



TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA SERUM RESİSTİN DÜZEYLERİ İLE OBEZİTE VE İNSÜLİN DİRENCİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

RELATIONSHIP BETWEEN SERUM RESISTIN LEVELS WITH OBESITY AND INSULIN RESISTANCE IN TYPE 2 DIABETES PATIENTS

Ebru Yorulmaz Ertuğ¹, Mürvet Algemi²

¹ Çerkezköy Devlet Hastanesi Biyokimya Bölümü
² Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Bölümü

Öz

Amaç: Tip 2 diyabetes mellitus (DM) hedef dokunun insüline dirençli olması ile karakterize olup obezite ile yakın ilişkilidir. Resistin yağ dokusundan türeyen bir hormon olup Tip 2 DM, obezite, insülin direnci ve inflamasyonla ilişkilendirilmektedir. Bu çalışmamızın amacı Tip 2 DM, bozulmuş glukoz toleransı olan (BGT) ve normal glukoz toleransı (NGT) olan gruplar arasındaki serum resistin seviyelerini karşılaştırmak ve bu seviyelerin obezite ve insülin direnciyle ilişkisini araştırmaktır.

Materyal ve Metot: Çalışma gruplarımız toplam 72 kişiden oluşmaktadır. Serum resistin konsantrasyonlarını NGT(n=25), BGT(n=23) ve Tip 2 DM'li grupların(n=24) glukoz, insülin, HbA1c, BMI, HOMA ve bel/kalça oranı ile karşılaştırdık. Daha sonra 72 vaka beden kütle indeksine(BMI) ve HOMA-IR skoruna göre alt gruplara bölündü; obez olmayan BMI<25 kg²(43 vaka), obez BMI>25kg²(29 vaka), HOMA-IR(+)(23 vaka) ve HOMA-IR(-)(49 vaka). Açlık serum resistin seviyesi ELISA yöntemi ile ölçüldü. İnsülin direnci HOMA-IR formülüne göre hesaplandı.

Bulgular: NGT, BGT ve Tip 2 DM grupları arasında serum resistin seviyeleri bakımından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (p>0,05). Obez olmayan gruba göre obez grupta daha yüksek serum resistin seviyeleri görüldü (p<0,01). HOMA skoru NGT grubuna göre BGT ve Tip 2 DM gruplarında daha yüksek bulundu (p<0,01). HOMA-IR(-) grup ve HOMA-IR(+) grupları arasında resistin seviyeleri bakımından istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi(p>0,05). NGT grubunda resistin ile bel/kalça oranı arasında, BGT grubunda serum resistini ile açlık kan glukozu, sistolik kan basıncı, yaş arasında negatif korelasyon bulundu. (Sırasıyla; r=-0,45,p<0,05; r=-0,59,p<0,05; r=-0,53,p<0,01; r=0,46; r=0,45, p<0,05).

Sonuç: Resistinin glukoz metabolizmasını etkileyebileceğini, obezite ile ilişkili olabileceğini ancak insülin direnci ve diyabeti dolaylı yollardan etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes Mellitus, HOMA, obezite, resistin

Abstract

Aim: Type 2 diabetes mellitus (DM) characterized by target-tissue resistance to insulin and it is strongly linked to obesity. The adipocytes derived hormone resistin is involved in tip 2 DM, obesity, insulin resistance and inflammation. The aim of this study is to compare serum resistin levels between in normal glucose tolerance group (NGT), impaired glucose tolerance group (BGT) and Type 2 DM group and investigate correlations with obesity and insulin resistance.

Material and Methods: Firstly, we compared serum concentrations of resistin with glucose,insülin,HbA1C, BMI,HOMA and waist-to-hip ratio in subject with NGT(n=25), BGT(n=23) and type 2 DM(n=24).Later, according to the body mass index(BMI) and homeostasis model assesment of insulin resistance(HOMA-IR) score 72 cases were divided into subgroups; nonobese with BMI<25 kg²(43 cases), the obese with BMI>25kg²(29 cases), HOMA-IR(+)(23 cases) and HOMA-IR(-)(49 cases). Fasting serum resistin level was measured by ELISA. Insulin resistance was measured by the(HOMA-IR) formula.

Results: There was no statistical difference in resistin levels between NGT, BGT and Type 2 DM groups(p>0,05). Compared with non obese group, obese group showed higher serum resistin levels(p<0,01). HOMA score was found significantly higher in the BGT and Type 2 DM groups than NGT group(p<0,01). Between HOMA-IR(-) group and HOMA-IR(+) group no significant difference was observed between in the levels of resistin(p>0,05). A significant negative correlation observed between resistin and blood glucose waist-to-hip ratio (r=0,45,p<0,05) in NGT group, between resistin and fasting blood glucose, systolic blood pressure, age in BGT group (respectively;r=-0,45,p<05;r=-0,59,p<05;r=-0,53,p<0,01;r=0,46;r=0,45,p<0,05).

Conclusion: We concluded that resistin may effect glucose metabolism, linked with obesity but indirectly effect insülin resistance and diabetes.

Key Words: Diabetes Mellitus, HOMA, obesity, resistin

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Dr. Ebru YORULMAZ ERTUĞ
Çerkezköy Devlet Hastanesi Biyokimya LaboratuvarıTekirdağ,
Türkiye,
E-posta: ebruertug@yahoo.com,
Tel: 905323354982

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 15.10.2017
Date Accepted / Kabul Tarihi: 27.11.2017

Namık Kemal Tıp Dergisi 2017; 5(3): 109 - 117

GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM); insülin salgısı, insülin etkisi veya her ikisindeki bozukluktan kaynaklanan, yağ, protein ve karbonhidrat metabolizması dengesizliğinin eşlik ettiği, kronik hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik hastalıktır¹. Tip 2 diyabet, diyabetes mellitus vakalarının yaklaşık % 80-90'nını oluşturur. Tip 2 diyabetin tüm bulgularıyla oluşması iki major defektin; insülin direnci ve β hücre fonksiyonu bozukluğunun birlikte gelişmesiyle gerçekleşir².

İnsülin direnci sıklıkla artmış yağ doku kitlesi ile yakın ilişkilidir. İntra abdominal obezite tip 2 diyabetle yakın ilişkilidir³. Tip 2 diyabetlilerin % 85' i obezdir. Beden kütle indeksi (BMI) 35 kg/m² üzerinde olan kişilerde diyabet görülme riski 80 kat artmıştır. Obezite, insülin direncine neden olarak tip 2 diyabet oluşumunu kolaylaştırmakta aynı zamanda diyabet tedavisini ve kan şekeri kontrolünü de zorlaştırmaktadır. Obezitenin kendisinin mi tek başına glukoz intoleransına yol açtığı yoksa başka bir faktörün mü hem obeziteye hem de diyabete neden olduğu ise kesin değildir. Ancak günümüzde daha çok kabul edilen görüş, obezitenin tip 2 diyabette mevcut olan insülin direncini (IR) ağırlaştırdığıdır⁴. IR, iskelet kası ve yağ dokusunun insülin aracılı glukoz alımını bozar, insülin ihtiyacını artırır. Hepatik glukozun baskılanması yetersiz kalır. Artmış insülin seviyeleri insülin ihtiyacını tam olarak karşılayamadığında hiperglisemi gelişir⁵.

Resistin, adipokin ailesinden olan 108 aminoasitten oluşan 12.5 kDa ağırlığında sisteinden zengin bir polipeptittir. Dişi gonadal yağ dokusunda en yüksek seviyelerde olmak üzere başlıca beyaz yağ dokusundan sekrete edilir⁶.

Resistin adipositlerde ve iskelet kasında GLUT-4'ten bağımsız olarak insüline bağlı glukoz alımını inhibe ettiği, hepatik glukoz üretimi üzerine insülinin etkisini bozduğu ve hepatositlerin glukoz alımını baskıladığı rapor edilmiştir^{7,8}. Bunlara dayanarak resistinin obezite ve insülin direnci ile ilişki olabileceği ileri sürülmektedir.

Bu çalışmada yeni tip 2 diyabet tanısı almış hastaların serum resistin seviyeleri ile bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olan ve sağlıklı bireylerdeki serum resistin seviyeleri arasında farklılık olup olmadığını, bu seviyeler ile obezite ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Grubu

Çalışmaya Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarına çeşitli kliniklerden Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) istemi ile yönlendirilen 72 hasta dahil edildi. Önceden tip 2 DM tanısı alanlar, tanı konmuş endokrinopatisi olanlar, metabolik parametreleri etkileyebilecek hipertiroidizmi, hipotiroidizmi olanlar, renal veya hepatik yetmezliği olanlar, kalp yetmezliği olanlar, kronik enfeksiyonu, pankreas bozuklukları olanlar, insülin salgılanmasını ve duyarlılığını etkileyebilecek ilaç kullananlar, 40 yaş altı ve 60 yaş üstü kişiler çalışma grubu dışı bırakılmıştır.

ADA tanı kriterlerine göre açlık ve 2.saat glukoz değerlerine bakılarak önce aşağıdaki gibi 3 grup oluşturuldu¹ : Grup 1: Normal glukoz toleransı olanlar (KONTROL) (<100mg/dl)(n=24); Grup 2: Bozulmuş glukoz toleransı olanlar (BGT) (140-199 mg/dl) (n=25); Grup 3: Tip 2 DM olanlar (≥ 200 mg/dl)

(n=23). Kontrol grubu açlık kan glukozu (AKG) değerleri 100 mg/dl altında olup başka bir hastalığı olmayan kişilerden oluşturuldu. Daha sonra resistin- obezite ilişkisini incelemek için çalışma grubumuz obez (BMI \geq 25 kg/m²) (n = 29) ve obez olmayan (BMI < 25 kg/m²) (n = 43) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Çalışma grubumuz ayrıca resistin- HOMA ilişkisini incelemek için HOMA-IR (+) (n = 23) ve HOMA-IR (-) (n = 49) olmak üzere 2 ayrı grupta ele alındı.

WHO tarafından önerilen bel çevresi ölçüm noktaları kullanılarak bel çevresi ve kalça ölçümü yapıldı. BMI kg/boy (m²) cinsinden hesaplandı.

Glisemik kontrolü değerlendirmek için serum açlık ve tokluk glukozu, HbA1c düzeyleri, pankreatik β hücre fonksiyonunun değerlendirilmesi için serum açlık ve 2. saat insülin düzeyi çalışıldı.

İnsülin direnci, açlık insülini ve açlık glukoz seviyelerinden Matthews ve arkadaşları tarafından ileri sürülen HOMA-IR formülüne dayanarak aşağıdaki biçimde hesaplandı:

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Açlık glukozu (mg / dl)} \times \text{Açlık insülin (uU / ml)}] / 405$$

Kan Örnekleri

Hastalar OGTT'den en az 3 gün önce günde en az 150 g karbonhidrat içeren beslenme programına alındı. Testin yapılacağı gün en az 8 saatlik gece açlığı olmasına dikkat edildi.

Açlık kan örnekleri venöz yolla alındıktan sonra hastalara 5 dakika içinde 300 mL suda çözünmüş 75 g glukoz çözeltisi iştirildi. İkinci kan örneği 2 saat sonra alındı.

Kan örnekleri oda sıcaklığında yarım saat bekletildikten sonra 1500xg ve 4°C'de 10

dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örneklerinde glukoz ve insülin ölçümleri hemen yapıldı. Aynı gün çalışılmayan resistin için serum örnekleri analiz gününe kadar -40°C'de porsiyonlar halinde saklandı.

Ölçümler

Serum resistin düzeyleri, ELISA yöntemi ile ticari kit (BioVendor) kullanılarak tespit edildi. Sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi. Serum glukoz düzeyleri, GOD-PAP enzimatik kolorimetrik test ile Roche marka ticari kit kullanılarak Roche/Hitachi MODULAR P otoanalizöründe çalışıldı. Sonuçlar mg/dl olarak ifade edildi. HbA1C ölçümü tam kanda HPLC (yüksek performanslı likid kromatografisi) yöntemi ile BIO-RAD Variant II cihazında çalışıldı. Sonuçlar hemoglobin %'si olarak ifade edildi.

Serum insülin düzeyleri, sandviç prensibine dayanan ELISA (Enzyme-liked immunosorbent assay) yöntemi ile Roche marka ticari kit kullanılarak Roche/Hitachi MODULAR P oto analizöründe çalışıldı. Sonuçlar μ U/l olarak ifade edildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS(Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma) yansıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey HDS testi; iki gruba göre değerlendirmelerde student t test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve

farklılığa neden olan grubun tespitinde ve iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. BKI ve HOMA düzeylerine göre ilişkileri değerlendirmede ise normal dağılım gösteren parametreler Pearson korelasyon analizi, normal dağılım göstermeyen parametreler ise Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Sonuçlar

Resistinin glukoz metabolizması üzerine olan etkisini incelemek için Kontrol (n = 25), BGT (n = 23) ve yeni tanı almış Tip 2 DM (n = 24) olmak üzere üç grup oluşturuldu. Daha sonra resistin-obeze ilişkisini incelemek için çalışma grubumuz obez (BMI ≥ 25 kg/m²) (n = 29) ve obez olmayan (BMI < 25 kg/m²) (n = 43) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Çalışma grubumuz ayrıca resistin- HOMA ilişkisini incelemek için HOMA-IR(+) (n = 23) ve HOMA-IR(-) (n = 49) olmak üzere 2 ayrı grupta ele alındı. Çalışma grubumuza ait demografik özellikler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Grupların demografik özellikleri

Değişken	Kontrol (n = 24)	BGT (n = 25)	Tip 2 DM (n = 23)
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$
Cinsiyet (K / E)	13/11	10/15	14/9
Yaş (yıl)	50,75 \pm 5,14	52,56 \pm 4,36	52,26 \pm 4,23
BMI (kg/m ²)	28,83 \pm 4,75	29,88 \pm 4,00	30,10 \pm 4,86
Bel/Kalça Oranı	0,89 \pm 0,84	0,92 \pm 0,83	0,88 \pm 0,06
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	125,65 \pm 13,76	127,20 \pm 14,36	126,96 \pm 14,28
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	85,87 \pm 10,51	81,28 \pm 11,24	84,35 \pm 12,36

$\bar{X} \pm SD$: Aritmetik ortalama \pm standart sapma

Kontrol: Normal glukoz toleransı

BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

Tip 2 DM: Tip 2 diabetes mellitus

Grupların demografik özelliklerinden yaş, cinsiyet, BMI, bel/kalça oranı, sistolik kan

basıncı, diastolik kan basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p > 0,05$).

Kontrol, BGT ve Tip 2 DM gruplarına ait laboratuvar bulguları Tablo 2' de gösterilmiştir.

Tablo 2: Kontrol, BGT ve Tip 2 DM gruplarında laboratuvar bulguları

	Kontrol (n=24)	BGT (n = 25)	Tip 2 DM (n = 23)
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$
AKG (mg/dl)	89,04 \pm 8,94	104,48 \pm 6,56 ^b	113,30 \pm 10,02 ^{b,c}
HbA1c (%)	5,55 \pm 0,27	6,23 \pm 0,52 ^a	6,41 \pm 0,44 ^a
İnsülin (açlık) (μ U/ml)	9,56 \pm 4,92	15,47 \pm 7,29 ^b	14,92 \pm 13,51
İnsülin (2. saat) (μ U/ml)	33,39 \pm 24,50	83,38 \pm 55,56 ^b	92,62 \pm 73,46 ^b
HOMA	2,1 \pm 1,16	3,99 \pm 1,8 ^b	4,1 \pm 3,70 ^b
Resistin (ng/ml)	31,8 \pm 0,07	35,7 \pm 0,12	32,83 \pm 0,12

$\bar{X} \pm SD$: Aritmetik ortalama \pm standart sapma

Kontrol: Normal glukoz toleransı

BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

Tip 2 DM: Tip 2 diabetes mellitus

$p < 0,05$: İstatistiksel olarak anlamlı

a: Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark ($p < 0,001$)

b: Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark ($p < 0,05$)

c: BGT grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark ($p < 0,05$)

Gruplar laboratuvar bulguları açısından değerlendirildiğinde:

BGT ve Tip 2 DM grubunun serum glukoz düzeyleri kontrol grubunun serum glukoz düzeylerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Tip 2 DM grubun serum glukoz düzeyleri BGT grubunun serum glukoz düzeylerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

BGT grubunun ve Tip 2 DM grubunun HbA1c düzeyleri kontrol grubunun HbA1c düzeylerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$).

BGT grubunun serum açlık insülin düzeyleri kontrol grubunun açlık insülin düzeyleri ile kıyaslandığında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

BGT ve Tip 2 DM grubunun serum 2. saat insülin düzeyleri kontrol grubunun insülin düzeylerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

BGT ve Tip 2 DM grubunun HOMA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

Serum resistin düzeyinin gruplar arasında karşılaştırılmasında ve BGT ve Tip 2 DM gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$).

Obez ve obez olmayan gruplarımıza ait serum resistin düzeyleri Tablo 3'te gösterilmiştir. Obez ve obez olmayan gruplarımız serum resistin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında serum resistin düzeyleri obez olanlarda obez olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0,01$).

Tablo 3: Obez ve obez olmayan gruplarda resistin düzeylerinin değişimi

	Obez olmayan (n = 43) $\bar{X} \pm SD$	Obez (n = 29) $\bar{X} \pm SD$
Resistin (ng/ml)	30,5± 0,10	37,8 ± 0,11 ^a

$\bar{X} \pm SD$: Aritmetik ortalama \pm standart sapma

a: Obez olmayan grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark ($p < 0,01$)

HOMA-IR (+) ve HOMA-IR (-) gruplar serum resistin düzeyleri açısından incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$).

Gruplar arası korelasyon analizinde kontrol grubunda serum resistin seviyesi ile bel/kaçça oranı arasında negatif yönde korelasyon ($r = -0,45$, $p < 0,05$), BGT grubunda serum resistin seviyesiyle AKG, SKB ve yaş arasında negatif yönde korelasyon saptandı (sırası ile $r = -$

0.59, $p < 0,01$; $r = -0,53$, $p < 0,01$; $r = -0,45$, $p < 0,05$).

Tip 2 DM grubunda serum resistini ile çalışılan parametreler arasında bir korelasyon bulunamadı. Yine çalışma gruplarının tümünde serum resistin düzeyleri ile cinsiyet, BMI, HOMA, HbA1C, açlık ve 2. saat insülini arasında bir korelasyon bulunamadı.

TARTIŞMA

Yağ dokusu metabolik durum değişikliklerine ya da spesifik ekstrasellüler uyarılara cevap olarak kan dolaşımına adipokin denenen çeşitli aktif polipeptidler salgılamaktadır. Resistin bu adipokinlerden biri olup hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen kanıtlar santral obezite, diyabet, insülin direnci, ateroskleroz ve inflamasyonla ilişkili olduğuna işaret etmektedir^{9,10}. Biz çalışmamızda kontrol, BGT ve Tip 2 DM grupları arasında serum resistin seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. Bu sonucumuz Coello ve arkadaşlarının, Sentinelli ve arkadaşlarının resistin ile obezite ve diyabet arasındaki ilişkiyi araştırdığı çalışma sonuçları ile uyumludur^{11,12}.

Bunun aksine Daghri ve arkadaşlarının tip 2 diyabetik ve koroner arter hastalığı olan Suudilerde serum resistininin CRP ve LDL kolesterol ile ilişkisini araştırdığı çalışmalarında, tip 2 diyabetiklerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek serum resistin seviyeleri rapor edilmiştir¹³. Çeşitli araştırmacılar da benzer şekilde tip 2 diyabetiklerde serum resistin seviyelerini daha yüksek bulmuşlardır¹⁴⁻¹⁶.

Çalışmalar arasındaki serum resistin düzeyi değişikliklerinin Yoshimura ve ark, Leon ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ileri sürdükleri diyetel alışkanlıklar gibi çevresel faktörlerden ve resistinin gen

ekspresyonundaki genetik farklılıklardan kaynaklandığını düşünmekteyiz^{17,18}. Yine aynı şekilde, Megzagni ve ark. yapmış oldukları çalışmada resistin için etnik spesifik gen ekspresyonunu ileri sürmüşlerdir¹⁹.

Çalışmamızda serum resistin düzeyini obez grupta obez olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulduk. Bulgularımız ile uyumlu olarak insanlar üzerindeki çeşitli çalışmalarda obez kişilerde zayıf kişilere göre daha yüksek serum resistin seviyeleri bulunmuştur²⁰⁻²². Savage ve ark. , Azuma ve ark. ,Yannakoulia ve ark. obez ya da BMI'i yüksek kişiler üzerinde yaptıkları çalışmalarda obezlerde, obez olmayanlara göre daha yüksek serum resistin ve yağ dokusu resistin ekspresyon seviyeleri tespit etmişlerdir²³⁻²⁵.

Bel/kalça oranı, abdominal obezite ile gluteal-femoral obezite arasında ayırım yapmak için kullanılır. Coello ve ark. resistin insülin direnci ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında resistin ile bel/kalça oranı arasında negatif korelasyon bulmuşlardır¹¹. Biz de bununla uyumlu olarak yalnızca kontrol grubunda benzer ilişkiyi tespit ettik. Resistin ekspresyonunun insanda başlıca monosit ve makrofajlarda olmasından dolayı serum resistin seviyeleri abdominal obezitenin parametreleri ile lineer ilişkili değildir. Bu insanlardaki bazı çelişkili sonuçları açıklayabilir.

Çeşitli araştırmacılar serum resistin seviyeleriyle BMI arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır^{26,27}. Biz de yaptığımız çalışmada Savage ve arkadaşlarının, Osawa ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalarla uyumlu olarak serum resistini ile obezite arasında pozitif korelasyon bulduk; fakat BMI ile bir korelasyon bulamadık^{23,28}. İnsanda resistinin ana kaynağı yağ dokusu değil

makrofaj ve monositlerdir. Bu nedenle adipozite ve serum resistini korelasyon göstermeyebilir. Serumdaki resistin yüksekliği obeziteden bağımsız olarak inflamasyon ya da inflamasyon ile ilgili bir hastalıktan kaynaklanabilir. Obezitede makrofajların ve sistemik insülin direncine neden olan IL-6, TNF- α gibi sitokinlerin yağ dokusuna infiltrasyonu bildirilmiştir⁶. Bu infiltre olan makrofajlardan salgılanan resistin insanda serum resistini ile obezite arasındaki ilişkiyi etkileyebilir.

İnsülin direnci diyabet için esas patojenik faktör olup hedef organın insüline dirençli olması ile karakterizedir. Çeşitli araştırmacılar in vivo ve in vitro olarak yaptıkları çalışmalarda resistin seviyeleri ile insülin direnci arasında pozitif korelasyon bildirmişlerdir^{29,30}.

Silha ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada obez ve obez olmayan hastalarda plazma resistin, adiponektin ve leptin düzeyleri ile insülin direnci arasında korelasyon olup olmadığı araştırılmış, çalışma sonucunda adiponektin düzeyi ile insülin direnci arasında anlamlı ilişki saptanmazken resistin ve leptin düzeyleri ile insülin direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur³¹.

Tokuyama ve arkadaşlarının tip 2 diyabetli hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada adipokinler ve metabolik parametrelerin korelasyonunu araştırmış ve resistin ile açlık plazma insülini ve HOMA arasında güçlü pozitif korelasyon bulmuşlardır³². Hui-Ling ve ark. yaptıkları bir çalışmada tip 2 diyabetlerdeki insülin direncinde resistinin rolünü araştırmışlardır. Çalışma sonucunda resistin ile BMI ve açlık glukozu arasında pozitif korelasyon saptamışlar ancak resistin ile açlık insülini arasında korelasyon saptayamamışlardır³³.

Zıt olarak Degawa-Yamauchi ve ark. insanlarda yaptıkları çalışmada resistinin insülin direncine önemli bir katkısının olmadığını göstermişlerdir²⁰. Benzer şekilde Kafkaslarda yapılmış bir çalışmada da serum resistin seviyeleri ile insülin direnci arasında bir korelasyon bulunamamıştır³⁴.

Janke ve ark. yaptıkları çalışmada insan adipositlerinde resistin gen ekspresyonunun insülin direnci ile ilişkili olmadığını, Lee ve ark. ise insanda dolaşımdaki resistin seviyelerinin insülin direnci ile ilişkili olmadığını rapor etmişlerdir^{35,36}. Janowska ve ark. bozulmuş ve normal glukoz toleransı olan kadınlarda serum resistin konsantrasyonu ile proinflamatuvar sitokinler arasındaki ilişkiyi araştırdığı çalışmalarında serum resistin düzeyleri ile BMI, HOMA, AKG, açlık insülin düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptamamışlardır. BGT'li obez bireylerde serum resistin düzeyi ile vücut yağ oranı ve IL-6 arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır³⁷.

Savage ve ark. ileri derecede insülin direnci görülen kişilerin yağ hücrelerinde resistin mRNA'sını tespit edememişlerdir²³. Nagaev ve ark. insan yağ ve kas hücrelerinde resistin ekspresyonu ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi araştırmış normal, insülin dirençli ya da tip 2 diyabetliler arasında serum resistini açısından fark bulamamışlardır²⁷.

Çalışmamızda yalnızca BGT grubunda resistin ile AKG arasında negatif yönlü korelasyon saptadık. Resistin ile açlık insülini ve HOMA arasında bugüne kadar bildirilen çoğu çalışmanın aksine bir korelasyon saptayamadık. Daha geniş populasyon çalışmaları ile sonuçların desteklenmesine ihtiyaç vardır.

Osawa ve ark. çalışmalarında serum resistini ile SKB arasında pozitif, Coello ve ark. ise negatif korelasyon bulmuşlardır^{11,38}. Biz de BGT grubunda Coello ve arkadaşlarının sonuçlarına benzer şekilde serum resistini ile SKB arasında negatif korelasyon bulduk. Resistin ile kan basıncı ilişkisi çok fazla irdelenmemiştir. Bu konuda daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Yapılan çalışmaların ışığında resistinin glukoz metabolizmasını etkileyebileceğini, obezite ile ilişkili olabileceğini ancak insülin direnci ve diyabet üzerine etkisinin daha fazla sayıda vaka ile araştırılmasını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(Suppl 1):62-9.
2. Gerich JE. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. *Endocr Rev*. 1998;19(4):491-503.
3. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000;106(4):473-81.
4. Jung RT. Obesity and nutritional factors in the pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus, in *Textbook of Diabetes*. (2nd ed) Pickup JC, Williams G, eds. Oxford: Blackwell Science Ltd. 1997;1-19.
5. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest*. 2002;32(3):14-23.
6. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, Plumpton C, et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;300(2):472-6.
7. Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest*. 2003;111(2):225-30.
8. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001;409(6818):307-12.

9. Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13(1):18-23.
10. Zhong Q, Lin CY, Clarke KJ, Kempainen RJ, Schwartz DD, Judd RL. Endothelin-1 inhibits resistin secretion in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;296(2):383-7.
11. Coello SD, Leon AC, Gonzalez DA, Hernandez AG, Perez RMC, Fernandez RN. Inverse association between serum resistin and insulin resistance in humans. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;82(2):256-61.
12. Sentinelli F, Romeo S, Arca M, Filippi E, Leonetti F, Banchieri M, et al. Human resistin gene, obesity, and type 2 diabetes: mutation analysis and population study. *Diabetes.* 2002;51(3):860-2.
13. Daghri NA, Chetty R, McTernan PG, Al-Rubean K, Al-Attas O, Jones AF, et al. Serum resistin is associated with C-reactive protein and LDL cholesterol in type 2 diabetes and coronary artery disease in a Saudi population. *Cardiovasc Diabetol.* 2005;4:10.
14. McTernan PG, Fisher FM, Valsamakis G, Chetty R, Harte A, McTernan C, et al. Resistin and type 2 diabetes: regulation of resistin expression by insulin and rosiglitazone and the effects of recombinant resistin on lipid and glucose metabolism in human differentiated adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):6098-106.
15. Fujinami A, Obayashi H, Ohta K, Ichimura T, Nishimura M, Matsui H, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for circulating human resistin: resistin concentrations in normal subjects and patients with type 2 diabetes. *Clin Chim Acta.* 2004;339(1-2):57-63.
16. Youn BS, Yu KY, Park HJ, Lee NS, Min SS, Youn MY, et al. Plasma Resistin Concentrations Measured by Enzyme Linked Immunosorbent Assay Using a Newly Developed Monoclonal Antibody Are Elevated in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):150-6.
17. Yoshimura Y, Nishii S, Zaima N, Moriyama T, Kavamura Y. Ellagic acid improves hepatic steatosis and serum lipid composition through reduction of serum resistin levels and transcriptional activation of hepatic ppara in obese diabetic KK-A(y) mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;434(3):486-91.
18. Leon AC, Gonzalez DA, Hernandez AG, Coello SD, Marrugat J, Sanchez JA. Relationships between serum resistin and fat intake, serum lipid concentrations and adiposity in the general population. *J Atheroscler Thromb.* 2014;21(5):454-62.
19. Menzagni C, Trischitta V. Genetics of serum resistin: a paradigm of population-specific regulation? *Diabetol.* 2010;53(2):226-8.
20. Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, Watson W, Kerr K, Jones R. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5452-5.
21. Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gomez JM, Gutierrez C. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes Res.* 2004;12(6):962-71.
22. Schaffler A, Buchler C, Muller-Ladner U. Identification of variables influencing resistin serum levels in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Horm Metab Res.* 2004;36:702-7.
23. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, Segal DG, Vidal-Puig A, Considine RV, et al. Resistin / Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-g action in humans. *Diabetes.* 2001;50(10):2199-202.
24. Azuma K, Katsukawa F, Oguchi, Murata M, Yamazaki H, Shimada A, et al. Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obes Res.* 2003;11(8):997-1001.
25. Yannakoulia M, Yiannakouris N, Bluher S, Matalas AL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS. Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(4):1730-6.
26. Vozarova de Courten B, Degawa-Yamauchi M, Considine RV. High serum resistin is associated with an increase in adiposity but not a worsening of insulin resistance in Pima Indians. *Diabetes.* 2004;53(5):1279-84.
27. Nagaev I, Smith U. Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;285(2):561-4.
28. Osawa H, Yamada K, Onuma H, Murakami A, Ochi M, Kawata H, et al. The G/G genotype of a resistin single-nucleotide polymorphism at-420 increases type 2 diabetes mellitus susceptibility by inducing promoter activity through specific binding of Sp1/3. *Am J Hum Genet.* 2004;75(4):678-86.
29. McTernan PG, McTernan CL, Chetty R, Jenner K, Fisher FM, Lauer MN, et al. Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(5):2407.
30. Smith SR, Bai F, Charbonneau C, Janderova L, Argyropoulos G. A promoter genotype and oxidative

- stress potentially link resistin to human insulin resistance. *Diabetes*. 2003;52(7):1611-8.
31. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol*. 2003;149(4):331-5.
32. Tokuyama Y, Osawa H, Ishizuka T, Onuma H, Matsui K, Egashira T, et al. Serum resistin level is associated with insulin sensitivity in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2007;56(5):693-8.
33. Hui-Ling L, Hong-Wei W, Yu W, Mu-Xun Z, Han-Hua L. Roles of adipocyte derived hormone adiponectin and resistin in insulin resistance of type 2 diabetes. *World J Gastroenterol*. 2006;12(11):1747-51.
34. Utzschneider KM, Carr DB, Tong J, Wallace TM, Hull RL, Zraika S. Resistin is not associated with insulin sensitivity or the metabolic syndrome in humans. *Diabetol*. 2005;48(11):2330-3.
35. Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, Luft FC, Sharma AM. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res*. 2002;10(1):1-5.
36. Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, Estrada E, Seip R, et al. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(10):4848-56.
37. Janowska J, Zahorska-Markiewicz B, Olszanecka-Glinianowicz M. Relationship between serum resistin concentration and proinflammatory cytokines in obese women with impaired and normal glucose tolerance. *Metabol*. 2006;55(11):1495-9.