

Obezitede Adiponektin, İnterlökin-6, Tümör Nekroz Faktör-Alfa Düzeyleri ve Vücut Kitle İndeksi Değişiklikleri Arasındaki İlişki

Seçil KARAKOÇ¹, Nilüfer ŞAHİN CALAPOĞLU², Taner GONCA³, Eda EVGEN TÜLÜCEOĞLU², Önder ÖZTÜRK³ ve Mustafa CALAPOĞLU^{1*}

1Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 32260, Isparta.

2Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD, 32260, Isparta

3Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, 32260, Isparta

Sorumlu iletişim yazarı: mustafacalapoglu@sdu.edu.tr; Tel: +90-246-2114260

Özet

Obezite düşük-dereceli inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmanın amacı, yetişkinlerde beyaz kan hücrelerinin (BKH) sayısı, adiponektin, interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü (TNF- α) gibi inflamatuvar belirteçler ile vücut kitle indeksi (VKİ) arasındaki ilişkiyi incelemektir. Bu kesitsel çalışmaya, Isparta ilinde yaşayan 19 yaş ve üzeri 260 kişi (151 erkek ve 109 kadın) dahil edildi. Serum adiponektin, IL-6 ve TNF- α seviyeleri, enzim-bağlı immünosorbent analiz (ELISA) yöntemi ile ölçüldü. WBC sayısı otomatik hematoloji analizörü ile belirlendi. VKİ, ağırlık ve boy ölçüleri kullanılarak hesaplandı. Yetişkinler, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine dayanan VKİ gruplamasına göre normal kilolu, fazla kilolu, obez ve morbid obez grubu olarak sınıflandırıldı. Morbid obez grubu en yüksek BKH, IL-6, TNF- α ve en düşük adiponektin düzeylerine sahip olan gruptu. VKİ artışı ile TNF- α , IL-6 ve BKH düzeyleri arasında doğrusal bir artış gözlenirken; adiponektinin ile ters korelasyon gösterdiği belirlendi. Çoklu doğrusal regresyon analizi, TNF- α ve IL-6 seviyelerindeki artışın yanı sıra adiponektin düzeylerindeki azalışın VKİ artışı ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu ortaya koydu. Bu sonuçlar, obezitenin, inflamatuvar bir durum olduğunu kanıtlamaktadır. Adiponektin düzeylerindeki azalma, bu peptidin insanlarda obezitenin gelişiminde merkezi bir rol oynadığı düşündürmektedir. Obezite ile ilgili patolojilerin sonucu olarak endojen adiponektin üretiminin bozulması durumunda, adipoz dokunun adiponektin üretim kapasitesinin yeniden sağlanması yönünde farmakolojik veya diyetel müdahaleler pratik bir tedavi yaklaşımı olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Obezite, adiponektin, inflamasyon, interlökin-6, Tümör nekroz faktör –alfa, Vücut kitle indeksi

Relationship between Adiponectin, Interleukin-6 and Tumour Necrosis Factor-Alpha levels and Body Mass Index Change in Obesity

Abstract

Obesity considered being a low-grade inflammatory disease. the objective of this study was to examine the association between inflammatory markers including white blood cells (WBC) counts, adiponectin, Interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor(TNF- α) and body mass index (BMI) in adult participants. In this cross-sectional study, 260 individuals (151 men and 109 women), age ≥ 19 years, living in Isparta province were included the study. the serum levels of adiponectin, IL-6, TNF- α were determined using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. WBC count was determined by the automated hematology analyzer. Weight and height were determined, and BMI was calculated. Adults were classified into normal weight, overweight obese and morbidly obese groups by BMI based on World Health Organisation (WHO) criteria. Morbidly obese group showed the highest WBC, IL-6, TNF- α and lowest adiponectin levels. A linear augmentation in TNF- α , IL-6 and WBC levels were observed in association with obesity categorizes. Adiponectin exhibited an inverse correlation with BMI. Multiple linear regression analysis showed that increasing TNF- α , IL-6 and decreasing adiponectin levels were independently associated with higher BMI in adults. The present results support evidence that obesity represents an inflammatory state. Decreased adiponectin levels are thought to play a central role in the development of obesity in humans. As the production of endogenous adiponectin is impaired as an effect of obesity and related pathologies, a practical therapeutic approach may be used pharmacological or dietary interventions to restore the capacity of adipose tissue in secreting adiponectin.

Key words: Obesity, adiponectin, inflammation, interleukin-6, Tumour necrosis factor-alpha, body mass index

1 Giriş

Obezite, aşırı beslenme ve aşırı vücut ağırlığının yetersiz beslenme ile benzer bir yaygınlığa sahip olduğu günümüzde artık küresel bir sağlık sorunudur (WOF, 2015). Son 50 yıl içinde dünya genelinde, obezite ve obeziteye bağlı hastalıkların insidansında muazzam bir artış görülmektedir. Aşırı kilo ve obezite, dünya çapında ölüm için beşinci sırada risk faktörü olarak tanımlanmıştır (WHO, 2009). Bununla birlikte, ölüm riski için en önemli risk faktörlerinden olan yüksek tansiyon, yüksek kan şekeri ve fiziksel hareketsizlik aşırı vücut ağırlığına neden olabilir ya da tam tersine vücut ağırlığındaki artışın sonucu olabilir; bu durum, şişmanlık ve mortalite ile ilişkili olarak obezite sorununun ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Son zamanlarda, obezitenin adipoz dokuda düşük dereceli bir inflamasyon süreci ile ilişkili olduğunu ortaya koyan çalışmalar dikkati çekmektedir. Patofizyolojik mekanizmalar tam olarak anlaşılammış olmasına rağmen yağ hücreleri ile bağışıklık sistemi arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir. Son on yılda, hatırı sayılır miktarda yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda dikkati çeken bir diğer fizyolojik ve patolojik özellik ise, adipositlerin adipokin olarak adlandırılan çeşitli faktörleri sentezleme ve salgılama kapasitesine sahip olmalarıdır. Obezite ile ilişkili olarak, bu adipokinlerden bazılarının insülin direnci gelişiminin yanı sıra kardiyovasküler komplikasyonlarda da önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir (Das, 2002; Das, 2004).

Obezitede adipositlerin ve makrofajların fonksiyonlarındaki değişikliklere bağlı olarak kronik düşük inflamatuvar durum ortaya çıkmaktadır. Anti-inflamatuvar adipokin olan adiponektin ile pro-inflamatuvar adipokinlerden olan C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α)'nın obezite ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Adipoz doku fonksiyonlarındaki bozulmalar, adiponektin üretiminin azalması ile birlikte pro-inflamatuvar adipokinlerin aşırı salınımı ile karakterizedir (Hajer vd., 2008).

Doku seviyesinde, obezitenin sadece bir adiposit hastalığı olmadığı, aynı zamanda beyaz adipoz doku (BAD)'da bulunan diğer hücre tiplerini de içerdiği unutulmamalıdır. Bu kavram, insülin direnci ve tip 2 diyabetin temelindeki patofizyolojik mekanizmaları anlamamıza yardımcı olabilmektedir.

Yağ dokusu, metabolik olarak aktif olan ve çeşitli inflamatuvar sitokinleri ekspres eden ve salgılayan önemli bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir. İnflamasyon, obeziteye bağlı komplikasyonlarda yer almaktadır. Bu nedenle, bu kesitsel ilişkilendirme çalışmasında, serum pro-inflamatuvar sitokin (TNF- α ve IL-6), anti-inflamatuvar adipokin (adiponektin) ve beyaz kan hücreleri (BKH) seviyelerinin farklı vücut kitle indeksi (VKİ) grupları (normal kilolu, fazla kilolu, obez ve morbid obez) ile ilişkilerini değerlendirmeyi hedefledik.

2 Materyal ve Metod

2.1 Çalışma Dizaynı ve Örneklem

Çalışma, olgu-kontrol kesitsel ilişkilendirme çalışması olarak planlandı. Çalışma grubu 20 ila 59 yaş aralığında akraba olmayan gönüllü 261 kişiden oluşturuldu.

Bu çalışmada, Etik kurulun 09.07.2015 tarih ve 139 sayılı karar onayı sonrasında, örneklem SDÜ Tıp Fakültesi ve Isparta Gülkent Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları Uyku Laboratuvarına başvuran hastalardan oluşturuldu. Uyku laboratuvarına başvuran hastaların bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındıktan sonra rutin tetkik olarak alınan kanlarından elde edilen kan örnekleri kullanıldı.

Çalışmaya dâhil edilen hastaların boy ve kilo değerleri kaydedildi. Boy ve kilo oranları kullanılarak vücut kitle indeksi (VKİ)'leri kg/m^2 (kilogram olarak ağırlığın, metre olarak boyun karesine bölünmesi) formülü ile hesaplandı. Çalışmaya katılan kişiler DSÖ'nün obezite sınıflamasına göre; VKİ değerleri 18,5-24,9 kg/m^2 arasında olan bireyler normal kilolu, 25,0-29,9 kg/m^2 arasında olan bireyler fazla kilolu, 30,0-39,9 kg/m^2 arasında olan bireyler obez ve $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ den büyük olan bireyler morbid obez grubu olarak sınıflandırıldı.

Çalışmamızda obezite sınıflandırması sadece VKİ'ye göre yapılmıştır. Çalışmada yer alan olguların VKİ değişimlerine veya obezite patogeneze katkı sağlayan faktörler göz önüne alınmaksızın sadece VKİ sınıflamasına göre oluşturulan grupların IL-6, adiponektin, TNF- α ve BKH gibi inflamatuvar belirteçler ile obezite arasındaki olası ilişkileri araştırılmıştır. Çalışmada yer alan bireylerin geçmiş sağlık öyküleri, aile öyküleri ve tıbbi rejimleri sorgulanmamıştır.

2.2 Biyokimyasal Analizler

Sabah aç karnına separatör jel içeren tüplere alınan venöz kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dakika santrifüjlenerek serum kısmı ayrıldı. Hemolizli ve lipemik serumlar çalışmaya dahil edilmedi. Serum örnekleri biyokimyasal analizler için analiz zamanına kadar -20°C'de bekletildi. Beyaz kan hücreleri elektriksel empedans yöntemiyle otomatik kan sayım cihazı (Beckman Coulter LH 780) ile ölçüldü. Serum adiponektin, TNF- α ve IL-6 düzeyleri ticari ELISA kiti (sırasıyla, eBioscience, San Diego, CA, USA; DIAsource ImmunoAssays S.A, Belgium; eBioscience, San Diego, CA, USA) kullanılarak kitin öngördüğü protokole göre belirlendi. ELISA kitlerinin sensitivitesi, adiponektin için 0.012 ng/mL, TNF- α için 0,7 pg/mL, IL-6 için 0.92 pg/mL idi.

2.3 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS istatistik programı ile yapıldı (version 20.0; IBM SPSS Statistics, IBM Corporation, Armonk, NY). Veriler ortalama (M) ve Standart sapma (SD) olarak ifade edilecektir. VKİ değerlerine göre oluşturulan grupların cinsiyete göre gurup içi değerlendirmeleri bağımsız iki örnek t testi, gruplar arası farklılıkları istatistiksel olarak değerlendirmek için ise ANOVA (tek yönlü varyans) analizi ile yapıldı. Gruplar arası farklılıkları ortaya koymak için Tukey post-hoc testi kullanıldı. Parametreler arası ilişkiler Pearson korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Ayrıca, değişkenlerin VKİ üzerindeki etkisi, çoklu doğrusal regresyon analizi ile yapıldı. Regresyon modelinde adiponektin, IL-6 ve TNF- α bağımsız değişken olarak VKİ ise bağımlı değişkenler olarak kabul edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için $p < 0,05$ kabul edildi.

3 Bulgular

Vücut kitle indeksi kategorilerine göre hem cinsiyet ayrımı yapılarak hem de cinsiyet ayrımı yapılmadan gruplandırılan olgular, laboratuvar özellikleri bakımından değerlendirildi. Biyokimyasal belirteçler olarak; total BKH, TNF- α , adiponektin ve IL-6 parametreleri kullanıldı (Tablo 1).

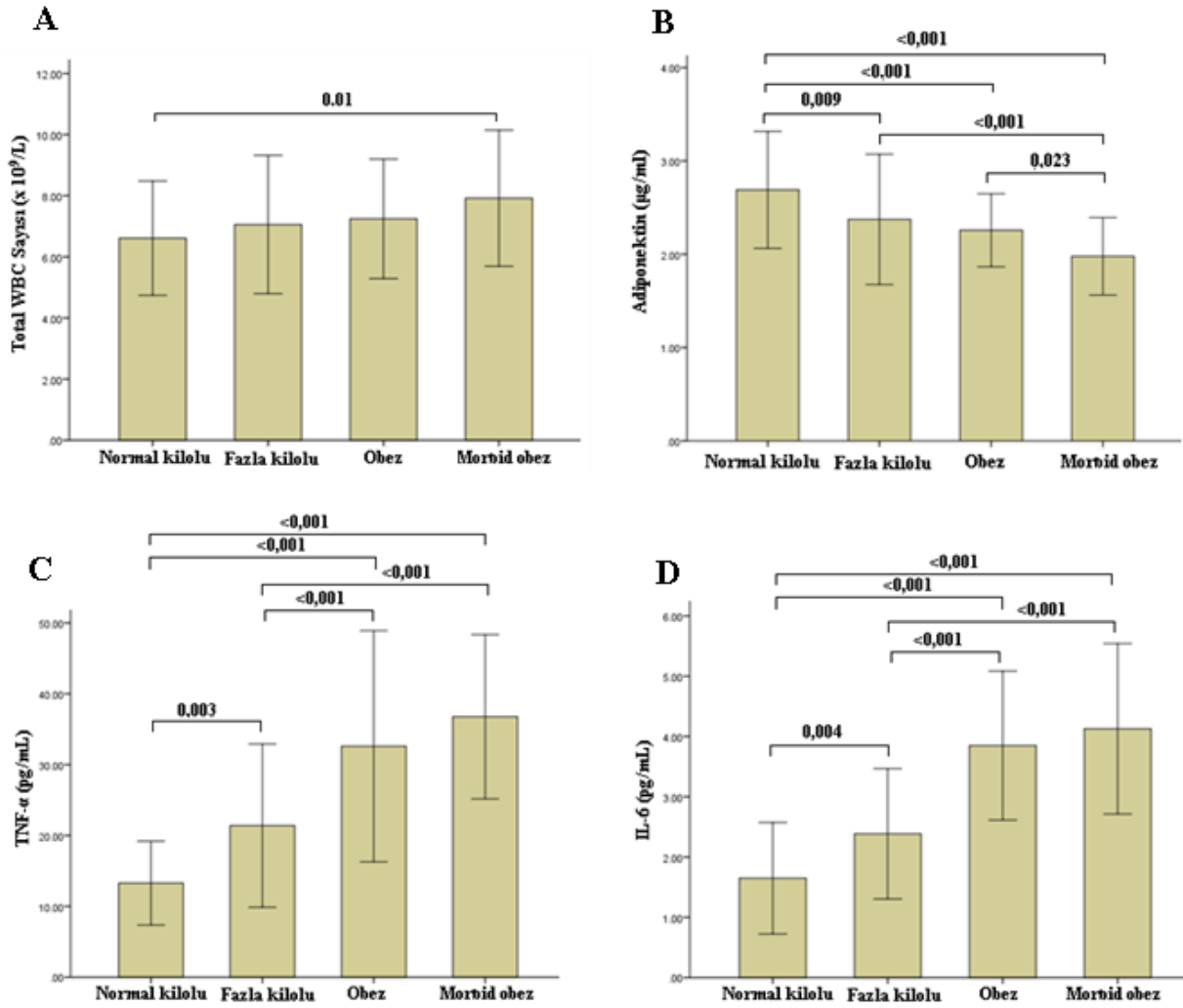
Tablo 1. Olguların VKİ kategorilerine göre antropometrik, demografik ve biyokimyasal ölçüm değerleri.

Değişken	Cinsiyet	Normal Kilolu (K=20; E=33)	Fazla Kilolu (K=18; E=49)	Obez (K=46; E=49)	Morbid Obez (K=25; E=21)	P ¹
Yaş (yıl)	Kadın	44,40±10,92	47,88±9,56*	47,48±6,68	45,60±6,03	0,407
	Erkek	43,94±10,40	41,71±8,77*	43,67±8,73	45,85±7,75	0,358
	Toplam	44,11±10,50	43,37±9,34	45,52±8,00	45,72±6,78	0,358
VKİ (kg/m ²)	Kadın	23,22±1,11	27,30±1,39 ^a	34,76±3,02 ^{ab}	43,18±2,39 ^{abc}	0,000
	Erkek	23,86±1,32	27,92±1,37 ^a	33,82±2,64 ^{ab}	42,90±1,75 ^{abc}	0,000
	Toplam	23,62±1,27	27,76±1,39 ^a	34,28±2,85 ^{ab}	43,05±2,10 ^{abc}	0,000
Total BKH (x 10 ⁹ /L)	Kadın	7,12±1,64	6,78±1,63	6,81±1,56*	7,39±1,65	0,455
	Erkek	6,29±1,95	7,16±2,46	7,66±2,21 ^a	8,54±2,69 ^a	0,004
	Toplam	6,61±1,87	7,05±2,26	7,24±1,96	7,92±2,23 ^a	0,019
Adiponektin (µg/mL)	Kadın	3,33±0,32 ^{***}	3,13±0,68 ^{***a}	2,63±0,16 ^{***ab}	2,24±0,40 ^{***abc}	< 0,001
	Erkek	2,30±0,40 ^{***}	2,09±0,46 ^{***a}	1,90±0,09 ^{***ab}	1,66±0,07 ^{***ab}	< 0,001
	Toplam	2,69±0,63	2,37±0,70 ^a	2,26±0,39 ^a	1,98±0,42 ^{abc}	< 0,001
IL-6 (pg/mL)	Kadın	1,58±1,12	2,04±1,59	3,69±1,55 ^{ab}	3,93±1,32 ^{ab}	< 0,001
	Erkek	1,68±0,79	2,51±0,80 ^b	4,01±0,84 ^{ab}	4,36±1,51 ^{ab}	< 0,001
	Toplam	1,65±0,92	2,38±1,08 ^a	3,85±1,24 ^{ab}	4,13±1,41 ^{ab}	< 0,001
TNF- α (pg/mL)	Kadın	13,34±9,27	19,75±15,35	30,89±17,18 ^{ab}	33,24±6,01 ^{ab}	< 0,001
	Erkek	13,24±2,45	21,99±9,88 ^a	34,18±15,46 ^a	40,95±15,03 ^{ab}	< 0,001
	Toplam	13,28±5,92	21,39±11,52 ^a	32,59±16,32 ^{ab}	36,76±11,60 ^{ab}	< 0,001

Veriler ortalama \pm standart sapma (X \pm SD) şeklinde ifade edilmiştir. ¹Gruplar arası varyans analizi (ANOVA) p değeri. (a) normal kilolu grubu ile kıyaslandığında önemli ölçüde farklıdır. (b) Fazla kilolu grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde farklıdır. (c) Obez grubu ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde farklıdır. Aynı soneki (abc) paylaşan değerler Tukey post hoc testinde anlamlı olarak farklıdır. * < 0,05 ve *** < 0,0001 değerleri grup içi bağımsız iki örnek t testi p değerleridir. P < 0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 1 ve Şekil 1 A'da tüm olguların total BKH değerlerinin VKİ artışına paralel olarak artış gösterdiği ve bu artışın ise sadece normal kilolu grup ile morbid obez grubu arasında istatistiksel anlamlılığa ulaştığı görülmektedir (p = 0,01). Kadın olguların VKİ grupları arasında istatistiksel anlamlılık gözlenmezken erkek olguların obez ve morbid obez gruplarındaki total BKH artışı normal kilolu gurubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla, p = 0,049, p = 0,004).

Adiponektin hormonu seviyeleri, çalışılan diğer parametrelerin aksine VKİ artışı ile ters orantılıdır. Normal kilolu gruptan morbid obez grubuna doğru gidildikçe azalan bu hormon, fazla kilolu grup ile obez grup arasında anlamlı fark göstermezken (p>0,05), diğer gruplar arasında ise anlamlı istatistiksel farklılıklar göstermektedir (p < 0,001) (Tablo 1 ve Şekil 1 B). Serum adiponektin seviyelerinin her iki cinsiyete göre istatistiksel değerlendirmesinde ise erkek olguların tüm VKİ gruplarında anlamlı farklılıklar gözlenirken (Tablo 1) kadın olguların sadece normal kilolu grubu ile fazla kilolu grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 1). Ayrıca tüm VKİ gruplarındaki kadın olguların adiponektin seviyeleri erkeklerinkine göre yüksek bulunmuştur ve bu cinsiyet farklılığına bağlı adiponektin artışı, tüm VKİ gruplarında istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir (p < 0,0001).



Şekil 1. Vücut kitle indeksi kategorilerine göre cinsiyet ayrımı yapılmadan tüm olguların lökosit ve serum inflamatuvar adipokin düzeylerinin karşılaştırılması. Tam kan BKH sayısı (A), serum adiponektin (B), Serum TNF- α (C) ve serum IL-6 (D) seviyeleri. Gruplar arası istatistiksel farklılıkları ortaya koyulmasında, tek-yönlü ANOVA analizinin ardından Tukey's post-hoc çoklu karşılaştırma testi uygulandı. Grafiklerdeki sütunlar ve sütunlar üzerindeki barlar ortalama \pm standart sapmayı ($X \pm SD$) temsil etmektedir. IL-6 İnterlökin-6, TNF- α : Tümör nekroz faktörü- α , BKH: Beyaz kan hücresi.

Tablo 1, Şekil 1 C ve D'de tüm olguların serum TNF- α ve IL-6 seviyelerinin VKİ artışına paralel olarak arttığı görülmektedir ($p=0,001$). Tüm olguların serum TNF- α ve IL-6 seviyeleri VKİ gruplarına göre değişimleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, sadece obez ve morbid obez gurupları arasında anlamlı farklılıklar yoktur. Serum TNF- α ve IL-6 seviyelerinin VKİ grupları içerisinde cinsiyet farklılığına bağlı olarak değişimleri değerlendirildiğinde ise kadın serum IL-6 seviyelerinin tüm VKİ gruplarında erkeklerinkinden daha düşük olduğu, kadın TNF- α seviyelerinin ise normal kilolu grup hariç diğer gruplarda erkeklerinkine göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. Serum TNF- α ve IL-6 seviyelerinin VKİ grupları içerisindeki cinsiyet farklılıklarına göre istatistiksel değerlendirmede ise sadece serum TNF- α seviyelerinin morbid obez grubundaki farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tablo 1).

VKİ ile BKH, adiponektin, IL-6 ve TNF- α arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki olduğu belirlenmiştir (sırasıyla, $r = 0.201$, $p = 0.001$; $r = -0.361$, $p = <0,001$; $r = 0,565$, $p = <0,001$; $r = 0,501$, $p = <0,001$) (Tablo 2).

Tablo 2. VKİ ile BKH, IL-6, TNF ve adiponektin arasındaki korelasyonlar.

	Pearson korelasyon sabiti	p-değeri
BKH	0,201	< 0,001
IL-6	0,565	< 0,001
TNF- α	0,501	< 0,001
Adiponektin	-0,361	< 0,001

IL-6 İnterlökin-6, TNF- α : Tümör nekroz faktörü- α , BKH: Beyaz kan hücresi.

Çoklu lineer regresyon analizinde (bağımlı değişken olarak VKİ, bağımsız değişkenler olarak BKH, IL-6, TNF ve adiponektin) VKİ ile IL-6, ve TNF- α arasındaki farklılıklar önemlidir ve istatistiksel olarak da oldukça anlamlıdır (sırasıyla, β -katsayısı: 0,311, % 95 güven aralığı [0,812; 1,991], $p < 0.001$; β -katsayısı: 0,-0,156, [-2,939; -0,728], $p < 0.001$; β -katsayısı: 0,171, [0,019; 0,134], $p < 0.009$). VKİ, adiponektin ile negatif ilişkili bulunmuştur (β -katsayısı: -0,156 [-2,939; -0,728], $p = 0.001$). BKH ile VKİ arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (β -katsayısı: 0,171, [-0,246; -0,447], $p < 0.809$) (Tablo 3).

Tablo 3. VKİ ve biyokimyasal ölçümler arasındaki ilişkinin çoklu doğrusal regresyon analizi

Bağımsız Değişkenler	Beta	%95 GA	p-değeri
BKH	0.011	-0,246, -0,447	0.809
IL-6	0.311	0,812, 1,991	< 0.001
TNF- α	0.171	0,019, 0,134	0.009
Adiponektin	-0.156	-2,939, -0,728	0.001

Bağımlı değişken: VKİ. GA: Güven aralığı, VKİ: Vücut Kitle indeksi, IL-6 İnterlökin-6, TNF- α : Tümör nekroz faktörü- α , BKH: Beyaz kan hücresi. Anlamlı değerler koyu olarak yazılmıştır.

4 Tartışma

Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler, obezite derecesi artışı ile IL-6, TNF- α ve BKH arasında doğru orantı olduğu, adiponektin ile de ters orantı olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, VKİ artışı ile IL-6, TNF- α , adiponektin ve BKH arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda, BKH sayısının VKİ artışı ile pozitif korelasyon (Tablo 2) göstermesine rağmen yapılan çoklu regresyon analizinde ise BKH'nın obezite için bağımsız bir risk faktörü olmadığını (Tablo 3) belirledik. Bu veriler, obezitenin inflamatuvar doğasını tartışan raporlarla uyumludur (Karakelides vd., 2010; Farhangi vd., 2013).

Yağ dokusu proinflamatuvar sitokinlerin üretimi için önemli bir kaynaktır. Bullo ve arkadaşları (1999). VKİ'nin adipoz dokudaki TNF- α mRNA düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. TNF- α mRNA seviyeleri, obez kişilerdeki plazma TNF- α konsantrasyonları ile de ilişkilidir (Hottamisligil vd., 1995). Kern ve arkadaşları (1995) en yüksek TNF- α mRNA düzeylerini hafif ila orta şiddetteki obezitede (27 ila 45 kg/m² arası BMI) olduğunu, BMI >45 kg/m² olan kişilerde ise düşük TNF- α mRNA seviyeleri bulunduğunu rapor etmişlerdir. Eurling ve arkadaşları (2002) IL-6 gibi diğer sitokinlerin, TNF- α seviyelerinde değişiklikler olmasa bile TNF- α reseptörlerine bağlandığını ifade etmektedirler. Ayrıca, IL-6, anti-inflamatuvar etkilere sahiptir ve *sitokin süpresör tip 3 sinyali* (SOCS3) geninin ekspresyonunu uyararak şiddetli obezitede TNF- α salınımını azaltmaktadır (Schröder vd., 1995). Gerçekten de, bu çalışmada, VKİ artışının 18,5'dan 30 kg/m²'ye kadar çıktığı gruplarda dolaşımdaki TNF- α seviyesinde istatistiksel olarak önemli artışlar olduğu görülmüştür. Burada dikkati çeken diğer bir nokta ise, VKİ değeri 40 kg/m²'yi aşan bireylerin (morbid Obez) obez grubuna göre, TNF- α seviyesinde artış görülmesine rağmen istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamamış olmasıdır (Şekil 1). Bu durum, adipoz doku tarafından sitokinlerin salınma tipine (sistemik ve/veya lokal) bağlı olabileceği gibi morbid obez hastalarının, hastalıklarındaki artışa paralel olarak aldıkları tıbbi rejimden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, VKİ ile ilişkili olarak TNF- α daki değişikliklerde, obeziteye karşı baskın olan genetik bileşenler rol oynayabilir.

IL-6, çok işlevli bir sitokindir ve başlıca T hücreleri, makrofajlar, endotelial hücreler, düz kas hücreleri, adipositler ve hepatositler gibi birçok hücre türü tarafından salgılanmaktadır (Kern vd., 2001). Ayrıca, IL-6, hücre adezyon moleküllerinin, kemotaktik mediatörlerin ve akut faz proteininin üretimini düzenleyerek/uyararak inflamatuvar cevabı artırmak suretiyle diğer sitokinlerin salınmasına da aracılık etmektedir (Fisman & Tenenbaum, 2010). IL-6, TNF- α 'nin aksine temel olarak endokrin (sistemik) tarzda salgılanır. Hube ve arkadaşları (1999) omental adipoz dokunun IL-6 mRNA'sını, subkütanöz yağ dokusundan daha yüksek oranda eksprese ettiğini ifade etmektedirler. Obez bireylerde IL-6 seviyelerinin yükseldiği, daha önceki çalışmalarda ortaya konmuştur (Hansen vd., 2010; Lukic vd., 2014; Andrews vd., 2015). Obezitede, IL-6 seviyelerinin erkeklerde kadınlara göre daha yüksek bulunması, yağ birikiminin bölgesel etkilerini desteklemektedir. Genel olarak, obez erkekler abdominal yağ birikimine sahip olurken, kadınlar ise gluteo-femoral bölgelerde fazla yağ dokusu biriktirme eğilimindedir. Bu durum, erkeklerin obeziteye bağlı komplikasyonların gelişiminde, kadınlardan daha fazla risk altında olduğunu desteklemektedir.

Yapılan çalışmalar, adipokin konsantrasyonlarının obezitede azaldığını göstermektedir (Arita vd., 1999; Eglit vd., 2013). Verilerimiz adiponektinin VKİ ile ters orantılı olduğunu ve daha önce yapılan çalışmalarda da hiper adiponektinimli bireylerin düşük VKİ değerlerine sahip olduğunu onaylamaktadır (Hotta vd., 2000; De Caterina & Zampolli, 2004; Trujillo & Scherer, 2005; Wexler vd., 2005; Yusuf vd., 2005; Hottamisligil, 2006; Cavley & Mayerhoefer, 2012; Lee, 2013). Bu bulgular, adiponektinin yetişkin insanlarda sadece adipoz doku tarafından salgılanması gerçeğiyle çelişmektedir (Turer & Scherer, 2012; Ziemke & Mantzoros, 2010). Doğal olarak, adipozite artışıyla birlikte adiponektin seviyelerinde de artış beklenebilir. Adiponektin özellikle de merkezi adipoziteye sahip obezlerde (daha yüksek bel kalça oranı) daha düşüktür (Dalamaga vd., 2012). Ayrıca, yapılan çalışmalarda metabolik olarak sağlıklı obez fenotipi tanımlanmış olup bu fenotipin paradoksal olarak daha yüksek adipokin seviyelerine sahip oldukları bildirilmiştir (Aguilar-Salinas vd., 2008; Doumatey vd., 2012). Dolaşımdaki adipokin seviyelerinin obezite tipi ile ilişkileri değerlendirildiğinde, merkezi yağlanmada adiponektin seviyesinin azalmasına rağmen periferik obezitede ise adiponektin seviyelerinin arttığı sonucuna varılmaktadır. Bu çalışmalar, adiponektin sekresyonunun, toplam yağlanma yerine, yağlanma dağılımına göre farklılık gösterme olasılığını artırmaktadır. Motoshima ve arkadaşları (2002), yüksek VKİ'ye sahip bireylerin viseral yağ dokusundan adiponektin

sekresyonunun subkutan adipoz dokudan salınana göre daha az olduğunu rapor etmişlerdir. Epidemiyolojik çalışmalara göre, ağırlıklı olarak subkutan yağ dokusu birikimi olan bireyler, visceral yağ dokusu (merkezi adipozite) olan bireylerle karşılaştırıldığında metabolik komplikasyonlara daha az eğilimlidir (McLaughlin vd., 2011). Bu durum kadınların erkeklere göre daha fazla adiponektin seviyelerine sahip olduklarını açıklamasının yanı sıra erkeklerin kadınlara göre daha fazla obezite komplikasyonlarının görülmesini de ışık tutmaktadır.

Adiponektin, yedi-transmembran domaine sahip olan iki farklı reseptörünü -adiponektin reseptörü 1 ve 2- aktive ederek, adenosin monofosfat (AMP)-protein kinaz ve MAPK yolları dahil olmak üzere birçok hücre içi sinyal yolağını aktive etmektedir (Yamauchi & VanSaun, 2013). Adiponektin-reseptör susturma çalışmaları, obezite artışı, azalmış glukoz toleransı ve diyet-indüksiyonlu obeziteye karşı direnç gibi metabolik etkilerin oluştuğunu göstermiştir (Bjursell vd., 2007; Yamauchi vd., 2007). Bu çalışmalar, adiponektinin obezite ile ilişkili metabolik olaylar ve hastalıklar için önemli bir rol oynadığını ve anti-inflamatuvar fonksiyonlara sahip olduğunu göstermektedir. Adiponektin eksikliği olan farelerde adipoz doku ve kanda daha yüksek TNF- α seviyeleri belirlenmiştir (Maeda vd., 2002). Morbid obeziteye rağmen, *ob/ob* farelerinde adiponektinin transgenik olarak aşırı ekspresyonu, glikoz metabolizmasında belirgin bir düzelmeye yol açmasının yanı sıra adipoz dokudaki makrofaj infiltrasyonunda ve TNF- α ekspresyonunda azalmaya yol açmaktadır (Kim vd., 2007). Adiponektinin yetişkin insanlarda sadece adipoz doku tarafından salgılanması gerçeğiyle ilgili paradoks henüz tam olarak açıklanamamasına rağmen adiponektin düzeylerinin toplam yağ kütlesi üzerinden değil yağın birikim yerine bağlı olduğunu göstermektedir. Bizim ve diğer araştırmacıların yapmış olduğu çalışmalardan elde edilen veriler, TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin adiponektin sentezini baskılamaları sonucu, obezitede, adiponektin seviyelerinin azalması ihtimalini güçlendirmektedirler.

5 Sonuç

Obezite, inflamatuvar belirteçlerde yükselme ile karakterize bir hastalıktır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar ile IL-6, TNF- α ve BKH'nin özellikle erkeklerde, yağ dokusundaki artışla korele olmaya devam ettiğini göstermektedir. Yağ dokusundan salgılanan adiponektin adipokininin ise artan yağ dokusunun veya obezitede derecesindeki artışın aksine azaldığını ve bir anti-inflamatuvar adipokin olarak değerlendirilen bu hormonun obezitede bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koyduk. Azalan adiponektin düzeylerinin, insanlarda tip 2 diyabet, obezite ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir. İnsanlarda ve kemirgen modellerinde yapılan araştırmalar, adiponektinin insülin duyarlılığı, glukoz ve lipid metabolizmasının yanı sıra kardiyovasküler homeostazın önemli fizyolojik düzenleyicisi olduğuna işaret etmekte olup obezite, diyabet ve ateroskleroz gibi metabolik hastalıklarda potansiyel role sahip olduğunu vurgulamaktadırlar. Dolayısıyla, endojen adiponektin üretimi obezite ve ilgili patolojilerin sonucu olarak azaldığından, adipoz dokunun adiponektin üretim kapasitesinin yeniden sağlanması yönünde uygulanacak olan farmakolojik veya diyetel tedaviler, gelecekte metabolik hastalıkların tedavisi için potansiyel yeni bir yenilikçi terapötik yaklaşım olarak hizmet edebilecektir.

Çalışmamızda obezite sınıflandırması, kişilerin metabolik ve vücut yağı dağılımı farklılıkları göz önüne alınmaksızın sadece VKİ ölçümüne göre yapıldı. Ayrıca Olguların VKİ değişimlerine veya obezite patogeneziye katkı sağlayacak olan faktörler değerlendirilmedi. Yeni planlanacak olan çalışmalarda, çalışmaya dâhil edilecek olan bireylerin metabolik özellikleri, vücut yağ dağılımlarını ortaya koyan ölçümler, geçmiş sağlık öyküleri, aile öyküleri ve tıbbi rejimlerinin sorgulanması obezite patogenezi ile ilgili olarak elde edilen verilerin daha tutarlı yorumlanmasına imkân sağlayacaktır.

6 Kaynaklar

- Aguilar-Salinas, C. A., García, E. G., Robles, L., Riano, D., Ruiz-Gomez, D. G., García-Ulloa, A. C., & Canizales-Quinteros, S. (2008). High Adiponectin Concentrations are Associated with The Metabolically Healthy Obese Phenotype. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(10), 4075-4079.
- Andrews, M., Soto, N., & Arredondo-Olguín, M. (2015). Association Between Ferritin and Hepcidin Levels and Inflammatory Status in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity. *Nutrition*, 31(1), 51-57
- Arita, Y., Kihara, S., Ouchi, N., Takahashi, M., Maeda, K., Miyagawa, J. I., & Kuriyama, H. (1999). Paradoxical Decrease of An Adipose-Specific Protein, Adiponectin, in Obesity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 257(1), 79-83.
- Bjursell, M., Ahnmark, A., Bohlooly-Y, M., William-Olsson, L., Rhedin, M., Peng, X. R., & Berg, A. L. (2007). Opposing Effects of Adiponectin Receptors 1 and 2 on Energy Metabolism. *Diabetes*, 56(3), 583-593.
- Bullo-Bonet, M., Garcia-Lorda, P., Lopez-Soriano, F. J., Argiles, J. M., & Salas-Salvado, J. (1999). Tumour Necrosis Factor, A Key Role in Obesity? *FEBS Letters*, 451(3), 215-219.
- Cawley, J., & Meyerhoefer, C. (2012). The Medical Care Costs of Obesity: An Instrumental Variables Approach. *Journal of Health Economics*, 31(1), 219-230.
- Dalamaga, M., Diakopoulos, K. N., & Mantzoros, C. S. (2012). The Role of Adiponectin in Cancer: A Review of Current Evidence. *Endocrine Reviews*, 33(4), 547-594.
- Das, U. N. (2004). Metabolic Syndrome X: An Inflammatory Condition?. *Current Hypertension Reports*, 6(1), 66-73.
- Das, U. N. (2002). Obesity, Metabolic Syndrome X, and Inflammation. *Nutrition*, 18(5), 430-432.
- De Caterina, R., & Zampolli, A. (2004). From Asthma to Atherosclerosis—5-Lipoxygenase, Leukotrienes, and Inflammation. *New England Journal of Medicine*, 350(1), 4-7.

- Doumatey, A. P., Bentley, A. R., Zhou, J., Huang, H., Adeyemo, A., & Rotimi, C. N. (2012). Paradoxical Hyperadiponectinemia is Associated with The Metabolically Healthy Obese (MHO) Phenotype in African Americans. *Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2(2), 51.
- Eglit, T., Ringmets, I., & Lember, M. (2013). Obesity, High-Molecular-Weight (HMW) Adiponectin, and Metabolic Risk Factors: Prevalence and Gender-Specific Associations in Estonia. *Plos One*, 8(9), E73273.
- Eurlings, P. M., Van Der Kallen, C. J., Geurts, J. M., Kouwenberg, P., Boeckx, W. D., & De Bruin, T. W. (2002). Identification of Differentially Expressed Genes in Subcutaneous Adipose Tissue From Subjects with Familial Combined Hyperlipidemia. *Journal of Lipid Research*, 43(6), 930-935.
- Farhangi, M. A., Keshavarz, S. A., Eshraghian, M., Ostadrahimi, A., & Saboor-Yaraghi, A. A. (2013). White Blood Cell Count in Women: Relation to Inflammatory Biomarkers, Haematological Profiles, Visceral Adiposity, and Other Cardiovascular Risk Factors. *Journal of Health, Population, and Nutrition*, 31(1), 58.
- Fisman, E. Z., & Tenenbaum, A. (2010). The Ubiquitous Interleukin-6: A Time For Reappraisal. *Cardiovascular Diabetology*, 9(1), 62.
- Hajer, G. R., Van Haeften, T. W., & Visseren, F. L. (2008). Adipose Tissue Dysfunction in Obesity, Diabetes, and Vascular Diseases. *European Heart Journal*, 29(24), 2959-2971.
- Hansen, D., Dendale, P., Beelen, M., Jonkers, R. A., Mullens, A., Corluy, L., & Van Loon, L. J. (2010). Plasma Adipokine and Inflammatory Marker Concentrations are Altered in Obese, as Opposed to Non-Obese, Type 2 Diabetes Patients. *European Journal of Applied Physiology*, 109(3), 397-404.
- Hotamisligil, G. S. (2006). Inflammation and Metabolic Disorders. *Nature*, 444(7121), 860.
- Hotamisligil, G. S., Arner, P., Caro, J. F., Atkinson, R. L., & Spiegelman, B. M. (1995). Increased Adipose Tissue Expression of Tumor Necrosis Factor-Alpha in Human Obesity and Insulin Resistance. *The Journal of Clinical Investigation*, 95(5), 2409-2415.
- Hotta, K., Funahashi, T., Arita, Y., Takahashi, M., Matsuda, M., Okamoto, Y., & Nishida, M. (2000). Plasma Concentrations of a Novel, Adipose-Specific Protein, Adiponectin, in Type 2 Diabetic Patients. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 20(6), 1595-1599.
- Hube, F., Birgel, M., Lee, Y. M., & Hauner, H. (1999). Expression Pattern of Tumour Necrosis Factor Receptors in Subcutaneous and Omental Human Adipose Tissue: Role of Obesity and Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *European Journal of Clinical Investigation*, 29(8), 672-678.
- Karakelides, H., Irving, B. A., Short, K. R., O'brien, P., & Nair, K. S. (2010). Age, Obesity, and Sex Effects on Insulin Sensitivity and Skeletal Muscle Mitochondrial Function. *Diabetes*, 59(1), 89-97.
- Kern, P. A., Ranganathan, S., Li, C., Wood, L., & Ranganathan, G. (2001). Adipose Tissue Tumor Necrosis Factor and Interleukin-6 Expression in Human Obesity and Insulin Resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 280(5), E745-E751.
- Kern, P. A., Saghizadeh, M., Ong, J. M., Bosch, R. J., Deem, R., & Simsolo, R. B. (1995). The Expression of Tumor Necrosis Factor in Human Adipose Tissue. Regulation By Obesity, Weight Loss, and Relationship to Lipoprotein Lipase. *The Journal of Clinical Investigation*, 95(5), 2111-2119.
- Kim, J. Y., Van De Wall, E., Laplante, M., Azzara, A., Trujillo, M. E., Hofmann, S. M., & Jelicks, L. A. (2007). Obesity-Associated Improvements in Metabolic Profile through Expansion of Adipose Tissue. *The Journal of Clinical Investigation*, 117(9), 2621-2637.
- Lee, J. (2013). Adipose Tissue Macrophages in The Development of Obesity-Induced Inflammation, Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Archives of Pharmacal Research*, 36(2), 208-222.
- Lukic, L., Lalic, N. M., Rajkovic, N., Jotic, A., Lalic, K., Milicic, T., & Gajovic, J. S. (2014). Hypertension in Obese Type 2 Diabetes Patients is Associated with Increases in Insulin Resistance and IL-6 Cytokine Levels: Potential Targets for an Efficient Preventive Intervention. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 11(4), 3586-3598.
- Maeda, N., Shimomura, I., Kishida, K., Nishizawa, H., Matsuda, M., Nagaretani, H., & Komuro, R. (2002). Diet-Induced Insulin Resistance in Mice Lacking Adiponectin/ACRP30. *Nature Medicine*, 8(7), 731.
- Mclaughlin, T., Lamendola, C., Liu, A., & Abbasi, F. (2011). Preferential Fat Deposition in Subcutaneous Versus Visceral Depots is Associated with Insulin Sensitivity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(11), E1756-E1760.
- Motoshima, H., Wu, X., Sinha, M. K., Hardy, V. E., Rosato, E. L., Barbot, D. J., & Goldstein, B. J. (2002). Differential Regulation of Adiponectin Secretion from Cultured Human Omental and Subcutaneous Adipocytes: Effects of Insulin and Rosiglitazone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(12), 5662-5667.
- Schröder, J., Kremer, B., Stüber, F., Gallati, H., & Schade, F. U. (1995). Pattern of Soluble TNF Receptors I and II in Sepsis. *Infection*, 23(3), 143-148.
- Trujillo, M. E., & Scherer, P. E. (2005). Adiponectin—Journey From an Adipocyte Secretory Protein to Biomarker of The Metabolic Syndrome. *Journal of Internal Medicine*, 257(2), 167-175.
- Turer, A. T., & Scherer, P. E. (2012). Adiponectin: Mechanistic insights and clinical implications. *Diabetologia*, 55(9), 2319-2326.
- Vansaun, M. N. (2013). Molecular pathways: Adiponectin and leptin signaling in cancer. *Clinical Cancer Research*, 19(8), 1926-32.
- Wexler, D. J., Hu, F. B., Manson, J. E., Rifai, N., & Meigs, J. B. (2005). Mediating effects of inflammatory biomarkers on insulin resistance associated with obesity. *Obesity Research*, 13(10), 1772-1783.

World Health Organization (2009): Global patterns of health risk. https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_part2.pdf

World Obesity Federation., (2015). About Obesity, <https://www.worldobesity.org/what-we-do/about-obesity/australian-health-survey>, 2011–2012. [http://www.ausstats.abs.gov.au/ausstats/subscriber.nsf/0/1680ECA402368CCFCA257AC90015AA4E/\\$File/4364.0.55.001.Pdf](http://www.ausstats.abs.gov.au/ausstats/subscriber.nsf/0/1680ECA402368CCFCA257AC90015AA4E/$File/4364.0.55.001.Pdf).

Yamauchi, T., Kamon, J., Ito, Y., Tsuchida, A., Yokomizo, T., Kita, S., & Murakami, K. (2003). Cloning of Adiponectin Receptors That Mediate Antidiabetic Metabolic Effects. *Nature*, 423(6941), 762.

Yamauchi, T., Nio, Y., Maki, T., Kobayashi, M., Takazawa, T., Iwabu, M., & Ito, Y. (2007). Targeted Disruption of Adipor1 and Adipor2 Causes Abrogation of Adiponectin Binding and Metabolic Actions. *Nature Medicine*, 13(3), 332.

Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Bautista, L., Franzosi, M. G., Commerford, P., & Tanomsup, S. (2005). Obesity and The Risk of Myocardial Infarction in 27 000 Participants from 52 Countries: A Case-Control Study. *The Lancet*, 366(9497), 1640-1649.

Ziemke, F., & Mantzoros, C. S. (2009). Adiponectin in Insulin Resistance: Lessons from Translational Research. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 91(1), 258S-261S.

Extended Abstract

The prevalence of obesity is increasing worldwide at an alarming rate and is associated with substantial morbidity and mortality. In adults, obesity is associated with numerous health risks including such as hyperinsulinemia, insulin resistance, dyslipidaemia, and vascular dysfunction. Recent evidence indicates that obesity may represent a low-grade chronic inflammatory state as reflected by the elevation in a number of inflammatory markers in the serum, such as interleukin 6 (IL-6), tumour necrosis factor- α (TNF- α), and adiponectin. In this study, we examined the associations of several inflammatory markers, including peripheral *blood white blood cells (WBC) counts*, serum levels of tumour necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), and adiponectin, with body mass index (BMI) in total of 261 subjects. In this cross-sectional study, 260 individuals (151 men and 109 women), age ≥ 19 years, living in Isparta province were included the study. The serum levels of adiponectin, IL-6, TNF- α were determined using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. WBC count was determined by the automated haematology analyser. Weight and height were determined, and BMI was calculated. According to the WHO standard definition, 53 non-obese subjects were normal weight (BMI < 25 kg/m², with a range from 21.5 to 24.9 kg/m²), 67 non-obese subjects were overweight (BMI: 25–29.9 kg/m², with a range from 25.2 to 29.9 kg/m²), 95 subjects were obese (BMI: 30–39.9 kg/m² with a range from 30 to 39.8 kg/m²), 46 subjects were morbidly obese (BMI ≥ 40 kg/m² with a range from 40.0 to 47.0 kg/m²). Morbidly obese group showed the highest WBC, IL-6, TNF- α and lowest adiponectin levels compared with non-obese normal weight subjects ($p < 0.001$; $6,61 \pm 1,87$ vs $7,92 \pm 2,23 \times 10^9/L$, $p < 0.001$; $1,65 \pm 0,92$ vs $4,13 \pm 1,41$ pg/mL, $p < 0.001$; $13,28 \pm 5,92$ vs $36,76 \pm 11,60$ pg/mL, and $p < 0.001$; $2,69 \pm 0,63$ vs $1,98 \pm 0,42$ $\mu\text{g/mL}$, respectively). The correlations were observed between BMI and the levels of WBC, adiponectin, IL-6 and TNF- α ($r = 0.201$, $p = 0.001$; $r = -0.361$, $p = < 0,001$; $r = 0,565$, $p = < 0,001$; $r = 0,501$, $p = < 0,001$, respectively). Multiple linear regression analysis showed that increasing IL-6 and TNF- α (β -coefficient: 0,311, % 95 confidence intervals [0,812; 1,991], $p < 0.001$; β -coefficient: 0,171, [0,019; 0,134], $p < 0.009$ respectively) and decreasing adiponectin levels (β -coefficient: -0,156 [-2,939; -0,728], $p = 0.001$) were independently associated with higher BMI in adults. The present results support evidence that obesity represents an inflammatory state. The present results confirm previous findings that obesity is associated with elevated levels of TNF- α , IL-6, WBC count and decreased serum levels of adiponectin. The results of this study suggest that with the progression of obesity, both IL-6 and TNF- α continue to correlate with the increase in adipose tissue as reflected in BMI, particularly in males. We determined that adiponectin secreted from adipose tissue decreases as opposed to the increase in adipose tissue or obesity, and that this hormone, which is considered as an anti-inflammatory adipokine, is an independent risk factor in obesity. Decreased adiponectin levels are thought to play a central role in the development of obesity in humans. As the production of endogenous adiponectin is impaired as an effect of obesity and related pathologies, a practical therapeutic approach may be used pharmacological or dietary interventions to restore the capacity of adipose tissue in secreting adiponectin.

Teşekkür

Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Birimine finansal desteğinden dolayı teşekkür ederiz (Proje No: 4422YL2-15).