

İnsulin Direnci Gelişmiş Obez Adölesanlarda Artmış Lp-PLA₂ Aktivitesi

Increased Lp-PLA₂ Activity in Obese Adolescents with Insulin Resistance

Ceyda Kabaroğlu*

Ece Onur**

Betül Ersoy***

Bayram Özhan***

Soner Erdin**

Ahmet Var**

Oya Bayındır*

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Biyokimya Bilim Dalı, İzmir

**Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Manisa

***Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediyatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Manisa

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada obezite nedeniyle insulin direnci gelişmiş ve gelişmemiş adölesanlarda serum C-reaktif protein (CRP), interlökin 6 (IL-6) ve neopterin düzeyleri ile lipoprotein ilişkili fosfolipaz A₂ (Lp-PLA₂) aktivite düzeylerinin araştırılması, insulin direnci ile ilişkilerinin ortaya konması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Vücut kütle indeksi (VKİ) değeri yaş ve cinsiyete göre kabul edilen 95th persantil değerine eşit veya yüksek olan 65 pubertal obez adölesan çalışmaya dahil edilmiştir. Venöz kan örneklerinde glukoz, insulin, total kolesterol, trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-C), apolipoprotein AI (Apo A), apolipoprotein B100 (Apo B), CRP, IL-6 ve neopterin düzeyleri ile Lp-PLA₂ aktivite, tam kanda glikemoglobin (HbA1c) ölçümleri yapılmıştır. İnsulin direnci varlığı veya yokluğuna göre iki çalışma grubu oluşturulmuştur. Tüm sonuçlar ortanca (min-maks) olarak ifade edilmiştir. $p < 0.05$ düzeyleri anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: İki grup arasında total kolesterol, trigliserid, HDL-C, LDL-C, Apo A ve Apo B, CRP ve IL-6 değerleri açısından anlamlı bir fark izlenmedi. İki grubun neopterin değerleri farksızken, Lp-PLA₂ aktivitesi insulin direnci olan grupta, insulin direnci olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek izlendi ($p=0.003$). HOMA-IR ile Lp-PLA₂ arasında ($r=0.420$, $p=0.001$), HOMA-IR ile VKİ arasında ($r=0.419$, $p=0.001$) pozitif ve Lp-PLA₂ ile hem HDL-C hem de Apo A arasında negatif bağıntılar (sırasıyla, $r = -0.259$, $p=0.03$; $r = -0.362$, $p=0.001$) bulundu.

Sonuç: Bu çalışmada, benzer lipid profili ve sistemik inflamatuvar duruma sahip obez adölesanlarda insulin direnci varlığının vasküler inflamasyon belirteci olan Lp-PLA₂ aktivite düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgumuz, insulin dirençli olgularda aterosklerotik damar değişikliklerinin, direnç gelişmemiş olanlara göre, daha erken düzeyde başladığına dair savları desteklemektedir.

Anahtar Sözcükler: Şişmanlık; insulin direnci; 1-Alkil-2-asetilgliserofosfokolin esteraz

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to evaluate serum C-reactive protein (CRP), interleukin 6 (IL-6), and neopterin levels with lipoprotein phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) activity in obese adolescents with or without insulin resistance, and to demonstrate their relationships with insulin resistance.

Materials and Methods: The study involved 65 pubertal obese adolescents with a body mass index (BMI) greater or equal to 95th percentile according to age and gender. In venous blood samples, glucose, insulin, total cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), apolipoprotein AI (Apo A), apolipoprotein B100 (Apo B), CRP, IL-6 and neopterin levels, and Lp-PLA₂ activities and in whole blood glycated hemoglobin (HbA1c) were determined. According to the presence of insulin resistance the study group was divided into two groups. The results were expressed as median (min-max). P <0.05 was accepted for statistical significance.

Results: There was no difference between groups with or without insulin resistance in terms of total cholesterol, triglyceride, HDL-C, LDL-C, Apo A, Apo B, CRP and IL-6 levels. Neopterin levels were not different between the two groups, but Lp-PLA₂ activity was significantly higher in the insulin resistant group than the other group (p=0.003). Significant positive correlations between; HOMA-IR and Lp-PLA₂ (rho=0.420, p=0.001), HOMA-IR and BMI (r=0.419, p=0.001) were obtained. Lp-PLA₂ correlated inversely both with HDL-C and Apo A (r= - 0.259, p=0.03; r= - 0.362, p=0.001, respectively).

Conclusion: In this study we demonstrated that in obese adolescents with similar lipid profile and systemic inflammatory status, insulin resistance is associated with Lp-PLA₂ activity, a marker of vascular inflammation. Our results support the arguments in the favor of early start of atherosclerotic vascular changes in insulin resistant subjects with respect to non-insulin resistant ones.

Key Words: Obesity; insulin resistance; 1-Alkyl-2-acetyl-glycerophosphocholine esterase

GİRİŞ

Çocukluk çağında görülen obezite tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunu haline gelmektedir (1,2). Obezite çalışmalarının büyük bir çoğunluğu yetişkin hastalar ile yürütülmüş olup, çalışmalar sonucunda obezite, düşük dereceli bir inflamatuvar durum olarak tanımlanmıştır. Vücutta biriken adipoz dokuda sentezlenen ve buradan salınan biyolojik aktif moleküllerin insulin duyarlılığı, glukoz metabolizması, inflamasyon ve ateroskleroz üzerine etkili olabileceği öne sürülmektedir. Yetişkinlere benzer şekilde, çocukluk çağından yetişkinliğe geçiş dönemine kadar vücut kütle indeksinin (VKİ) izlendiği çalışmalar, obez çocukların da, ileriki yıllarda metabolik ve kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından artmış riske sahip olduğunu göstermektedir (3,4).

Obez ve obez olmayan sağlıklı çocukların karşılaştırıldığı bir çok çalışmada, obezlerde sistemik inflamatuvar belirteci olan C-reaktif protein (CRP), tümör nekrosis faktör alfa (TNF-) ve interleukin-6 (IL-6)'nın artmış

düzeyleri gösterilmiştir (5). İnflamasyon ve ateroskleroz arasındaki bağlantı bilinmektedir. Birden fazla faktörün rol oynadığı ateroskleroz sürecinde aktive makrofajların rolü önemlidir. Beyaz yağ dokusunda artan makrofaj birikimi pro-inflamatuvar mediyatörlerin sentezine neden olarak inflamatuvar sürece katkıda bulunmaktadır (6).

Neopterin, pro-inflamatuvar sitokinler ile aktive olmuş makrofajlardan salınan bir pirazino-piridin türevidir (7). Neopterin düzeyleri ve akut koroner arter hastalıkları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yapılmış büyük ölçekli prospektif çalışmalarda, koroner arteri hastalığı olan ve olmayan kişilerde artmış neopterin düzeylerinin gerek kardiyovasküleri gerekse tüm mortalite nedenleri için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (8,9).

Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A₂ (Lp-PLA₂), dolaşımda düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ile taşınan bir enzimdir (10). Son yıllarda, yetişkinlerde yapılmış yayınlarda artmış Lp-PLA₂ düzeylerinin kardiyovasküler risk değer

lendirmesinde diğer geleneksel risk faktörlerinden (artmış CRP ve LDL gibi) bağımsız bir şekilde değerli olduğu gösterilmiş ve uluslararası kılavuzlarda kullanımına ilişkin önerilere yer verilmiştir (11). Ancak çocuklarda neopterin ve Lp-PLA₂ ile ilgili yapılmış çalışma sayısı son derece sınırlıdır (12,13).

Bu çalışmada obezite nedeniyle insülin direnci gelişmiş ve gelişmemiş adolesanlarda serum CRP, IL-6 ve neopterin düzeyleri ile Lp-PLA₂ aktivite düzeylerinin araştırılması, insülin direnci ile ilişkilerinin ortaya konması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun izni ile yapılmıştır.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniğine Ekim 2009 ile Mayıs 2010 tarihleri arasında başvuran 65 pubertal obez adolesan çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm olgularda tiroid fonksiyon testleri, diurnal kortizol düzeyleri ve bazal ACTH düzeyleri ölçülerek, hipotroidi ve hiperkortizolizm izlenen olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. İnsülin direncinin ifadesi için HOMA-IR formülü kullanılmıştır (14). 65 pubertal obez adolesana ait HOMA-IR değerleri temel alınarak iki grup oluşturulmuştur. Hesaplanmış HOMA-IR değeri < 3.16 olan olgular Grup 1 (insülin direnci olmayan) ve ≥ 3.16 olan olgular Grup 2 (insülin direnci olan) olarak sınıflandırılmıştır (14). Antropometrik ölçümler dahilinde her olgunun kilo (kg), boy (cm), bel (cm) ve kalça (cm) ölçüleri alınarak VKİ hesaplanmıştır. Obezite tanımında hesaplanmış VKİ değerinin yaş ve cinsiyete göre kabul edilen 95th persantil değerine eşit ve / veya yüksek olması dikkate alınmıştır. Bir gece açlık sonrası alınan venöz kan örneklerinde glukoz, insülin, gliko hemoglobin (HbA1c), total kolesterol (TC), trigliserid (TG), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-C), apolipoprotein AI (Apo A), apolipoprotein B100 (Apo B), CRP, IL-6 ve neopterin düzeyleri ile Lp-PLA₂ aktivite ölçümleri yapılmıştır.

Biyokimyasal Analizler

IL-6, neopterin ve Lp-PLA₂ hariç tüm analitler örnek alım gününde çalışılmıştır. Adı geçen diğer analitler için serum örnekleri çalışma gününe kadar -80°C'de saklanmıştır. Glukoz, HbA1c, TC, TG, HDL-C, Apo A, Apo B ve CRP düzeyleri ticari kitler ile otoanalizör sistemlerinde (Beckman Coulter, USA); insülin düzeyleri immunkemilüminesans yöntemi (Siemens, USA) ölçülmüştür. LDL-kolesterol (LDL-C) düzeyleri için Friedewald denklemi kullanılmıştır (15). IL-6, neopterin ve Lp-PLA₂ ölçümleri için ticari ELISA kitleri kullanılmıştır (sırasıyla, DIA Source, Belçium, DRG Instruments GmbH, Germany ve dia DexuS, Inc. USA).

İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde Statistical Package for Social Sciences for Windows istatistiksel yazılımından (versiyon 16.0) yararlanılmıştır. İkili grupların karşılaştırılmasında parametrik olmayan Mann-Whitney-U test, bağıntı analizleri için Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Tüm sonuçlar ortanca (min-maks) olarak ifade edilmiştir. $p < 0.05$ düzeyleri anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

65 pubertal obez adolesana ait HOMA-IR değerleri temel alınarak oluşturulan insülin direnci olan ve olmayan grupların demografik ve antropometrik ölçüm verileri Tablo 1'de verilmiştir. Gruplar karşılaştırıldığında VKİ değerleri Grup 2'de (insülin direnci olan) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Olgulara ait biyokimyasal analiz verileri Tablo 2'de özetlenmiştir. İki grup arasında total kolesterol, trigliserid, HDL-C, LDL-C, Apo A ve Apo B değerleri açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir. Sistemik inflamasyon belirteçleri olan CRP ve IL-6 değerleri arasında iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark elde edilmemiştir. İki grubun neopterin değerleri farksızken, Lp-PLA₂ aktivitesi insülin direnci olan grupta, insülin

Tablo 1. Grup 1 (insulin direnci olmayan) ve Grup 2'ye (insulin direnci olan) ait demografik ve antropometrik ölçüm verileri.

	Grup 1 (insulin direnci olmayan)	Grup 2 (insulin direnci olan)	p
n	31	34	
Yaş (yıl)	14.37 (10.92-17.00)	13.83 (9.00-17.58)	0.240
Cinsiyet (kız/erkek)	15/16	14/20	0.102
VKİ (kg/m ²)	28.90 (25.30-38.70)	32.30 (23.20-56.70)	0.001

Tablo 2. Grup 1 (insulin direnci olmayan) ve Grup 2'e (insulin direnci olan) ait biyokimyasal analiz verileri.

	Grup 1 (insulin direnci olmayan)	Grup 2 (insulin direnci olan)	p
n	31	34	
HOMA-IR	1.99 (0.36-3.15)	5.94 (3.35-37.95)	0.0001
HbA1c (%)	5.4 (4.60-6.53)	5.49 (5.15-6.34)	0.072
Total kolesterol (mg/dL)	165 (108-255)	162 (116-232)	0.723
Trigliserid (mg/dL)	78 (30-292)	101 (31-281)	0.131
HDL-C (mg/dL)	38 (23-54)	33 (22-71)	0.130
LDL-C (mg/dL)	102 (61-172)	106 (29-165)	0.882
Apo A (mg/dL)	121 (87-147)	115 (88-170)	0.660
Apo B (mg/dL)	82 (53-108)	78 (57-128)	0.895
CRP (mg/L)	1.49 (0.22-11.50)	1.70 (0.29-17.70)	0.454
IL-6 (pg/mL)	14.06 (4.87-96.39)	18.23 (3.20-57.64)	0.684
Neopterin (ng/mL)	3.64 (2.74-5.98)	3.50 (2.1-6.05)	0.087
Lp-PLA ₂ (ng/mL)	422 (235-538)	484 (345-684)	0.003

direnci olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek izlenmiştir.

Tüm olgular dikkate alınarak yapılan Spearman korelasyon analizinden elde edilen bağıntılar; HOMA-IR ile Lp-PLA₂ arasında (r=0.420, p=0.001), HOMA-IR ile VKİ arasında (r=0.419, p=0.001) pozitif ve Lp-PLA₂ ile hem HDL-C hem de Apo A arasında negatif bağıntılar (sırasıyla, r= - 0.259, p=0.03; rho= - 0.362, p=0.001) bulunmuştur.

TARTIŞMA

Obezite kronik düşük dereceli inflamatuvar bir durum olarak tanımlanmaktadır. Obez yetişkinlerde, obez olmayanlara göre, sistemik inflamatuvar durum göstergesi olan CRP ve IL-6 düzeylerinin artmış seviyeleri gösterilmiştir. Bu çalışmada obezite nedeniyle insulin direnci gelişmiş ve gelişmemiş adolesanlarda serum CRP, IL-6 ve neopterin düzey-

leri ile Lp-PLA₂ aktivite düzeylerinin araştırılması, insulin direnci ile ilişkilerinin ortaya konması amaçlanmıştır. Obez ve insulin direnci gelişmiş adolesanlarda, insulin direnci izlenmeyenlere göre, daha yüksek Lp-PLA₂ aktivitesi izlenirken, sistemik inflamatuvar belirteç düzeylerinde anlamlı bir fark görülmemiştir. HOMA-IR ile Lp-PLA₂ ve VKİ arasında anlamlı pozitif, Lp-PLA₂ ile HDL-C ve Apo A arasında anlamlı negatif bağıntılar bulunmuştur.

Adipoz doku uzun yıllar boyunca fazla enerjinin depolandığı inert bir organ olarak görülmüştür. Obezitenin epidemik artışına bağlı olarak yapılan çalışmalar, yağ dokusunun tüm vücut metabolizmasının düzenlenmesinde dinamik bir şekilde yer aldığını göstermektedir. Obezite varlığında izlenen patolojiler incelendiğinde kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve insulin direnci öne çıkmak-

tadır (16). Yetişkinlerde yapılan çalışmalarda, abdominal yağ dokusu hipertrofisi ile Tip 2 Diyabet, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki ortaya konmuştur (17). Ancak çocukluk çağında visseral yağ dokusu artışının etiyojisi, tanımlanması ve sonuçlarını irdeleyen çalışma sayısı son derece azdır. Çocukluk çağı obezite prevalansı tüm dünyada hızla artmaktadır ve bu yaşta ortaya çıkan kardiyovasküler risk faktörlerinin yetişkinlik dönemindeki risk faktörlerini belirlediği kabul edilmektedir. Bu noktada obezite, inflamasyon ve ateroskleroz ilişkisinin incelenmesi için pediatrik grup uygun bir seçimdir. Eş zamanlı kronik bir inflamasyon veya sigara/alkol içimi gibi yaşam tarzı alışkanlıklarının veya statin gibi ilaç kullanımının izlenmediği çocukluk döneminde yapılacak araştırmalar, erken evrede gerçekleşen inflamatuvar değişikliklerin mekanizmalarını daha iyi açıklayabilir.

Pediyatrik grupta obezitenin değerlendirilmesinde VKİ hesabı geçerliliğini devam ettirmektedir, ancak, yaş ve cinsiyet bağımlı değişiklikler olduğundan, mükemmel kestirim noktaları mevcut değildir. Pediyatrik gruplarda yağlanmayı değerlendirmede VKİ persantil değerlerinin kullanılması önerilmektedir (18). Biz de çalışmamızda obezite tanımı için hesaplanmış VKİ değerinin yaş ve cinsiyete göre kabul edilen 95th persantil değerine eşit ve/veya daha yüksek olmasını kullandık.

Obez kişiler farklı derecede insülin direnci geliştirirler. Yetişkinlerde yapılmış çok sayıda çalışmaya rağmen, çocukluk çağında izlenen obezitenin insülin direnci ve diyabet gibi sonuçlara neden olduğu konusunda fazla yayın yoktur. Ancak, önemle vurgulanan konu, daha diyabet bulgularının gelişmesinden önce (insülin direnci varlığı) bile bu kişilerin kardiyovasküler hastalık gelişimi için artmış riske sahip olduklarıdır. Çocukluk çağında izlenen insülin direnci ve yağlanma miktarı arasındaki ilişki ilk defa Caprio ve arkadaşları tarafından ortaya konmuştur (19). Bizim

çalışmamızda da, benzer şekilde, HOMA-IR düzeyleri ve VKİ değerleri arasında anlamlı pozitif bağlantı saptamıştır. Sonucumuz, erişkin de olduğu gibi, pediatrik grupta da artmış yağlanma ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır.

Obezlerde, obez olmayanlara göre, beyaz adipoz dokuda biriken artmış makrofaj birikiminden kaynaklanan ılımlı inflamatuvar mediyatör artışı izlenir. Bu aktif moleküllerin insülin duyarlılığı, glukoz metabolizması, inflamasyon ve ateroskleroz üzerine etkili olabileceği öne sürülmektedir. IL-6, hepatik CRP sentezinin temel indükleyicisidir ve adipoz dokuda hem eksprese hem de sekrete edilir. Bu bağlamda obez çocuklarda, yetişkinlere benzer şekilde, IL-6 ve CRP artışı teorik olarak beklenmektedir. Bizim çalışmamızda, obez adolesanlar, obez olmayanlar ile karşılaştırılmamıştır. NHANES III çalışmasında yaşları 8-16 arasında değişen 3512 çocukta CRP düzeyleri ve VKİ arasında ilgi olduğu rapor edilmiştir (20). Başka bir çalışmada ise CRP ve açlık insülini arasındaki ilişki, VKİ düzeltilmesinden sonra anlamsız hale gelmiştir (12). Çocukluk çağında izlenen obezitenin sistemik inflamatuvar sitokin düzeylerinde, yetişkinlere benzer şekilde, artışa yol açtığına dair kesin kanıtlar mevcut değildir. Biz de, kesitsel çalışmamızda CRP ile VKİ ve insülin direnci arasında bir bağlantı saptamadık. Ayrıca, insülin direnci gelişmiş ve gelişmemiş gruplar arasında CRP ve IL-6 değerlerinde anlamlı bir fark izlemedik. Pediyatrik grupta obezite ve IL-6 düzeyleri ile ilgili yürütülmüş az sayıdaki çalışmada ise, Latin Amerikalı çocukların dahil edildiği bir kohort çalışma dışında, obez çocuklarda IL-6 değerlerinde bir artış rapor edilmemiştir (21). Bu sonuçlar, çocukluk çağı obezitesinde, insülin direnci gelişimi ve sistemik inflamatuvar cevap ilişkisinin yetişkinlerde izlenen motiflerle benzeşmediğini düşündürmektedir.

Neopterin aterogenez patogenezinde inflamasyon ve immün aktivasyon ilişkisi arasında rol oynayan, aktive makrofajlardan salınan bir pirazinopiridin türevidir. Artmış neopte-

rin düzeylerinin, kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi ve mortaliteye ilişkin bir belirteç olabileceğine dair yetişkinlerde yapılmış çalışmalar mevcuttur. Pediatrik grupta yapılan tek çalışma Mangge ve arkadaşları tarafından yaşları 4-18 yıl arasında değişen 101 sağlıklı ve 295 obez çocukta yürütülmüştür (13). Grup, obezlerde neopterin düzeylerinin, obez olmayanlara kıyasla, daha düşük olduğunu rapor etmiştir. Bizim çalışmamıza, amaca uygun olarak normal kilolu olgular dahil edilmemiştir. İnsulin direnci gelişmiş ve gelişmemiş gruplar arasında neopterin düzeyleri açısından bir farklılık saptanmamıştır.

Lp-PLA₂, aktive makrofajlardan salınan bir enzimdir. 79036 olgunun incelendiği bir metanalizde, Lp-PLA₂'nin ateroskleroz için bir risk faktörü mü yoksa bir belirteç mi olduğu konusundaki görüşlere yer verilmiştir (22). Enzimin ilaçlarla inhibisyonu tavşan çalışmalarında aterosklerotik lezyonlarda ufalma ile neticelenmiştir (23). Çalışmamızda insulin direnci gelişmiş ve gelişmemiş gruplar arasında anlamlı Lp-PLA₂ aktivite farkı elde edilmiştir. Tüm olgularda enzim düzeylerinin insulin direnci derecesi ile pozitif bağıntılı bulunması, obezite-insulin direnci ve damar inflamasyonu arasındaki ilişkide Lp-PLA₂'nin anahtarlardan biri olabileceğini düşündürmüştür. Lp-PLA₂'nin periferik dolaşımında, HDL ve LDL moleküllerine bağlı olduğu gösterilmişse de dağılımının nasıl düzenlendiği açık değildir. Çalışmamızda, Lp-PLA₂ düzeylerinin HDL-C ve Apo A düzeyleri ile ters bağıntı göstermiş olması, Lp-PLA₂ düzeylerinin özellikle proaterojenik lipidler ile ilişkili bulunduğu çalışma sonuçları ile uyumludur (24).

Yaş ve cinsiyet dağılımları ile lipid profilleri benzer iki obez grupta insulin direnci varlığının VKİ ile bağıntılı bulunduğu çalışmamızda, sistemik inflamatuvar belirteçler açısından önemli bir fark saptanmamıştır. Sistemik inflamasyon göstergesi olan sitokinler insulin direnci veya VKİ ile bağıntı

göstermemiştir. Ancak, aterosklerotik sürecin önemli bileşenlerinden olan aktive makrofajlar tarafından eksprese edilen Lp-PLA₂ aktivitesinin insulin direnci olgularda artmış olarak saptanması ve VKİ ile bağıntılı olması, insulin direncinin ilk olarak bölgesel (endotelial alan) inflamasyon ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bulgularımız, obezite ile kronik inflamasyon arasındaki ilişkide insulin direncinin anahtar rol oynadığını, obez ve insulin direnci gelişmiş çocukların, ileriki yıllarda metabolik ve kardiyovasküler hastalık gelişimi (aterosklerotik damar değişikliklerinin) açısından artmış riske sahip olduğunu ileri süren çalışmaları desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Haslam D W, James WP. Obesity. Lancet 2005; 366(9492): 1197-209.
2. Ozgüven I, Ersoy B, Ozgüven AA, Erbay PD. Evaluation of nutritional status in Turkish adolescents as related to gender and socioeconomic status. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2010; 2(3): 111-6.
3. Freedman DS, Patel DA, Srinivasan SR, Chen W, Tang R, Bond MG, et al. The contribution of childhood obesity to adult carotid intima-media thickness: the Bogalusa Heart Study. Int J Obes (Lond) 2008; 32(5): 749-56.
4. Mattsson N, Ronnema T, Juonala M, Viikari JS, Raitakari OT. Childhood predictors of the metabolic syndrome in adulthood. The cardiovascular risk in Young Finns Study. Ann Med 2008; 40(7): 542-52.
5. Tam CS, Clement K, Baur LA, Tordjman J. Obesity and low-grade inflammation: a paediatric perspective. Obes Rev 2010; 11(2): 118-26
6. Canello R, Clement K. Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue. BJOG 2006; 113(10): 1141-7
7. Werner ER, Werner-Felmayer G, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Yim JJ et al. Tetrahydrobiopterin biosynthetic activities in human macrophages; fibroblasts; THP-1; and T 24 cells. GTP-cyclohydrolase I is stimulated by interferon-gamma; and 6-pyruvoyl tetrahydro pterin synthase and sepiapterin reductase are constitutively present. J Biol Chem 1990; 265(6): S3189-92.
8. Ray KK, Morrow DA, Sabatine MS, Shui A, Rifai N, Cannon CP, et al. Long-term prognostic value of neopterin: a novel marker of monocyte activation in patients with acute coronary syndrome. Circulation 2007; 115(24): S3071-78.

9. Grammer TB, Fuchs D, Boehm BO, Winkelmann BR, Maerz W. Neopterin as a predictor of total and cardiovascular mortality in individuals undergoing angiography in the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Clin Chem* 2009; 55(6): S115-46.
10. Zalewski A, Macphee C. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis: biology, epidemiology, and possible therapeutic target. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(5):923-31.
11. Davidson MH, Corson MA, Alberts MJ, Anderson JL, Gorelick PB, Jones PH, et al. Consensus Panel Recommendation for Incorporating Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Testing into Cardiovascular Disease Risk Assessment Guidelines. *Am J Cardiol* 2008; 101(12A): 51F-57F.
12. Nagel G, Rapp K, Preva Wabitsch M, Büchele G, Kroke A, Zöllner I, et al. Prevalence and cluster of cardiometabolic biomarkers in overweight and obese school children: results from a large survey in southwest Germany. *Clin Chem* 2008; 54(2): 317-25.
13. Mangge H, Freytag F, Almer G, Weghuber D, Bauer-Denk C, Fuchs D. Serum neopterin is not increased in obese juveniles. *J Obes* 2011; doi: 10.1155/2011/946795.
14. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology and mechanisms. *Am Heart J* 2005; 149(1): 33-45.
15. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18(6): 499-502.
16. Goralski KB, Sinal CJ. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: getting to the fat of the matter. *Can J Physiol Pharmacol* 2007; 85(1): 113-32.
17. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21(6): 697-738.
18. Freedman DS, Mei Z, Srinivasan SR, Berenson GS, Dietz WH. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *J Pediatr* 2007; 150(1):12-17.
19. Caprio S, Hyman LD, McCarthy S, Lange R, Bronson M, Tamborlane WV, et al. Fat distribution and cardiovascular risk factors in obese adolescents girls: importance of the intraabdominal fat depot. *Am J Clin Nutr* 1996; 64(1): 12-7.
20. Ford ES. C-reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Circulation* 2003; 108(9): 1053-8.
21. Caballero AE, Bousquet-Santos K, Robles-Osorio L, Montagnani V, Soodini G, Porratikul S, et al. Overweight Latino children and adolescents have marked endothelial dysfunction and subclinical vascular inflammation in association with excess body fat and insulin resistance. *Diabetes Care* 2008; 31(3): 576-82.
22. Lp-PLA(2) Studies Collaboration, Thompson A, Gao P, Orfei L, Watson S, Di Angelantonio E, Kaptoge S, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A (2) and risk of coronary disease, stroke and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies. *Lancet* 2010; 375(9725): 1536-44.
23. Häkkinen T, Luoma JS, Hiltunen MO, Macphee CH, Milliner KJ, Patel L, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2), platelet-activating factor acetylhydrolase, is expressed by macrophages in human and rabbit atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(12): 2909-17.
24. Burke J, Dennis A. Phospholipase A2 Biochemistry. *Cardiovasc Drugs Ther* 2009; 23(1): 49-5.

Yazışma adresi:

Dr. Ece Onur
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Manisa
Tel : 0 236 444 42 28
E-posta: ece.onur@bayar.edu.tr
