



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**OBEZ OLGULARDA İNSÜLİN DİRENCİ,
METABOLİK SENDROM İLE TOTAL OKSİDAN
VE ANTİOKSİDAN DÜZEYLERİ İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Cemile ARIKAN ŞENGÜL
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mustafa ARAZ**

-

Aralık-2010

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**OBEZ OLGULARDA İNSÜLİN DİRENCİ,
METABOLİK SENDROM İLE TOTAL OKSİDAN
VE ANTİOKSİDAN DÜZEYLERİ İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Cemile ARIKAN ŞENGÜL
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mustafa ARAZ**

Aralık-2010

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, başta anabilim dalı başkanımız Prof.Dr.M.Cemil SAVAŞ ve tez danışmanım Prof.Dr.Mustafa ARAZ olmak üzere Prof.Dr.Abdurrahman KADAYIFÇI, Prof.Dr.Celalettin USALAN, Doç.Dr.Ahmet Mesut ONAT ve ayrı ayrı tüm hocalarıma, tez çalışmam sırasındaki yardımlarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr.Seyithan TAYSI'ya, tez sürecindeki güleryüzü ve yardımı için Diyabet Hemşiremiz Fatma TEMİZ'e, asistanlığımız boyunca birçok zorluğu birlikte göğüslediğimiz değerli asistan arkadaşlarıma, bu sürecin her aşamasında fikirleri, özverisi ve desteği ileyanımda olan eşime, hayatımıza kattığı güzellikler için oğluma ve bana olan inançlarını, sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim kıymetli anneme ve babama sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Cemile Arıkan ŞENGÜL
Gaziantep, 2010

II. İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
I.ÖNSÖZ.....	I
II.İÇİNDEKİLER.....	II
III.ÖZET.....	V
IV.ABSRACT.....	VII
V.KISALTMALAR.....	IX
VI.TABLO LİSTESİ.....	XI
VII.ŞEKİL LİSTESİ.....	XII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Obezite.....	3
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Obezitenin Sınıflandırılması.....	4
2.1.3. Obezitenin Etyolojik Sınıflandırması.....	4
2.1.4. Obezite Tipleri.....	5
2.1.5. Vücut Yağ Dağılımı ve Saptama Yöntemleri	6
2.1.6. Obezite ve Oksidatif Stres.....	7
2.2. Metabolik Sendrom.....	7
2.2.1. Tanım.....	7
2.2.2. Epidemiyoloji.....	8
2.2.3. Metabolik Sendrom tanı kriterleri.....	8
2.2.4. Metabolik Sendrom Gelişiminde Obezite.....	10
2.2.5. Metabolik Sendrom Gelişiminde İnsülin Direnci.....	10
2.3. Diabetes Mellitus.....	11
2.3.1. DM Tanısı.....	11
2.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus.....	12
2.3.2.1. Tip 2 DM Patogenezi	13
2.3.3. Obezitenin İnsülin Direnci ve Tip 2 DM ile İlişkisi.....	13
2.4. İnsülin Rezistansı Ölçüm Yöntemleri	14
2.5. Serbest Radikaller.....	14
2.5.1. Serbest Oksijen Türleri.....	15

2.5.1.1. Süperoksit Radikali (O ₂ ⁻).....	16
2.5.1.2. Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂).....	16
2.5.1.3. Hidroksil Radikali (OH ⁻).....	16
2.5.1.4. Singlet Oksijen (O ₂ ^{↑↓}).....	17
2.5.2. Serbest Nitrojen Türleri.....	17
2.5.3. Hücrelerde Serbest Oksijen Radikallerinin Etkileri.....	17
2.5.3.1. Serbest Radikallerin Lipit Yapılara Etkileri.....	19
2.5.3.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri.....	19
2.5.3.3. Serbest Radikallerin Nükleik Asitlere Etkileri.....	20
2.5.3.4. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri.....	20
2.6. Antioksidan Sistem.....	20
2.6.1. Antioksidan Enzimler.....	20
2.6.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD).....	21
2.6.1.2. Katalaz (CAT).....	21
2.6.1.3. Glutatyon Peroksidaz (Gpx).....	21
2.6.1.4. Glutatyon Redüktaz.....	21
2.6.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar.....	22
2.6.2.1. Askorbik Asit (Vitamin C).....	22
2.6.2.2. β-Karoten (Vitamin A Ön Maddesi).....	22
2.6.2.3. Vitamin E (α-tokoferol)	23
2.6.2.4. Glutatyon (GSH).....	23
2.6.2.5. Transferin ve aktoferrin.....	23
2.6.2.6. Seruloplazmin.....	23
2.6.2.7. Albümin.....	23
2.6.2.8. Ürik Asit.....	24
2.6.2.9. Bilirubin.....	24
2.7. Total Antioksidan Status (TAS) ve Total Oksidan Status (TOS)..	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Çalışma Şekli ve Olgu Seçimi.....	26
3.2. Olguların Sınıflandırılması.....	27
3.3. Ölçümler ve Yöntem.....	28
3.3.1. Total Antioksidan Seviye (TAS).....	28

3.3.2. Total Oksidant Seviye (TOS).....	29
3.3.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ).....	29
3.4. İstatistiksel Analiz.....	30
4.BULGULAR.....	31
4.1.Hastalar ve Demografik Özellikleri.....	31
4.2.Glukoz Toleransına Göre Gruplar Arasında Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması.....	31
4.3.Glukoz Toleransına Göre Gruplar Arasında Biyokimyasal Değerlerin Karşılaştırılması.....	32
4.4. Metabolik Sendrom Varlığına Göre Olguların Özellikleri.....	33
4.5. İnsülin Direnci Varlığına Göre Olguların Özellikleri.....	34
4.6. VKİ'ne Göre Olguların Özellikleri.....	35
4.7. Abdominal Obezite Varlığına Göre Olguların Özellikleri.....	37
4.8.Olguların Serum TOS, TAS ve OSİ Değerleri Açısından Değerlendirilmesi.....	37
4.9. Obez Olgularda Parametreler Arasındaki Uyum.....	41
5.TARTIŞMA.....	43
6.SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	50
7.KAYNAKLAR.....	52

III. ÖZET

OBEZ OLGULARDA İNSÜLİN DİRENCİ, METABOLİK SENDROM İLE TOTAL OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN DÜZEYLERİ İLİŞKİSİ

Dr. Cemile Arıkan ŞENGÜL
Uzmanlık Tezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa ARAZ.
Aralık-2010, 67 sayfa

Obezite, halen tüm dünyada yaygın olarak bulunan ve görülme sıklığı hızla artan bir hastalıktır ve komplikasyonları (kalp-damar hastalıkları, şeker hastalığı, hipertansiyon vb) nedeni ile de bir halk sağlığı problemidir. Obezlerde oksidatif stres belirteçlerinin yükseldiği ve antioksidan savunma enzimlerinde azalma olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda obez hastalarda glukoz toleransı, metabolik sendrom (MS), insülin direnci, total oksidatif stres (TOS) ve total antioksidan durum (TAS) araştırıldı. Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Kliniği'ne Nisan 2010 – Temmuz 2010 tarihleri arasında obezite nedeniyle başvurmuş olan, vücut kitle indeksi (VKİ) 30'un üstünde olan, bilinen diabetes mellitusu (DM) olan (12 olgu) ve yapılmış olan tetkiklerle normal glukoz toleransı (50 olgu), bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı (17 olgu), yeni DM (15 olgu) saptanmış olan 94 hasta dahil edildi. Olguların VKİ'leri, bel/kalça oranları, HOMA indeksleri hesaplandı. Olgular, glukoz tolerans durumuna, MS olup olmamasına, insülin direncine, obezite derecesine göre gruplandırıldı ve TOS, TAS düzeylerinin gruplarla ilişkisi ve aralarındaki korelasyonlar incelendi. Glukoz tolerans durumuna, MS olup olmamasına, insülin direncine, obezite derecesine göre gruplar ile TOS ve TAS arasında anlamlı ilişki yoktu.

Bu çalışmada, oksidan stresin obezite derecesi ve obez hastalar arasında MS, insülin direnci olup olmamasına göre anlamlı bir değişiklik göstermediği saptandı. Bu nedenle oksidan stresteki farklılığın obez olup olmamakla ilişkili olduğu söylenebilir. Oksidatif stresin vücut ağırlığı normal popülasyonla karşılaştırılması uygun olacaktır. Ayrıca obez grupta kilo kaybının oksidatif stres üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmaların planlanması

gereklidir.

Anahtar Sözcükler: İnsülin direnci, Metabolik sendrom, Obezite, Total oksidan status, Total antioksidan status.

IV. ABSTRACT

THE RELATIONSHIP OF INSULIN RESISTANCE, METABOLIC SYNDROME WITH TOTAL OXIDANT STATUS AND ANTIOXIDANT STATUS IN OBESE CASES

Dr. Cemile Arıkan ŞENGÜL
Residency Thesis, Department of Internal Medicine
Supervisor: Prof. Dr. Mustafa ARAZ.
December-2010, 67 Pages

Obesity is still a common and frequently disease seen in worldwide, it is also a public health problem because of its related complications (such as cardiovascular disease, diabetes mellitus, hypertension etc.). It's shown that oxidant stress markers increase and antioxidant enzymes decrease in obese people.

In this study, we have investigated the glucose tolerance, metabolic syndrome, insulin resistance, total oxidant status (TOS) and total antioxidant status (TAS) in obese patients. Obese 94 patients body mass index over 30 kg/m² who admitted to Gaziantep University Medical Faculty Endocrinology and Metabolism Division between April 2010 and July 2010, having diabetes mellitus (DM) (12 cases) and made firm normal glucose tolerance (50 cases), impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance (17 cases) and newly diagnosed DM (15 cases) were included in the study. The Body mass index, waist/hip rate and HOMA-IR values of these cases were calculated and the patients were divided into groups according to metabolic syndrome, insulin resistance, glucose tolerance. The relations of TOS and TAS levels with these groups and the correlation between each other were evaluated. There was not a significant relation between groups according to metabolic syndrome, insulin resistance, glucose tolerance, obesity degree and TOS, TAS levels ($p>0.05$).

In the present study, it detected that there is no significant variance oxidant stress between obesity degree and obese people whether have metabolic syndrome and insulin resistance. So it can expressed that the

variance of oxidant stress related with being obese or not. Comparison with oxidative stress in normal body weight population will be appropriate. It's necessary planning investigation the effect of weight loss in obese group on oxidative stress.

Key Words: Insulin resistance, Metabolic syndrome, Obesity, Total oxidant status, Total antioxidant status

V. KISALTMALAR

α : Alfa

ADA : Amerikan Diyabet Birliği

AKŞ :Açlık kan şekeri

β : Beta

BAG: Bozulmuş açlık glukozu

BKO: Bel / kalça oranı

CRP : C reaktif protein

CAT : Katalaz

DM: Diabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

GTB: Glukoz tolerans bozukluğu

FRAP : Ferric Reducing Antioxidant Power

GSH : İndirgenmiş glutatyon

GSSG : Okside glutatyon

Gpx : Glutatyon peroksidaz

HbA1C: Hemoglobin A1C

HDL : Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HT: Hipertansiyon

H₂O₂ : Hidrojen peroksit

HOMA : Homeostasis Model Assesment

HPLC : Yüksek performanslı sıvı kromatografisi

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

IL-6 : İnterlökin -6

IR: İnsülin direnci

KB: Kan Basıncı

LDL : Düşük dansiteli lipoprotein

LPL: Lipoprotein Lipaz

MS: Metabolik Sendrom

NAD⁺ : Okside nikotinamid adenin dinükleotid

NADPH : Redükte nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

OGTT : Oral glukoz tolerans testi
OSİ : Oksidatif Stres İndeksi
SOD : Süperoksit dismutaz
SYA: Serbest yağ asiti
TAS : Total Antioksidan Seviye
TOS : Total Oksidant Seviye
TEKHARF : Türk Erişkinlerinde Koroner Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TURDEP : Türkiye Diyabet, Obezite, Hipertansiyon ve Epidemiyoloji Çalışması
TG: Trigliserid
Tkol: Total kolesterol
MDA : Malondialdehit
MS: Metabolik sendrom
NCEP-ATP III: (National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III): Ulusal Kolesterol Uygulama Programı, Yetişkin Tedavi Paneli
NO₂' : Nitrojen dioksit
NO' : Nitrik oksit
O₂-. : Süperoksit
O₃ : Ozon
OH• : Hidroksil,
ONOO - : Peroksinitrit
RNS : Reaktif nitrojen türleri
ROOH : Hidroperoksit
ROS : Reaktif Oksijen Türleri
SOD : Süperoksit dismutaz
VKİ : Vücut kitle indeksi

IV. TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1: Vücut Kitle indeksine Göre Obezite Sınıflandırması.....	4
Tablo 2: DSÖ (Dünya sağlık örgütü) MS tanı kriterleri- 1999.....	9
Tablo 3: NCEP ATP III Metabolik sendrom tanı kriterleri-2001.....	9
Tablo 4: IDF Metabolik sendrom tanı kriterleri-2005.....	9
Tablo 5: Grupların Demografik Özellikleri.....	32
Tablo 6: Grupların Biyokimyasal Değerleri ve Karşılaştırılması.....	33
Tablo 7: Metabolik Sendromu olan ve olmayan obez olguların antropometrik ölçümlerinin ve biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 8: IR+ ve IR- olguların antropometrik ölçümlerinin ve biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 9: VKİ'ne göre sınıflanan olguların antropometrik ölçümlerinin ve biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 10: Glukoz tolerans durumuna göreTAS, TOS ve OSİ değerleri	37
Tablo 11: Metabolik sendrom olan ve olmayan obez olgularda serum TOS, TAS ve OSİ değerleri	39
Tablo 12: İnsülin direnci olan ve olmayan obez olgularda TOS, TAS ve OSİ değerleri	39
Tablo 13: Obezite derecesine göre TOS, TAS ve OSİ değerleri.....	41
Tablo 14: Abdominal obezitesi olan ve olmayan obezlerde TOS, TAS ve OSİ değerleri.....	41

III. ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No :</u>	<u>Sayfa</u>
<u>No:</u>	
Şekil 1: Serbest Radikallerin Hücre içi Yapılara Etkileri.....	18
Şekil 2: Serbest Oksijen Radikallerinin Sinyal Transdüksiyonuna Etkileri...	19
Şekil 3: Glukoz Tolerans Durumuna Göre TOS değerleri.....	38
Şekil 4: Glukoz Tolerans Durumuna Göre TAS değerleri.....	38
Şekil 5: VKİ'ne Göre TOS Düzeyleri.....	40
Şekil 6: VKİ'ne Göre TAS Düzeyleri.....	40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, dünyada olduğu gibi ülkemizde de giderek yaygınlaşmaktadır. Obezite, neden olduğu hastalıklar ve toplumsal sorunlar ile birlikte, kronik, ilerleyici, mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir. Özellikle gelişmiş ülkelerde olmak üzere tüm dünyada artan obezite insidansı sağlık sorunları arasında ön sıralara yükselmekte ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilmektedir (1). Obezite ile ilişkili tıbbi durumlar, insülin direnci (IR) ve Tip 2 diabetes mellitus (Tip 2 DM), hipertansiyon (HT), hiperlipidemi, uyku apnesi, kardiyovasküler hastalık, inme, safra kesesi hastalığı, hiperürisemi, gut, osteoartrit ile erkeklerde kolon, rektum, prostat ve kadınlarda endometriyum, meme ve safra kesesi gibi kanser tiplerini içerir (2).

Metabolik sendromun (MS) ana özelliklerini; obezite veya artmış bel çevresi, IR, hiperglisemi, aterojenik dislipidemi, HT, proinflamatuvar ve protrombotik durumlar oluşturur (3-6). Bu faktörler çoğu zaman aynı hastada eşzamanlı olarak bulunurlar. Ayrıca bütün bu patolojilerin bir arada bulunması, her birinin tek başına bulunuşundan daha fazla oranda mortaliteyi ve morbiditeyi arttırmaktadır (7-9). Bu bileşenler ateroskleroz, Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklar için kuvvetli birer risk faktörleri olma yanında kolesterol safra kesesi taşları, uyku-apne sendromu, erkekte hipogonadizm, yağlı karaciğer ve bazı kanser tiplerinin gelişimine de sebep olabilirler (4).

Tip 2 diyabetik hastaların %80'inin obez olması nedeniyle obezitenin tip 2 DM için önemli bir risk faktörü olduğu söylenebilir. Obezitenin kendisinin mi tek başına glukoz intoleransına yol açtığı yoksa başka bir faktörün mü hem obeziteye hem de diyabete neden olduğu ise kesin olarak açıklanmış değildir. Ancak günümüzde daha çok kabul edilen görüş, obezitenin tip 2 DM'da mevcut olan hepatik insülin rezistansını ağırlaştırdığıdır (10).

Batın bölgesinde yağ toplanması (göbeklenme); abdominal obezite olarak adlandırılır (11). Bel/kalça oranı (BKO), yağ dağılımı belirlenmesinde

en sık kullanılan antropometrik yöntemdir. Yüksek BKO; DM, HT, safra kesesi hastalıkları ile ilişkilidir (12).

Obeziteyle birlikte organizmada; patolojik olaylar sırasında hücrede aşırı miktarda reaktif oksijen radikali oluşması olarak tanımlanan oksidatif stresin arttığı bilinmektedir. Reaktif oksijen türlerinin dahil olduğu serbest radikaller; dış yörüngelerinde bulunan bir veya birden fazla paylaşılmamış elektrondan dolayı stabil olmayan, oldukça reaktif, çok kısa yarı ömürlü maddelerdir. Bu nedenle de, hücrelerin lipit, protein, DNA, karbonhidratlar gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler ve yapılarının bozulmalarına neden olurlar (13). Normal koşullarda, reaktif oksijen türlerinin üretimi ve antioksidan savunma sistemleri vücutta yaklaşık olarak dengededir. Bazen bu denge reaktif oksijen türleri lehine bozularak, insan vücudunda sürekli ve düşük seviyede bir oksidatif hasar oluşmasına neden olur (14). Obezlerde yapılan çalışmalarda oksidatif stres belirteçlerinin yükseldiği ve antioksidan savunma enzimlerinde azalma olduğu gösterilmiştir (15). Bu nedenle obezitenin vücutta inflamasyon ve kronik oksidatif stres durumu olduğu belirtilmektedir (16,17). Oksidatif stres, MS ve IR patogenezinde kritik bir rol oynar (18). Vücuttaki oksidatif stresi ve antioksidan kapasiteyi değerlendirmek için oksidan ve antioksidan moleküllerin bireysel ölçümü yerine total olarak ölçümünü sağlayan yöntemler yaygınlaşmaktadır (19,20). Total oksidan status (TOS) düzeyinin, total antioksidan status (TAS) düzeyine oranlanmasıyla hesaplanan oksidatif stres indeksi (OSİ), vücutta oksidan antioksidan dengesinin yönünü belirtir.

Yapılan çeşitli çalışmalarda, yüksek oksidatif stres ile IR, obezite ve DM arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Biz de bu çalışmada, kliniğimize obezite için başvuran hastalarda metabolik sendrom, glukoz intoleransı ve DM sıklığının saptanmasını, obez hastalarda rutin olarak bakılan glukoz ve insülin değerlerinden yola çıkılarak hesaplanan IR değerinin belirlenmesini, obez hastaların oksidatif status ve total antioksidan statuslarının tesbiti ve obezite derecelerine göre, MS, IR varlığı, diyabet ve prediyabet olup olmamasına göre oksidatif stres ve total antioksidan düzeylerinin karşılaştırılmasını amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

2.1.1 Tanım ve Epidemiyoloji

Obezite, genel olarak fazla kiloluluk olarak bilinmekle birlikte Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından obezitenin tanımı; “Sağlığı bozacak ölçüde yağ dokularında anormal veya aşırı miktarda yağ birikmesidir” şeklinde yapılmıştır. Diğer bir deyimle obezite vücut yağ oranının artması ve davranış, endokrin ve metabolik değişikliklerle karakterize kompleks, multifaktöryel bir hastalıktır. Besinlerle alınan enerji miktarının, metabolizma ve fiziksel aktivite ile tüketilen enerji miktarını aştığı ve vücuttaki yağ kitlesinin, yağsız vücut kitlesine oranla arttığı durumlarda ortaya çıkar. Obez bireylerdeki fazla yağlanma; kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, hormonal sistem, sindirim sistemi gibi sistemleri etkileyen birçok önemli rahatsızlığa zemin hazırlar. Obezitenin; HT, tip 2 DM, dislipidemi, kalp damar hastalıkları ve belirli tipteki (kolon, meme, safra kesesi) kanserlere yakalanma risklerini artırdığı gösterilmiştir (2).

ABD’de fazla kilolu ve obez kişilerin oranı 1976–1980 yılları arasında %47; 1988-1994 yılları arasında %56; 1999-2000 yılları arasında ise %64 olarak belirlenmiştir. Benzer şekilde, İngiltere’de, DSÖ kriterlerine göre yetişkinlerin %20-25’inin obez olduğu (VKİ \geq 30 kg/m²) bulunmuştur (21).

Epidemiyolojik veriler, geçtiğimiz 20 yılda, aşırı kilo ve obezitenin ABD, Avrupa ve hatta pek çok gelişmekte olan ülkede iki - üç katına çıktığını göstermektedir (22,23). Ülkemizde 1998’de yapılan TURDEP-I çalışmasının sonuçlarına göre kadınlarda %30, erkeklerde %13, genelde ise %22,3 düzeylerinde obezite prevalansı tespit edilmiştir (24). 2010’da tamamlanan TURDEP-II çalışmasının sonuçlarına göre ise Türkiye’de obezite sıklığı %32’dir ve 1998’ de yapılan TURDEP-I’e göre, 12 yılda obezite sıklığı %44 artmıştır. Erkeklerde kilo fazlalığının, kadınlarda ise obezitenin daha yaygın

olduğu dikkati çekmektedir. Genel olarak erişkin yaşlardaki Türk toplumunun 2/3'ü fazla kilolu veya obezdir. Kentsel ve kırsal obezite oranları birbirine yakındır (25).

Obezitenin en önemli risk faktörlerini, fiziksel aktivitede azalma, beslenme alışkanlıkları, yaş, cinsiyet (kadın), eğitim düzeyi, evlilik, doğum sayısı ve genetik oluşturmaktadır (2).

2.1.2. Obezitenin Sınıflandırılması

Vücut kitle indeksi (VKİ) ("Body Mass Index", "Quetelet İndeksi") obezitenin değerlendirilmesi için kullanılan en pratik ve en kabul gören metottur. 1835 yılında, Quetelet tarafından tanımlanan bu indeks; ölçülen ağırlığın (kg) boyun (m) karesine oranıdır. ($VKI = \text{ağırlık (kg)} / \text{boy}^2(\text{m}^2)$)

DSÖ, obeziteyi VKİ'nin 30 ve üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır. DSÖ'nün, VKİ'ne göre obezite sınıflandırması Tablo 1'de görülmektedir (26).

Tablo 1 : DSÖ'nün Vücut Kitle indeksine Göre Obezite Sınıflandırması

Grup	VKI (kg/m ²)
Normal altı (Zayıf)	< 18,5
Normal	18,5 - 24,99
Kilolu	25,0 – 29,99
Obez	≥ 30,0
Sınıf 1	30,0 – 34,99
Sınıf 2	35,0-39,99
Sınıf 3 (morbid)	≥ 40

VKI'nin dışında, bel çevresi ölçümü de obezitede kriter olarak kullanılmaktadır. NCEP-ATP III metabolik sendrom tanı kriterleri içinde, bel çevresi ölçümü, abdominal obeziteyi belirleyen bir faktördür ve erkekte 102 cm, kadında 88 cm den fazla olması abdominal obezite göstergesidir (27).

2.1.3. Obezitenin Etyolojik Sınıflandırması

Obezitenin gelişiminden sadece aşırı yağ alımı sorumlu değildir; protein ve karbonhidratlarla alınan fazla kalorilerin yağ dokusu olarak depolanması da önemlidir. Günümüzde obezitenin artmasında aşırı yağlı, fazla kalorili yiyecek ve içeceklerin oluşturduğu sağlıksız beslenme ilk neden olarak yer almaktadır. Diğer önemli faktör ise teknolojik gelişmelerin sağladığı

kolaylıklar nedeniyle günlük aktivitelerde harcanan enerji miktarının azalmasıdır.

Obezitenin ikincil nedenleri daha nadir görülse de, leptin yetersizliği, hipotiroidi, Cushing Sendromu, büyüme hormonu eksikliği ve hipotalamik hasar gibi endokrin ve hipotalamik sendromlar değerlendirilmede göz önünde bulundurulmalıdır. Obeziteye neden olabilen ilaçlar arasında; antipsikotikler, antidepresanlar, lityum, antiepileptikler, insülin, sülfonilüreler, oral kontraseptifler ve kortikosteroidler sayılabilir (28).

2.1.4.Obezite Tipleri

Yapılan çalışmalarda vücuttaki yağ birikiminin vücudun farklı iki bölgesinde olduğu gösterilmiştir. Obezite komplikasyonlarının ortaya çıkması ile vücutta yağ dağılımı arasında bir ilişki vardır. İlk kez 1940'larda Jean Vaque obezitede vücudun üst kısmında yağ toplanmasının daha zararlı etkileri olduğunu ve 'Masculine tip' (Erkek tipi) yağlanmanın, yani göbek çevresinde yağ toplanmasının DM, ateroskleroz, gut ve urat taşlarına yol açtığına dikkat çekmiştir (29). Vücuttaki yağ birikimine göre iki tip obezite tanımlanmıştır:

1-Jinoid tip obezite

Gluteal ve femur üzerinde yağ toplanması jinoid tip, kadın tipi, periferik tip, armut tipi veya femoral obezite denilmektedir (11). Bu obezite tipi hiperplastik yani yağ hücre sayısı artışı ile birlikte olan obezitedir. Jinoid obezite ile venöz dolaşım bozuklukları arasında anlamlı bir ilişki varken, obeziteden kaynaklanan diğer komplikasyonlar ile arasında herhangi bir anlamlılık yoktur (30).

2-Android tip obezite

Her iki cinste de batın bölgesinde yağ toplanması (göbeklenme); android tip, erkek tipi, santral, abdominal, sentripedal, elma tipi veya viseral obezite olarak adlandırılır. Android obezitede yağ hücreleri büyümüştür. Yani hipertrofik bir obezite tipidir (11).

Subkutan depolardan daha çok, özellikle viseral depolar olmak üzere, abdominal yağ ile obezitenin metabolik komplikasyonları arasında güçlü bir ilişki vardır. Viseral yağ dokusu depolarındaki adipozitin hassas

lipolitik bir etkisi vardır. Lipolitik hassas adipozit ile genişlemiş yağ depoları sonucunda portal ve sistemik dolaşımdaki plazma serbest yağ asitleri konsantrasyonu yükselmiş olabilir. Bu durum periferde insülin duyarsızlığını doğurabilir. Yapılan çalışmalar yüksek portal serbest yağ asitlerinin hepatic insülin alımını inhibe ettiği ve periferik hiperinsülinemiye doğuracağını göstermektedir. Bu dönüşüm insülinin reseptör düzeyindeki periferik duyarlılığını azaltmaktadır (31).

2.1.5. Vücut Yağ Dağılımı ve Saptama Yöntemleri

Vücut yağ dağılımı ve özellikle visceral yağın belirlenmesinde ultrasonografi, Bilgisayarlı Tomografi-(BT), Nükleer Manyetik Rezonans-(NMR), Dual-Enerji X-Işını Absorbsiyometrisi-(DEXA) ve antropometrik ölçümler kullanılmaktadır. Abdominal obezitenin saptanmasında yaygın olarak kullanılan antropometrik ölçümler bel çevresi ölçümü ve bel/kalça oranıdır

Bel kalça oranı (BKO):

Bel çevresinin (cm), kalça çevresine (cm) oranlanması ile elde edilir. BKO, yağ dağılımı belirlenmesinde en sık kullanılan antropometrik yöntemdir. BKO abdominal obezite ile gluteal-femoral obezite arasındaki ayırımı yapmak için kullanılır (32). BKO'nun erkeklerde 0.95, kadınlarda 0.80'nin üzerinde olması abdominal obezite olarak kabul edilmektedir (32). Bazı yazarlar android ile jinoid obezite arasındaki ayırım noktası (cut-off point) olarak kadınlarda 0.8 ve erkeklerde 1.0'ı kabul etmektedir (33).

BKO'nun masrafsız, iyi bir intraabdominal yağ oranı göstergesi olması, koruyucu hekimlikte de kullanılabilmesi değerini arttırmaktadır (32). İsveç'te yapılan prospektif bir çalışmada BKO yüksek bulunanlarda iskemik kalp hastalığı, stroke (inme) ve mortalite oranının artmış olduğu gösterilmiştir (34). Yüksek BKO; DM, HT, safra kesesi hastalıkları ile ilişkilidir (12). "Iowa Kadın Sağlığı" çalışmasında yüksek BKO'ya sahip kadınların düşük olanlara göre iki kat fazla kanser mortalite oranına sahip oldukları bildirilmiştir (35).

Bel çevresi ölçümü:

DSÖ tarafından önerilen bel çevresi ölçümü noktaları; kosta alt kenarı ile spina iliaca arasındaki mesafenin ortasından yapılan ölçümdür.

Bel çevresi ölçümlerinde en büyük problem ölçümün içine hem visceral,

hem de cilt altı yağ dokusu kalınlığının girmesi, yani ölçümün hem viseral yağ doku miktarını hem de cilt altı yağ dokusu miktarını yansıtmaktadır (36).

Bel çevresindeki yağ, tüm vücut yağına oranla hastalık prevalansları ile daha çok ilişkilidir (12). Bel çevresinin erkeklerde DM, HT prevalansı ve kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (37).

2.1.6. Obezite ve Oksidatif Stres

Oksidatif stres; patolojik olaylar sırasında hücrede aşırı miktarda reaktif oksijen radikali oluşması olarak tanımlanır. Obeziteyle birlikte organizmada oksidatif stres artmaktadır. Artan oksidatif stres yine bu hastalarda ortaya çıkan doku ve fonksiyon bozukluklarının (endotel disfonksiyonu, artmış platelet agregasyonu, aterogenez vb.) başlıca sebebi olarak öne sürülmüştür (38). Obezitede oksidatif stresi arttıran etkenler arasında hiperglisemi, hiperleptinemi, doku lipit düzeylerinin artması, yetersiz antioksidan defans, reaktif oksijen türevi oluşumunun artması ve kronik enflamasyon olarak bildirilmiştir (15).

Framingham Çalışmasında, sigara içme, diyabet ve VKİ değerinin bir oksidatif stres belirteci olan idrarda 8-epi-PGF2 α ölçümleriyle ilişkili olduğu bulunmuştur (39). Metabolik sendrom (MS), Tip 2 diyabet, HT ve dislipidemiye neden olduğu bilinen obeziteyle ilgili çalışmaların birinde oksidatif stres parametrelerinden olarak bilinen ve obezitede detaylı olarak araştırılmamış olan "nitrotirozin" düzeylerinin obez hastalarda arttığı gösterilmiştir (40). Oksidatif stresin diğer göstergeleri arasında yer alan MDA, NO, antioksidan enzim, antioksidan vitamin (C, E) düzeylerinin hem obez deney hayvanlarında hem de obez hastalarda değiştiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (41).

2.2. Metabolik Sendrom

2.2.1. Tanım

Metabolik sendrom; santral obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve insülin direnci (IR) ile karakterize sık görülen bir hastalıktır (42). Obezite ve insülin direnci, MS ile eş anlamlı olmasalar bile adipozit fizyolojisi ve karbonhidrat metabolizmasındaki bozukluklardan dolayı ayrılmaz özellikler taşırlar. MS hastalarında Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık riskinin çok yüksek olduğu

iyi bilinmektedir (42).

2.2.2. Epidemiyoloji

Önemli bir halk sağlığı problemi olan MS'un prevalansı, tüm dünyada obezitenin artışı ve sedanter yaşamın katkısı ile giderek artmakta ve bu durum özellikle Tip 2 DM, kardiyovasküler hastalıklar ve birçok hastalığın sıklığını artırmaktadır (43).

TEKHARF çalışması verilerine göre ülkemizde MS görülme sıklığı, erkeklerde 40-49 yaş grubunda %44, kadınlarda 60-69 yaş grubunda %56 gibi yüksek değerlere ulaşmaktadır (44).

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği tarafından yapılan Türkiye'nin 7 bölgesinde 22 ilde 7148 kişinin katıldığı çalışmada MS sıklığı erkeklerde %34.9, kadınlarda %40.1 bulunmuştur. Bölgelere göre değerlendirildiğinde ise en fazla İç Anadolu Bölgesi'nde %41.2 ve Akdeniz Bölgesi'nde %38 bulunmuş, yerleşim yerlerine göre ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (45).

2.2.3. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

MS tanısı için kullanılan çeşitli tanı kriterleri vardır. DSÖ'nün, MS tanı kriterleri içerisinde insülin direnci yer almasına karşın (Tablo 2), Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) 2001 Yetişkin Tedavi Paneli (ATP) III'de, IR içermeyen ancak daha sıkı metabolik eşik değerleri hedefleyen tanı kriterleri kullanılmıştır (Tablo 3). Son olarak ise Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2005 metabolik sendrom kongresinde MS için tanı kriterleri önerilmiştir (46) (Tablo 4).

Tablo 2. DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) MS tanı kriterleri- 1999

<p>Aşağıdakilerden en az biri:</p> <ul style="list-style-type: none">- İnsülin direnci- Bozulmuş glukoz toleransı- Aşikar DM <p>ve</p> <p>Aşağıdakilerden en az ikisi:</p> <ul style="list-style-type: none">- Hipertansiyon (>140/90 mmHg veya ilaç kullanıyor olmak)- Dislipidemi (TG >150 mg/dL veya HDL E <35 mg/dL, K <39mg/dl)- Abdominal obezite (VKİ >30 kg/m² veya bel/kalça oranı E> 0,90, K> 0,85)- Mikroalbuminüri (idrar albumin atılımı >20mcg/dk veya albumin/kreatinin oranı >30mg)
--

DM: Diabetes mellitus, TG: Trigliserid, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, E: Erkek, K: Kadın, VKİ : Vücut kütle indeksi.

Tablo 3. NCEP ATP III Metabolik sendrom tanı kriterleri-2001

<p>Aşağıdakilerden en az üçü:</p> <ul style="list-style-type: none">- Abdominal obezite (Bel çevresi: E >102 cm, K >88 cm)- Hipertrigliseridemi (Açlık Trigliserit ≥150 mg/dL)- Düşük HDL (E <40 md/dL, K <50 mg/dL)- Hipertansiyon (KB ≥130/85mmHg)- Hiperglisemi (Açlık kan glukozu ≥110 mg/dL)

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, E: Erkek,K: Kadın, KB: Kan basıncı.

Tablo 4. IDF Metabolik sendrom tanı kriterleri-2005

<p>Santral obezite (Bel çevresi: E >94 cm, K >80 cm)</p> <p>ilaveten aşağıdakilerden ikisi</p> <ul style="list-style-type: none">- Hipertrigliseridemi (TG≥150 mg/dL veya TG düşürücü tedavi alıyor olmak)- Düşük HDL (E <40 md/dL, K <50 mg/dL veya HDL yükseltici tedavi alıyor olmak)- Hipertansiyon (KB ≥130/85 mmHg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak)- Hiperglisemi (AKŞ ≥100 mg/dL veya önceden Tip 2 DM tanısı almış olmak)

DM: Diyabetes mellitus, TG: Trigliserid, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, E: Erkek, K: Kadın. AKŞ: Açlık kan şekeri

2.2.4. Metabolik Sendrom Gelişiminde Obezite

Bazı genler çizgili kaslarda insülin etkisini bozarlar. Periferik dokularda gelişen insülin direnci sonucu hiperinsülinemi gelişir. Obez hastalarda insülin etkisinde ve hücre içi hareketinde belirgin defektler saptanmıştır. Bu defektler primer olarak postreseptör insülin direncini de gösterir (46).

2.2.5. Metabolik Sendrom Gelişiminde İnsülin Direnci

Metabolik sendrom, ilk tanımlandığından beri patogenezindeki birliktelikten olsa gerek, insülin ve insülin direnci ile birlikte anılmıştır. Bu durum bir dönem metabolik sendroma “insülin rezistans sendromu” denmesine de neden olmuştur. MS'un patogenezinde yer alan mekanizmaların IR'ne dayandığı ve bunların Tip 2 DM gelişimine yol açan mekanizmalarla önemli bir benzerlik içerdiği görülmektedir. Prediyabet ve Tip 2 DM, MS'un değişmez bir bileşeni olarak kabul edilmektedir. MS tedavisinin hedefleri Tip 2 DM tedavisinin hedefleri ile benzer olmak zorundadır. Her iki durumun tedavisi veya önlenmesi aynı patofizyolojik sürecin geriye döndürülmesi ile olasıdır (47).

Beslenme bozukluğu ve aktivite azlığı gibi çevresel faktörler de periferik insülin direncinin gelişiminde etkilidirler. İnsülin direnci, verilen insülin miktarına beklenen yanıtta daha zayıf biyolojik yanıt alınmasıdır (48). İnsülin direnci ve yağ dokusunda artış, Tip 2 DM patogenezinde önemlidir. İnsülin direncinde; bir yandan plazma lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesi azalıp plazma trigliseridleri (TG) artarken, bir yandan da karaciğerde LPL aktivitesinin artması nedeniyle HDL'nin yıkımı hızlanır. İnsülin direncinin özelliklerinden biri de artmış plazma serbest yağ asitleri (SYA) konsantrasyonudur. SYA, karaciğerde TG birikmesini uyarır. Yakın zamanda yapılmış çalışmalarda; SYA'ların hem kas dokusunda glukoz alımını azaltmak hem de karaciğerden glukoz çıkışını arttırmak yönünde insülin karşıtı etkiler sergilemekte oldukları görülmüştür. Her iki dokuda da SYA'ların hücrede açıl koenzim A (CoA) türevlerinin miktarını arttırdıkları ve artan açıl CoA'nın da normal tirozin fosforilasyon kaskadına karşı çalışan serin kinaz moleküllerinin etkisini arttırdığı anlaşılmıştır. Obez insanlardaki “ektopik adipoz doku” (hedef

organlarda biriken trigliserid) sözü edilen açıl CoA moleküllerinin önemli bir kaynağıdır. Adipoz dokudan salınan IL-6 ve TNF- α gibi moleküllerin de metabolizma üzerine olumsuz etkileri vardır (49). Bunların dışında MS'a eşlik eden protrombotik durumla da IR'nin ilişkisi vardır. Hiperinsülinemi, karaciğerde fibrinojen ve PA-1 yapımını uyarmaktadır; bu ikisi de aterogeneze rolü olan protrombotik durumu ortaya çıkarmaktadır (49).

MS'un patogenezinde yer alan mekanizmaların IR'ne dayandığı ve bunların Tip 2 DM gelişimine yol açan mekanizmalarla önemli bir benzerlik içerdiği görülmektedir. GTB, BAG ve Tip 2 DM, MS'un değişmez bir bileşeni olarak kabul edilmektedir. MS tedavisinin hedefleri Tip 2 DM tedavisinin hedefleri ile benzer olmak zorundadır. Her iki durumun tedavisi veya önlenmesi aynı patofizyolojik sürecin geriye döndürülmesi ile olasıdır (47).

2.3. Diabetes Mellitus

DM, pankreasın insülin salgısının mutlak veya nisbi yetersizliği ya da IR sonucu oluşan, hiperglisemi ile seyreden karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları ile karakterli bir endokrin ve metabolizma hastalığıdır. Akut ve kronik komplikasyonları ile ölüme neden olabilen DM, eski çağlardan beri bilinmekte ve günümüzde de önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir.

2.3.1. DM Tanısı

DM tanısı anamnez, fizik muayene ve çeşitli koşullar altında plazma glukoz değerlerinin ölçülmesiyle konur. Amerikan Diabet Birliği (ADA), 2010 yılında mevcut DM tanı kriterlerinde bazı değişiklikler önermiştir (50). Buna göre aşağıdaki ölçümlerden birinin olması ile DM tanısı konmaktadır:

1. HbA1C \geq %6.5
2. DM semptomları (poliüri, polidipsi, glukozüri ve ketonüri ile beraber açıklanamayan kilo kaybı) ve beraberinde herhangi bir zamanda bakılan plazma glukozunun 200 mg/dl veya daha yüksek bulunması,
3. En az 8 saat açlık sonrası plazma glukozunun iki kez 126 mg/dl veya üzerinde olması,
4. 75 g glukoz ile yapılan OGTT'nin ikinci saat plazma glukoz değerinin 200

mg/dl veya üzerinde bulunması.

Ayrıca plazma glukoz seviyelerindeki artışlar değişik şekillerde karşımıza çıkabilir. Bunların en hafif formu glukoz tolerans bozukluğudur (GTB). Bu anormallik, açlık plazma glukozu normal olan kişilerde oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile saptanır. GTB olanlarda açlık plazma glukozu 126 mg/dl'den düşük ve OGTT 2. saat plazma glukozu 140 ile 199 mg/dl arasındadır. Karşılaşılabileceğimiz bir diğer anormallik, bozulmuş açlık glukozu (BAG)'dur. BAG olanlarda açlık kan glukozu 100-125 mg/dL aralığındadır. BAG ve GTB durumları, prediyabet olarak da adlandırılır. Bu prediyabetik dönemin özelliği IR ve hiperinsülineminin varlığıdır. GTB saptanan olguların % 30'unda 10 yıl içinde aşikar diyabet geliştiği gözlenmiştir (51).

ADA, 2010'da, bilinen prediyabet kriterlerine HbA1C'yi de ekledi. Buna göre DM riski; BAG, GTB ve HbA1C'nin %5.7–6.4 olması ile artmaktadır (50).

TURDEP-II çalışmasında 2010 yılında Türk erişkin toplumunda DM sıklığının 12 yılda %90 artarak %13.7'ye ulaştığı görülmüştür. DM prevalansı Kuzey Anadolu'da %14.5 ile en az, Doğu Anadolu'da ise %18.2 ile en fazla bulunmuş, kadın ve erkekler arasında çok anlamlı bir fark görülmemiştir. TURDEP-II çalışmasına göre 40-44 yaş grubundan itibaren nüfusun en az %10'u diyabetlidir (TURDEP-I'de ise %10'nun üzerindeki diyabet sıklığı 45-49 yaş grubunda başlamaktaydı). Buna dayanarak Türkiye'de diyabetin 1998 yılına göre yaklaşık olarak 5 yaş daha erken başladığı düşünülebilir (25).

Panreas β -hücrelerinin yıkımı nedeniyle oluşan diyabet, Tip 1 DM olarak tanımlanır. İnsülin sekresyonunda eksiklik veya İnsülin rezistansı nedeniyle oluşan diyabet ise Tip 2 DM olarak tanımlanır (52).

2.3.2.1. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 DM'un genel popülasyondaki prevalansı toplumlara göre değişiklik göstermekle beraber (% 1-40), ortalama % 5; diyabetli popülasyon arasındaki prevalansı ise %80-90 arasında değişmektedir.

Tip 2 DM "obez" ve "nonobez" olarak alt gruplara ayrılır, bu ayrılık muhtemelen etyolojik mekanizmalardaki altta yatan farklılıkları yansıtır. Obezlerdeki glukoz intoleransında, insülinin etkisine doku rezistansı daha önemli rol oynarken; obez olmayanlarda insülin sekresyonundaki bozukluk

daha belirgindir. Ancak iki mekanizma da aslında bu iki alt grupta mevcuttur (53).

2.3.2.1.1. Tip 2 DM Patogenezi

Normal glukoz dengesi, insüline karşı olan doku duyarlılığı ile insülin sekresyonu arasındaki iyi dengelenmiş dinamik ilişkiye bağlıdır. Ciddi IR durumlarında bile, normal bir pankreas beta-hücresi, insülinin etkisindeki defektleri kapatacak kadar yeterli insülin miktarını salgılayabilir. Yani, Tip 2 DM gelişimi için hem insülin salınımı hem de insülin etkilerinde defekt olması şarttır. Ancak hangi bozukluğun primer olduğu tartışmalıdır (54,55).

2.3.3. Obezitenin İnsülin Direnci ve Tip 2 DM ile İlişkisi

Hem diabetik hem de diabetik olmayan obez kişilerde, obezite ile insülin direnci arasında güçlü bir ilişki vardır (56). BKİ 20'den 30'a çıktığında DM riski 11 kat artar (57). Obezite ile ilişkili IR'nin bir açıklaması, kişileri insülin dirençli hale getiren faktörlerin yağ dokusunca salınmasıdır. Bunlar TNF- α , CRP, IL-6, IL-2, leptin, ghrelin, resistin ve adiponektindir (58,59).

Obezitede başta gelen değişiklik, adipozitlerde triaçilgliserol birikimi olarak kabul edilmekte ve artmış adipoz doku kitlesi ile ilişkili bir faktörün diğer dokularda IR gelişmesine yol açtığı düşünülmektedir. En belirgin aday uygunsuz olarak artan SYA konsantrasyonlarıdır. Dolaşıma SYA dağıtımının artmasının insülin direncini başlatabileceği gösterilmiştir (60).

Obezite ile Tip 2 DM arasındaki ilişki net olarak gösterilmiştir. Tip 2 diyabetiklerin %80'i obezdir ve belirgin obez hastaların %40-60'ında DM gelişmesi beklenir (61). Bu iki hastalık arasında çeşitli ilişkiler ileri sürülmektedir. Birincisi, obezite Tip 2 DM gelişmesine zemin hazırlamaktadır. Diğeri, obezite altta yatan genetik glukoz metabolizması anomelilerinin açığa çıkmasını sağlamaktadır. Üçüncüsü, kazanılmış insülin yapımı bozukluğu gibi fonksiyonel defektler, aşırı ağırlık veya beslenme sonucu olmaktan daha ziyade tesadüfi bir birlikteliği yansıtmaktadır (62). Bir diğer faktör, obezitenin insülinin periferik etkisini bozarak hiperinsülinemi ve IR yapmasıdır (63).

2.4. İnsülin Rezistansı Ölçüm Yöntemleri

IR varlığını saptayabilmek için pek çok yöntem geliştirilmiştir. Çeşitli

yöntemlerle ölçülen IR için farklı değerler kullanılsa da IR'nı tanımlayan kabul edilmiş klinik kullanıma yararlı sayısal bir değer bulunamamıştır (64).

Periferik IR'nı saptamak için 1979'da DeFronzo ve arkadaşları (65) tarafından tanımlanan hiperinsülinemik-öglisemik insülin klemp tekniği "altın standart" metod olarak kabul edilmektedir. Ancak bu yöntem β -hücre sensitivitesini göstermemekte, kompleks, zaman alıcı ve pahalı bir yöntem olması ise bu metodun kullanımını deneysel laboratuarlara sınırlamaktadır. Bu nedenle IR'nı saptamak için klinik uygulanımı daha kolay olabilecek yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Minimal model, homeostasis model assessment (HOMA), continuous infusion of glucose with model assessment (CIGMA), açlık insülin düzeyi ölçümü en çok üzerinde durulan yöntemlerdir. Hepsinin avantaj ve dezavantajları vardır. En pratik olanının plazma insülin düzeyi ölçümü olduğu düşünülebilir. Ancak normal ve IR olan kişiler arasında ciddi düzeyde benzerlikler olması, insülin ölçüm yöntemlerinde standardizasyon olmaması gibi nedenlerden dolayı açlık insülin düzeyinin rutin olarak bakılması önerilmemektedir (64).

Matthews ve arkadaşları (66) tarafından 1985'de tanımlanan HOMA testi, hem IR hem de β -hücre fonksiyonunu gösterebilen diğer yöntemlere göre uygulanması daha kolay bir testtir. HOMA testi ile ölçülen IR'nın, hiperinsülinemik öglisemik klemp, açlık insülin konsantrasyonu ve hiperglisemik klemp ile ölçülen IR ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur (66). Bu yöntemde DM olan ve olmayan kişilerde, açlık plazma glukozu ve insülin düzeyleri kullanılarak IR saptanır. Normal bireylerde HOMA değeri 2,7'den düşük bulunmuştur. 2,7'nin üzeri insülin direncini yansıtır (67).

$$\text{HOMA} = \text{açlık insülin değeri } (\mu\text{IU/mL}) \times \text{açlık glukoz değeri } (\text{mg/dL}) / 405$$

2.5. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, dış yörüngelerinde bir veya birden fazla paylaşılmamış (eşleşmemiş) elektron taşıyan atom veya moleküllerdir. Paylaşılmamış elektrondan dolayı stabil olmayan, oldukça reaktif, çok kısa yarı ömürlü maddelerdir. Hücrenin tüm bileşenleri ile kolayca etkileşebilme özelliğine sahiptirler (68).

Serbest radikallerin biyolojik ortamlardaki türleri Reaktif Oksijen Türleri

(Reactive Oxygene species - ROS) ve Reaktif Nitrojen Türleri (Reactive Nitrogene Species - RNS)'dir. Bunlardan ROS; oksijen radikallerini ve radikal olmayan reaktif oksijen türevlerini kapsayan genel bir terimdir. Aynı şekilde RNS'ler de, fizyolojik önemi olan serbest radikal türleridir (69,70). Yüksek konsantrasyonlarda serbest radikaller ve radikal türevi, radikal olmayan reaktif türler; canlı organizmalar için tehlikelidir ve tüm hücre yapılarına hasar verir. Bununla birlikte, düşük konsantrasyonlarda nitrik oksit, süperoksit anyonu ve reaktif oksijen türleri sinyal iletiminde düzenleyici medyatör olarak önemli rol oynarlar. ROS'ların aracılık yaptığı bir çok cevap, aslında hücreleri oksidatif strese karşı korur, redoks homeostazını yeniden oluştururlar (71).

2.5.1. Serbest Oksijen Türleri

Oksijen, insan yaşamı için hem temel hem de toksik bir elementtir. Serbest radikallerin temel kaynağı moleküler oksijendir. Oksijen molekülü reaktif olmamasına rağmen diğer radikallerle reaksiyona girme özelliğine sahiptir. Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine giren bu moleküllere "**oksidan moleküller**" veya **reaktif oksijen türleri (ROS)** denir. Moleküler oksijenin indirgenmesi sonucunda süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijen türleri oluşur. Serbest oksijen radikalleri endojen olarak vücutta sentezlenen metabolik yan ürünlerdir. Vücutta normal veya patolojik olarak serbest radikaller üretilir. Bu ürünler hemen sentez edildikleri yerde detoksifiye edilmezler ise zararlı etkilerini oluştururlar (72).

Serbest oksijen radikalleri veya ROS birçok kompleks hastalığın (HT, DM, ateroskleroz, metabolik sendrom gibi) patogeneğinde yer almaktadır (72,73). Serbest radikaller membran enzimlerine ve reseptörlerine kovalent bağlanarak onların antijenik özelliğini ve taşıma fonksiyonunu bozar, poliansatüre yağ asidi/protein oranını değiştirirler. Serbest radikal oluşumu lipid peroksidasyonu ile başlar ve zar yapısında yer alan doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olur. Lipid peroksidasyonuna bağlı olarak organellerde fonksiyon bozukluğu oluşur, lizozomal fragilite artışı ile mikrozomal enzimlerde değişiklikler oluşur ve sonuçta hücre ölümü gerçekleşir. Serbest oksijen radikalleri özellikle hücre zarında hasara yol açarak lipid geçirgenliğini artırır ve lipoproteinlerin kana geçişine neden olur.

Bu durum monosit ve makrofajların damar duvarına geçişini arttırarak aterogenezi hızlandırır. Serbest oksijen radikalleri damar düz kas hücrelerinin büyüme ve çoğalmasını uyarır, kovalent bağları etkileyerek protein, nükleik asit ve lipidlerin yapı ve fonksiyonlarını bozar (73-75).

Organizmada pek çok türde ROS oluşabilir.

ROS'ların düzeyi, yaşlanma süreci ile paralel bir artış gösterir. Glukoz gibi maddeler ROS'ları oluşturacak şekilde proteinlerle reaksiyona girerler. Diabetik hastalarda uzun süre yüksek kan glukozuna maruziyet yan etkileri kolaylaştırıcı "oksidatif stress" oluşumuyla sonuçlanır (76).

2.5.1.1. Süperoksit Radikali (O_2^-): Oksijen molekülü, orbitalinde çiftlenmemiş elektron taşıyorsa süperoksit radikali olarak adlandırılır. Normal oksijenden çok daha hızlı bir biyolojik molekül olan singlet oksijen molekülü yapısında iki adet çiftlenmemiş elektron taşır. Singlet oksijen hücre membranındaki poliansatüre yağ asitleriyle doğrudan reaksiyona girerek lipid peroksitlerin oluşumuna yol açar. Serbest radikallerin yol açtığı hücre hasarının derecesi hücre içindeki koruyucu sistemlerin etkinlik derecelerine bağlıdır (76-78). İskemi, hemoraji, travma ve radyoaktivite gibi durumlarda mitokondrilerdeki aerobik oksidatif fosforilasyon dengesi etkilenir ve elektron taşıma sisteminden elektron kaçakları daha fazla olur ve ROS düzeyi artar. O_2^- , nötrofillerin bakterisidal aktivitesi, apoptozis, inflamasyon ve vasküler fonksiyonların regülasyonu gibi yararlı etkilere sahiptir (79,80).

2.5.1.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2): Hidrojen peroksit, membranlardan kolaylıkla geçip hücreler üzerinde bazı fizyolojik rollere sahip olabilir, fakat çiftlenmemiş elektrona sahip olmadığından radikal olarak adlandırılmaz.

2.5.1.3. Hidroksil Radikali (OH^-): Hidroksil iyonu, bilinen en reaktif radikaldir. Amino asitler, nükleik asitler, organik asitler ile reaksiyona girebilir. Tek atom halinde ve bir elektronu eksik olan oksijen ile H^+ 'in birleşmesinden oluşur (81).

2.5.1.4. Singlet Oksijen ($O_2^{\uparrow\downarrow}$): Oksijenin uyarılmış şekline 'singlet oksijen' denir. Reaktivitesi çok yüksek bir oksijen türüdür. Doymamış yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksil radikalini oluşturmakta ve hidroksil radikali kadar etkin bir şekilde lipid peroksidasyonunu başlatabilmektedir.

Bilirubin, karotenler, histidin, metionin ve bazı kimyasal bileşikler singlet oksijeni temizleyerek ona bağılı tepkimeleri inhibe edebilmektedir (82).

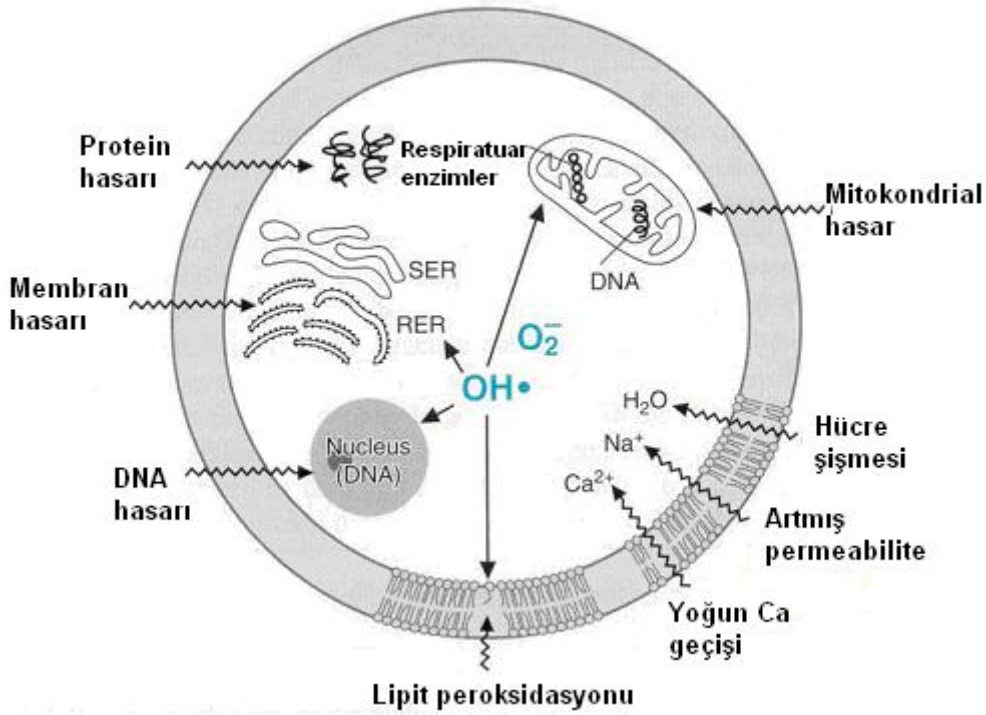
2.5.2. Serbest Nitrojen Türleri

Nitrik oksit (NO.) diğer önemli bir radikaldir. Paylaşılmamış elektronu, nitrojen ve oksijen atomu arasında delokalizedir. Nitrik oksit; nitrik oksit sentazlar tarafından arjininin sitruline dönüşümü sırasında açığa çıkarlar. Nitrik oksit, bir radikal olmakla birlikte reaktivitesi nispeten düşüktür, verdiği hasar da, girdiği reaksiyonlar sonucunda üretilen •NO₂, N₂O₃, NO₂ -, NO₃ -, HONO ve -OONO gibi maddeler etkisiyle oluşur. •NO'nun biyolojik ortamda; oksijen, oksihemoglobin, oksimiyoglobülin, süperoksit radikali, sitokrom c, guanilatsiklaz ile SH- ve NH- içeren bileşenlerle reaksiyona girer. •NO'nun kas gevşetici etkisi, soluble guanilatsiklazın aktive olarak c-GMP oluşturmasıyla meydana gelir (83). Peroksinitrit; süperoksit ve nitrik oksit radikallerinin birleşmesiyle meydana gelir. Peroksinitrit, nitrik oksit fizyolojik ve toksik rollerini düzenler ve protein fonksiyonlarını değiştirir (84).

2.5.3. Hücrelerde Serbest Oksijen Radikallerinin Etkileri

Serbest radikal reaksiyonları, normal koşullarda bağışıklık sistemi hücrelerinden nötrofil, makrofaj gibi hücrelerin savunma mekanizması için gerekli olsa da, serbest radikallerin fazla üretimi doku hasarı ve hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır.

Serbest radikaller hücre içinde antioksidan kapasiteyi aşan yüksek konsantrasyonlarda oluştuğu zaman; başta lipitler olmak üzere, protein, DNA, karbonhidratlar ve enzimler olmak üzere birçok molekülle reaksiyona girerler (85). Bu reaksiyonlar sonucunda enzimlerin normal fonksiyonlarını, aerobik solunumu, kapiller permeabiliteyi bozup hücrenin potasyum kaybını artırırılar. Hücre içindeki birçok litik enzimi aktif hale getirirler, bazı savunma sistemlerini inaktive ederler (Şekil 1). Trombosit agregasyonunu artırırılar, dokularda fagosit toplanmasını kolaylaştırırılar (86). Son yıllarda yapılan çalışmalar, serbest oksijen radikallerinin ve lipit peroksidasyonunun artmasının birçok hastalığın patogeneğinde rol oynadığını göstermektedir.



Şekil 1 : Serbest radikallerin Hücre içi Yapılara Etkileri

Serbest radikaller damar endotel hücrelerinde hasar yaparak vasküler hastalıklara neden olur (87). Esansiyel HT'nun patofizyolojisinde bazı oksidatif stres parametrelerinin yüksek olduğu ve kan basıncı yüksekliği ile kuvvetli bir ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (88,89). Miyokard enfarktüsü, bazı nörolojik hastalıklar, astım, DM, romatoid artrit, kanser ve obezite dahil birçok hastalığın oksidatif stres ile ilişkisi gösterilmiştir (71). Ayrıca, hiperglisemi nedeniyle meydana gelen oksidatif stres retinopatiye neden olabilir (90). Serbest radikallerin ayrıca yaşlanmada da rolü vardır (91)

Serbest oksijen radikallerinin sinyal transdüksiyonuna etkileri sonucunda; apoptosis, proliferasyon, transformasyon ve farklılaşma gibi çeşitli hücreyel olaylar etkilenmektedir (92) (Şekil 2).



Şekil 2 : Serbest Oksijen Radikallerinin Sinyal Transdüksiyonuna Etkileri

2.5.3.1. Serbest Radikallerin Lipit Yapılara Etkileri

Tüm biyomoleküller içinde serbest radikallerden en fazla etkilenen yapı, lipitlerdir. Membranlarda bulunan kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları serbest radikallerle çok çabuk reaksiyona girerler. Doymamış yağ asitlerinin oksidatif yıkımı lipit peroksidasyonu olarak bilinir. Lipit peroksidasyonu çok zararlı bir reaksiyondur; çünkü kendi kendini devam ettiren bir zincir reaksiyonu şeklinde devam eder. Lipit peroksidasyonu sırasında, karbon bağlarının kopması ile aldehid yapısında yıkım ürünleri ortaya çıkmaktadır.

2.5.3.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri

Proteinler; oksidan veya diğer serbest radikallerin özellikle daha hassas olan amino asitlerle etkileşime girmesi sonucunda doğrudan zarar görebilirler. Protein fonksiyonu için kritik olan yapısal bazı amino asitler, radikal hasarına karşı oldukça duyarlıdır. Peroksil radikalleri ve hidroksil radikalleri gibi serbest radikal türleri veya hipoklorit ve hidrojen peroksit gibi aktif oksijen türlerinin yol açtığı protein hasarı; amino asit oksidasyonu, deaminasyon ve dekarboksilasyon gibi mekanizmalarla meydana gelir. Bazı aminoasit rezidüleri oksidatif saldırıya karşı daha hassastır, proteinlerin serbest radikal üreten sistemlere maruz kaldığında, amino asit yan

zincirlerinin değişikliğe uğraması sonucunda tersiyer yapısal değişiklikler meydana gelir (93).

2.5.3.3. Serbest Radikallerin Nükleik Asitlere Etkileri

Hücre içinde hidroksil radikali deoksiriboz ve bazlarla reaksiyona girerek değisikliklere neden olur. Hidrojen peroksitte membranları kolayca geçerek hücre çekirdeğinde DNA hasarına, sonuçta hücre disfonksiyonu ve hücre ölümüne neden olur (94).

2.5.3.4. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksid, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelmektedir. Enflamatuar eklem hastalıklarında sinovial sıvıya geçen lökositlerden extrasellüler sıvıya salınan H₂O₂ ve O₂, buradaki mukopolisakkarit olan hyalüronik asidi parçalamaktadır. Gözün vitröz sıvısında bol miktarda hyalüronik asit bulunduğundan, bunun oksidatif hasarı katarakt oluşumuna katkıda bulunmaktadır (82).

2.6. Antioksidan Sistem

2.6.1. Antioksidan Enzimler

Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbonhidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidanlar ve bu olaya antioksidan savunma denir. Oksidanları tutarak daha zayıf bir moleküle dönüştürmektedirler. Antioksidan savunma elemanları hücre içi ve hücre dışı ortamda farklıdır. İnsanda belli başlı hücre içi antioksidanlar süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) enzimleridir. SOD'un yapısında bakır, çinko ve manganez; GPx'de ise selenyum iyonu bulunduğundan bu enzimler 'metalloenzim' olarak da adlandırılırlar. Hücre içi ortamın aksine hücre dışı ortamda antioksidan savunmadan E ve C vitamini, transferrin, haptoglobin, seruloplazmin, albumin, bilirubin, P karoten ve α-1 antitripsin sorumludur (95).

Antioksidanlar 4 farklı mekanizma ile oksidanları etkisizleştirirler:

1. Scavenging (Temizleme) Etkisi: Oksidanları zayıf bir moleküle çevirme şeklinde olan bu etki enzimler tarafından yapılır.

2. Quencher (Baskılama) Etkisi: Oksidanlara bir hidrojen aktararak etkisiz

hale getirme şeklinde olan bu etki vitaminler ve flavonoidler tarafından yapılır.

3. Onarma Etkisi (Repair Etki): Onarıcı etki üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Oksidatif hasar görmüş DNA molekülünü tamir eden enzimler bu guruba örnek olarak verilebilir (96).

4. Zincir Koparma Etkisi: Oksidanları bağlayarak fonksiyonlarını engelleyen ağır metaller şeklinde olan bu etki hemoglobin, seruloplazmin ve E vitamini tarafından yapılır (97).

2.6.1.1. Süperoksid Dismutaz (SOD): Süperoksidin hidrojen perokside dismutasyonunu katalize eden bir metalloenzimdir. Oksijeni metabolize eden tüm hücrelerde bulunan SOD ve GPx enzimleri serbest oksijen radikal toksisitesine karşı önemli defans mekanizmalarını oluştururlar. SOD, GPx ve CAT gibi enzimler serbest radikallerin oluşmasını ve lipid peroksidasyonunun başlamasını önleyen enzimlerdir. Vücutta üretilen bir serbest radikal olan O_2^- anyonu SOD tarafından H_2O_2 'e çevrilir. H_2O_2 'in kendisi serbest radikal olmadığı halde OH^- radikali üretimine yol açtığından toksik etki gösterir. H_2O_2 , CAT ve GPx tarafından temizlenir. Bu enzimler, enzimatik antioksidan savunma sistemini oluştururlar (95,97).

2.6.1.2. Katalaz (CAT): Peroksizomlarda lokalizedir. SOD'ın oluşturduğu H_2O_2 'i katalaz peroksidazlarla beraber oksijen ve suya parçalar. GPx'in H_2O_2 'e karşı K_m 'i katalaza göre daha düşüktür. Yani düşük konsantrasyonlarda H_2O_2 'i GPx parçalar, yüksek konsantrasyonlarda ise CAT aktivite kazanır.

2.6.1.3. Glutasyon Peroksidaz (GPx): Redükte glutasyonu (GSH) yükseltirken H_2O_2 'i de suya çevirir ve böylece membran lipidlerini ve hemoglobini oksidan strese karşı korur. GPx, E vitamini yetersiz olursa membranı peroksidasyona karşı korur. Eritrositlerde en kuvvetli antioksidandır. GPx, doğal bir antioksidandır. GPx organik peroksitleri GSH ile elimine eder.

2.6.1.4. Glutasyon Redüktaz: Yükseltgenmiş (okside) glutasyonu indirgenmiş hale çevirir. Glutasyonun indirgenme reaksiyonu sırasında sıklıkla elektronlar NADPH'dan FAD'ye transfer edilir. Daha sonra GSH'ın iki sisteini arasında bulunan disülfid köprüsüne transfer edilmek suretiyle okside glutatona

aktarılmış olur (72).

2.6.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

Enzimatik olmayan antioksidanlar; serbest radikalleri, radikal olmayan ve toksik olmayan moleküllere dönüştüren serbest radikal toplayıcılarıdır. Çoğu serbest radikal toplayıcısı, serbest radikalleri, bir hidrojen atomu vererek serbest radikali nötralize eden antioksidan bileşiklerdir. Dolayısıyla antioksidanlar, serbest radikalleri indirgerler ve kendileri de oksidize olurlar. Besinlerdeki serbest radikal toplayıcılarının (E vitamini, askorbik asit, karotenoidler ve flavonoidler) yanı sıra, endojen olarak üretilen serbest radikal toplayıcıları (ürük asit, melatonin, koenzim Q) da bulunmaktadır (98).

2.6.2.1. Askorbik Asit (Vitamin C)

Askorbik asit, suda çözünür ve plazma ve hücre membranlarında bulunabilen güçlü bir antioksidandır (99). Vitamin C'nin bilinen bütün fizyolojik ve biyokimyasal etkileri, elektron vericisi olmasından kaynaklanır. Elektronlarını vererek, diğer bileşiklerin oksidize olmasını engeller. Süperoksit radikali ve hidroksil radikali ile reaksiyona girerek onları ortamdaki temizler. Kollajen sentezinde lizin ve prolinin hidroksilasyonu için gereklidir (100). Lipit peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek, lipitleri oksidasyona karşı korur. C vitamini, antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller. E vitamini rejenerasyonunda görev alarak tokoferoksil radikalının α -tokoferole indirgenmesini sağlar. Böylece E vitamini ile birlikte LDL oksidasyonunu etkili bir şekilde engellemiş olur.

2.6.2.2. β -Karoten (Vitamin A Ön Maddesi)

β -karoten, vücutta A vitamini prekürsörü olması yanında hücre düzeyinde antioksidan etkinlik de gösterir; lipitlerin peroksidasyonunu engeller. Yağda çözünür olması nedeniyle bu etkisini sitoplazmadan daha çok lipit fazı antioksidanı olarak hücrenin ve subsellüler yapıların membranında gösterir. β -karoten, serbest radikaller biyolojik hedeflerle interaksiyonuna girmeden önce direkt olarak onları yakalayabilir ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak etki ederek de peroksit radikallerin oluşumunu önler (101).

2.6.2.3. Vitamin E (α -Tokoferol)

E Vitamini; çok güçlü bir antioksidandır. Hücre membran fosfolipitlerinde bulunan poliansature yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyan ilk savunma hattını oluşturur. Süperoksit ve hidroksit radikallerini, singlet oksijen, lipid peroksit radikallerini ve diğer radikalleri indirger. Zincir kırıcı antioksidandır. Vitamin E ile glutatyon peroksidaz, serbest radikallere karşı tamamlayıcı etki gösterirler. Glutatyon peroksidaz, oluşmuş peroksitleri ortadan kaldırır, vitamin E ise peroksitlerin sentezini engeller (98).

2.6.2.4. Glutatyon (GSH)

Antioksidan ve indirgeyici bir ajan olan glutatyon, organizmada peroksidaz aracılı peroksitlerin katabolize edilmesi, hücreyel tiyol ve redoks potansiyelinin düzenlenmesi, bir nörotransmitter veya immünofarmakolojik tiyol görevi üstlenerek endokrin ve immün sistem arasındaki etkileşimin sağlanması, transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu artırarak strese cevabın aktivasyonu gibi görevler üstlenir (102).

2.6.2.5. Transferin ve Laktoferrin

Demiri bağlayarak lipid peroksidasyonu ve demir katalizli Haber-Weiss reaksiyonlarına katılımını durdurur veya yavaşlatır.

2.6.2.6. Seruloplazmin

Plazma antioksidan aktivitesinin önemli bir kısmı akut faz proteini olan seruloplazminden kaynaklanır. Seruloplazmin oksijen radikal ara ürünleri salınmaksızın Fe(II)'yi Fe(III)'e oksitler. Demir ve bakır bağımlı lipid peroksidasyonunu inhibe eder.

2.6.2.7. Albümin

Albümin kuvvetli şekilde bakır ve zayıf olarak da demiri bağlar. Yüksek konsantrasyonlarda (40–60 mg/ml) bulunur.

Albumine bağlı bakır, Fenton reaksiyonuna katılabilir fakat albumin yüzeyinde oluşacak olan OH radikali albumin tarafından temizlenir ve radikalin serbest solüsyona kaçmasına izin vermez. Bu biyolojik olarak önemli olmayan, albumine ait bir reaksiyon örneğidir. Aynı zamanda myeloperoksidaz türevi bir oksidan olan HOCl'i hızlı bir şekilde temizler (103).

2.6.2.8. Ürik Asit

Kuvvetli olarak demir ve bakır bağlama yeteneği, antioksidatif rolünün önemli bir parçasıdır. Lipit peroksidasyonunu inhibe etme ve radikalleri temizleme görevine sahiptir.

2.6.2.9. Bilirubin

Hem katabolizması ile meydana gelen ve albumine bağlı olarak taşınan bir safra pigmentidir. Yağ asitlerini peroksidasyona karşı koruma görevine sahiptir.

2.7. Total Antioksidan Status (TAS) ve Total Oksidan Status (TOS)

Normal fizyolojik koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı oluşan oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan defans sistemine sahiptir. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını sürdürebilmesinde kan çok önemlidir. Çünkü kan antioksidanların vücudun tüm bölümlerine taşınmasını ve dağıtımını gerçekleştirmektedir. Total oksidan kapasiteye en büyük katkıyı endojen olarak vücutta sentezlenen serbest oksijen moleküllerinin yan ürünleri sağlamaktadır. Vücutta normal veya patolojik olarak serbest radikaller üretilir. Bu ürünler hemen sentez edildikleri yerde detoksifiye edilmezler ise zararlı etkilerini oluştururlar. Total antioksidan kapasiteye en büyük katkı plazmadaki antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada bilirubin, serbest demiri toplayan transferin ve seruloplazmin, ürik asit, E vitamini, C vitamini gibi proteinler yanında serbest radikalleri tutan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Plazmada antioksidanlar bir etkileşim içinde bulunurlar. Genel olarak bu maddeler sinerjistik olarak çalışmaktadırlar. Bu etkileşimden dolayı, bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Bu sinerjizm örnek glutatyonun askorbatı, askorbatında tokoferolün yeniden aktifleşmesini sağlaması gösterilebilir. Ayrıca bir antioksidandaki azalma diğerindeki artış ile kompanse edilebilmektedir.

Vücuttaki oksidatif stresi ve antioksidan kapasiteyi değerlendirmek için oksidan ve antioksidan moleküllerin bireysel ölçümü yerine total olarak ölçümünü sağlayan yöntemler yaygınlaşmaktadır (19,20). Total oksidan

status (TOS) düzeyinin, total antioksidan status (TAS) düzeyine oranlanmasıyla oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplanmaktadır. OSİ vücudun oksidan antioksidan dengesinin yönünü belirtir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Şekli ve Olgu Seçimi

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Kliniği'ne Nisan 2010 – Temmuz 2010 tarihleri arasında obezite nedeniyle başvurmuş olan, vücut kitle indeksi (VKİ) 30'un üstünde olan, bilinen diabetes mellitusu (DM) olan veya yapılmış olan tetkiklerle normal glukoz toleransı, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı, yeni DM saptanmış olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm bireylere ikinci Helsinki deklarasyonunda bildirilen insan üzerinde yapılan araştırmalardaki etik prensiplere uygun olarak çalışma hakkında bilgi verildi, yapılacak işlemin riskleri hakkında bilgilendirildi ve yazılı bilgilendirilmiş onayları alındı. Çalışma 4 aylık kesitsel klinik araştırma olarak planlandı. Çalışmamıza Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onay verildi (Etik onay no: 5/2010-12 Tarih:24.05.2010).

İşlem öncesi tüm hastalardan kapsamlı anamnez alındı ve fizik muayene yapıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, diyabet öyküsü, obezite için ilaç kullanım öyküsü sorgulandı. Obezite nedeniyle ilaç kullanan hastalar ve DM dışında bilinen kronik hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların boy ve kilo ölçümleri yapılarak vücut kitle indeksleri hesaplandı. Ayrıca bel çevresi ve kalça çevresi ölçümleri yapıldı. Bel çevresi olarak, arkus kostarum ile processus spina iliaca anterior süperior arasındaki en dar çap, kalça çevresi olarak da arkada gluteus maksimusların en çıkıntılı yerinden ve önde simfisis pubis üzerinden geçen en geniş çap kabul edildi. Hastaların kan basınçları, 30 dakika istirahat sonrası her iki koldan hekim tarafından oturur pozisyonda ölçüldü. Üç kez arteriyel tansiyon ölçümü yapılarak ortalaması alındı. Ayrıca tüm hastalardan düz biyokimya tüpüne 10 cc venöz kan örneği alındı. Tüm hastalarda yukarıda belirtilen ölçümler, oluşturulan poliklinik

formlarına kaydedildi. Serum örnekleri, tüm hastalardan steril koşullar altında alındı. Kan örnekleri alındıktan sonra 30-60 dakika süreyle oda ısısında bekletilip Hettich marka santrifüj cihazında 3000-5000 devirde 10-15 dakika santrifüj edildi, elde edilen serum ve asit sıvısı örnekleri daha sonra TAS (Total Antioksidatif Status) ve TOS (Total Oksidatif Status) ve çalışılmak üzere ependorflara konularak -80°C'de derin dondurucuda saklandı. Çalışmanın yapılacağı zaman tüm serum örnekleri oda ısısına getirildikten sonra çalışıldı.

3.2. Olguların Sınıflandırılması

Çalışmaya alınan bilinen DM olmayan olgularda; açlık plazma glukozu 100 ve 125 mg/dl arasında olan olgulara "bozulmuş açlık glukozu", açlık plazma glukozu 126 mg/dl'den düşük ve 2. saat OGTT plazma glukozu 140 ile 199 mg/dl arasında bulunan olgulara "bozulmuş glukoz toleransı", açlık plazma glukozunun iki kez 126 mg/dl veya üzerinde ölçülen veya 2. saat OGTT plazma glukozu 200 mg/dl ve üzerinde bulunan olgulara ise DM tanısı kondu.

Obezitenin tanımlanmasında kullanılan VKİ; kilonun, metrekare cinsinden boyun karesine bölünmesi ile hesaplandı. VKİ>30 kg/m² olanlar obez olarak kabul edildi.

Çalışmaya alınan hastalar metabolik sendromu olup olmasına göre de gruplandırıldı. Bilinen birçok metabolik sendrom sınıflamasında abdominal obezite sınırları Amerikan halkının verilerine göre düzenlenmiştir. Bu çalışma ülke ve bölge verilerini içerdiğinden dolayı vakaların metabolik sendrom yönünden değerlendirilmesi ve tanımlanması IDF 2005 kriterleri kullanılarak yapıldı. Bel çevresinin kalça çevresine oranı (BKO) hesaplanarak abdominal obezite varlığı belirlendi. BKO, erkeklerde 0.95, kadınlarda 0.80'nin üzerinde olan olgularda abdominal obezite varlığı kabul edildi.

İnsülin direnci değerlendirmesi için diyabetik olan ve olmayan olgularda, ölçülen açlık plazma glukoz ve insülin değerleri kullanılarak beta hücre fonksiyonunu ve insülin direncini pratik bir şekilde inceleme imkanı sağlayan bir model olan homeostaz modeli değerlendirilmesi (HOMA-IR=Homeostasis Model Assessment) kullanıldı. HOMA değeri 2.7'nin üzerinde olanlar, insülin direnci olan olgular olarak kabul edildi. Bu değerlendirmede aşağıdaki formül

kullanıldı.

HOMA = açlık insülin değeri ($\mu\text{IU/mL}$) x açlık glukoz değeri (mg/dL) / 405

3.3. Ölçümler ve Yöntem

3.3.1. Total Antioksidan Seviye (TAS)

Total antioksidan kapasite Erel yöntemi ile ölçüldü (103). Bu ölçüm yönteminde 2,2' - azinobis -(3-ethylbenzothiazoline -6- sulfonic acid) radikali (ABTS radikali) kullanılmaktadır. ABTS radikali, antioksidan konsantrasyonuna ve antioksidan kapasiteye göre mavi ve yeşil rengini kaybetmektedir.

Bu renk değişikliği, absorbans değeri 660 nm'de ölçülerek değerlendirme yapılmaktadır. Bu ölçüm metodunun prensibi hidrojen peroksit varlığında ABTS molekülünün ABTS+ molekülüne okside olmasına dayanmaktadır. 30 mmol/L asetat tamponu ve pH: 3.6'da koyu yeşil renkteolan radikalin, asetat tamponu 0.4 mol/L, pH: 5.8 olduğunda rengi açılmaktadır. Renk değişimi ile örnek içindeki antioksidan miktarı arasında ters ilişki bulunmaktadır. Reaksiyon hızı standart yöntem olan Trolox ile kalibre edilmektedir. Birimi Trolox equivalent/L (20).

Reaktiflerin hazırlanması:

Reaktif 1: 32.8 gr CH_3COONa 'nın 1000 ml distile su içinde eritilmesi ile 0.4 mol/L asetat tampon solüsyonu (pH: 5.8 olacak şekilde) oluşturuldu. 22.8 ml asetik asit, 1000 ml su ile seyreltilerek, 0.4 mol/L konsantrasyona getirildi. 940 ml sodyum asetat solüsyonu ile 60 ml asetik asit solüsyonu karıştırıldı.

Reaktif 2: 2.46 gr CH_3COONa , 1000 ml distile suda eritilerek 30 mmol/L asetat tampon solüsyonu (pH: 3.6) hazırlandı. 1.705 ml Asetik asit 1000 ml distile su ile seyreltilerek, 30 mmol/L konsantrasyonda karışım elde edildi. 75 ml sodyum asetat solüsyonu, 925 ml asetik asit solüsyonu ile karıştırıldı. PH: 3.6 olacak şekilde ayarlandı. Sonra 278 μl H_2O_2 solüsyonu, 1000 ml tampon solüsyonu ile seyreltilerek 2 mmol/L konsantrasyona getirildi. Daha sonra 0.549 gr ABTS radikali, 100 ml hazırlanan solüsyonda eritilerek 10 mmol/L konsantrasyona getirildi. Bir saat oda ısısında bekletildi ve karakteristik ABTS renginin oluşması sağlandı.

Spektrofotometrik ayarlardan sonra Aeroset otomatik analizatöre (Abott

Aerosep® C8000™ cihazına) uygulandı. Ölçüm formatı aşağıda verilmiştir.

- reaktif volümü 200 µl (asetat tamponu 0.4 mmol/L, pH 5.8)

Örnek volümü 5 µl (serum ya da diğer sıvılar, saf antioksidan solüsyonu)

1. reaktif volümü 20 µl (2. radikal: 30 mmol/L, pH 3.6 içinde ABTS)
Dalga boyu 660 nm (ya da 420 ve 740 nm aralığı)

Değerlendirme: İlk ölçüm R1 ile R2 karışımı anında ve son ölçüm karıştırılmadan 5 dakika sonra

Kalibrasyon şekli: Doğrusal

3.3.2. Total Oksidant Seviye (TOS)

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir (88).

Reaktif 1: 140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisine 25 mM H₂SO₄ çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce %10 oranında gliserol çözülüp daha sonra total volümde 250 µM Xlenol orange çözülerek hazırlanır.

Reaktif 2: Ana solüsyon içerisinde önce 10 mM o-Dianisidine dihydrochloride çözülüp sonra 5 mM amonyom ferröz sülfat çözülerek reaktif hazırlanır.

Prensip: Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyonla oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xlenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir.

Birim: µmol H₂O₂ Eqv. / L.

3.3.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Total Oksidan Seviye (TOS) / Total Antioksidan Seviye (TAS)x10 şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı (19).

Birim: AU.

Oksidatif stres indeksini (OSİ) hesaplamak için: $OSI = TOS / (TAS \times 10)$ formülü kullanıldı.

Hastaların serum örnekleri Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarlarında çalışılmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

TAS (Total Antioksidatif Seviye) ve TOS (Total Oksidatif Seviye), Erel tarafından geliştirilen tam otomatik yöntemlerle ölçüldü (19,20). SPSS-13 programı kullanılarak TAS-TOS düzeylerinin iki farklı grup açısından karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (student t testi) kullanıldı. TAS-TOS ile diğer parametreler arasındaki ilişkiyi belirlemek için Pearson korelasyon analizinden yararlanıldı. P değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS 13.0 Windows programı kullanıldı. Olgu ve kontrol gruplarına ait tanımlayıcı bulgular ve rutin biyokimyasal parametrelere ait değerlerin aritmetik ortalamaları, bu değerlerin grup içi dağılımını yansıtmak için standart sapma ile birlikte verilmiştir (Ortalama değer \pm standart sapma, $ort \pm SD$). Olgu ve kontrol gruplarına ait çalışılan diğer tüm parametrelerin aritmetik ortalamasının gruplar arasında karşılaştırılmasında, ortalama değerler standart hata ile birlikte verilmiştir (ortalama değer \pm standart hata, $ort \pm SEM$).

Grup ortalamalarının birbirlerine göre anlamlı derecede farklılığının araştırılmasında hasta sayıları dikkate alınarak student t testi ve nonparametrik testlerden Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Olgu ve kontrol gruplarının tümünde korelasyon analizi için "Pearson korelasyon testi" kullanılmıştır. Diğer analizler için Ki kare ve Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1.Hastalar ve Demografik Özellikleri

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Polikliniği'ne Nisan 2010–Temmuz 2010 tarihleri arasında obezite nedeniyle başvurmuş olan, vücut kitle indeksi (VKİ) 30'un üstünde olan, bilinen Diyabetes Mellitusu (DM) olan, yapılmış olan tetkiklerle normal glukoz toleransı, bozulmuş açlık glukozu (BAG), bozulmuş glukoz toleransı (GTB) veya yeni DM saptanmış olan, bilinen başka bir kronik hastalığı olmayan, obezite için tedavi almayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar çalışmaya dahil edildi.

4.2.Glukoz Toleransına Göre Gruplar Arasında Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması

Hastalar 4 grupta incelendi:

- **Bilinen diyabeti olan obez grup (Grup1)** : Polikliniğimize başvurduğu sırada bilinen DM olan obez hastalar.
- **Normal glukoz toleransı olan obez grup (Grup 2):** Daha önce bilinen diyabet veya prediyabeti olmayan ve 2 kez bakılan açlık kan şekeri (AKŞ) 100 mg/dl'nin altında bulunan obez hastalar.
- **Yeni diyabet saptanan obez grup (Grup 3):** Bilinen DM olmayan, bakılan AKŞ, 2 kez 126 mg/dl'nin üzerinde saptanan veya 100-126 mg/dl arasında çıkıp, 75 gr glukoz ile yapılan OGTT'de 2. saat kan şekeri 200 mg/dl ve üzerinde saptanan obez hastalar.
- **Glukoz tolerans bozukluğu veya bozulmuş açlık glukozu olan prediyabetik obez grup (Grup 4):** Daha önce bilinen DM olmayan, tetkikler sırasında bakılan AKŞ, 100-126 mg/dl arasında saptanan hastalar bozulmuş açlık glukozu olan ve

açlık plazma glukozu 126 mg/dl'den düşük olup 75 gr glukoz ile yapılan OGTT'de 2. saat kan şekeri 140-199 mg/dl arasında olanlar, glukoz tolerans bozukluğu olan bireyler olarak değerlendirildi. Bu iki grup prediyabetik obez hastalar olarak gruplandırıldı.

Toplam 94 olgunun 12'si diyabetik grupta (Grup 1), 50'si normal glukoz toleransı olan grupta (Grup 2), 15'i yeni tanı diyabetik grupta (Grup 3) ve 17 tanesi de prediyabetik grupta (Grup 4) değerlendirildi.

Hastaların yaş ortalaması normal glukoz toleransı olan obez grupta (Grup 2), grup 1 ve 3'e göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$).

Grup 1'in bel çevresi, Grup 2'ye göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$).

Kadınlarda kalça çevresi, erkeklerde ise bel çevresi anlamlı olarak diğer cinsiyetten daha yüksek bulundu ($p<0.05$).

Glukoz toleransına göre grupların demografik özellikleri Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. Grupların Demografik Özellikleri

	Grup 1 (Obez+DM) n=12 (mean \pmSD)	Grup 2 (Obez+bilinen DM yok) n=50 (mean \pmSD)	Grup 3 (Obez+yeni tanı DM) n=15 (mean \pmSD)	Grup 4 (Obez+ Prediyabetik) n=17 (mean \pmSD)
Yaş	51,2 \pm 12,9	39,8 \pm 11,9	51,4 \pm 9,2	42,4 \pm 10,1
Cinsiyet (E-K)	0-12	11-39	3-12	1-16
Ağırlık	109,7 \pm 28,3	101,6 \pm 21,1	102,3 \pm 17,8	106,2 \pm 24,6
Boy	1,52 \pm 0,06	1,61 \pm ,08	1,61 \pm 0,08	1,60 \pm 0,05
VKİ	39,6 \pm 7,0	39,1 \pm 8,2	39,6 \pm 7,1	41,2 \pm 8,8
Kalça çevresi	144,3 \pm 22,4	129,4 \pm 18,1	131,2 \pm 14,4	133,7 \pm 17,8
Bel çevresi	125,6 \pm 15,5	114,6 \pm 15,7	122,1 \pm 14,0	117,1 \pm 16,8
BKO	0,93 \pm 0,09	0,89 \pm 0,10	0,93 \pm 0,09	0,87 \pm 0,07
Sistolik KB	140 \pm 20	125 \pm 14	127 \pm 14	128 \pm 20
Diastolik KB	82 \pm 7	79 \pm 10	76 \pm 8	82 \pm 12

4.3. Glukoz Toleransına Göre Gruplar Arasında Biyokimyasal Değerlerin Karşılaştırılması

Grup 3'ün ALT düzeyi Grup 2'ye göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$)

Grup 3'de insülin düzeyi, Grup 2 ve Grup 4'e göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). HOMA değeri, Grup 1'de, Grup 2'ye göre, Grup 3'de ise Grup 4'e göre anlamlı olarak yüksekken ($p<0.05$), Grup 2'de Grup 3 ve Grup 4'e göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). Grup 1'in Grup 3'den daha yüksek HOMA değerine sahip olması, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Glukoz toleransına göre grupların biyokimyasal değerleri Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo-6: Grupların Biyokimyasal Değerleri ve Karşılaştırılması

	Grup 1 (DM var) (mean \pmSD)	Grup 2 (Bilinen DM yok) (mean \pmSD)	Grup 3 (yeni tanı DM) (mean \pmSD)	Grup 4 (Prediyabetik) (mean \pmSD)
AKŞ	158,92 \pm 54,26	88,58 \pm 6,13	120,33 \pm 36,90	106,94 \pm 8,60
AST	21,75 \pm 11,11	22,64 \pm 12,34	28,13 \pm 13,09	22,59 \pm 8,83
ALT	22,5 \pm 11,28	24,52 \pm 18,34	31,87 \pm 13,45	25,65 \pm 11,24
Kreatinin	0,79 \pm 0,35	0,74 \pm 0,16	0,74 \pm 0,17	0,70 \pm 0,09
Tot.Kol	194,92 \pm 31,42	192,90 \pm 36,95	202,80 \pm 26,97	182,29 \pm 33,51
TG	144,92 \pm 36,48	144,94 \pm 66,71	154,20 \pm 51,55	133,76 \pm 62,91
LDL-K	124,50 \pm 28,80	119,90 \pm 31,62	129,80 \pm 24,95	114,12 \pm 29,44
HDL-K	44,92 \pm 10,44	47,96 \pm 11,87	46,60 \pm 10,12	46,18 \pm 8,84
İnsülin	26,34 \pm 24,84	15,72 \pm 11,33	31,96 \pm 26,85	15,57 \pm 3,87
Kortizol	12,83 \pm 4,24	16,70 \pm 37,16	12,52 \pm 4,76	13,33 \pm 4,87
HOMA-R	10,46 \pm 10,40	3,47 \pm 2,63	9,31 \pm 8,04	4,11 \pm 1,07

4.4. Metabolik Sendrom Varlığına Göre Olguların Özellikleri

IDF 2005 kriterleri kullanılarak metabolik sendrom oranları incelendi.

Bu kriterlere göre çalışmaya alınan toplam 94 obez olgunun 66'sına metabolik sendrom tanısı kondu, 28'inde ise metabolik sendrom yoktu. Obez ve bilinen DM olan Grup 1 hastalarının tamamında (12 hasta), normal glukoz toleransı olan Grup 2'nin %52'sinde (26 hasta), yeni tanı DM olan Grup 3'ün %86,7'sinde (13 hasta) ve prediyabetik Grup 4'ün %88,2'sinde (15 hasta) metabolik sendrom saptandı.

Metabolik sendromu olan obez hastalarda; bel çevresi, sistolik KB, AKŞ, TG, ALT, insülin ve HOMA-IR değerleri metabolik sendromu olmayan obez hastalara göre anlamlı olarak yüksek, HDL düzeyi ise anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$).

Metabolik Sendromu olan ve olmayan obez olguların antropometrik ölçümlerinin ve biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo.7. Metabolik Sendromu olan ve olmayan obez olguların antropometrik ölçümlerinin ve biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması

	Metabolik Sendrom (+) n=66	Metabolik Sendrom (-) n=28
Yaş	44,8 ± 12,8	40,7 ± 10,5
Cinsiyet (E-K)	10-56	5-23
Ağırlık	104,7 ± 21,2	100,9 ± 24,3
VKİ	41,4 ± 9,3	38,5 ± 8,3
BKO	0,89 ± 0,08	0,88 ± 0,11
Bel çevresi	118,9 ± 14,1	114,5 ± 19,5
Sistolik KB	131 ± 17	122 ± 11
AKŞ	112,36 ± 38,42	90,82 ± 6,82
ALT	27,47 ± 16,57	21,32 ± 13,08
İnsülin	21,52 ± 18,31	15,21 ± 13,16
HOMA-IR	6,24 ± 6,56	3,45 ± 3,08
HDL	44,89 ± 10,50	52,07 ± 10,05
TG	160,52 ± 62,96	106,39 ± 28,15

4.5. İnsülin Direnci Varlığına Göre Olguların Özellikleri

Hastalar, HOMA-IR indeksi kullanılarak insülin direnci (IR) açısından değerlendirildi. HOMA-IR $\geq 2,7$ olan hastalar insülin direnci olan olgular (IR+)

olarak kabul edildi. Buna göre 94 obez hastanın 65'inde IR saptanırken 29 hastada IR saptanmadı. Bilinen DM olan obez grubun (Grup 1) tamamında IR varken, Grup 2'nin %46'sında (23 hasta), Grup 3'ün %93,3'ünde (14 hasta), Grup 4'ün ise %94,1'inde (16 hasta) IR vardı.

IR+ olgularda yaş, bel çevresi, AKŞ, TG, AST, ALT, TSH, İnsülin, VKİ ve HOMA değeri, insülin direnci olmayan (IR-) obez olgulara göre anlamlı olarak yüksek, HDL değerleri ise anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.05$). Fakat serum Tkol ve LDL düzeyleri yönünden anlamlı farklılık izlenmedi.

IR+ ve IR- olguların antropometrik ölçümlerinin ve biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo.8. IR+ ve IR- olguların antropometrik ölçümlerinin ve biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması

	IR+ (n= 65)	IR- (n= 29)
Yaş	45,3 ± 106,2	39,8 ± 10,2
Ağırlık	106,2 ± 23,7	97,6 ± 16,9
VKİ	41,7 ± 9,3	37,9 ± 8,0
Bel çevresi	120,5 ± 17,1	111,3 ± 10,6
BKO	0,90 ± 0,08	0,87 ± 0,11
Sistolik KB	130 ± 17	124 ± 13
Diastolik KB	80 ± 10	79 ± 11
AKŞ	114,34 ± 37,56	87,14 ± 6,57
AST	25,68 ± 13,17	18,28 ± 4,927
ALT	28,88 ± 17,51	18,38 ± 6,98
TG	153,08 ± 64,32	124,93 ± 44,71
HDL	45,78 ± 11,10	49,83 ± 9,80
LDL	120,51 ± 30,67	122,17 ± 28,41
İnsülin	24,08 ± 18,92	9,69 ± 2,64
HOMA	6,91 ± 6,53	2,06 ± 0,48

4.6. VKİ'ne Göre Olguların Özellikleri

DSÖ'nün VKİ'ne göre obezite sınıflandırması doğrultusunda, VKİ; 30.0–34.99 olan olgular 'sınıf 1 obez', VKİ; 35.0-39.99 olan olgular 'sınıf 2 obez' ve VKİ ≥ 40 olan olgular ise 'sınıf 3 (morbid) obez' olarak değerlendirildi.

Sınıf 1 olguların %6.9'unda DM varken, sınıf 2 olguların %10,7'sinde ve

sınıf 3 olguların %18.9'unda DM vardı. Buna karşılık sınıf 1 olguların %58.6'sında normal glukoz toleransı varken, sınıf 2 olguların %57.1'inde ve sınıf 3 olguların %45.9'unda normal glukoz toleransı vardı.

İnsülin direnç oranlarına bakıldığında ise sınıf 1 olguların %58.6'unda IR+ iken, sınıf 2 olguların %71.4'ünde ve sınıf 3 olguların %75.7'sinde IR+ idi.

Bel ve kalça çevresi, sırasıyla sınıf 1, 2 ve 3'de anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$).

HDL değeri sınıf 2'de sınıf 1'e göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$).

Sınıf 1'de 6, sınıf 3'de 5 olguda olmak üzere toplam 19 olguda ölçülen yağ oranı, sınıf 3'de sınıf 1'e göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$).

VKİ'ne göre sınıflanan obez olguların antropometrik ölçümlerinin ve biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo.9. VKİ'ne göre sınıflanan olguların antropometrik ölçümlerinin ve biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması

	Sınıf 1 Obez (VKİ:30-34.99)	Sınıf 2 Obez (VKİ:35-39.99)	Sınıf 3 (morbid) obez (VKİ>40)
Sayı (n)	29	28	37
Yaş	44,9 ± 15,2	44,2 ± 11,2	42,0 ± 10,5
Cinsiyet (E/K)	6/23	7/21	2/35
Ağırlık	84,6 ± 8,1	99,5 ± 12,5	121,5 ± 21,6
Boy	1,61 ± 0,08	1,63 ± 0,09	1,56 ± 0,05
Bel çevresi	106,8 ± 8,5	115,4 ± 11,6	127,8 ± 17,1
Kalça çevresi	117,1 ± 8,1	126,8 ± 7,6	148,5 ± 17,5
BKO	0,91 ± 0,10	0,91 ± 0,09	0,86 ± 0,07
Sistolik KB	123 ± 16	129 ± 16	131 ± 16
Diastolik KB	78 ± 10	80 ± 11	81 ± 9
AKŞ	104,97 ± 30,48	99,07 ± 14,14	111,92 ± 44,80
Kreatinin	0,80 ± 0,25	0,77 ± 0,15	0,67 ± 0,12
ALT	26,55 ± 15,69	29,46 ± 20,51	22,03 ± 10,59
HDL	44,45 ± 12,16	50,89 ± 10,05	46,14 ± 9,72
TG	153,10 ± 56,07	133,36 ± 67,03	145,92 ± 58,10
İnsülin	19,57 ± 20,39	19,90 ± 15,07	19,50 ± 16,24
HOMA	5,87 ± 7,76	4,99 ± 4,32	5,37 ± 5,27

4.7. Abdominal Obezite Varlığına Göre Olguların Özellikleri

Bel/kalça oranının (BKO) erkeklerde 0.95, kadınlarda 0.80'in üzerinde olması abdominal obezite olarak kabul edilmektedir (32). IR+ hastaların %93.8'inde (61 hasta) abdominal obezite mevcuttu ve IR ile abdominal obezite arasında anlamlı bir ilişki vardı ($p<0.05$).

Çalışmaya alınan 94 obez olgunun 83'ünde abdominal obezite vardı, kalan 11'inde abdominal obezite yoktu. Abdominal obezitesi olan hastalarda yaş, bel çevresi, AKŞ, TSH, insülin, HOMA-IR değeri abdominal obezitesi olmayan obez olgulara göre anlamlı olarak yüksekken, HDL, TG, AST, ALT ve VKİ daha düşüktü ($p<0.05$).

Olgular, glukoz toleransı normal olanlar (Grup 2) ve olmayanlar (Grup 1+3+4) olarak incelendiğinde glukoz toleransı normal olan olgularda abdominal obezite anlamlı olarak daha az bulundu ($p<0.05$). Abdominal obezite; eski ve yeni diyabetik olanlarda (Grup 1+3) birlikte, normal glukoz toleransı olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$).

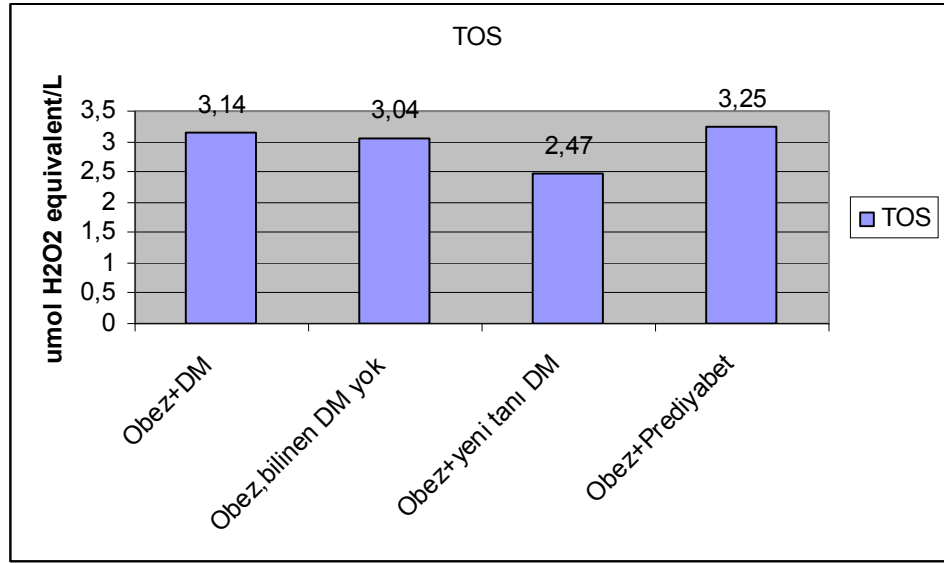
4.8. Olguların Serum TOS, TAS ve OSİ Değerleri Açısından Değerlendirilmesi

Obez 94 hastanın 12'ü diyabetik grupta, 15'ü yeni tanı diyabetik grupta, 17 tanesi prediyabetik grupta ve 50 tanesi de normal glukoz toleransı olan grupta değerlendirildi. Gruplar, serum TAS ve TOS değerleri açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

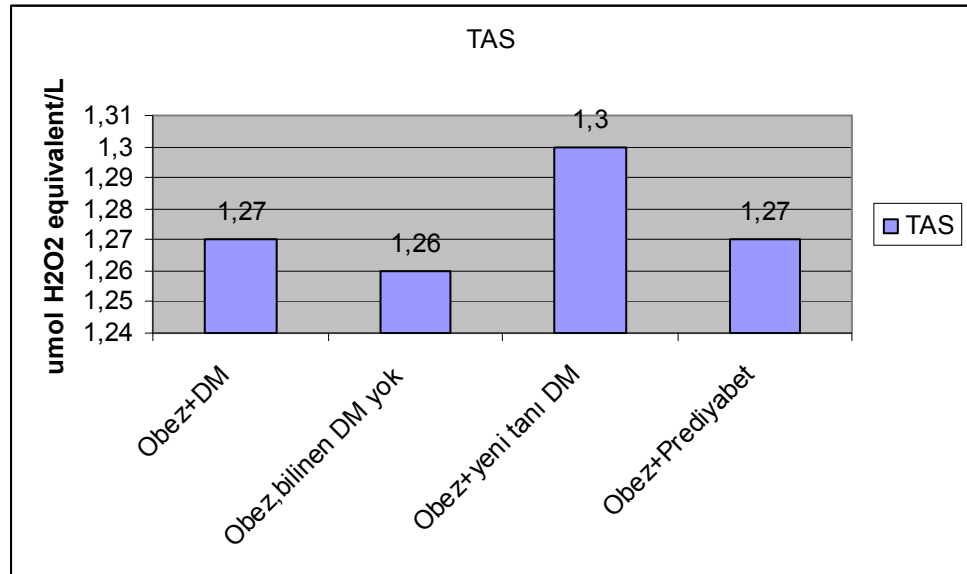
Grup 3'deki obez ve yeni tanı DM olan olguların serum TAS değerleri diğer gruplara göre daha yüksek, TOS ve OSİ değerleri ise diğer gruplara göre daha düşük bulundu. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 10) (Şekil 3 ve 4).

Tablo.10. Glukoz tolerans durumuna göre TAS, TOS ve OSİ değerleri

	TAS	TOS	OSİ
Grup 1 (Obez+DM)	1,27 ± 0,18	3,14 ± 1,43	0,25 ± 0,12
Grup 2 (Obez,bilinen DM yok)	1,26 ± 0,17	3,04 ± 2,07	0,24 ± 0,15
Grup 3 (Obez+yeni tanı DM)	1,30 ± 0,19	2,47 ± 0,94	0,19 ± 0,07
Grup 4 (Obez+Prediyabet)	1,27 ± 0,15	3,25 ± 2,05	0,26 ± 0,17



Şekil 3: Glukoz Tolerans Durumuna Göre TOS değerleri



Şekil 4: Glukoz Tolerans Durumuna Göre TAS değerleri

Olgular, metabolik sendroma göre gruplandırıldığında, metabolik sendromu olan ve olmayan olgular arasında serum TOS ve TAS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

OSİ oranları açısından kıyaslandığında da metabolik sendromu olan ve

olmayan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Bilinen diyabeti olmayan 82 olguda metabolik sendromu olan ve olmayanlar arasında da TOS, TAS değerleri ve OSİ oranları arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$)(Tablo 11).

Tablo.11. Metabolik sendrom olan ve olmayan obez olgularda serum TOS, TAS ve OSİ değerleri

	TAS	TOS	OSİ
Metabolik Sendrom (+)	1,28 ± 0,18	3,03 ± 1,63	0,23 ± 0,12
Metabolik Sendrom (-)	1,24 ± 0,15	2,92 ± 2,30	0,23 ± 0,19

IR+ ve IR- obez olgular arasında TOS, TAS değerleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

IR+ ve IR- olgular, OSİ oranları açısından kıyaslandığında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Bilinen diyabeti olmayan 82 olguda IR olan ve olmayanlar arasında da TOS, TAS değerleri ve OSİ oranları arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 12).

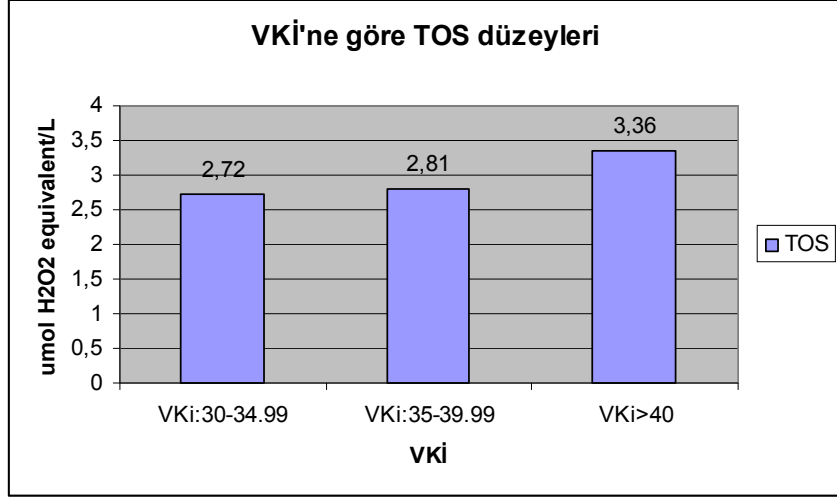
Tablo.12. İnsülin direnci olan ve olmayan obez olgularda TOS, TAS ve OSİ değerleri

	TAS	TOS	OSİ
IR (+)	1,29 ± 0,18	2,93 ± 1,75	0,22 ± 0,13
IR (-)	1,23 ± 0,15	3,17 ± 2,06	0,25 ± 0,17

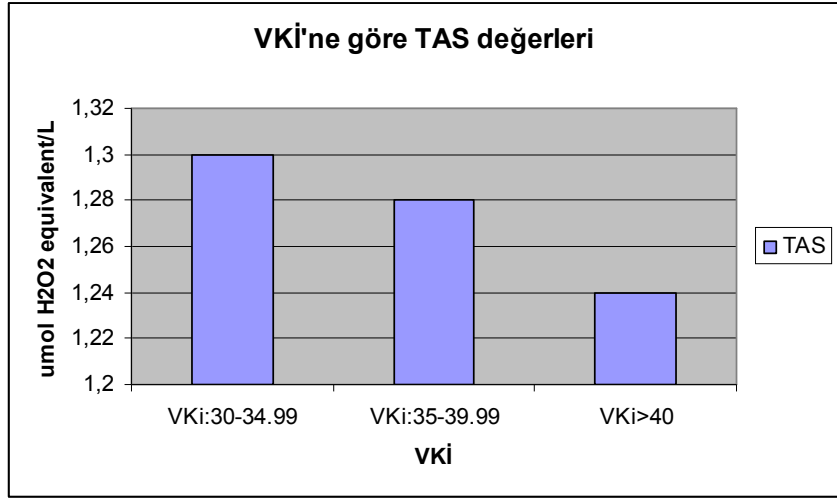
Obez olgular, VKİ'ne göre 3 sınıfta değerlendirildiğinde serum TOS, TAS değerleri açısından sınıflar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Diğer obezlere göre Sınıf 3'ün TOS değerleri yüksek, TAS değerleri ise düşük bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 5 ve 6).

Sınıf 1, 2 ve 3 obez olgular, OSİ oranları açısından kıyaslandığında sınıflar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 13).

Bilinen diyabeti olmayan 82 olgu VKİ 'ne göre sınıflandırıldığında, sınıflar arasında TOS, TAS değerleri ve OSİ oranları açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).



Şekil 5: VKİ'ne Göre TOS Düzeyleri



Şekil 6: VKİ'ne Göre TAS Düzeyleri

Tablo.13. Obezite derecesine göre TOS, TAS ve OSİ değerleri

	TAS	TOS	OSİ
Sınıf 1 Obez (VKİ:30-34.99) (n=29)	1,30 ± 0,15	2,72 ± 1,70	0,21± 0,14
Sınıf 2 Obez (VKİ:35-39.99) (n=28)	1,28 ± 0,23	2,81 ± 1,53	0,21 ± 0,10
Sınıf 3 (morbid) Obez (VKİ>40) (n=37)	1,24 ± 0,13	3,36 ± 2,14	0,27 ± 0,17

Abdominal obezitesi olan ve olmayan obez olgular serum TOS ve TAS değerleri açısından kıyaslandığında aralarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Bu iki grup arasında serum OSİ oranları açısından da anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 14).

Bilinen diyabeti olmayan 82 olguda abdominal obezitesi olan ve olmayanlar arasında TOS, TAS değerleri ve OSİ oranları arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo.14. Abdominal obezitesi olan ve olmayan obezlerde TOS, TAS ve OSİ değerleri

	TAS	TOS	OSİ
Abdominal obezite (+)	1,28 ± 0,17	2,95 ± 1,81	0,23 ± 0,14
Abdominal obezite (-)	1,19 ± 0,14	3,37 ± 2,18	0,28 ± 0,17

4.9. Obez Olgularda Parametreler Arasındaki Uyum

VKİ ile bel çevresi, kalça çevresi, sistolik KB, diastolik KB ve yağ oranı arasında pozitif yönde, BKO ile ise arasında negatif yönde korelasyon vardı ($p<0.05$).

Normal glukoz toleransı olan olgularda VKİ ile HOMA indeksi arasında pozitif yönde doğrusal bir ilişki mevcuttu ($p<0.05$).

BKO ile yaş, LDL, AST, ALT, kreatinin, Hb ve TAS arasında pozitif yönde, VKİ ile ise arasında negatif yönde korelasyon mevcuttu ($p<0.05$).

Sistolik KB ile yaş, kalça çevresi, diastolik KB, AKŞ, yağ oranı, Tkol, LDL, HOMA ve VKİ arasında pozitif yönde doğrusal bir ilişki mevcuttu ($p<0.05$).

Diastolik KB ile sistolik KB, yağ oranı ve vki arasında pozitif yönde

doğrusal bir ilişki mevcuttu ($p<0.05$).

TOS ile kalça çevresi arasında pozitif yönde korelasyon vardı ($p<0.05$). Normal glukoz toleransı olan olgularda ise TOS ile kilo, bel çevresi ve HOMA arasında da pozitif yönde bir korelasyon mevcuttu ($p<0.05$).

TAS ile yağ oranı ve BKO arasında pozitif yönde doğrusal bir ilişki mevcuttu ($p<0.05$).

Normal glukoz toleransı olan olgularda HOMA ile kilo, bel çevresi, kalça evresi, AKŞ, TOS, OSİ ve VKİ arasında pozitif yönde doğrusal bir ilişki mevcuttu ($p<0.05$).

5. TARTIŞMA

Obezite; sosyal, kültürel, genetik, fizyolojik, metabolik, davranışsal ve psikolojik bileşenleri olan karmaşık, çok faktörlü, kronik bir hastalıktır. Son yirmi yıldan bu yana büyük bir artış hızı göstererek küresel ölçekte milyonlarca insanı etkileyen pandemik bir hastalık olarak önlenebilir ölüm nedenlerinden birini oluşturmaktadır. Obezite, vücutta fazla yağ bulunması durumu olarak tanımlanmaktadır ve pek çok hastalıkla ilişkilendirilmektedir (104).

Obezite varlığında, ileri dönemlerde ortaya çıkan komplikasyonların en önemli nedenlerinden biri olarak artmış oksidan stres öne sürülmektedir. Obezlerde endojen antioksidan savunma mekanizmalarındaki yetersizliğin, obeziteye bağlı çeşitli komplikasyonlara katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (105).

Glukoz ve serbest yağ asitlerince indüklenen oksidatif stresin, insülin rezistans ve β hücre disfonksiyonuna yol açan önemli bir faktör olduğu ve pankreas β hücre disfonksiyonunun uzun süreli serbest yağ asidi ve glukoz ile teması sonrasında progresyon gösterdiği bildirilmiştir (106). Pankreas β hücreleri oksidatif strese oldukça hassastır. Antioksidan enzimler örneğin katalaz, glutatyon, peroksidaz ve süperoksit dismutaz pankreasta oldukça az bulunur. Artan serbest yağ asidi ve/veya glukoz yükü, artan serbest oksijen radikallerinin üretimine neden olmakta, artan oksidatif stres insülinin reseptöre bağlanmasında ve postreseptör aktivitesinde azalmaya neden olmaktadır. İnsulin direncinin artması ve hiperglisemi pankreas β hücrelerinin özellikle mitokondrilerinde oksidatif stres tablosunun gelişimine neden olmaktadır. Hiperglisemi, protein glikasyonu ve glukoz oksidasyonuna yol açarak serbest oksijen radikallerinin artışına neden olmaktadır. Serbest radikaller pankreatik β hücre fonksiyon bozukluğuna ve GLUT4 reseptörleri etkileyerek insülin duyarlılığında azalmaya neden olarak diabet patogenezine

katkıda bulunurlar (107).

Bizim çalışmamızda TOS'un bilinen DM'li obez olgularda yeni DM ve prediabetik olgulardan yüksekliği anlamlı değildi. Bu, bilinen DM olan hastaların aldıkları tedaviye bağlı olarak oksidatif stresin azaldığından veya tedavi almayan yeni DM saptanan ve glukoz toleransı bozulmuş hastalarda oksidatif stresin diyabetli hastalara yakın derecede fazla olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Oksidatif stres, diyabet ve insülin direncinin eşlik ettiği pek çok hastalığın patogeneğinde merkezi bir rol alır, ayrıca obezitenin kendisi de oksidatif stresi indükleyebilir. Bu durum yağ dokudan salınan adipositokinlerin disregülasyonuna ve metabolik sendrom gelişmesine kadar uzanır (108-110).

Metabolik sendrom, Tip 2 diyabet, hipertansiyon ve dislipidemiye neden olduğu bilinen obezitede oksidatif stres parametrelerinden olarak bilinen ve obezitede detaylı olarak araştırılmamış olan "nitrotirozin" düzeylerinin obez hastalarda arttığı gösterilmiştir (40). Oksidatif stresin diğer göstergeleri arasında yer alan MDA, NO, antioksidan enzimler, antioksidan vitamin (C, E gibi) düzeylerinin gerek obez deney hayvanlarında gerekse obez hastalarda değiştiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (41,111).

Birçok çalışmada çeşitli oksidan stres parametrelerinin obezitede arttığı gösterilmiştir (112-117). Keaney ve arkadaşları (113), oksidan stres ile vücut kitle indeksi (VKİ) ve oksidan stres artışında ana faktör sayılan yağ dokusu göstergesi olan bel / kalça oranı (BKO) arasında güçlü ilişki olduğunu göstermişlerdir. Genel görüş obezite ve bel çevresi artışının oksidan stresi artırdığı yönünde olmasına rağmen, tipik bir oksidan stres cevaplı obezite tanımlamak çok güçtür. Çünkü çalışmaların çoğunluğu, farklı oksidan stres markerları içeren farklı yöntemleri kapsamaktadır.

Obezlerde oksidan stresin arttığını gösteren birçok çalışma bulunmakla birlikte obezleri kendi arasında obezite derecelerine göre kıyaslayan yeterli çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, obez olgular DSÖ sınıflamasına göre derecelendirildiğinde BKİ arttıkça TOS ve TAS düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadı. Normal glukoz toleranslı obezlerde bakıldığında ise kilo ve bel çevresi ile TOS arasında pozitif yönde korelasyon saptanırken TAS ve

OSİ değerleri ile korelasyon yoktu.

Birçok alışmada; GSH, Cu/Zn SOD gibi çeşitli antioksidan parametreleri obezlerde anlamlı dūřuk bulunmuştur (114,118). Obezitede antioksidan enzim konsantrasyonlarının arttığının gōsterildięi bir çalışmada, Vincet ve arkadaşları farelerdeki Cu/Zn SOD aktivitesinin obez hayvanlarda zayıflara gōre artmış olduğunu gōsterdi (12). Dięer antioksidan ölçümlerinin (TAS ve FRAP gibi), obez yetişkinlerde obez olmayanlara gōre daha dūřuk olduğu gōsterilmiřtir (119,120). Birçok çalışmada obezlerde TAS, SOD ve GSH dūřüklükleri bulunurken, Brown ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ilk kez TAS, SOD ve GSH düzeylerinde; normal, fazla kilolu ve obezler arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bel evresi (E>102 cm, K>88 cm) ve dūřük olanlar arasında da TAS'da anlamlı fark gōsterilmemiřtir (121).

Bu çelişkinin muhtemel sebepleri; değişken obezite dereceleri ve obezite süreleri olabilir. Örneęin obezitenin gelişme evrelerinde antioksidan enzimler stimüle olmuş olabilir. Kronik ve uzun dönem obezitede antioksidan enzim, dūřük düzeyde aktiviteye neden olan bir dūřüklük gōsterebilir. Obezite gelişim evresinde antioksidan stimölasyonuna örnek olarak Dobrian ve arkadaşlarının çalışması gōsterilebilir. Bu çalışmada, farelerde diyet nedenli obeziteden 10 hafta sonra SOD ve GPx aktivitelerinde artış gōsterilmiřtir (122). Kronik obezitenin etkileri bilimsel olarak çalışılmamıştır. Ama benzer kilo, boy ve değişik obezite sürelerine sahip bireylerde gōsterilebilir. Aynı şekilde obezite dereceleri, antioksidan düzeylerini etkileyebilir. Örneęin aşırı obezitenin, daha fazla antioksidan enziminin serbest radikal hasarını gerektirdiği ve bu yüzden antioksidan enzimlerin tükeneceği dūřünülebilir. Ancak bizim çalışmamızda obezitenin derecesine gōre TAS'da fark saptanmadı. Bu, obezite süresinin göz önüne alınmamasından kaynaklanabileceği gibi antioksidan düzeylerinin obez olup olmamakla ilgili olması ve obezite derecesi ile değişmemesinden de kaynaklanıyor olabilir.

Sistolik KB düzeyi ile glikoz intoleransı korelasyon gōstermektedir (123). Ertürk ve arkadaşlarının adōlesan grubundaki hastalarda yapmış oldukları bir çalışmada, hasta grupları incelendiğinde hipertansif obezlerde, normotansif obezlere gōre VKİ değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu

bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da literatürü destekler şekilde sistolik kan basıncı ile VKİ ve AKŞ arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.

Dursunoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında, metabolik sendromlu ortalama yaşları beşinci dekatta olan kadın hastalarla, aynı yaş grubundaki sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış ve metabolik sendromlu hastalarda kontrol grubuna göre açlık kan şekerleri, sistolik ve diyastolik kan basınçları ve VKİ (VKİ >30 kg/m²) yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda da obez metabolik sendromlu olgularda AKŞ, sistolik KB, TG, HOMA değerleri anlamlı olarak daha yüksek, HDL anlamlı düşük bulundu.

NCEP ATP III Paneli Kılavuzunda, obez hastalarda dislipidemi riskinde artış olduğu; obezitede trigliserit seviyelerinin daha yüksek ve HDL seviyelerinin ise daha düşük olduğu belirtilmiştir. Trigliserit düzeylerindeki artışın daha aterojen olan LDL düzeyini artırdığı bilinmektedir. Ayrıca vücut yağ depolarının göstergesi olan trigliseritler, insülin direnci fizyopatolojisinde kolesterolden daha önemlidirler.

Çalışmamızda, lipid düzeyi ile IR ve VKİ arasında bir ilişki gösterilemezken TG ile HDL arasında negatif bir korelasyon saptandı.

Abdominal yağ dokusunu oluşturan subkutan, preperitoneal ve visseral yağ dokusu metabolik aktivite açısından farklılık gösterir. Visseral adipoz dokunun ise insülin direnci ile doğrudan ilişkisi olduğu bilinmektedir (124). Birçok çalışma, bel çevresinin visseral yağ dokusunun doğrudan bir göstergesi olduğunu doğrulamaktadır (125).

Bizim çalışmamızda DM olmayan obezlerde, HOMA ile bel çevresi arasında pozitif korelasyon vardı ve bu, literatürle uyumlu idi.

Yapılan bir çalışmada obez DM'lilerde, diyabeti olmayan obezlere göre aynı VKİ'ne sahip olmalarına rağmen BKO ve bel çevresi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (126). Bizim çalışmamızda da bel çevresi, DM'li obezlerde, normal glukoz toleranslı obezlerden anlamlı olarak yüksekti.

VKİ ile BKO arasında da negatif korelasyon saptandı. Bu durumun, hastalarımızın çoğunluğunun kadınlardan oluşması ve kadınlarda, kalça çevresindeki artışın daha belirgin olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.

Metabolik sendrom, temelinde insülin direncinin yer aldığı, visceral obezite, hipertansiyon, HDL düşüklüğü, trigliserid yüksekliği ve hiperglisemi ile karakterize metabolik bir düzensizliktir. Metabolik sendromun tüm bileşenlerinin etyopatogenezinde herediter faktörler, sedanter yaşam, yüksek kalorili beslenme ve inflamatuvar faktörlerin yanı sıra oksidatif stresin de rol oynadığı düşünülmektedir (127).

Hücrelerin oksidatif hasara karşı enzimatik ve nonenzimatik savunma komponentleri içeren antioksidan savunma sistemleri vardır. Hücrede ROT üretimi arttığında, antioksidan savunma sistemleri ROT'nin zararlı etkilerini önlemeye çalışmaktadır. Fakat bu savunma sistemi yetersiz kalırsa, oksidan ve antioksidan arasındaki denge oksidan yönüne kayar (128). Ford ve ark. metabolik sendrom hastalarında vitamin E, vitamin C ve karotenoidler gibi nonenzimatik antioksidanların seviyelerinde anlamlı bir düşme olduğunu bildirmişlerdir (129). Demirbağ ve ark. da kontrol grubuna göre metabolik sendrom hastalarında total antioksidan kapasitenin azaldığını göstermişlerdir (130). Abdilla ve ark. (131) ise metabolik sendrom bileşenlerinin antioksidan sistem üzerine etkileri ile ilgili çalışmalarında; metabolik sendromlu hastalarda SOD, katalaz ve glutatyon peroksidaz aktivitelerinin azaldığını ve bu azalmada hipertansiyonun etkili olduğunu bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada Roberts ve ark. (132) metabolik sendrom oluşturulan sıçanlarda NADPH oksidaz aktivitesi artarken SOD, glutatyon peroksidaz ve katalaz aktivitesinin azaldığını bildirmişlerdir. Van Guilders ve arkadaşları da (133) metabolik sendromda oksidatif ve inflamatuvar stresin arttığını, antioksidan aktivitenin azaldığını belirtmişlerdir.

Skalicky J ve arkadaşlarının metabolik sendromlu obezlerde yaptıkları çalışmada oksidatif stres ve inflamasyon markerları, obezlerde, özellikle metabolik sendromlu obezlerde anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Metabolik sendromlu obezlerde oksidatif stres; TG, abdominal obezite ve düşük HDL ile ilişkili saptanmıştır. Obez yetişkinlerde saptanan yüksek serbest radikal düzeyleri, düşük antioksidan kapasite ile birliktelik göstererek metabolik sendromlu obezlerde daha çok olmak üzere oksidatif stres artışını tetikler. Oksidatif ve antioksidatif durum arasındaki dengesizlik ve subklinik

inflamatuvar durum, aterosklerotik ve diyabetik komplikasyonlarda risk artışına sebep olur (134).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada oksidatif stres parametreleri ve metabolik sendrom komponentleri arasında yakın ilişki olduğu ve bundan dolayı antioksidan ve inflamatuvar durumda anlamlı değişiklikler ortaya çıkabileceği saptanmıştır (18). Diyabetik olmayan obez ve diyabetik obezlerde çoğu oksidatif stres parametresi, obez olmayan bireylere göre yüksek bulunmuştur (135).

Oksidan stresin metabolik sendromda arttığı iyi bilinmektedir. Ancak çalışmamızda metabolik sendrom varlığının obezlerde oksidan ve antioksidan seviyelerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı görüldü.

Obezitenin hem diyabetiklerde hem de diyabetik olmayanlarda insülin direncini artırdığı bilinmektedir. Kern ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hem diyabetik hem de diyabetik olmayan kişilerde obezite ile insülin direnci arasında güçlü bir ilişki bulmuşlar ve BKİ 20'den 30'a yükseldiğinde diyabet riskinin 11 kat artabileceği gösterilmiştir (136). Obez olan her hastaya insülin direnci eşlik etse de, insülin direncinin derecesi değişkendir ve obezite, insülin direnci ve Tip 2 DM arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamıştır.

Bastard ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; diabeti olan ve olmayan android obeziteli (BKO>0,90) kadınlarla, zayıf kontrol grubu kadınlar arasında insülin direncini gösteren FIRI (137) (fasting insülin resistance index) değerlerine bakılmış, android obeziteli olan hem diyabetik hem de diyabetik olmayan kadınlarda insülin direnci olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada insülin direncinin obez olan diyabetik grupta daha fazla olduğu da gösterilmiştir (138).

Çalışmamızda DM olan obezler ile normal glukoz toleranslı obezler karşılaştırıldığında, DM olanlarda HOMA-IR, anlamlı olarak yüksek bulundu. Bilinen DM'i olan obezlerde bulunan HOMA düzeyinin, yeni tanı DM'li obezlere göre yüksek bulunması istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durumun DM tedavisine, özellikle de obez hastalarda tercih edilen metformin tedavisine bağlı olabileceği düşünüldü. Tüm gruplar dikkate alınarak insülin direncini gösteren HOMA ile android obezite göstergesi olan BKO

karşılaştırıldığında anlamlı ilişki bulunamadı ($p>0.05$).

Oksidan stresin obezite ile arttığını gösteren birçok çalışma olmasına rağmen obezleri kendi içinde gruplandırarak karşılaştıran yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışma ile obez olguların TOS ve TAS düzeylerini, VKİ düzeyine göre, metabolik sendromu, insülin direnci ve abdominal obezitesi olup olmamasına göre kendi arasında gruplandırarak kıyasladık ve gruplar arasında TOS ve TAS yönünden anlamlı fark olmadığını gördük. Bu bize, oksidan stresi artıran esas faktörün obezite olduğunu ve obezitenin üzerine eklenen metabolik sendromun, insülin direncinin, abdominal obezitenin ve VKİ derecesinin oksidan stres üzerinde anlamlı artışa neden olmadığını düşündürdü. Bu sonuca göre, obezitenin gelişmesinin önüne geçmek, obezite geliştikten sonra oluşacak zararlarıyla mücadele etmekten çok daha anlamlı ve etkili bir yaklaşım olacaktır.

Kişilerin sosyoekonomik durumunun, beslenmesinin, obezitenin süresinin de oksidan stresi etkileyebilecek faktörler arasında olması göz önüne alınarak gelecekte daha geniş ölçekli ve hassas çalışmaların planlanması faydalı olacaktır. Bu çalışmada maliyet nedeniyle VKİ normal olan kontrol grubu çalışmaya dahil edilemedi. Bu, çalışmamızda kısıtlayıcı bir eksiklik. Bu nedenle çalışma gruplarına VKİ normal kontrol grubu ekleyerek oksidatif stres ve antioksidan kapasite parametrelerini vücut ağırlığı normal olan grupla da karşılaştırmayı planlamaktayız.

Oksidan stresin neden olduğu zararın, daha oluşmadan önüne geçebilmek için sebeplerinin iyi anlaşılıp bunlarla mücadele edilmesi gerekmektedir. Bu nedenle çalışmalarda, obezite ilişkili oksidan stresin geri dönüşü için uygun stratejiler geliştirilmesi üzerinde durulmuş; kilo vermenin (139), kalori kısıtlamanın (30), egzersizin (31) oksidan stresi azalttığı gösterilmiştir. Günümüzde oksidan stresin sebep olduğu bir takım patolojiler daha iyi aydınlanırken, obezite kaynaklı oksidatif stresin ve dolayısıyla sebep olduğu ve olması muhtemel hastalıkların önüne geçebilmek ve zararlarını en aza indirebilmek için öncelikle obezitenin önlenmesi gerekmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

2. Çalışmamıza bilinen diabetes mellitusu (DM) olan veya yapılmış olan tetkiklerle normal glukoz toleransı, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı, yeni DM saptanmış olan obez (VKİ>30) olgular dahil edildi.
3. Hastalar; glukoz tolerans durumuna, metabolik sendromu olup olmamasına, insülin direncine, abdominal obeziteye, VKİ derecesine göre gruplandırıldı. Tüm bu gruplarda TOS, TAS ve OSİ değerleri kıyaslandı ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.
4. Bu çalışmada, oksidan stresin arttığı bilinen obezlerde, obezitenin derecesine göre TOS veya TAS düzeylerinde anlamlı fark bulunmadı. Bu durumun oksidan, antioksidan düzeylerinin obez olup olmamakla ilgili olması ve obezite derecesi ile değişmemesinden kaynaklanabileceği gibi obezite süresi gibi başka faktörlerden de etkilenebileceği düşünüldü. Oksidasyon göstergelerinin, kişinin sosyo-ekonomik durumu, beslenme alışkanlıkları gibi faktörlerden de etkilendiği göz önüne alındığında, olguların saydığımız özellikler yönünden değerlendirileceği bir çalışma planlanması faydalı olacaktır.
5. Bizim çalışmamızda TOS'un bilinen DM'li obez olgularda yeni DM ve prediyabetik olgulardan yüksekliği anlamlı değildi. Ayrıca bilinen DM'i olan obezlerde bulunan HOMA düzeyinin, yeni tanı DM'li obezlere göre yüksek bulunması istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Bu sonuçların; DM tedavisi ile, özellikle obezlerde tercih edilen metformin tedavisi ile ilgili olabileceği düşünöldü. Tedavinin sadece kan şekerini düşürmekle kalmayıp insölin direncini düşürdüğü ve oksidan stresi de azalttığı öngöröldü. Bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. Günümüzde oksidan stresin birçok patolojiye sebep olduğu daha iyi bilinmektedir. Bu zararın, daha oluşmadan önüne geçebilmek için sebeplerinin iyi anlaşılıp bunlarla mücadele edilmesi gerekmektedir.
7. Sonuç olarak; günümüzde halen sıklığı artarak devam eden, mortalite ve morbiditesinin yüksek olduğu bilinen, birçok hastalığın gelişimini, artırdığı oksidatif stres ile kolaylaştıran obeziteyi engellemek için mücadele edilmesi gerekmektedir. Oksidatif stresin ve obezitenin engellenmesi ve yönetimi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Prevention and management of the global epidemic of obesity. Report of the WHO Consultation on Obesity (Geneva, June,3–5, 1997). Geneva: WHO.
2. Dünya Sağlık Örgütü web sayfası: "What are the health consequences of being overweight? <http://www.who.int/features/qa/49/en/index.html>
3. Iannucci CV, Capoccia D, Cababeia M et al. Metabolic syndrome and Adipose Tissue: New Clinical Aspects and Therapeutic Targets. *Current Pharmaceutical Design*, 2007; 13(21): 2148-2168.
4. Scott M, Grundy, PhD; H. Bryan Brewer, JR, MD; James I. Cleeman et al. Definition of metabolic syndrome. *Circulation*, 2004; 109(3): 433-438.
5. Rasouli N, Molavi, Elbein SC et al. Ectopic fat accumulation and metabolic syndrome. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2007; 9: 1-10.
6. Brent E. Wisse. The inflammatory syndrome: The role of adipose tissue cytokines in metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 2004; 15(11): 2792-2800.
7. Hu G, Qiao Q, Tuanilehto J et al. Prevalance of the metabolic syndrome and its relation to all cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med*, 2004; 164(10): 1066-76.
8. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 2001; 24(4): 683- 9.
9. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middleaged men. *JAMA*, 2002; 288(21): 2709-16.
10. Jung RT. Obesity and nutritional factors in the pathogenesis of non-insülin dependent diabetes mellitus. In: *Textbook of diabetes*. Volume 1. Second Edition. Pickup JC., Williams G., eds. Oxford: Blackwell Science Ltd., 19.1-19.23,1997

11. Lukasky HC: Methods for the assessment of human body composition. Traditional and new. *Am J Clin Nutr*, 1987; 46: 537-556.
12. Hartz AJ, Rupley DC, Rimm AA: The association of girth measurements with disease in 32856 women. *Am J Epidemiol*, 1984; 119: 71-80,
13. Valko M, Leibfriz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007; 39 (1): 44-84.
14. Halliwell B, Cross CE. Oxygen-derived Species: Their relation to human disease and environmental stress. *Environ Health Perspect*, 1994; 102 (10):5-12.
15. Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int J Obes (London)*, 2006; 30 (3): 400-18.
16. Higdon JV, Frei B. Obesity and oxidative stress a direct link to CVD. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003; 23: 365-367.
17. Urakawa H, Katsuki A, Yasuhiro S, Gabbaza EC, Murashima S, Morioka K, et al. Oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men. *Endocrinol Metab*, 2003; 88: 4673-4676.
18. Armutcu F , Ataymen M , Atmaca H , Gurel A: Oxidative stress markers, C-reactive protein and heat shock protein 70 levels in subjects with metabolic syndrome. *Clin Chem Lab Med*, 2008;46(6):785-90.
19. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*, 2005;38:1103-11.
20. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*, 2004;37:112–9.
21. Serter R. *Obezite Atlası. Birinci Basım. Ankara: Karakter Color; 2004.*

22. Skidmore PML, Yarnell JWG. The Obesity Epidemic: Prospects for Prevention. QJM, 2004; 97: 817-825.

23. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalance and Trends in Obesity Among US Adults, 1999-2000. JAMA, 2002; 288:1723-1727.

24. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care, 2002; 25(9):1551-6.

25. İstanbul Üniversitesi web sayfası: "TURDEP-II sonuçlarının özeti"
<http://www.itf.istanbul.edu.tr/>

26. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic, Report of a WHO Consultation. Singapore, WHO; 2004.

27. Hanley AJ, Karter AJ, Williams K, Festa A, D'Agostino RB Jr, Wagenknecht LE, et al. Prediction of Type 2 Diabetes Mellitus With Alternative Definitions of the Metabolic Syndrome: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Circulation, 2005; 112(24): 3713-3721.

28. Bray GA, Ryan DH. Medical Approaches to Treatment of the Obese Patients. In: Mantzoros CS, Editors. Obesity and Diabetes. 1 st Ed. New Jersey: Humana Press, 2006; 457- 469.

29. Vague J: The degree of masculine differentiation of obesities. A factor determining preposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. Am J Clin Nutr, 1956; 4:20-34.

30. Ksesebah AH, et al: Health risks of obesity. Med Clin North Am, 1989; 73:111-38.

31. Kissebah A. Central obesity: measurement and metabolic effects. Diabetes Rev, 1997; 5: 8-20.

32. Ashwell M, Cole TJ, Dixon AK: Obesity. New insight into the antropometric classification of fat distribution shown by computed

tomography. *Br med J*, 1985; 290: 1692-1694.

33. Rasmussen MH, Anderson T, Bruem L, et al. : Observer variation in measurements of waist-hip ratio and the abdominal sagittal diameter. *Int J Obes*, 1993; 17: 323-327.

34. Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G: Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death. 13year follow up of participants in the study of men born in 1913. *BrMed J*, 1984; 288:1401-1440.

35. Simon GC, Manson J: Obesity and mortality: a review of epidemiological data. *Am J Clin Nutr*, 1997; 66(suppl): 1044s-1050s.

36. Pouliot MC, Depres JP, Lemieux S: Waist circumference and abdominal sagittal diameter. Best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *AM J Cardiol*, 1994; 73:460-468.

37. Seidel JC, Cigolini M, Charzewska J, et al: Fat distribution in European men. A comparison of antropometric measurements in relation cardiovascular risk factors. *Int J Obes*, 1992; 16: 17-22.

38. Martinet W, Knaapen MW, De Meyer G R, Herman A G, Kockx MM. Elevated Levels of Oxidative DNA Damage and DNA Repair Enzymes in Human Atherosclerotic Plaques. *Circulation*, 2002; 106: 927-932.

39. Keaney JF, Larson MG, RS Vasan, Wilson PWF, Lippinska I, Corey D, et.al. Obesity and Systemic Oxidative Stress Clinical Correlates of Oxidative Stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003; 23: 434-439.

40. Bo S, Gambino R, Pagani A, Guidi S, Gentile L, Cassader M, Pagano GF. Relationships between human serum resistin, inflammatory markers and insulin resistance. *Int J Obes*, 2005; 29:1315–1320.

41. Skrha J, Kunesova M, Hilgertova J, Weiserova H, Krizova J, Kotrlikova E. Short-term very low calorie diet reduces oxidative stress in obese type 2 diabetic patients. *Physiol Res*, 2005; 54(1): 33-9.

42. Özgen AG. Metabolik sendrom ve dislipidemi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci, 2006; 2: 43-54.

43. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. J Clin Endocrinol Metab, 2004; 89:2601-7.

44. Onat A, Ceyhan K, Basar O, Erer B, Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels-a prospective and cross-sectional evaluation. Atherosclerosis, 2002; 165:285-92.

45. Bayram F, Gündoğan K, Öztürk A, Yazıcı C. Dünya'da ve Türkiye'de Metabolik Sendromun Dağılımı. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci, 2006; 2(3):18-24.

46. Arslan M. Metabolik sendrom: tanımı, patogenezi, tanı kriterleri ve bileşenleri. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci, 2006; 2: 1-7.

47. Üçkaya G, Çorakçı A. Metabolik sendrom ve tip 2 diyabetes mellitus. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci, 2006 ;2: 30-34.

48. Bolu SE, Taslıpınar A. insülin direncinin moleküler mekanizmaları. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci, 2006 ;2: 8-17.

49. Isıldak M, Güven GS, Gürlek A. Metabolik sendrom ve insülin direnci. Hacettepe Tıp Dergisi 2004 ;35:96-99.

50. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. American Diabetes Association. Diabetes care, 2010; 33, supplement 1, january, S67.

51. Valsania P, Micossi P. Genetic epidemiology of non-insulin-dependent diabetes. Diabetes Metab Rev, 1994 ;10:385-405.

52. The American Diabetes Association: Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care, 1997; 20: 1183-1201.

53. Keen H, Barnes DJ. The diagnosis and classification of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. In:Textbook of Diabetes . Volume 1. 3rd Edition Pickup JC., Williams G., eds. Oxford: Blackwell Publishing, 2003.

54. Polonsky KS: Lilly Lecture 1994. The β cell in diabetes:from molecular genetics to clinical research. Diabetes, 1995; 44:705-717.

55. Yki-Jarvinen H. Pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus. Lancet, 1994; 343:91-95.

56. Ludvic B, Nolan JJ, Baloga J, Sacks D, and Olefsky J. Effect of obesity on insulin resistance in normal subject and patients with NIDDM. Diabetes, 1995; 44: 1121-1125.

57. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Solomon CG, Willet WC, Rosner BA, Speizer FE, and Manson JE. Body fat distribution and risk noninsulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses Health Study. Am J Epidemiol, 1997; 145: 614-619.

58. Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gomez JM, Gutierrez C, Simon I, Soler J, Richart C. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. Obes Res, 2004; 12(6):962-71.

59. Silha JV, Krsek M, Skrha J, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, leptin and adiponectin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. Eur J Endocrinol, 2003 ;149(4):331-5.

60. Frayn KN, Williams CM, Arner P. Are increased plasma non-esterified fatty acid concentrations a risk marker for coronary heart disease and other chronic diseases. Clinical Science, 1996; 90:243-253.

61. Plaisted CS, Istfan Nw: Metabolic abnormalities of obesity "Obesity Pathophysiology, psychology and treatment. Ed Blackburn GL, Kanders BS, Chapman and Hall, New York, 1994; 80-97.

62. Sparrow d., Borkan GA, Gerzof SG, Wisniewski C, Silbert CK: Relationship of fat distribution to glucose. Results of computed tomography in male participants of the normative aging study. Diabetes, 1986; 35: 411-415.

63. McKeigue PM, Pierpoint T, Ferrie Je, Marmot MG: Relationship of glucose intolerance and hyperinsulinaemia to body fat pattern in South Asians and Europeans. *Diabetologia*, 1992; 35: 785-791.

64. American Diabetes Association. Consensus development conference on insulin resistance. *Diabetes Care*, 1998; 21(2):310-314.

65. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol*, 1979; 237: 214-223.

66. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 1985; 28:412-419.

67. Arslan M. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu. *Metabolik Sendrom Klavuzu*, 2003;1-3.

68. Halliwell B, Gutteridge John MC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Third Edition. New York: Oxford University Press, 2001; s.22-24.

69. Darley-Usmar V, Wiseman H, Halliwell B. Nitric Oxide and Oxygen Radicals: A Question of Balance . *FEBS Letters*, 1995; (369): 131-135.

70. Halliwell Barry. *Reactive Species and Antioxidants. Redox Biology is a Fundamental Theme of Aerobic Life. Plant Physiology*, 206; 141: 312-322.

71. Dröge W. Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function. *Physiol Rev*, 2002; 82: s.48.

72. Halliwell B, Cross CE, Gutteridge JMC. Free radicals, antioxidants and human disease: Where are we now? *J Lab Clin Med*, 1992; 598-620.

73. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull*, 1993;49(3):481-493.

74. Cheeseman KH. Free radical and antioxidant. *Br Med Bull*, 1992;12(6): 347-396.

75. Basaga HS. Biochemical aspect of free radical. Are the strongest determinants of plasma antioxidative capacity and serum lipid resistance to oxidation in Finnish men. *Atherosclerosis*, 1997;130(1–2):223-233.

76. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chemistry*, 1995;41(12):1819-1828.

77. Garg R, Kumbkarni Y, Aljada A. Troglitazone reduces reactive oxygen species generation by leukocytes and lipid peroxidation and improves flow mediated vasodilatation in obese subjects. *Hypertension*, 2000;36:430-5.

78. McCord JM. Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem*, 1993;26:351-357.

79. Sorescu D. Superoxide production and expression of Nox family proteins in human atherosclerosis. *Circulation*, 2002;105(12):1429-435.

80. Kalinowski L, Malinski T. Endothelial NADH/NADPH –dependent enzymatic sources of superoxide production; Relationship to endothelial dysfunction. *Acta Biochim Pol*, 2004;51:459-469.

81. Sydow K, Münzel Thomas. ADMA and oxidative stress. *Atherosclerosis*, 2003;(4):41-51.

82. Raha S, Robinson BH. Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing. *Trends Biochem Sci*, 2000;25:502-507

83. Eberhardt, Manfred K. *Reactive Oxygen Metabolites*. Florida: CRC Press, 2001. s.14.

84. Pryor WA, Houk KN, Foote CS, Fukuto JM, Ignarro LJ, Squadrito GL, et. Al. Free Radical Biology and Medicine: It is a Gas, Man. *AJP-Regul Integr Comp Physiol*, 2006; (291): R491-R511.

85. Bonnefoy M, Drai J, Kostka T. Antioxidants to slow aging, facts and perspectives. *Presse Med*, 2002; 31(25):1174-84.

86. Iuliano L, Colavita AR, Leo R, Pratico D, Violi F. Oxygen free radicals and

platelet activation. *Free Radic Biol Med*, 1997; 22(6): 999-1006.

87. Halliwell B. Free radicals and vascular disease: how much do we know? *BMJ*, 1993; 307(6909):885-6.

88. Rodrigo R, Passalacqua W, Araya J, Guichard C, Bachler J.P. Relationship between oxidative stress and essential hypertension. *Hypertens Res*, 2007; 30: 1159-1167.

89. Kashyap M.K., Yadav V., Sherawat B. S., Jain S., Kumari S., Khullar M., et. al. "Different Antioxidants Status, Total antioxidant Power and Free Radicals in Essential Hypertension" *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2005; 277: 89-99.

90. Yülek F, Or M, Ozogul C, Isik AC, Ari N, Stefek M, Bauer V, Karasu C. Links Effects of stobadine and vitamin E in diabetesinduced retinal abnormalities: involvement of oxidative stress. *Arch Med Res*, 2007;38(5): 503-11.

91. Burçak G, Andican G. Oksidatif DNA Hasarı ve Yaslanma. *Cerrahpasa J Med*, 2004; 35: 159-169.

92. Rahman I. Oxidative stress, chromatin remodeling and gene transcription in inflammation and choronic lung diseases. *J Biochem Mol Biol*, 2003; 36(1): 95-109.

93. Rice-Evans C. Free Radicals and Antioxidants in Normal and Pathological Processes. in: Rice-Evans C, Bruckdorfer KR, editors. *Oxidative Stress, Lipoproteins and Cardiovascular Dysfunction*. Cambridge: Portland Press Ltd; 1995. s.1-33.

94. Sheldon M. Reactive Oxygen Species: Toxic Molecules or Spark of Life. *Critical Care* 2006; 10 (1): 208. Available from: [URL:http://ccforum.com/content/10/1/208](http://ccforum.com/content/10/1/208).

95. Bayraktar M, Kılıç S, Özdemir İ, Aydemir S, Ulu R, The Investigation of Serum Malondialdehyde Levels and Erythrocyte Antioxidant Enzymes in Hypertension Patients. *J Healt Sci*, 2005;14(2)76-81.

96. Cros CE, Halliwell B, Borish E. Oxygen Radicals And Human Disease. Ann Intern Med, 1987;107:526-45.

97. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi, 1997;6(3-4):92-95.

98. Akkus İdris. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Konya: Mimoza, 1995. s.1

99. Nordberg J., Arner E.S.J., Reactive Oxygen Species, Antioxidants and the Mammalian Thioredoxin System, Free Radical Biology&Medicine, 2001; 31(11): 1287-1312.

100. Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee J., et. al., Vitamin C as an Antioxidant: Evaluation of Its Role in Disease Prevention. J Am Coll Nutr, 2003; 22(1): 18–35.

101. Guidetti M, Sforzini A, Bersani G, Corsini C. Vitamin A and vitamin E isoforms stability and paroxidation potential of all-in-one admixed for parenteral nutrition. Int J Vitam Nutr Res, 2008;78(3):156-66.

102. Haddad JJ, Olver RE, Land SC. Antioxidant/Pro-oxidant Equilibrium Regulates HIF-1a and NF-kB Redox Sensitivity Evidence For Inhibition By Glutathione Oxidation In Alveolar Epithelial Cells. The Journal Of Biological Chemistry, 2000; 275(28):21130–21139.

103. Anderson ME, Meister A. Glutathione moesters. J Anal Biochem, 1989;183: 16–20.

104. Bagchi D, Preuss HG. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology and Prevention. CRC Pres; 2007, (found at: <http://books.google.com.tr>).

105. Colette C, Percheron C, Pares-Herbute N, Michel F, Pham TC, Birillant L, et al. Exchanging carbohydrates for monounsaturated fats in energy-restricted diets: effects on metabolik profile and other cardiovascular risk faktors. Int J Obes Relat Metab Disord, 2003; 27(6): 648-656.

106. Y. Kajimoto and H. Kaneto, Role of oxidative stress in pancreatic beta-cell dysfunction, *Ann. NY Acad. Sci*, 2004; 1011 , pp. 168–176.

107. Sakai, K. , Matsumoto, K. , Mitochondrial reactive oxygen species reduce insulin secretion by pancreatic beta-cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003; 300, 216–222.

108. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence. *Circulation*, 2005; 111: 1985–1991

109. Koruk M, Taysi S, Savas MC, et al. Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Clin Lab Sci*, 2004;34:57–62.

110. Moon YS, Kim DH, Song DK. Serum tumor necrosis factor-alpha levels and components of the metabolic syndrome in obese adolescents. *Metabolism*, 2004; 53: 863–867.

111. Blakely S, Herbert A, Collins M, Jenkins M, Mitchell G, Grundel E, et al. Lutein interacts with ascorbic acid more frequently than with alpha-tocopherol to alter biomarkers of oxidative stress in female Zucker obese rats. *J Nutr*, 2003; 133(9):2838-44.

112. Yesilbursa D, Serdar Z, Serdar A *et al.* Lipid peroxides in obese patients and effects of weight loss with orlistat on lipid peroxides levels. *Int J Obes (Lond)*, 2005;29:142–145.

113. Keaney J, Larson M, Vasan R *et al.* Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003;23:434–439.

114. Ozata M, Mergen M, Oktenli C *et al.* Increased oxidative stress and hypozincemia in male obesity. *Clin Biochem*, 2002;35:627–631.

115. Davi G, Guagnano M, Ciabattini G *et al.* Platelet activation in obese

women. Role of inflammation and oxidant stress. *JAMA*, 2002; 288: 2008-2014.

116. Dandona P, Mohanty P, Ghanim H *et al*. The suppressive effect of dietary restriction and weight loss in the obese on the generation of reactive oxygen species by leukocytes, lipid peroxidation, and protein carbonylation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001;86:355–362.

117. Prazny M, Skrha J, Hilgertova J. Plasma malondialdehyde and obesity: is there a relationship? *Clin Chem Lab Med*, 1999;37:1129–1130.

118. Olusi SO. Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002;26:1159–1164.

119. Lopes HF, Martin KL, Nashar K *et al*. DASH diet lowers blood pressure and lipid-induced oxidative stress in obesity. *Hypertension*, 2003;41:422-430.

120. Fenkci V, Fenkci S, Yilmazer M, Serteser M. Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease. *Fertil Steril*, 2003;80:123–127.

121. Brown LA, Kerr CJ, Whiting P, Finer N, McEneny J, Ashton T: Oxidant stress in healthy normal-weight, overweight, and obese individuals. [Obesity \(Silver Spring\)](#), 2009 ;17(3):460-6.

122. Dobrian AD, Davies MJ, Prewitt RL, Lauterio TJ. Development of hypertension in a rat model of diet-induced obesity. *Hypertension*, 2000;35:1009–1015.

123. Kannel WB, Wilson PW, Zhang TJ. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. *Am Heart J*, 1991; 121: 1268-1273.

124. Lemieux S, Prud'homme D, Tremblay A, Bouchard C, Despres JP. Anthropometric correlates to changes in visceral adipose tissue over 7 years in women. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1995; 19: 325-330.

125. Weidner MD, Gavigan KE, Tyndall GL, Hickey MS, McCammon MR, Houmard JA. Which anthropometric indices of regional adiposity are related to insulin resistance of aging? *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1995; 19: 325-330.

126. Stefanović A, Kotur-Stevuljević J, Spasić S, Bogavac-Stanojević N, Bujisić N. The influence of obesity on the oxidative stress status and the concentration of leptin in type 2 diabetes mellitus patients. [Diabetes Res Clin Pract](#), 2008 ;79(1):156-63.

127. Dandona, P. , Aljada, A. , Chaudhuri, A. , Metabolic Syndrome: A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes and inflammation. *Circulation*, 2005; 111, 1448-1454.

128. Sies, H. , Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol*, 1997; 82, 291–295.

129. Ford, ES. , Mokdad, AH. , Giles, WH. , Brown, DW. , The metabolic syndrome and antioxidant concentrations: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes*,2003;52, 2346-2352.

130. Demirbag, R. , Yılmaz, R., Gur, M. , Çelik, H. , DNA damage in metabolic syndrome and its association with antioxidative and oxidative measurements. *Int J Clin Pract*,2006;60, 1187-1193.

131. Abdi Ila, N. , Tormo, MC. , Fabia, MJ. , Impact of the components of metabolic syndrome on oxidative stress and enzymatic antioxidant activity in essential hypertension. *J Hum Hypertens*,2007;21, 68-75.

132. Roberts, K. , Barnard, JR. , Sindhu, R. , Oxidative stress and dysregulation of NAD(P)H oxidase and antioxidant enzymes in diet-induced metabolic syndrome. *Metabolism Clinical and Experimental*,2006;55, 928–934.

133. Van Guilder, GP. , Hoetzer, GL. , Greiner, JJ. , Influence of metabolic syndrome on biomarkers of oxidative stress and inflammation in obese adults. *Obesity*,2006;14, 2127-2131.

134. Skalicky J, Muzakova V, Kandar R, Meloun M, Rousar T, Palicka V: Evaluation of oxidative stress and inflammation in obese adults with metabolic syndrome. *Clin Chem Lab Med*,2008;46(4):499-505.

135. Mohora M, Virgolici B, Paveliu F, Lixandru D, Muscurel C, Greabu M: Free radical activity in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Rom J Intern Med*,2006;44(1):69-78.

136. Kern PA, Subramanian R, Chunling LI, Linda W, and Gouri R. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*,2001;280: E745-E751.

137. Bastard JP, Grimaldi A, Jardel C, Porquet D, Bruckert E, Hainque B. A simple index of insulin resistance. *Diabetes Metab*,1997;23: 87-88.

138. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, Vidal H, and Hainque B. Elevated levels of interleukin-6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*,2000;85: 3338-3342.

139. Ninomiya JK, L'Halien G, Crigui MH et al. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the third national health and nutrition examination survey. *Circulation*,2004; 109(1): 42-6.