

Metabolik sendromlu hastalarda serum irisin düzeyi ile kardiyovasküler risk faktörleri ve insülin direnci parametreleri arasındaki ilişki

The relationship between serum irisin levels with cardiovascular risk factors and insulin resistance parameters in patients with metabolic syndrome

Serdar Bozyel¹, Emel Çalışkan Bozyel², Tuğba Arkan³, Erkan Şengül⁴

1Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

2Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Kocaeli, Türkiye

3Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

4Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Çalışmamızın amacı, metabolik sendromlu (MetS) hastalarda serum irisin düzeyi ile insülin direnci belirteçleri ve kardiyovasküler hastalık (KVH) risk faktörleri arasındaki ilişkiyi saptamaktır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Uluslararası Diyabet Federsasyonuna (IDF) göre MetS'li 46 hasta ve 26 kontrol grup hastası dahil edildi. Serum irisin düzeyi, KVH risk faktörleri (cinsiyet, yaş, obezite, lipid bozuklukları, sigara, hipertansiyon (HT), aile öyküsü) ve insülin direnci belirteçleri (HOMA-IR, Trigliserid (Trg)/Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), bel çevresi (BÇ) ve vücut kitle indeksi (VKİ) çalışıldı.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen hastaların 28'i erkek (%42), 38'i (%58) kadın idi. Ortalama yaş 43.78±14.16 idi. 25 (%38) hastada HT, 19'unda (%29) obezite, 31'inde (%47) sigara içiciliği, ve 32'inde (%48) ailede KVH öyküsü mevcuttu. Tüm çalışma hastalarının ortalama serum irisin düzeyi 7.27 ± 4.65 idi. Serum irisin düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında metabolik sendromlu hastalarda anlamlı olarak daha düşük idi (5.47 ± 2.51 vs 10.06 ± 5.47, p < 0.001). Yaş ile serum irisin düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı. Serum irisin düzeyi ile cinsiyet, sigara içiciliği, ailede KVH öyküsü, HDL, LDL, Trg, total kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p,0.502; p,0.974; p,0.264; p,0.783; p,0.648; p,0.286; p,0.128, respectively). Serum irisin düzeyi, HbA1c hariç, insülin direnci belirteçleri (HOMA-IR, Trg / HDL, WC/HC, and BMI) ile korele saptanmadı. Serum irisin düzeyi ile HbA1c arasında negatif korelasyon saptandı (B=-0.935, p=0.03).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Serum irisin düzeyi MetS'li hastalarda anlamlı olarak daha düşük saptandı. HbA1c ve yaş hariç, KVH risk faktörleri ve insülin direnci belirteçleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: irisin, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık, insülin direnci

İletişim / Correspondence:

Serdar Bozyel

1Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

E-mail: drserdarbozyel@gmail.com

Başvuru Tarihi: 31.10.2018

Kabul Tarihi: 25.12.2018

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of our study was to investigate the relationship between serum irisin levels and insulin resistance markers/cardiovascular disease (CVD) risk factors in patients with metabolic syndrome (MetS).

METHODS: Forty-six patients diagnosed with MetS according to International Diabetes Federation (IDF) criteria and 26 control patients were included. Serum irisin levels, CVD risk factors (gender, age, obesity, lipid disorders, smoking, hypertension (HT), family history) and insulin resistance markers (HOMA-IR, Triglyceride (Trg) / High-density lipoprotein (HDL), waist circumference (WC)/hip circumference (HC) and body mass index (BMI) were examined.

RESULTS: The study consist of 66 (%58 female) patients. The mean age was 43.78±14.16 years. %29 of the patients had obesity, %47 was smoker and %48 had family history of CVD. The mean serum irisin value of all patients was 7.27 ± 4.65. Serum irisin levels in patients with MetS were statistically significantly lower when compared to the control group (5.47 ± 2.51 vs 10.06 ± 5.47, p < 0.001). There was a negative correlation between serum irisin levels and age. There was no statistically significant correlation between serum irisin levels and sex, smoking, family history of CVD, HDL, LDL, Trg, total cholesterol. (p,0.502; p,0.974; p,0.264; p,0.783; p,0.648; p,0.286; p,0.128, respectively). Serum irisin levels were not correlated with insulin resistance markers except HbA1c. There was a negative correlation between serum irisin level and HbA1c (B=-0.935, p=0.03).

DISCUSSION AND CONCLUSION: Serum irisin level was found to be significantly lower in patients with MetS, and no significant correlation was found with insulin resistance markers and CVD risk factors except HbA1c and age.

Keywords: irisin, metabolic syndrome, cardiovascular diseases, insulin resistance

GİRİŞ

Metabolik sendrom (MetS), birden fazla kardiyovasküler risk faktörünün bulunduğu başlıca komponentleri insülin direnci, hiperglisemi, HT, dislipidemi, visseral obezite, hiperkoagulabilite olan hastalıklar bütünüdür. MetS prevalansı erişkinlerde ortalama % 22 olarak bildirilmektedir. Prevalans yaş ile artmakta, 20-29 yaş gurubunda % 6.7, 60-69 yaş gurubunda ise % 43.5 oranında görülmektedir (1).

MetS fizyopatolojisinde insülin direnci önemli yer tutmakta olup birçok kardiyovasküler risk faktörüyle bağlantılıdır. Ülkemizde ve dünyada artan MetS varlığı, insülin direnci ve metabolizma ile ilgili fizyopatolojiyi aydınlatacak çok sayıda araştırmalar yapılmasına yol açmıştır. Özellikle yeni tedavi yollarının geliştirilebilmesi için, insülin direnci ile ilişkili faktörlerin ortaya çıkartılması hedeflenmiştir. Yakın zamanda yapılan çok sayıdaki hücre ve hayvan çalışmalarında kas dokusundan salınan, parakrin, otokrin ve endokrin etkileri olduğu gösterilen ve miyokin olarak adlandırılan bir grup molekül tanımlanmıştır. Miyokin grubu içinde, kas hücrelerinden salınan, kas ile yağ dokusu arasında mesajcı olarak işlev gören “irisin” peptidinin insülin direncinde ve enerji metabolizmasında etkin bir rol üstlendiği gösterilmiştir (2). Yüksek serum irislin düzeyinin insülin direncine engel olduğu, kilo kontrolü sağladığı ve glukoz hemostazını sağladığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (3, 4, 5).

İrisin, ekspresyonu PGC-1 α (Proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha) tarafından düzenlenen ve bir membran proteini olan FNDC5’in (fibronektin tip III domain 5) ekstraselüler kısmının proteoliziyle iskelet kasından kana salınan ve adipoz dokuda yağ oksidasyonunu arttırarak kilo kaybına sebep olan bir miyokindir. Bu protein bazal seviyede kanda bulunur, akut ve yoğun egzersizle iskelet kasından kana salınımı artar ve subkutan adipoz dokuda henüz tanımlanmamış reseptörüne bağlanarak, PPAR γ aracılıklı bir mekanizma ile beyaz adipoz dokunun kahverengileşmesini sağlayıp, UCP1 ekspresyonunu uyarır. Bunun sonucunda, toplam vücut enerjisinin harcanmasında önemli bir artışa ve zayıflamaya sebep olur (2). Bundan dolayı

irisinin, kimyasal enerjinin ısı şeklinde tüketilmesini sağlayan ve enerji metabolizmasını düzenleyen yeni bir hormon olduğu belirlenmiştir. Kanda irislin seviyesindeki oransal bir artışın, enerji tüketimini artırmanın yanı sıra, diyetle indüklenmiş insülin direncini de iyileştirdiği bulunmuştur. Dolayısıyla irislin, obezite ve T2DM gibi MetS hastalıklarının tedavisinde etkisi olabilecek bir hormon olarak düşünülmeye başlanmış ve bu hormonun etki mekanizmasının anlaşılması önemli bir ilgi alanı oluşturmuştur.

Bu çalışmada amaç; insülin direnci açısından yüksek riskli olan MetS’lu popülasyonda, irislin düzeyleri ve MetS bileşenleri arasındaki ilişkiyi saptayarak, serum irislin düzeyinin insülin direnci belirteçleri ve kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisini ortaya koymaktır.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Hastalar

Çalışmaya; yaşları 18-70 yaş arasında olan, gönüllülük esasına dayalı seçilmiş IDF kriterlerine göre MetS tanısı almış 40 hasta (hasta grubu) ve sağlıklı 26 birey (kontrol grubu) olmak üzere toplam 66 birey dahil edilmiştir. Çalışmada dışlanma kriterleri, malignite, akut veya kronik enfeksiyon veya enflamatuvar hastalıklar, herhangi bir sistemik (karaciğer, böbrek, kalp) hastalık varlığı, tip 2 diyabetes mellitus varlığı olarak kabul edilmiştir. Çalışmaya dahil olan gönüllülere ve hastalara çalışma ile ilgili gereken bilgiler verilmiştir. Çalışmada yer alan gönüllülerin ve hastaların aydınlatılmış onamları alınmıştır. Hastaların ve kontrol grubunun antropometrik özelliklerini belirlemek amacıyla vücut ağırlığı, boy uzunluğu, bel çevresi ve kalça çevresi ölçümü alınmıştır. Beden kitle indeksi formüle ($VKI = \text{ağırlık (kg) / boy}^2(\text{m}^2)$) göre hesaplanmıştır.

Biyokimyasal tetkikler

Çalışmada değerlendirilen biyokimyasal tetkikler, tam kan sayımı, serum irislin düzeyi hastane merkez biyokimya laboratuvarı’nda çalışılmıştır. Hasta ve kontrol gruplarına ait kişilerin kan örnekleri antikoagulan içermeyen seperatörlü biyokimya tüpüne vakumun aldığı kadar alınmıştır. 30 dakika içinde kan örnekleri 3000 rpm’de 10 dakika süreyle santrifüjlenmiş ve serum

örnekleri ayrılıp çalışma zamanına kadar -80oC'deki derin dondurucuda saklamıştır. Yeterli hasta ve kontrol sayısına ulaşıldıktan sonra ticari ELISA kiti (Human İrisin Elisa Kit) kullanılarak üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda serumlarda irisin düzeyleri ölçülmüştür. Kit paketinde bulunan ve konsantrasyonu 64 ng/mL olan irisin standart çözeltisi, ELISA ölçümlerinde kullanılmak üzere konsantrasyonları 32, 16, 8, 4, 2 ng/mL olacak şekilde seyreltilerek çözeltiler oluşturulmuştur.

Serumlardan glukoz, lipid profili, üre, kreatinin, insülin, CRP, HbA1c, AST, ALT, TSH, s-T3, s-T4, PTH, tam kan sayımı, serum elektrolit düzeyleri hemen yapılmıştır. Kahvaltıyı takiben ikinci saatte tokluk kanı alınmıştır.

Bireylerin insülin direnci HOMA-IR (Homeostasis model assessment) aşağıda belirtilen formül kullanılarak hesaplanmıştır. $HOMA-IR = \text{açlık insülin } (\mu\text{U/mL}) \times \text{açlık glukoz } (\text{mg/dL}) / 405$. İnsülin direnci için cut-off değeri $HOMA-IR > 2,7$ olarak belirlenmiştir (6,7). Trigliserid/HDL kolesterol oranı belirlenerek bireyin insülin direnci hakkında bilgi edinildi. Trigliserid/HDL kolesterol oranında cutoff değer olarak bu oranın > 3 hesaplanması insülin direnci olarak kabul edildi (8).

İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25. - 75. persentil), kategorik değişkenler ise frekans (yüzdeler) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenler için student-t testi ile, normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için ise Mann Whitney U Testi ile belirlendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ise Fisher Exact Kikare, Yates Kikare analizi ile değerlendirildi. Değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Pearson ve Doğrusal Regresyon Analizleri kullanıldı. İki yönlü hipotezlerin testi için $p < 0.05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi. Çalışma için yerel etik kurulundan çalışma için

onay alındı. Tüm katılımcılardan yazılı onam formu alındı.

BULGULAR

Çalışmaya IDF kriterlerine göre MetS tanısı almış 40 ve sağlıklı 26 kişi olmak üzere toplamda 66 kişi dahil edildi. İki grubun yaş ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptandı (48.6 ± 13.65 vs 36.38 ± 11.68 , $p < 0.001$). MetS grubunda bireylerin %60' ı (24 kişi), kontrol grubunda ise % 53,8 (14 kişi) kadın idi. Cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p = 0.81$). İnsülin direnci parametreleri değerlendirildiğinde; MetS grubundaki bireylerin AKŞ, TKŞ, insülin, HbA1c, HOMA-IR ve TG/HDL düzeyleri ile kontrol grubundaki bireyler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla $p = 0.015$, $p = 0.024$, $p = 0.003$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0.001$). Yine VKİ açısından her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır (0.027). Her iki grup arasındaki klinik ve demografik özellikleri, tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, lipid profili ve insülin direnci parametreleri Tablo-1' de gösterilmiştir. Gruplar arasında $HOMA-IR > 2,7$ üzerindeki değerler IR varlığı olarak kabul edildiğinde, kontrol grubunda IR saptanmazken MetS'lu hastaların 36'sında (%90) IR saptandı. IR varlığı açısından MetS ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$). Trigliserid/HDL oranı > 3 olması yine IR varlığı olarak belirlendiğinde MetS'lu hastaların %47.5'unda (21 kişi), kontrol grubunun ise %19.2'sinde (5 kişi) IR saptandı ($p = 0.014$).

MetS'lu bireylerde serum irisin düzeyleri istatistiksel açıdan daha düşük saptanmıştır. (median; 5,47 (4,06-6,06) vs 7,53 (6,11-15,24), $p < 0,01$). Sigara içenlerde içmeyenlere göre ya da KVH öyküsü olanlarda olmayanlara göre serum irisin düzeyi daha yüksek bulunmuştur ancak istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p = 0.974$, $p = 0,264$). Kadınlarda serum irisin düzeyi daha düşük saptanmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır (6.94 ± 4.68 vs 7.73 ± 4.66 , $p = 0.502$).

Tablo 1. Gruplar arası klinik, demografik, biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Parametreler	Mets grup (n=40)	Kontrol grubu (n=26)	P değeri
Yaş	48,6 ±13,65	36,38 ±11,68	<0.001
Cinsiyet (n,%)	24 (60%)	14 (53,8%)	0,81
VKİ, kg/m ²	30,56 ±6,0	23,82 ±3,82	0.027
BÇ/KÇ	0,75±0,02	0,71±0,04	<0.001
Obezite	16 (40%)	3 (11.5%)	<0.001
Hipertansiyon	25 (62.5%)	0	<0.001
Sigara	20 (50%)	11 (42.3%)	0.710
Üre (mg/dl)	29,07±7,70	24,26±6,50	0,153
Kreatinin (mg/dl)	0,82± 0,14	0,83± 0,19	0,849
Hbg (g/dl)	12,54±1,45	13,24±1,05	0,106
Hct (%)	38,45±4,34	39,82±3,53	0,198
WBC (/mm ³)	7,4±1,75	6,55±1,86	0,068
Plt (/mm ³)	245,17±66,7	251,23±55,82	0.703
ALT (U/L)	22,65±12,44	21,76±19,07	0,224
AST (U/L)	22,77±8,85	20,8±8,16	0,305
HDL kolesterol (mg/dl)	48,22 ± 13,16	48,88 ± 11,51	0,618
LDL kolesterol (mg/dl)	121,25 ± 36,67	107,88 ± 27,61	0,116
Trigliserid (mg/dl)	157,07 ± 91,97	92,84 ± 38,15	0,045
Total Kolesterol (mg/dl)	198,05 ± 36,05	165,53 ± 24,83	0,213
Trigliserid/HDL	3.66±2,95	2,10±1,30	0.001
Açlık glukoz	100,65± 13,56	82,15± 11,68	0,015
Tokluk glukoz	124,42±25,63	108,11±17,86	0,024
İnsülin	15,83±6,61	6,88±1,78	0,003
HbA1c	5,44 ± 0,44	5,27 ± 0,26	<0,001
HOMA-IR	3,42±3,99	1,45±0,43	<0,001

VKİ, vücut kitle indeksi; BÇ/KÇ, bel çevresi/kalça çevresi; Hbg, hemoglobin; Hct, hematokrit; WBC, lökosit;

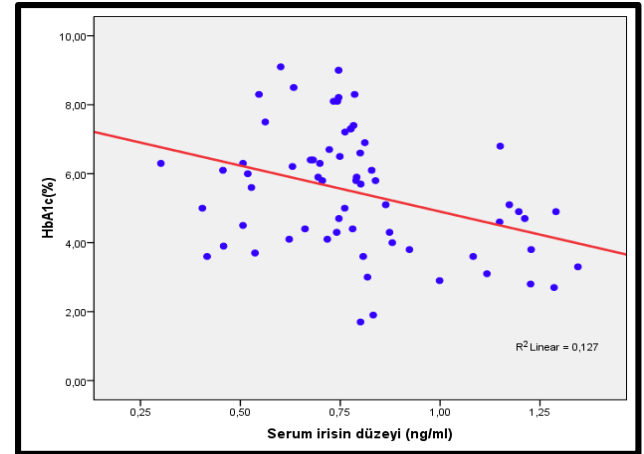
Tablo 2’de serum irisin düzeyleri ile insülin direnci ile ilgili parametreler doğrusal regresyon analizi ile gösterilmiştir.

Tablo 2: İnsülin direnci parametreleri ile serum irisin düzeyi ilişkisi

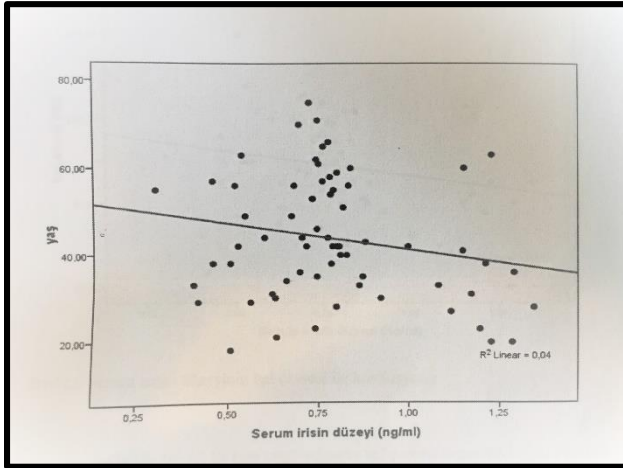
	B (ss)	%95 GA	P
HbA1c	-0.935(0.419)	-1.774, -0.103	0.030
HomaIR	-0.322(0.448)	-1.219, 0.565	0.476
Trg/HDL	0.069(0.225)	-0.382, 0.520	0.761
BÇ/KÇ	-1.905(1.994)	-35.910, 32.101	0.911
VKİ	0.078(0.110)	-0.143, 0.299	0.482

B, beta değeri; SS, standart sapma; GA, güven aralığı

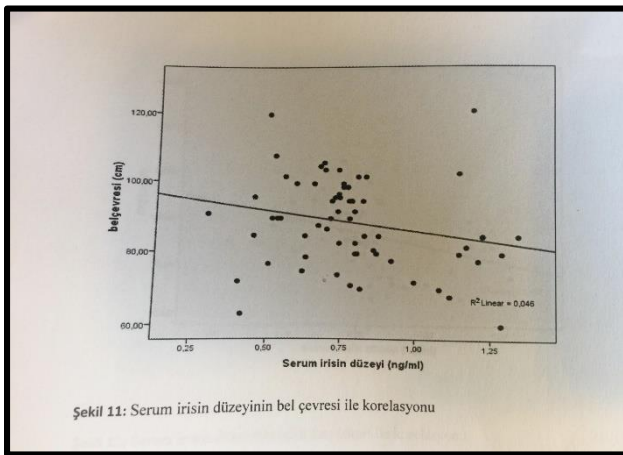
Serum irisin düzeyi ile HbA1c düzeyi arasında negatif bir ilişki saptanırken (Şekil-1), Homa-IR, Tg/HDL, BÇ/KÇ, VKİ ile serum irisin düzeyleri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

**Şekil 1. Serum irisin düzeyi ile HbA1c değerleri arasındaki korelasyon**

Serum irisin düzeyi ile tüm popülasyonun yaş, bel çevresi ve açlık kan şekeri arasındaki ilişki Pearson regresyon analizi ile değerlendirilmiş ve her üç parametrenin de irisin düzeyi ile negatif bir ilişki içerisinde olduğu görülmüştür (Şekil-2,3,4). ($r=-0.271$, $p=0.028$; $r=-0.243$, $p=0.050$; $r=-0.363$, $p=0.003$).

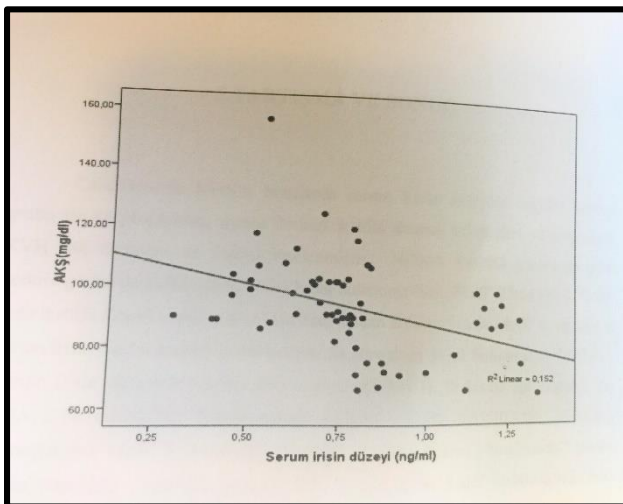


Şekil 2. Serum irisin düzeyi ile yaş değerleri arasındaki korelasyon



Şekil 11: Serum irisin düzeyinin bel çevresi ile korelasyonu

Şekil 3. Serum irisin düzeyi ile bel çevresi değerleri arasındaki korelasyon



Şekil 4. Serum irisin düzeyi ile açlık kan şekeri (AKŞ) değerleri arasındaki korelasyon

TARTIŞMA

Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunda insülin direnci olan hasta saptanmaz iken, MetS' li hastaların % 90' ında insülin direnci saptanmış (HOMA-IR formülüne göre) ve istatistiksel açıdan anlamlı olarak MetS' li hastalarda serum irisin düzeyi kontrol grubu hastalarına göre daha düşük bulunmuştur. Serum irisin düzeyinin insülin direnci parametrelerinden HbA1c ile ve kardiyovasküler risk faktörlerinden ise yaş ile negatif bir ilişki içinde olduğu saptanmıştır.

Çalışma sonuçlarımız, MetS' lilerde irisin düzeyi ile ilgili nadiren de olsa çelişkili verilere sahip olan literatüre, irisin düzeyinin bu hastalarda düşük görüldüğü şekilde katkıda bulunmaktadır. Örneğin Yan ve arkadaşlarının 1.115 Çinli obez MetS' li hastalarda yaptıkları çalışmada, serum irisin düzeylerinin MetS' li hastalarda ve yüksek AKŞ düzeyi olan hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca, serum irisin düzeyinin azalmış MetS riski ve yüksek AKŞ düzeyleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. HbA1c düzeylerinin de çalışmamız sonuçlarına benzer şekilde, serum irisin düzeyiyle negatif ilişki içinde olduğu görülmüştür (9). Hee Park ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ise 148 Kafkasyalı ve Afrikalı Amerikalı' nın irisin düzeylerine bakılmış ve MetS'li grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca irisin düzeylerinin VKİ, sistolik ve diyastolik kan basıncı, AKŞ, TG ve HOMA-IR düzeyleri ile pozitif ilişki içinde olduğu saptanmıştır. Öte yandan irisin düzeyleri en yüksek tertilde olan olguların, MetS, yüksek AKŞ, yüksek TG ve düşük HDL-kolesterol olasılığı daha yüksek saptanmıştır. (10). İrisinin metabolizmayı desteklemedeki rolü göz önüne alındığında bu çalışmanın sonuçları şaşırtıcı olsa da Park ve arkadaşları, obezitede artmış adipoz ve kas dokusu ile birlikte irisin bazal sekresyonunun orantılı şekilde arttığını ve/veya obezite, MetS veya irisin direnci ile mücadele etmek için irisin seviyelerinde telafi edici bir artış olabileceğini iddia etmişlerdir. Ve ayrıca, egzersiz sonrası irisin metabolizmasını düzenleyen faktörlerin, bazal irisin seviyelerini düzenleyenlerden farklı olabileceğini belirtmişlerdir. Boström ve arkadaşları da tedaviden sonra dolaşımdaki irisinde ılımlı artışların farelerde geliştirilmiş enerji homeostazisi ve glikoz toleransı

ile nedensel olarak ilişkili olabileceğini öne sürmüştür (2). Dolayısıyla bu çalışma, obezite ilişkili insülin/leptin direncinde artan insülin/leptin düzeyine benzer irisin düzeylerinin de artabileceğini, yine insüline veya leptine benzer şekilde, irisinin de obezlerde enerji harcamasını ve glikoz metabolizmasını düzenleyen bir kompansevar rol oynayabileceğini göstermektedir.

Dolaşımdaki irisin seviyeleri ve antropometrik parametreler arasındaki korelasyon analizi, yaşa bağlı kas kaybının kandaki irisin düzeylerinin daha düşük olmasına neden olduğunu göstermiştir (11). Çalışmamızda, grupların yaş ortalamaları 43.78 ± 14.16 olarak bulunmuş ve irisin düzeyinin yaş ile negatif bir ilişki içerisinde olduğu saptanmıştır. İrisinin cinsiyet ile pozitif ya da negatif bir ilişkisi bulunamamış, erkek ve kadınlarda irisin düzeyi açısından anlamlı bir farklılık (7.73 ± 4.66 vs 6.94 ± 4.68 , $p=0.502$) saptanmamıştır. Moreno ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ise VKİ ve cinsiyetten bağımsız, kas FNDC5 gen ekspresyonunun yaş ile negatif bir ilişki içerisinde olduğu gösterilmiştir (12). Artan yaş ile birlikte sağlıklı yaşam ve egzersizle kas kütlelerinin korunması, hastalarda insülin direncine karşı irisinin olumlu metabolik katkılar vermesini sağlayacaktır.

Bazı çalışmalarda irisin ve enerji metabolizması belirteçleri arasındaki ilişkiler araştırılmış, ancak, birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin; Timmons ve ark. irisinin miyosit ekspresyonunun açlık insülini ve AKŞ gibi enerji metabolizması belirteçleri ile ilişkili olmadığını belirtmişlerdir. Ancak VKİ ile pozitif bir ilişkisinin var olduğu gösterilmiştir (94). Huh ve ark. ise dolaşımdaki irisin konsantrasyonunun VKİ ve AKŞ ile pozitif ilişkili olduğunu, insülin ile negatif ilişkisi olduğunu ileri sürmüşlerdir. Metabolik değişkenler açısından irisin serum glukoz ile pozitif korelasyon gösterirken total ve HDL kolesterol ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir. LDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri ise irisin ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (13). Assyov ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ortalama yaşı 50.4 ± 10.6 olan 80 obez hastada irisin ile kardiyovasküler risk faktörleri arasında ilişkiye bakılmıştır. VKİ ile pozitif, yaş, total kolesterol ve LDL kolesterol ile ise negatif ilişkisi olduğu

gösterilmiştir (14). El-Lebedy ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada düşük irisin değeri olan Tip2 DM'lilerde KVH riski 1.6 kat fazla olduğu gösterilmiştir (15). Aronis ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise serum irisin düzeyleri hiçbir KVH risk faktörü ile ilişkisi gösterilememiştir (16). Bizim çalışmamızda ise serum irisin düzeyinin AKŞ ve HbA1c ile negatif bir ilişkisi saptanırken VKİ, açlık insülini, HOMA-IR, Tg/HDL, BÇ/KÇ gibi belirteçler ile pozitif ya da negatif bir ilişkisi bulunamamıştır.

Miyokard, irisin salgılamakta ve dolaşımdaki irisin düzeyine katkısı özellikle hayvanlarda önemlidir (17). Kalbin iskemik durumları ve koroner arter hastalığı ayrıca irisin sekresyonunu düzenlemektedir. Kan akımı ya da oksijen desteğinin azalması durumunda miyokard daha az irisin salabilir. Dolayısıyla, irisin düzeyleri KVH için bir biyobelirteç, aynı zamanda bu gibi klinik durumlar için umut verici bir tedavi seçeneği olabilir. Rekombinan irisin tedavisinin, yakın zamanda insanlar üzerinde denenirse de, bazı hayvan çalışmalarında olumlu kardiyovasküler etkilerinin olduğu gösterilmiştir (19). Öte yandan spesifik diyet veya egzersiz tipleri, irisin sentezini ve düzeyini düzenlenmede etkili olabilir. Düşük glisemik indeksli Akdeniz diyeti ya da dirençli egzersiz tipinin dolaşımdaki irisin düzeyini arttırmada etkili olduğu gösterilmiştir (20,21).

Çalışmaya dair birtakım kısıtlılıklar bulunmaktadır. Bunlardan ilki, Mets' lu hastaların çoğu sedanter yaşam tarzına sahip olduğundan ve bu durum serum irisin düzeyine etki ettiğinden, kontrol grubu seçiminde sedanter hayat tarzına sahip olunması dikkate alınabilirdi. Yine MetS ile kontrol gurubu arasında VKİ açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık mevcuttu. Bu durum iki grup arasındaki serum irisin düzeyi farklılığına katkıda bulunabilir.

Serum irisin düzeyleri MetS' li hastalarda daha düşük saptanmış olup, HbA1c düzeyi ve yaş ile negatif ilişkiye sahiptir. İrisinin metabolik bozukluklardaki prognostik rolünü açıklığa kavuşturacak ve sonuçlarımızı destekleyecek gelecek geniş, randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca tedavi rejimlerinin ve diyet/yaşam

tarzı değişikliklerinin irisin düzeyleri üzerine etkisi araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Durmuşoğlu N, Doğru SY. Çocukluk Örselleyici Yaşantılarının Ergenlikteki Yakın İlişkilerde Bireye Etkisinin İncelenmesi. Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi 2006; 15, 238-46.
2. Bekçi B. İlköğretim İkinci Kademe Öğrencilerinde Aile İçi Çocuk İstismarı Ve Öfke Tetikleyicileri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul 2006.
3. Bilgin NG, Toros F, Çamdeviren H et al. Evde Fiziksel ve Sözel Olarak Cezalandırılan Çocukların Sosyodemografik Özellikleri: Prevalans Çalışması. Yeni Symposium 2004; 42 (3): 131-9.
4. Özmen SK. Aile İçinde Öfke ve Saldırganlığın Yansımaları. Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakültesi Dergisi 2004; 37:27-39.
5. WHO, Child Maltreatment (2016), <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs150/en/> Erişim Tarihi: 11.08.2017
6. Turan A, Traş Z. Çocuk ihmal ve istismarı. In: Sargın N, Avşaroğlu S and Ünal A (eds) Eğitimden Psikolojik Yansımalar, Konya: Çizgi Kitabevi, 2016; 37-58.
7. Colmana RA, Widom CS. Childhood Abuse And Neglect And Adult İntimate Relationships: A Prospective Study. Child Abuse & Neglect 2004; 28, 1133-51.
8. Danışman IG, Berberoğlu E. Suça Yönelen Ergenlerde, Çocukluk Döneminde Örselleyici Yaşantılara Maruz Kalma Düzeyi İle Adil Dünya İnanıcı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2016; 17:111-9.
9. Bernstein DP, Fink L, Handelsman L et al. Initial Reliability And Validity Of A New Retrospective Measure Of Child Abuse And Neglect. Am J Psychiatry 1994; 151: 1132-6.
10. Aslan SH, Alparslan ZN. Çocukluk Örselenme Yaşantıları Ölçeği'nin Bir Üniversite Öğrencisi Örnekleminde Geçerlik, Güvenirlik ve Faktör Yapısı. Türk Psikiyatri Dergisi 1999; 10:275-85.
11. İşmen AE. Aile İçi Çocuk İstismarı. Yayınlanmamış Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul 1999.
12. Güler N, Uzun S, Boztaş Z et al. Anneleri Tarafından Çocuklara Uygulanan Duygusal ve Fiziksel İstismar/İhmal Davranışı ve Bunu Etkileyen Faktörler. C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 2002; 24:128-34.
13. Genç Hayat Vakfı, Geleceğimizin Çocukları Vakfı, Uluslararası Çocuk Merkezi, Çocukların Ev İçinde Yaşadıkları Şiddet Araştırması (2012), <http://www.cocukhaklariizleme.org/wp.content/uploads/evicisiddet-arastirma.pdf>, Erişim Tarihi: 10.08.2017
14. T.C. Başbakanlık Sosyal Hizmetler ve Çocuk Esirgeme Kurumu, UNICEF-Türkiye, Türkiye'de "Çocuk istismarı ve Aile İçi Şiddet Araştırması" (2008)<http://www.unicef.org.tr/files/bilgimerkezi/doc/cocuk-istismari-raporu-tr.pdf>, Erişim Tarihi: 10.08.2017
15. Şahiner ÜM, Yurdakök K, Kavak US. Tıbbi Açıdan Çocuk İstismarı. Katkı Pediatri Dergisi 2001; 22:276-85.
16. Nguyen HT, Dunne PM, Le AV. Multiple Types Of Child Maltreatment And Adolescent Mental Health İn Viet Nam. Bulletin Of The World Health Organization 2010; 88:22-30.
17. Altıparmak S, Yıldırım G, Yardımcı F et al. Annelerden Alınan Bilgilerle Çocuk İstismarı Ve Etkileyen Etkenler. Anatolian Journal of Psychiatry 2013; 14:354-361.
18. WHO, World Report on Violence and Health. Child Abuse And Neglect By Parents And Other Caregivers(2002),www.who.int/entity/violence_injury_prevention/violence. Erişim Tarihi: 10.08.2017
19. Bernard van Leer Vakfı, 0-8 Yaş Arası Çocuğa Yönelik Aile İçi Şiddet Araştırması (2014), <http://www.ailecocuksiddet.info/RAPOR.pdf>, Erişim Tarihi: 10.08.2017
20. Aydın O, İşmen AE. 18-25 Yaş Grubu Erkeklerde Çocukluk Çağı Örselenme Yaşantısının İncelenmesi. M.Ü. Atatürk Eğitim Fakültesi Eğitim Bilimleri Dergisi 2003; 18: 7-20.
21. Çengel KE, Çuhadaroğlu ÇF, Gökler B. Demographic and Clinical Features of Child Abuse and Neglect Cases. The Turkish Journal of Pediatrics 2007; 49: 256-62.
22. Zeren C, Yengil E, Çelikel A, et al. Üniversite Öğrencilerinde Çocukluk Çağı İstismarı Sıklığı. Dicle Tıp Dergisi 2012; 39: 536-41.

- 23.** Demirkapı EŞ. Çocukluk Çağı Travmalarının Duygu Düzenleme Ve Kimlik Gelişimine Etkisi Ve Bunların Psikopatolojiler İle İlişkisi. Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın 2013
- 24.** Yüksel M, Çıfci EG. Yetişkin Hükümlülerin Çocukluk Çağı Travma Düzeyinin Bazı Değişkenler Açısından İncelenmesi. Türkiye Adalet Akademisi Dergisi 2017; 7:57-85.
- 25.** Horton CB, Cruise TK. Child Abuse and Neglect. The Guilford Press, New York 2001; 40:441-3.
- 26.** Taner Y, Gökler B. Çocuk İstismarı Ve İhmali: Psikiyatrik Yönleri. Hacettepe Tıp Dergisi 2004; 35:82-86.
- 27.** Türkoğlu E, Kuğu N, Akyüz D et al. Psikiyatri Polikliniğine Başvuran Hastalarda Çocukluk Çağı Kötüye Kullanımının Araştırılması. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2000; 22 :144-8.
- 28.** Lowenthal B. Abuse and Neglect The Educator's Guide to the Identification and Prevention of Child Maltreatment. London: Paul H. Brookes Publishing Co 2001
- 29.** Karakoç B, Gülseren L, Çam B et al. Depresyonu Olan Kadınlarda Aile İçi Şiddetin Yaygınlığı ve İlişkili Etkenler, Arch Neuropsychiatr 2015; 52: 324-30.
- 30.** Frias AM. Long Term Effects Of Child Punishment On Mexican Women: A Structural Model. Child Abuse and Neglect 2002; 26:371-86.