(1):139-46.

133. Wang C-P, Yu T-H, Wu C-C, Hung W-C, Hsu C-C, Tsai I-T, et al. Circulating secreted frizzled-related protein 5 and chronic kidney disease in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. Cytokine. 2018;110:367-73.

134. Deng D, Diao Z, Han X, Liu W. Secreted frizzled-related protein 5 attenuates high phosphate-induced calcification in vascular smooth muscle cells by inhibiting the wnt/ss-catenin pathway. Calcified tissue international. 2016;99(1):66-75.

8. ÖZET

OBEZ ERİŞKİN HASTALARDA SERUM SFRP5 (Secreted frizzled-related protein 5) DÜZEYİNİN VE METABOLİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş: Obezite, sıklığı gittikçe artan ve vücut yağ miktarında artış ile ilişkili ciddi sağlık sorunlarına yol açan metabolik bir rahatsızlıktır. Yapılan çalışmalarda obezitenin aslında düşük seviyede seyreden kronik bir adipoz doku inflamasyonu olduğu ve bu durumun yağ dokusundan salgılanan sinyal molekülleri ve adipokinlere etki ettiği gösterilmiştir. Antiinflamatuar etkili yeni bir adipokin olan Secreted frizzled-related protein 5'in (SFRP5) obezite ve metabolik bozukluklarda faydalı etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Obezitede, kanonik olmayan Wnt sinyal yolağının inhibitörü olan SFRP5'in adipoz doku ekspresyonu ve salınımı bozulmaktadır.

Çalışmamızın amacı; Türk toplumunda daha önce çalışılmamış SFRP5 adipokininin obezite ve metabolik parametrelerle ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Diyabet ve Obezite ve Genel Dahiliye polikliniklerine Ekim 2020 ile Mayıs 2021 tarihleri arasında başvuran 18-65 yaş arası 45 obez hasta ve cinsiyet ve yaş açısından benzer 35 sağlıklı gönüllü alındı. Tüm olgularda açlık serum SFRP düzeyleri ile biyokimyasal parametreler, vücut kompozisyonu, abdominal ve visseral yağlanma incelendi.

Bulgular: Çalışmamızda obez grupta serum SFRP5 düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulduk. Ancak metabolik sendromu olan obez hastalar ile metabolik sendromu olmayan obezler arasında SFRP5 düzeyi açısından anlamlı fark saptamadık. Ayrıca tüm grupta SFRP5 düzeyi ile yaş, VKİ, BÇ, KÇ, VYY, VYK, GYY, GYK, abdominal ve visseral yağlanma düzeyi, SKB, APG, LDL-KOL, T-KOL, insülin ve HOMA-IR arasında anlamlı negatif korelasyon saptadık. Obeziteyi öngörmek için serum SFRP5'in en iyi kesim (cut-off) değerini 8,82 ng/mL (%71,4 sensitivite, %71,1 spesifite ve AUC 0,714) olarak bulduk. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise düşük SFRP5 riskini (≤8,82 ng/mL) etkileyen faktörlerin obezite, yaş, HOMA-IR, HDL-KOL, APG, AST, BUN, kreatinin ve ürik asit olduğunu saptadık.

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamızda, kardiyometabolik hastalıklar için risk faktörleri ile SFRP5 arasında negatif ilişki olduğu gösterilmiştir. Obezite, insülin direnci ve dislipidemi gibi metabolik bozukluklarda gelişen kronik düşük düzeyli inflamasyon sonucu azalan serum SFRP5'in antiinflamatuar ve insülin duyarlılığını arttırıcı roller üstlenen adipokin olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: SFRP5, Obezite, metabolik komplikasyonlar, Biyoelektrik impedans analizi, MetS

9. ABSTRACT

EVALUATION OF SERUM SFRP5 (Secreted frizzled-related protein 5) LEVELS AND ITS RELATIONSHIP WITH METABOLIC PARAMETERS IN OBESE ADULT PATIENTS

Introduction: Obesity is a metabolic disorder with increasing prevalance and causes serious health problems associated with an increase in body fat. Studies have shown that obesity is actually a low-level chronic inflammation of adipose tissue and this condition affects the signal molecules and adipokines secreted from adipose tissue. As a novel anti-inflammatory adipokine, Secreted frizzled-related protein 5 (SFRP5) has shown its beneficial effects on obesity and metabolic disorders. Adipose tissue mRNA expression and protein secretion of SFRP5, an inhibitor of the non-canonical Wnt signaling pathway, is impaired in obesity.

The aim of the present study was to investigate the relationship between SFRP5 with obesity and metabolic parameters, which was not previously studied in the Turkish population.

Material and Method: Fourty five obese patients aged 18 to 65 years and thirty five healthy volunteers who were similar with patients in terms of gender and age who reffered to Gazi University Medical Faculty Hospital Endocrinology and Metabolism Department Diabetes and Obesity and General Internal Medicine outpatient clinics between October 2020 and May 2021 were included in the study. Fasting serum SFRP5 levels and biochemical parameters, body composition, abdominal and visceral adiposity were evaluated in all cases.

Findings: In our study, we found that serum SFRP5 levels were significantly lower in the obese group compared to the control group. However, we did not find a significant difference in SFRP5 levels in obese patients with metabolic syndrome compared to obese patients without metabolic syndrome. In addition, we found a significant negative correlation between SFRP5 level and age, BMI, WC, HC, body fat percentage, body fat mass, trunk fat percentage, trunk fat mass, abdominal and visceral adiposity, systolic blood pressure, fasting blood glucose, LDL, TC, insulin and HOMA-IR in the whole group. The best cut-off value for serum SFRP5 to predict obesity was 8.82 ng/mL (71.4% sensitivity, 71.1% specificity, and AUC 0.714). Multivariate logistic regression analysis showed a significant association of SFRP5 levels with obesity, age, HOMA-IR, HDL, fasting blood glucose, AST, uric acid, CRE and BUN.

Conclusion: In conclusion, our study showed that there is a negative relationship between risk factors for cardiometabolic diseases and SFRP5. İt was shown that SFRP5, which decreases as a result of chronic low-level inflammation that developing in metabolic disorders such as obesity, insulin resistance and dyslipidemia, is an adipokine with anti-inflammatory and insulin-sensitizing properties.

Keywords: SFRP5, Obesity, metabolic complications, Bioelectrical impedance analysis, MetS

10. EKLER

Etik Kurul Onayı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	**ETİK KURULUNUN ADI**	**Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**
	AÇIK ADRES	**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara**
	TELEFON	**0312 202 69 58**
	FAKS	**0312 202 46 73**
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Obez Erişkin Hastalarda Serum SFRP5(Secreted frizzled-related protein-5) Düzeyinin ve Metabolik Parametrelerle İlişkisinin Değerlendirilmesi**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	**Prof. Dr. İlhan YETKİN**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı / GÜTF			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya,mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji kolleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar-Uzmanlık Tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	**Belge Adı**	**Tarihi**	**Ver.No**	**Dili**
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	27.08.2020	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	27.08.2020	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	**Belge Adı**		**Açıklama**
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐	
	DİĞER	☐	

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:** 629 **Toplantı tarihi: 21.09.2020**
	Obez Erişkin Hastalarda Serum SFRP5(Secreted frizzled-related protein-5) Düzeyinin ve Metabolik Parametrelerle İlişkisinin Değerlendirilmesi başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek uygun bulunduğuna GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI		Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN							
Unvanı/Adı/Soyadı	**Uzmanlık Alanı**	**Kurum u**	**Cinsiyet**		**Araştırmayla ilişkisi**		**Katılım**		**İmza**
Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN BAŞKAN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Farmakoloji Bilim Dr.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Gülten TAÇOY BAŞKAN YARD.	Kardiyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Murat UÇAR BİLDİRİMDEN SORUMLU ÜYE	Radyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

Doç. Dr. Gökçe S. ÖZTÜRK FİNCAN BİLDİRİMDEN SORUMLU ÜYE	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Nevzat YÜKSEL ÜYE	Psikiyatri Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Ö.Sezai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☒	H ☐	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Nuriye ÖZDEMİR ÜYE	İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr.Aylin SEPİCİ DİNÇEL ÜYE	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ebru ARHAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Elçin ÖZGÜR BÜYÜKATALAY ÜYE	Biyofizik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Emine AVCI ÜYE	Halk Sağlığı	Halk Sağlığı Genel Müd.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Araş. Gör. Dr. Fahri Erdem KAŞAK ÜYE	Hukukçu	Hacı Bayram Veli Üniv.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
İ. Nükhet EKŞİ ÜYE	Sivil Temsilci	-	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	Katılmıyor

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Aygul

Soyadı : DASHDAMIR

Doğum Yeri ve Tarihi : Azerbaycan, 03.02.1989

Eğitimi

- Azerbaycan, Sumgayıt Şehri 27 Nolu Ortaokulu (1995-2006)
- Azerbaycan Tıp Üniversitesi (2006-2012)
- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları (2017 –halen)

Yabancı Dili : Rusça, İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar : -

Bilimsel Etkinlikleri (aldığı burslar, ödüller, projeleri, yayınları) : -