



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

BARIATRİK CERRAHİNİN ERKEN DÖNEMDE REVERS KOLESTEROL TRANSPORTUNA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serdar DOĞAN

Antalya, 2013



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

BARIATRİK CERRAHİNİN ERKEN DÖNEMDE REVERS KOLESTEROL TRANSPORTUNA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serdar DOĞAN

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Mutay AYDIN

“Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir ”

Antalya, 2013

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 2010.04.0103.014 Proje No ile desteklenmiştir.

TEŐEKKÜR

Yazar, bu çalışmanın gerçekleőmesine katkılarından dolayı, aőađıda adı geçen kiőilere içtenlikle teőekkür eder.

Sayın Prof. Dr. Mutay ASLAN, tez çalıőmamı yapabilmem için gerekli t¼m desteği sađlamıőtır.

Sayın Uzm.Dr. İbrahim ASLAN, çalışmaya dahil edilen hasta grubunun belirlenmesini, kan örneklerinin toplanmasını ve hastaların takip edilmesini sađlamıőtır.

Sayın Doç. Dr. Ramazan ERYILMAZ ve Dr. Tuna BİLECİK çalışmaya dahil edilen hasta grubu ve kontrol grubunda ameliyatları gerçekleőtirmiőlerdir.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iii
Şekiller Dizini	iv
Tablolar Dizini	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Obezite	2
2.1.1. Ülkemizde obezite prevalansı	2
2.1.2. Obezite etyolojisi	3
2.2. Liprotein Metabolizması	4
2.2.1. Lipoproteinler	4
2.2.2. Apolipoproteinler	5
2.2.3. Lipoprotein metabolizması	8
2.3. Obezitede Lipoprotein Metabolizma Bozukluğu	15
2.4. Obezite Tedavisinde Bariatrik Cerrahi	21
2.4.1. Jejun-ileostomi	21
2.4.2. Biliopankreatik diversiyon	22
2.4.3. Duodenal switch	23
2.4.4. Roux-en-Y gastrik bypas	23
2.4.5. Laparoskopik ayarlanabilir gastrik bant	23
2.4.6. Sleeve gastrektomi	24
3. BİREYLER ve YÖNTEM	26
3.1. Bireyler	26
3.1.1. Çalışmaya alınan hastaların belirlenmesi	26
3.1.2. Çalışmaya alınan kontrol grubunun oluşturulması	26
3.2. Yöntem	27
3.2.1. Laboratuvar parametrelerinin ölçülmesi	27

3.2.2. Lipoprotein alt grup analizlerinin yapılması	27
3.2.3. Yüksek yoğunluklu lipoprotein analizlerinin yapılması	27
3.2.4. Düşük yoğunluklu lipoprotein analizlerinin yapılması	29
3.2.5. Kolesterol ester transfer proteininin ölçümü	30
3.2.6. Kolesterol ester transfer proteini aktivite ölçümü	30
3.2.7. Lesitin kolesterol açil transferazın ölçümü	31
3.2.8. Lesitin kolesterol açil transferaz aktivite ölçümü	31
3.2.9. Apolipoprotein A-I ölçümü	32
3.2.10. Apolipoprotein B ölçümü	32
3.2.11. Paraoksonaz ölçümü	33
3.2.12. İstatistiksel analiz	33
4. BULGULAR	34
4.1. Çalışmaya Alınan Kontrol Grubuna Ait Klinik Veriler	34
4.2. Çalışmaya Alınan Hastalara Ait Klinik Bilgiler	34
4.3. Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Analiz Sonuçları	34
4.4. Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Analiz Sonuçları	34
4.5. Kolesterol Ester Transfer Proteininin Ölçüm Sonuçları	40
4.6. Kolesterol Ester Transfer Proteini Aktivite Ölçüm Sonuçları	40
4.7. Lesitin Kolesterol Açil Transferaz Ölçüm Sonuçları	44
4.8. Lesitin Kolesterol Açil Transferaz Aktivite Ölçüm Sonuçları	45
4.9. Apolipoprotein A-I Ölçüm Sonuçları	45
4.10. Apolipoprotein B Ölçüm Sonuçları	45
4.11. Paraoksonaz Ölçüm Sonuçları	46
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR	68
7. ÖZET	69
8. ABSTRACT	70
9. KAYNAKLAR	71

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABCA1	ATP-bağlayıcı kaset transporter A1 (ATP-binding cassette transporter A1)
ABCA9	ATP-bağlayıcı kaset transporter A9 (ATP-binding cassette transporter A9)
AMPK	Aktive edilmiş protein kinaz (AMP-activated protein kinase)
Apo	Apolipoprotein
AUC	Eğri altında kalan alan (Area Under Curve)
BPD	Biliopankreatik diversiyon
CETP	Kolesterol ester transfer protein (Cholesteryl ester transfer protein)
DS	Duodenal switch
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
GBP	Gastrik bypass
GLP-1	Glukagon-benzeri peptid 1
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein (High-density lipoprotein)
HMG-CoA	Hidroksi-metil-glutaril-CoA
HOMA-IR	Homeostasis model assessment of insulin resistance

HRP	Horseradish peroksidaz
IDL	Ara yoğunluklu lipoprotein
IFSO	Obezite ve Metabolik Hastalıkların Cerrahisi Uluslararası Fedarasyonu International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders
KAH	Koroner arter hastalığı
LAGB	Laparoskopik ayarlanabilir gastrik bant
LCAT	Lesitin kolesterol açıl tranferaz (Lecithin—cholesterol acyltransferase)
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein (Low-density lipoprotein)
LPL	Lipoprotein lipaz
PON	Paraoksonaz
PPAR	Peroksizom proliferatör aktivatör reseptör
PYY	Peptid YY
RCT	Revers kolesterol transportu (Reverse cholesterol transport)
RYGP	Roux-en-y gastrik bypass
SAA	Serum amiloid A
SG	Sleeve gastrektomi
SR-B1	Scavenger reseptör sınıf B tip 1

SREBP	Sterol düzenleyici eleman bağlayıcı protein (Sterol Regulatory Element-Binding Protein)
T2DM	Tip 2 diyabetes mellitus
TG	Trigliserit
TK	Total kolesterol
TMB	Tetrametilbenzidin
TNF	Tümör nekrozis faktör
VKİ	Vücut kitle indeksi
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein (Very low density lipoprotein)

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Lipoprotein yapısı	5
2.2. Revers kolesterol transportu	11
2.3. İnsülin direncinde aterojenik dislipidemi gelişimi	20
2.4. Bariatrik cerrahi prosedürler	
3.1. CETP standart grafiği	
3.2. CETP aktivitesi standart grafiği	
3.3. LCAT standart grafiği	
3.4. Apo A-I standart grafiği	
3.5. Apo B standart grafiği	
4.1. Hasta grubunda HDL alt grup analizi için jel ve dansitometrik analiz örnekleri	43
4.2. Kontrol ve hasta grubunda serum CETP miktarı	44
4.3. Kontrol ve hasta grubunda serum CETP aktivitesi	44
4.4. Kontrol ve hasta grubunda serum LCAT miktarı	46
4.5. Kontrol ve hasta grubunda serum LCAT aktivitesi	47
4.6. Kontrol ve hasta grubunda serum apoA-I miktarı	48
4.7. Kontrol ve hasta grubunda serum apo B miktarı	48
4.8. Kontrol ve hasta grubunda PON aktivitesi	49
5.1. Sleeve gastrektomi operasyonu sonrası RCT ve HDL alt gruplarında ortaya çıkan değişimler	67

TABLULAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Obezite gelişimi ile ilgili risk faktörleri	3
2.2. Obezite ile ilişkili olan ko-morbiditeler	4
2.3. Lipoproteinlerinin özellikleri ve kimyasal yapısı	6
2.4. Apolipoproteinlerin fonksiyonları ve önemli özellikleri	7
4.1. Kontrol grubuna alınan bireylere ait klinik veriler	35
4.2. Hasta grubuna alınan bireylere ait klinik veriler	36
4.3. Kontrol grubuna ait laboratuvar verileri	37
4.4. Hasta grubuna ait laboratuvar verileri	38
4.5. Kontrol grubuna ait HDL alt grup analiz sonuçları	39
4.6. Hasta grubuna ait HDL alt grup analiz sonuçları	41
4.7. Kontrol ve hasta grubuna ait LDL alt grup analiz sonuçları	42

1. GİRİŞ

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından sağlığı bozacak ölçüde vücutta anormal veya aşırı yağ birikmesi olarak tanımlanmaktadır (1). Dünya genelinde 2011 yılı verilerine göre 1.5 milyar civarında 20 yaş üzeri fazla kilolu birey olduğu ve bunların da yaklaşık 500 milyon kadarının obez olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte 2010 yılı verilerine göre dünya genelinde 5 yaş ve üzerinde olan yaklaşık 43 milyon fazla kilolu çocuk olduğu belirtilmiştir (2). Obezite epidemisi yıllar içerisinde geometrik olarak artış göstermektedir. 2030 yılı itibariyle obezitenin bu şekilde artış göstermesi halinde dünya genelinde 2.16 milyar fazla kilolu insan olacağı ve bunların da 1.12 milyarının obez olacağı tahmin edilmektedir (3). Obezite tip 2 diyabetes mellitus (T2DM), kardiyovasküler hastalık, kanser ve mortalitede artış gibi insan sağlığını tehdit eden risklerle ilişkilidir (4). Tüm dünyayı etkileyen bir epidemi olan obezitenin tedavisinde diyet, egzersiz, davranışsal terapi, ilaç tedavisi ve cerrahi gibi alternatifler geliştirilmiştir (5).

Bariatric cerrahi anlam olarak gıdaların geçişini engelleyici cerrahi yöntemlerin tümüne denir ve obez hastaların cerrahi tedavisinde kullanılan prosedürleri içermektedir (6). Bariatric cerrahinin anormal lipid profilini ve koroner kalp hastalığı riskini belirgin olarak azalttığı yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur (7). Bariatric cerrahi sonrasında trigliserit (TG) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL)-kolesterol seviyelerinin düştüğü ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)-kolesterol düzeylerinin arttığı rapor edilmiştir (8). Bariatric cerrahi sonrasında lipid parametrelerinde görülen düzelmeye sadece kilo kaybının değil aynı zamanda insülin direncindeki azalmanın da etkili olduğu bilinmektedir (9).

Mevcut çalışmamızda amacımız aynı tip bariatric cerrahi operasyonu uygulanan obez hastalarda ve kontrol grubunda operasyon öncesi, postop birinci gün ve oral beslenmeye başladıktan sonra lipoprotein alt grup analizlerini, kolesterol ester transfer proteini (CETP) seviyelerini ve aktivitesini, lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) seviyelerini ve aktivitesini, apolipoprotein A-I (apoA-I) seviyelerini, apolipoprotein B (apoB) seviyelerini ve paraoksonaz (PON) seviyelerini tespit etmek, elde edilen bilgiler ışığında bariatric cerrahinin erken dönemde revers kolesterol transportuna olan etki mekanizmalarını belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

Vücut kitle indeksi (VKİ) ağırlık (kg)/boy (m²) formülünden hesaplanmaktadır. Obezite, vücut kitle indeksinin 30 kg/m² olması olarak tanımlanmaktadır ve 18.25-24.9 kg/m² arası sağlıklı, 25-29.9 kg/m² arası ise fazla kilolu olarak tanımlanmaktadır. 30-34.9 kg/m² sınıf 1 obezite, 35-39.9 kg/m² sınıf 2 obezite ve ≥ 40 kg/m² sınıf 3 obezite olarak tanımlanmaktadır. Bazı çalışma gruplarına göre sınıf 4 obezite (süper obezite) 50-59.9 kg/m² ve sınıf 5 obezite (süper-süper obezite) >60 kg/m² olarak tanımlanmaktadır. Eski terminolojide kullanılan morbid obezite terimi VKİ >45.4 kg/m² olarak tanımlanmaktadır ve yeni terminolojide sınıf 3 obezite veya klinik olarak ciddi obezite olarak isimlendirilmektedir (10). Yapılan çalışmalarda VKİ 45 kg/m² üzerinde olan beyaz erkeklerde yaşam süresi 13 yıl, beyaz kadınlarda ise 8 yıl azalmıştır. Bu süre siyah genç erkek popülasyonu için 20 yıl olarak verilmiştir (11). Kardiyovasküler mortalite oranı aynı yaşta sağlıklı kiloya sahip kişilerle kıyaslandığında obez kişilerde %50, ciddi obez kişilerde ise %90 oranında yüksek bulunmuştur (12).

2.1.1. Ülkemizde obezite prevalansı

Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalar ile yetişkinlerde obezite prevalansı ortaya konmuştur. Türk Kardiyoloji Derneği tarafından yapılan Türkiye’de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri çalışmasında 3681 kişi taranmıştır. 30 yaş ve üzeri erkeklerde obezite oranı %25.2, kadınlarda ise %44.2 olarak bulunmuştur (13). 1999-2000 yılları arasında 23888 erişkin üzerinde yapılan Türkiye obezite ve hipertansiyon araştırmasında 20 yaş üzeri kadınlarda obezite görülme sıklığı %35.4 olarak saptanmıştır (14). Türkiye diyabet obezite ve hipertansiyon epidemiyolojisi çalışmasında 20 yaş üzeri 24788 birey taranmıştır. Bu çalışmaya göre obezite prevalansı kadınlarda %29.9 erkeklerde ise %12.9 olarak belirlenmiştir (15). 11-18 yaş aralığında 8848 adölesan arasında yapılan başka bir çalışmada obezite prevalansı %7.7 oranında bulunmuştur. Fazla kilolu ve obez adölesanların normal kilolu olanlara kıyasla günde 2 saatten daha fazla televizyon izledikleri ve bilgisayar kullandıkları gözlenmiştir. Ayrıca obez adölesanların ailelerinde obezite prevalansının %56.5

olduğu bulunmuştur (16). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada 5552 erkek ve 10528 kadın taranmıştır. Kadınlarda ve erkeklerde obezite prevalansı sırasıyla %44.2 ve %29.4 olarak bulunmuştur (17).

2.1.2. Obezite etyolojisi

Obezite etiyolojisi çok kompleksdir ve gelişmiş batı toplumlarında modern hayat tarzının bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde obezite ve ilişkili olduğu hastalıklardan dolayı her yıl 300.000 civarında insan ölmektedir. Obezite gelişimi ile ilgili risk faktörleri Tablo 2.1'de verilmiştir.

Tablo 2.1. Obezite gelişimi ile ilgili risk faktörleri (5).

1. Genetik
2. Çevre ve sosyo-ekonomik nedenler (yaş, cinsiyet, doğum sayısı ve doğumlar arası süre vb nedenler)
3. Aşırı ve yanlış beslenme alışkanlıkları
4. Yetersiz fiziksel aktivite
5. Endokrin nedenler (Cushing Sendromu, Hipotiroidizm, Hipotalamus hastalıkları, Polikistik over sendromu, Hipogonadizm, Büyüme hormonu eksikliği, İnsülinoma, Tip 2 Diyabetes Mellitus)
6. Sendromlar (Prader-Willi Sendromu, Laurance-Moon-Bardet Sendromu, Carpenter Sendromu)
7. Psikolojik nedenler
8. İlaçlar :
 - Antipsikotikler; olanzapin, risperidon, klozapin
 - Antidepresan ajanlar; trisiklik antidepresanlar, selektif serotonin geri alım inhibitörleri, monoamin oksidaz inhibitörleri.
 - Kortikosteroidler
 - Oral kontraseptifler ve progestajenik bileşikler
 - B blokörler
 - Oral hipoglisemik ajanlar (glitazon, sulfonilüre)
 - İnsülin
 - Antikonvulzanlar (fenitoin, sodyum valproat)
 - Antihistaminikler (eski ajanlarda kilo alımı daha sık görülmektedir)
 - Pizotifen (migren tedavisinde profilaktik olarak kullanılmaktadır)
 - Mirtazapin, lityum

Obezite için en önemli risk faktörleri besin içeriği az fakat yüksek kalori içeren yiyeceklerin tüketilmesi, fiziksel aktivite eksikliği, genetik faktörler, hormonal

bozukluklar, yaş ve cinsiyettir (18). Obezite ve obezite ile ilişkili olan ko-morbiditeler sıklıkla sosyoekonomik durumu kötü olan topluluklarda görülmektedir (19). Obezite ile ilişkili olan ko-morbiditeler Tablo 2.2’de verilmiştir.

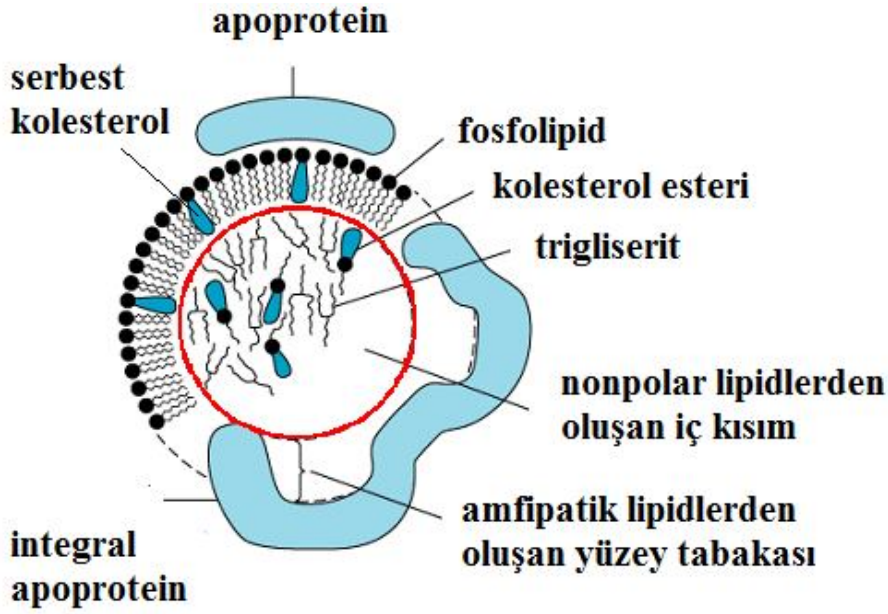
Tablo 2.2. Obezite ile ilişkili ko-morbiditeler (5).

1-	Endokrin sorunlar (insülin direnci-hiperinsülinemi, tip 2 diyabetes mellitus, metabolik sendrom, hiperlipidemi-hipertrigliseridemi, karaciğer yağlanması, aşırı kıllanma)
2-	Kanser (kadınlarda meme ve endometriyum kanserleri, erkeklerde ise kolon kanseri)
3-	Kardiyovasküler sorunlar (hipertansiyon, koroner arter hastalığı)
4-	Ameliyat öncesi ve sonrası komplikasyon riskinin artması, safra kesesi hastalıklarında artış
5-	Gebelik komplikasyonları ve menstruasyon düzensizlikleri
6-	Ortopedik sorunlar (osteoartrit, kas-iskelet sistemi problemleri)
7-	Uyku apnesi, astım, solunum zorluğu
8-	Ruhsal sorunlar (Anoreksiya nervoza, Binge eating (tıkınırcasına yemek), gece yemek yeme sendromu veya birşeyi daha fazla yiyerek psikolojik doyum sağlamaya çalışma)

2.2. Lipoprotein Metabolizması

2.2.1. Lipoproteinler

Karaciğerde ve bağırsakta sentezlenen lipidlerin metabolik fonksiyonlarını yerine getirmek için çeşitli dokulara taşınması gerekmektedir. Lipidler suda tam olarak çözünemediği için plazmada lipoprotein olarak adlandırılan makromoleküller ile taşınır. Lipoproteinler tipik olarak sferik partiküllerdir. Daha hidrofobik nonpolar lipidler olan trigliserit ve kolesterol esterleri çekirdekte, daha polar veya amfipatik lipidler olan fosfolipid ve serbest kolesterol ise tek bir tabaka olarak yüzeyde bulunur (Şekil 2.1). Bunların yanında apolipoprotein olarak adlandırılan genellikle lipoprotein yüzeyinde yerleşen bir veya daha fazla spesifik proteinler de bulunur (21). Çekirdekte bulunan lipidlerin fosfolipid, kolesterol ve protein örtü ile ilişkisi nonkovalenttir. Bu ilişki primer olarak hidrojen bağları ve van der Waals kuvveti aracılığıylaadır. Bu bağ kolesterolün, diğer lipidlere göre suda daha fazla çözünür, plazma lipoproteinleri ve hücre membranları arasında spontan değişimine izin verecek şekilde gevşektir. Daha fazla hidrofilik olan diğer lipidlerin lipoproteinler arasında değişimi için lipoproteinler arasında trigliserit ve kolesterol esteri değişimini sağlayan kolesterol ester transfer proteini gibi spesifik proteinlere ihtiyaç vardır. Lipoproteinler değişik oranlarda lipid ve protein içerdikleri için çeşitli fiziksel ve kimyasal özelliklere sahiptirler.



Şekil 2.1. Lipoprotein yapısı (20)

Lipoproteinler tarihsel olarak ultrasantrifügasyon yöntemiyle dansitelerine göre ayrılarak katagorize edilmişlerdir (21). İnsan plazmasında bulunan lipoproteinlerinin özellikleri ve kimyasal yapısı Tablo 2.3’de gösterilmiştir (22). Açlık durumunda plazmada bulunan trigliseritler büyük oranda VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein) içerisindedir. Postprandiyal dönemde ise kısa süreli şilomikronlar ortaya çıkar ve plazma trigliserit konsantrasyonuna katkıda bulunur. Normalde LDL total plazma kolesterolünün %70’ni taşır ve çok az oranda trigliserit taşır. HDL ise %20-30 oranında plazma kolesterolü içerir (21).

Lipoproteinler elektroforetik olarak agaroz veya selüloz asetat, poliakrilamid jel gibi destekleyici diğer materyaller ile ayrıştırılabilir (23). pH=8.6 olarak ayarlandığında HDL α -globulin ile, LDL β -globulin ile ve VLDL ve lipoprotein (a) ise α ve β globulin arasında göç eder. IDL (ara dansiteli lipoprotein) ise β ve pre- β globulin arasında göç eder. Şilomikronlar aplikasyon noktasında kalır. Buna göre lipoproteinler pre- β -lipoprotein, VLDL; β -lipoprotein, LDL ve α -lipoprotein, HDL olarak sınıflandırılabilir (21).

Tablo 2.3. İnsan plazmasında bulunan lipoproteinlerinin özellikleri ve kimyasal yapısı

Lipoprotein	Kaynak	Çap (nm)	Dansite (g/mL)	Kompozisyon					Apolipoprotein
				FL (%)	KE (%)	K (%)	TG (%)	Protein (%)	
Şilomikron	Bağırsak	90-1000	0.95	7	3	2	86	2	A-I, A-II, A-IV, B-48, C-I, C-II, C-III, E
VLDL	KC, bağırsak	30-90	0.95-1.06	18	12	7	55	8	B-100, C-I, C-II, C-III, E
IDL	VLDL	25-35	1.006-1.019	19	29	9	23	19	B-100
LDL	VLDL	20-25	1.019-1.063	22	42	8	6	22	B-100
HDL ₂	KC, bağırsak VLDL, şilomikron	10-20	1.063-1.125	33	17	5	5	40	A-I, A-II, C-I, C-II, C-III, D, E
HDL ₃	KC, bağırsak VLDL, şilomikron	5-10	1.125-1.210	25	13	4	3	55	A-I, A-II, C-I, C-II, C-III, D, E
Pre β HDL	KC, bağırsak VLDL, şilomikron	<5	>1.210						A-I

FL, fosfolipid; KE, kolesterol esteri; K, kolesterol; TG, trigliserit; KC, karaciğer; VLDL, çok düşük dansiteli lipoprotein; IDL, ara yoğunluklu lipoprotein; LDL, düşük dansiteli lipoprotein; HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein.

Tablo 2.4. Apolipoproteinlerin fonksiyonları ve önemli özellikleri

Apolipoprotein	Bulunduğu lipoprotein	Fonksiyonu
A-I	HDL	LCAT enziminin kofaktörü, ABCA1 için ligand, KC ve bağırsakta sentezlenir, HDL biyosentezinde görevlidir.
A-II	HDL	LPL ve HL inhibe eder, TG artışı sağlar.
A-IV	HDL, ŞM ve serbest	LCAT için kofaktör, yağ emiliminde artar, HDL biyosentezi.
B-100	VLDL, IDL ve LDL	LDL reseptörü için bağlanıcı bölge içerir, çok büyük bir yapısal protein.
B-48	ŞM	Barsakta sentezlenir, apoB-100 ile aynı gen tarafından kodlanır.
C-I	ŞM ve VLDL	VLDL'nin KC tarafından alınmasını ve CETP'yi inhibe eder.
C-II	ŞM ve VLDL	LPL'ı aktive eder, eksikliğinde TG'den zengin lipoproteinlerin klirensinde azalma olur.
C-III	VLDL, HDL	TG'den zengin lipoproteinlerin lipolizini inhibe eder.
D	HDL	LCAT'ı aktive eder.
E	ŞM, VLDL, IDL ,HDL	ŞM ve VLDL artıklarının hepatik reseptörler tarafından tanınmasında rol oynar.
F	HDL, LDL, VLDL	CETP fonksiyonunu düzenler.
H	VLDL	LPL aktivasyonu ile ilişkili, ApoH antikoru anti-fosfolipid antikoru alt grubunda yer alır.
L	HDL	Revers kolesterol ile ilişkili olabilir.
M	HDL, ŞM, LDL, VLDL	HDL remodeling ile ilişkili olabilir.
Apo(a)	Lp(a)	Plazminojenle yarışarak trombolizi inhibe edebilir.

TG, trigliserit; KC, karaciğer; VLDL, çok düşük dansiteli lipoprotein; IDL, ara yoğunluklu lipoprotein; LDL, düşük dansiteli lipoprotein; HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein; Apo, apolipoprotein; Lp, lipoprotein; ŞM, şilomikron; CETP, kolesterol ester transfer proteini, LCAT, lesitin kolesterol açıl transferaz; LPL, lipoprotein lipaz; HL, hepatik lipaz; ABCA 1, ATP-binding cassette transporter A1

2.2.2. Apolipoproteinler

Apolipoproteinler lipoproteinlerin protein parçasıdır. Apolipoproteinlerin karakteristikleri ve ana görevleri Tablo 2.4'de verilmiştir (21,24). LDL yapısında sadece apo B-100 vardır. Apo A-I HDL yapısında bulunan ana proteindir. Apo C-I, C-II, C-III ve E LDL dışında diğer lipoproteinler içerisinde değişik oranlarda bulunmaktadır. Apolipoproteinlerin temel olarak üç görevi vardır; lipoprotein metabolizması yolağındaki önemli enzimleri aktive etmek, lipoprotein kompleksinin yapısal bütünlüğünü devam ettirmek, lipoproteinlerin hücreler tarafından alınmasını özelleşmiş hücre yüzeyinde bulunan reseptörleri tanıyarak gerçekleştirmektir (24).

2.2.2.1. Apolipoprotein A

Lipoproteinlerin yapısında apo A-I, apo A-II ve apo A-IV olmak üzere üç tip apoprotein A bulunur. Apo A-I; insan HDL'sinin major yapısal proteindir ve şilomikron yapısında da bulunur ve LCAT kofaktörü olarak görev yapar (25). Apo A-I 243 aminoasitlik 28 kDa moleküler ağırlığa sahip bir apoproteindir. Apo A-I'in polipeptid zincirinin -COOH ucuna yakın α -heliks yapısındaki bölge HDL'nin hücre yüzeyi ile ilişkisinden sorumludur. LCAT aktivatörü olan bölüm ise zincirin orta bölümündedir. Apo A-II; karaciğerde sentezlenir ve HDL'nin yapısında en çok bulunan ikinci proteindir. Apo A-II HDL'de apo A-I ile yer değiştirerek HDL'nin hücrelerle, diğer lipoproteinlerle, enzim ve transfer proteinlerle olan ilişkisini düzenler (25). Apo A-I ve A-II birlikte HDL yapısında bulunan proteinlerin %90'nı oluşturur. HDL yapısında Apo A-I:A-II oranı 3:1'dir (26). Apo A-IV; bağırsakta sentezlenen, şilomikronun major ve HDL'nin ise minör bileşenidir. Plazmada lipoproteinler arasında aktarılabilen bir proteindir. Apo A-I ile çok yakın yapısal benzerliği nedeniyle HDL metabolizmasında ve revers kolesterol transportunda apo A-I ile sinerjik etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Ayrıca invitro olarak LCAT'ı aktive ettiği gösterilmiştir (27). Bunların dışında daha önce tanımlanmış olan apo A-V vardır. Diğer apolipoproteinlere oranla miktarı çok azdır. Trigliserit konsantrasyonlarının düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (28). Bütün bu apolipoproteinler amfipatik heliks olarak bilinen yapıdadır. Bu yapı α -heliks yapısındadır ve yaklaşık olarak yarısı hidrofobik aminoasitlerden oluşmaktadır.

Apolipoproteinler lipoproteinlere bağlandığında hidrofobik aminoasitler nötral lipid kora doğru birleşirler. Heliksin diğer tarafı ise polar ve yüklü aminoasitlerden oluşur ve lipoproteinin yüzeyinde dışa bakan tarafta yer alır. Amfipatik helikslerin lipoproteinler ile bağlanması genelde zayıftır ve böylece lipoprotein metabolizması sırasında apolipoproteinler lipoproteinler arası değiş tokuş edilebilmektedir (29).

2.2.2.2. Apolipoprotein B

Plazmada apo B-48 ve B-100 olmak üzere iki formda bulunur (24). Her iki tür de tek bir gen tarafından kodlanır. Bağırsakta, apo B mRNA'nın düzeltilmesi ile apo B-100 mRNA'nın 6666'ncı nükleotidi olan sitozinin yerine urasil geçer. Bu sitozinin varlığında CAA kodonu apoB-100'ün 2153'ncü aminoasidi olan glutamini kodlar. Baz değişimi sonucu oluşan UAA kodonu ise bir sonlanma kodonudur ve protein zincirinin sonlanmasına yol açar. Apo B-48 2152 aminoasitten, apo B-100 ise 4536 aminoasitten oluşan 516 kDa'luk bir proteindir. Sonuçta bağırsakta apo B-100'ün %48'inden oluşan apo B-48 sentezlenir. Karaciğerde sentezlenen apo B-100 VLDL, IDL ve LDL yapısında bulunur. Her bir VLDL sadece bir molekül apo B-100 içerir (25). Diğer apolipoproteinlerden farklı olarak apo B-100 lipoproteinler arasında hareket edemez. Çünkü apo B-100'ün amfipatik heliks yapısı dışında β -sheet yapısı da vardır. Bu yapıdan dolayı lipidlere karşı afinitesi çok daha yüksektir. Bu nedenden dolayı apo B-100 VLDL yapısında kalır ve lipoliz ile LDL'ye dönüştüğünde de yapıda kalmaya devam eder (30). Apo B-100'ün yapısal rolünün yanında diğer bir fonksiyonu da LDL reseptörü için ligand olmasıdır. Apo B-100'ün 3000-3700 aminoasitleri arasındaki bölge LDL reseptörüne bağlanma bölgesidir. Reseptör ile ilişkiden bu bölgede bulunan pozitif yüklü aminoasitler olan arginin ve lizin sorumludur (31).

2.2.2.3. Apolipoprotein C

Apo C-I, C-II ve C-III olmak üzere üç türü vardır ve karaciğerde sentezlenir. LDL dışında diğer tüm lipoproteinler ile ilişkilidir. Apo C'ler plazmaya disk şeklindeki HDL'nin yapısında girer ve lipoprotein metabolizması sırasında şilomikron ve VLDL'ye aktarılır (32).

2.2.2.4. Apolipoprotein E

Apolipoprotein E 34 kDa'luk bir plazma glikoproteinidir ve primer olarak şilomikron, VLDL, HDL, şilomikron artıkları ile VLDL artıklarına bağlı halde bulunur. Apo E içeren lipoproteinlerin temizlenmesi çeşitli hücre reseptörlerinin apo E içinde spesifik bölgelerde bulunan pozitif yüklü aminoasitlerin oluşturduğu bölgelerin tanınması ile olmaktadır. Apo E şilomikron ve VLDL artıklarının metabolizmasında anahtar rol oynamaktadır. Apo E karaciğer tarafından, şilomikron artıklarının şilomikron artık reseptörleri ve VLDL artıklarının ise LDL reseptör yardımıyla alınmasının düzenlenmesinde rol oynamaktadır (24). Elektroforez ile E₂, E₃ ve E₄ olmak üzere üç apo E izoformu tanımlanmıştır. Bu izoformlar 112 ve 158 rezidülerde aminoasit substitüsyonları içermektedir. Apo E₂ her iki pozisyonda sistein rezidüsü, apo E₄ her iki pozisyonda arginin rezidüsü ve apo E₃ ise sistein ve arginin rezidüsü içermektedir. Apo E₂ B ve /veya E artık reseptörleri için apo E₃ ile kıyaslandığında azalmış bağlanma afinitesine sahiptir. Apo E₄ içeren lipoproteinler apo E₃ içeren lipoproteine göre daha hızlı temizlenmektedir (32). Apo E₄ allelinin Alzheimer hastalığı ve diğer nörolojik hastalıklar ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur. Bu ilişki muhtemelen apo E'nin beyindeki lipid metabolizmasının düzenlenmesindeki rolüyle alakalı olabilir (34).

2.2.3. Lipoprotein metabolizması

Lipoprotein metabolizmasının yolları karışıktır ve bu yollar birbirleriyle çok fazla noktada bağlantılıdır. Lipidlerin diyet veya hepatik kaynaklı olmasına göre eksojen ve endojen yollar vardır. Ayrıca LDL reseptör yolağı ve HDL revers kolesterol transport yolağı lipoprotein metabolizması içerisinde yer almaktadır (35).

2.2.3.1. Eksojen yolk

Eksojen yolağın primer görevi diyetle alınan lipidlerin emilimi ve özellikle trigliseridin periferik dokulara ve karaciğere gönderilmesidir. Eksojen yolk, öncü şilomikronların diyet ile alınan trigliseritler ile entorositlerde bulunan ve golgi kompleksinde sekretuar veziküllerde paketlenmiş olan kolesterolden toplanması ile başlamaktadır. Bu partiküller ekstraselüler boşluğa ekzositoz yoluyla taşınır ve dolaşıma lenfatik kanal yardımıyla aktarılır (35). Öncü şilomikronların lipid içeriği başlıca trigliserittir (%90). Protein içeriği ise apo B-48 ve apo A'dan oluşmaktadır (36). Dolaşıma geçtikten kısa süre sonra bu partiküller dolaşımda bulunan HDL'den

apo C ve apo E alırlar. Şilomikron yüzeyinde bulunan apo C-II, endotelial hücrelerin yüzeyinde bulunan lipoprotein lipazı aktive eder. Böylece trigliseritler çok hızlı bir şekilde serbest yağ asitlerine parçalanır. Yağ asitleri albümin ile ilişkilidir, enerji kaynağı olarak kas hücreleri tarafından alınabilir veya adipoz dokuda depo edilebilir. Lipoliz sırasında bazı fosfolipidler ve apo A aynı anda tekrar HDL'ye taşınabilir. Yeni oluşturulmuş olan şilomikron artığı olarak isimlendirilen partikül, orjinal şilomikronun %80-90'ı oranında trigliserit içermektedir. Şilomikron artığının yüzeyinde bulunan apo B-48 ve apo E nedeniyle bu partiküller karaciğer artık reseptörleri yardımıyla tanınır ve saatler içerisinde endositoz yoluyla karaciğere alınabilir. Kolesterol; safra asidi sentezinde, yeni lipoprotein yapımında kullanılabilir veya kolesterol esteri olarak depo edilebilir (25,35).

2.2.3.2. Endojen yolak

Endojen yolak karaciğer tarafından paketlenen lipidlerin periferik hücrelere gönderilmesini içermektedir. Hepatositler karbohidrat veya yağ asitlerinden trigliserit sentezleme yeteneğine sahiptir. Hepatositler eksojen yolak ile alınan kolesterol yeterli olmadığında HMG-CoA redüktaz (hidroksi-metil-glutaril-CoA redüktaz) aktivitesini arttırarak kendi kolesterolünü sentezleyebilir. Endojen olarak yapılan trigliserit ve kolesterol endoplazmik retikulum içerisinde apo B-100 ile VLDL partükülleri şeklinde paketlenir. Bu olay için mikrozomal transfer proteini gerekmektedir. VLDL trigliseritten zengin (%55), yüzeyinde apo B-100, apo E ve az oranda C apolipoproteinleri bulunduran bir partiküldür. Ayrıca VLDL dolaşıma geçtiğinde C apolipoproteinleri HDL'den VLDL'ye transfer edilir. Şilomikron metabolizmasında VLDL yüzeyinde bulunan apo C-II endotelial hücrelerdeki lipoprotein lipazı (LPL) aktive etmekte ve böylece VLDL trigliseritleri hidrolize olmakta ve serbest yağ asitleri salınmaktadır (25,35). VLDL trigliserit hidroliz oranı şilomikron trigliserit hidrolizine göre anlamlı derecede daha düşüktür. Bu farklılık VLDL partüküllerinin daha küçük olmasına ve şilomikronlara oranla daha az LPL molekülüne bağlanmasıyla açıklanabilir (37).

VLDL trigliserit hidrolizi sırasında C apolipoproteinleri tekrar HDL'ye transfer edilir. VLDL partükülleri böylece VLDL artıklarına dönüşür ve bunların bir kısmı karaciğer tarafından alınır. Geri kalan kısım daha küçük ve yoğun partiküller olan IDL'ye dönüşürler. Yapısında bazı apo E molekülleri bulunan büyük IDL partükülleri

hepatik artık reseptörlere bağlanır ve dolaşımdan temizlenir. İnsanlarda IDL partikülünün yaklaşık %50'si hepatositler tarafından dolaşımdan temizlenir. Fosfolipid, serbest kolesterol ve apolipoproteinler gibi IDL yüzeyinde bulunan materyaller HDL'ye transfer edilir veya dolaşımda de novo HDL oluşumunda kullanılır. Kolesterol esterleri HDL'den LDL'ye trigliserit ile değişim yapılarak CETP aracılığıyla aktarılır. Birleştirilmiş olan bu lipolizin ve kolesterol ester değişim reaksiyonunun net sonucu VLDL'de bulunan çoğu trigliseridin kolesterol esterleri ile yer değiştirmesidir. IDL sonrasında hidroliz olur, yapısında kalan TG uzaklaştırılır, apo B-100 dışında kalan apolipoproteinler diğer lipoproteinlere aktarılır. Bu olay sonunda LDL oluşumuna neden olur. Sonuç olarak LDL büyük oranda LDL reseptörü ile karaciğere döner. Fakat fazlalık durumunda damar duvarında infiltre olur ve bu durum aterosklerozun başlangıcı için anahtar rolü görmektedir (25,35).

2.2.3.3. Düşük dansiteli lipoprotein reseptör yolağı

Düşük dansiteli lipoprotein dolaşımdan temizlenmesi LDL reseptör yolağı ile olmaktadır (25). VLDL ve şilomikronlara kıyasla LDL dolaşımda yaklaşık 3 gün gibi daha uzun bir süre kalmaktadır (37). Plazma membranında bulunan kltrin kaplı ceplerdeki spesifik reseptörler LDL kolesterol yüzeyinde bulunan apo B-100'leri tanır ve bağlanır. Bu bağlanma sonucu LDL-kolesterol kaplanmış bir vezikül şeklinde hücre içerisine alınır. Bu veziküller daha sonra endozomlar oluşturmak üzere biraraya gelir. Endozom içindeki asidik ortam nedeniyle LDL-kolesterol reseptörden ayrılır. LDL kolesterol lizozomlara giderken, reseptörler hücre yüzeyine geri döner. LDL lizozomlara gönderildiğinde apo B-100 küçük peptidlere ve aminoasitlere parçalanır. Kolesterol esterleri de aynı zamanda hidroliz edilir ve bu kolesterol hücre membranı sentezinde, endokrin dokularda steroid hormon sentezinde ve hepatositlerde safra asidi sentezinde kullanılır. Hücreler artmış kolesterolün sitotoksik etkisi nedeniyle, kolesterol içeriklerini düzenleme yeteneğine sahiptir. Serbest kolesterol fazlalığı; hız kısıtlayıcı enzim olan HMG-CoA redüktazı inhibe ederek endojen kolesterol sentezini azaltır, açil-CoA kolesterol açiltransferaz enzimi tarafından katalizlenen reaksiyonla kolesterol ester oluşumunu artırır, reseptör geninin transkripsiyonunu inhibe ederek yeni LDL reseptör sentezini inhibe eder. (25,37). Kolesterol metabolizmasının gen regülasyonu için hücre içinde birçok farklı yolak görev yapmaktadır. Ama hücre içi

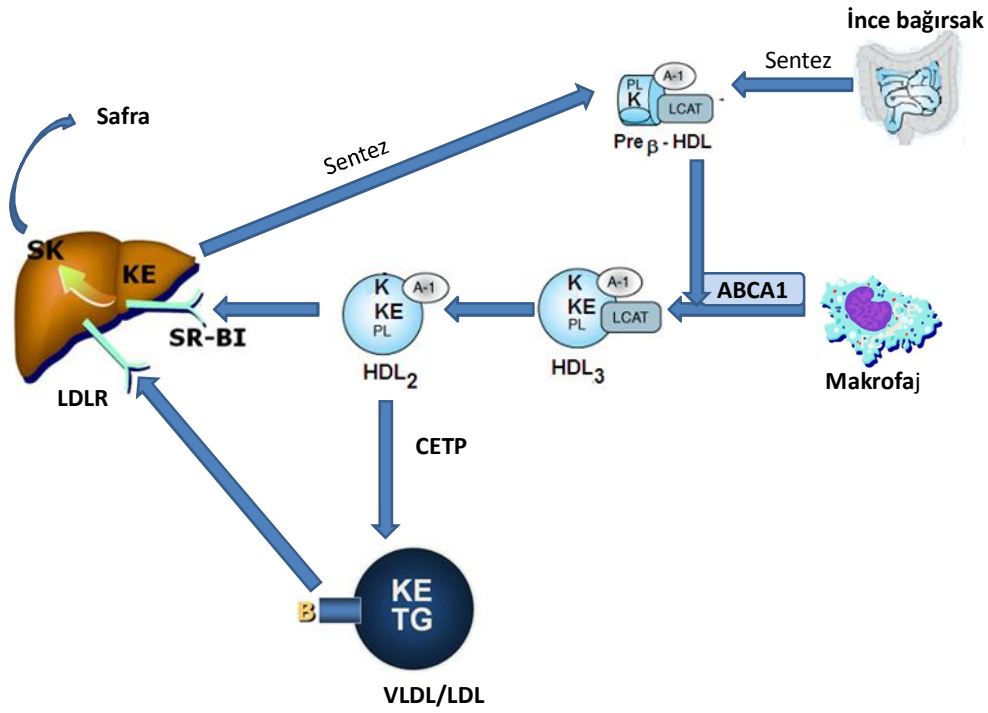
kolesterol konsantrasyonunu algılayan sterol düzenleyici eleman bağlayıcı protein (SREBP) transkripsiyon faktörünün en önemli rolü üstlendiği düşünülmektedir (38).

LDL'nin yaklaşık olarak 1/3'ü karaciğer dışı dokular tarafından scavenger reseptör veya reseptör ilişkili olmayan pinositoz tarafından alınmaktadır. Reseptör ilişkili olmayan alım plazma LDL konsantrasyonları arttığında önemlidir. Reseptör ilişkili olmayan alım doyumsuzdur ve düzenlenemez. Scavenger reseptörler düzenlenmemektedir ve oksidasyon gibi değişik şekillerde modifiye edilmiş LDL'yi tanır (39). Scavenger reseptörler büyük oranda makrofajlarda bulunur ve bu makrofajlarda aterosklerotik plak sırasında oluşan lipid birikimiyle ilişkilidir. Kolesterol esterleri ile dolmuş olan makrofajlara köpük hücresi denir ve aterosklerotik lezyonların en erken dönem komponentidir (25,39).

2.2.3.4. Revers kolesterol transportu

HDL kolesterol homeostazında çok önemli bir rol oynamaktadır. Ekstrahepatik dokulardan karaciğere kolesterol transferini sağlar. Bu olaya revers kolesterol transportu (RCT) denir ve HDL'nin antiaterojenik etkisini bu yolla gösterdiği ortaya konmuştur (40).

Revers kolesterol transportu çeşitli basamakları içerir ve RCT Şekil 2.2'de gösterilmiştir. HDL yapısında bulunan apo A-I karaciğer ve bağırsakta sentezlendikten sonra lipoproteinlere bağlanarak dolaşıma aktarılır (25). Plazmaya ulaştığı zaman kendiliğinden lipoproteinlerden ayrılarak sadece apo A-I veya yapısında çok az fosfolipid ve apo A-I içeren disk şeklinde öncü partiküller (pre- β_1 -HDL) şeklinde plazmada bulunur. Plazmada şilomikron ve VLDL'nin trigliserit hidrolizi sırasında ve bu lipoproteinlerin yüzeyindeki fosfolipitlerin biraraya gelmesiyle plazmada da oluşabilmektedir. Kolesterol ve fosfolipit içeren apo A-I elektroforezde pre- β_1 mobiliteye sahiptir. Öncü HDL olarak da tanımlanan pre- β_1 -HDL partikülleri apo C ve/veya apo E de içerirler ve serbest kolesterolü kolaylıkla alabilme özelliğine sahiptir (24). Çok az fosfolipid ve apo A-I içeren disk şeklinde öncü partiküllerin (pre- β_1 -HDL) plazmada ortaya çıkmasıyla RCT başlar (25). Trigliseritten zengin partiküller olan fosfolipid, kolesterol ve apolipoproteinlerin yüzeye eklenmesiyle disk şeklindeki öncü HDL sferik şekle dönüşür (41).



Şekil 2.2. Revers kolesterol transportu (20).

K, kolesterol; KE, kolesterol esteri; PL, fosfolipid; SK, serbest kolesterol; TG, trigliserit; LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein; LDLR, LDL reseptör; VLDL, çok düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein; LCAT, lesitin kolesterol açil transferaz; CETP, kolesterol ester transfer protein; ABCA1, ATP-bağlayıcı kaset transporter A1; SR-BI, scavenger reseptör sınıf B tip 1

Aynı zamanda hücre membranlarında bulunan serbest kolesterol de öncü HDL'ye transfer edilir. Periferik hücrelerde bulunan kolesterol özel bir hücre membran proteini olan ATP-bağlayıcı kaset transporter A1 (ABCA1) aracılığıyla enerji kullanılan bir yolla veya pasif difüzyonla öncü disk şeklindeki HDL'ye aktarılır (25). LCAT apo A-I içeren diskoidal HDL partiküllerine çok yüksek bir afiniteyle bağlanır. LCAT karaciğerde sentezlenen, 416 aminoasitlik tek bir polipeptid zincirinden oluşan, moleküler ağırlığı 60 kDa olan ve dolaşımında lipoproteinlerin yüzeyinde bulunan bir enzimdir. Plazmada bulunan LCAT'ın ana aktivatörü apo A-I'dir ve HDL partikülünde bulunan fosfatidilkolin ve serbest kolesterol bu enzimin substratlarıdır (42). Bu enzim aynı zamanda lesitin olarak da bilinen fosfatidilkolinde bulunan yağ asitlerini serbest kolesterole transfer ederek kolesterol esterini oluşturur (42). LCAT tarafından oluşturulan kolesterol esterleri HDL'nin içine girerek daha sferik formda olan HDL₃ oluşumunu sağlar (41). LCAT reaksiyonunun yan ürünü olan lizolesitin albümine bağlanarak dolaşımdan uzaklaştırılır. HDL partikülünün büyüklüğü

toplanmış olan kolesterol esterlerinin miktarına ve LCAT aktivitesine bağlıdır (25). Sonrasında HDL₃ hücrel kolesterol akışını ATP-bağlayıcı kaset transporter G1 (ABCG1) ve scavenger reseptör sınıf B tip 1 (SR-B1) aracılığıyla gerçekleştirebilir (42). HDL₃, üzerine kolesterol eklenmesiyle büyür ve HDL₂ formuna dönüşür. HDL kolesterol esterleri karaciğere farklı yollarla sunulur; kolesterol esterleri HDL'den SR-BI reseptörü yoluyla özel olarak alınır ve lipid içeriği azalmış olan HDL yeni transportlar için dolaşıma gönderilir (25). CETP; lipopolisakkarit-bağlayıcı/lipid transfer proteini ailesinde bulunan, 74 kDa ağırlığında tek bir polipeptid zincirden oluşan bir proteindir (43). Bu proteinin kristal yapısı incelendiğinde molekül içinde 6 nm uzunluğunda tünellere sahip olduğu görülmüştür. Her tünelin içinde iki tane kolesterol esteri bulunduğu ve tünelin uç kısmının fosfatidilkolin ile tıkalı olduğu belirlenmiştir (43). CETP bir lipoprotein partikülüne bağlandığında, tünelin uç kısmına bağlı bulunan fosfolipid partikül yüzeyinde bulunan fosfolipid tabaka ile birleşerek nötral lipid moleküllerinin tünelde hareketine izin verdiği düşünülmektedir (43). HDL yapısında bulunan kolesterol esterleri, trigliseritten zengin olan ve yapısında apo B-100 bulunduran lipoproteinler olan VLDL ve LDL'ye CETP aracılığıyla trigliserit değişimi yapılarak aktarılır. Bu lipoproteinler de karaciğer tarafından özel reseptörler ile alınır. HDL ayrıca apo E spesifik olan holoreseptörler ile karaciğer tarafından alınabilir (25). CETP aracılığıyla işlem gören HDL₂ karaciğere döner, burada SR-BI yardımıyla kolesterolü alınarak HDL₃ formuna tekrar döner (44). Ayrıca CETP aracılığıyla HDL yapısına giren TG'lerin hepatik lipaz ve fosfolipidlerin endotelial lipaz ile hidrolizi endositik bir reseptör olan cubulin ile apo A-I'nin klirensini hızlandırır. HDL yapısına CETP aracılığıyla giren TG, molekülün stabilizasyonu bozar ve HDL yapısından apo A-I molekülünün ayrılmasını artırır (43). HDL içinde bulunan kolesterol esterlerinin karaciğer tarafından alınmasından sonra salınan apo A-I; tekrar RCT siklusuna katılır, metabolik yıkıma uğrar veya renal klirens yoluyla atılır (45).

Revers kolesterol transportu ile damar duvarı makrofajları gibi periferik hücreler fazla miktardaki kolesterolü uzaklaştırarak kolesterol birikimini ve aterosklerotik plak oluşumunu önlemektedir. Bunun dışında HDL antiaterojenik ve vasküler koruyucu etkilerini antioksidan, antitrombotik ve anti-inflamatuar olaylarla da göstermektedir (41). HDL antioksidan özelliğini paraoksonaz ve platelet aktive edici faktör-asetil hidrolaz isimli enzimler aracılığıyla göstermektedir (46). HDL'nin anti-inflamatuar

özelliği antoksidan potansiyeli ile sfingozin kinaz inhibisyonu ile hücre içi seramid düzeylerinde yaptığı artışla ortaya çıkmaktadır. Daha öncesinde yapılmış olan proteomik analizler HDL partikülünün anti-inflamatuvar etkilerini proteaz inhibisyonu ve kompleman aktivasyonu yoluyla gösterdiğini ortaya koymuştur. Bunların dışında HDL, LDL oksidasyonunun yan ürünü olan lizofosfatidilkolinin temizlenmesi, protein C aracılığıyla antitrombotik ve fibrinolitik aktivite göstermesi ve apo E ilişkili etkiler ile LDL retansiyonunu inhibe etmesi ile de kardiyoprotektif etkiler göstermektedir (45).

İnsan serumunda bulunan paraoksonaz (PON) enzimi kalsiyuma bağımlı bir esteraz olup, paraokson, diazokson, sarin ve somon gibi organofosfatları ve aynı zamanda fenil asetat gibi arilesterleri hidrolize eder (47). Normal koşullarda insan plazmasında organofosfatlar bulunmaz ve PON enziminin serumda bulunan doğal substratları bilinmemektedir. Yapılan çalışmalar insan serumunda HDL ile ilişkili bulunan bu enzimin okside LDL'nin yapısında bulunan lipid peroksitlerini hidrolize ettiğini göstermiştir (48). Enzimin okside LDL üzerindeki hidrolitik aktivitesi antiaterojenik bir etki yaratmaktadır. Serum PON aktivitesi ile ateroskleroz riski arasındaki ters ilişkinin varlığı bunu ortaya koyar (49).

Plazma lipoprotein düzeyleri ile koroner arter hastalığı (KAH) riski arasındaki ilişki pekçok araştırmacı tarafından ortaya konmuştur. Apolipoprotein B içeren lipoprotein (LDL, IDL ve VLDL) düzeyleri ile koroner arter hastalığı riski arasında pozitif korelasyon gösterilirken, HDL düzeyleri ve KAH riski arasında negatif korelasyon belirlenmiştir (50).

Yakın zamanda yapılan çalışmalar HDL alt fraksiyon analizlerinin koroner arter hastalığı riskinin tanınmasında total HDL ölçümüne göre daha belirleyici olduğunu göstermiştir (51). Analitik ultrasentrifügasyon yöntemi ile HDL'nin, HDL₂ ve HDL₃ olmak üzere iki ana subgrubunun olduğu tanımlanmıştır (52). Bu subgruplar aynı zamanda çok çeşitli presipitasyon teknikleri (53) ve por gradiyent poliakrilamid jel elektroforez ile de ayrılmıştır (54). %4-30 gradiyent poliakrilamid jel elektroforez yöntemini kullanarak daha önce yapılmış olan çalışmalarda HDL₂ ve HDL₃'ün kendi içinde heterojen ve sırasıyla iki ve üç subgruptan oluştuğu gösterilmiştir (55). Yapılan başka bir çalışmada ise normolipidemik ve dislipidemik plazma örneklerinin analizi sonucunda büyük HDL (HDL-L), ara HDL (HDL-I) ve küçük HDL (HDL-S) olmak üzere 3 tane HDL alt fraksiyonu tanımlanmıştır (56). Dislipidemik ve normolipidemik

plazma örneklerinde HDL-L ve HDL-S fraksiyonlarında anlamlı olarak farklılık bulunmuştur. Ateroskleroz oluşumu ile HDL-L ters orantı gösterirken HDL-S doğru orantı göstermektedir (57).

LDL lipoprotein alt grupları, partikül büyüklüğü, dansite ve kimyasal içerik bakımından farklılık gösterirler. Küçük ve daha yoğun olan LDL alt fraksiyonları daha büyük çaplı ve hafif LDL alt fraksiyonlarına göre KAH için daha yüksek risk oluşturur (58). LDL alt fraksiyonlarının ölçümünün yapılması durumunda koroner arter hastalığı riski daha spesifik ve sensitif olarak belirlenebilmektedir (59). Koroner arter hastalığı olan 275 erkek hastada ve 822 kontrol vakasında yapılan araştırmada 7 tane LDL alt grubu belirlenmiştir. En büyük çapa ve en az yoğunluğa sahip olan fraksiyon LDL-1 (d=1.025-1.033 g/ml), en küçük çapa ve en az yoğunluğa sahip olan fraksiyon ise LDL-7 (d=1.050-1.063 g/ml) olarak belirlenmiştir. Elde edilen datanın genel olarak sınıflandırılması sonucunda ise 4 tane LDL alt grubu tanımlanmıştır. Büyük LDL (LDL-L), ara LDL (LDL-I), küçük LDL (LDL-S) ve en küçük LDL (LDL-VS). Küçük LDL partiküllerinin oranı koroner arter hastalığı olanlarda %39, kontrol grubunda ise %27 olarak rapor edilmiştir. Büyük LDL partikülleri ise KAH olan grupta %3, kontrol grubunda ise %24 olarak rapor edilmiştir. Ara LDL alt grubu her iki grupta da benzer oranlarda bulunmuştur (KAH %49, Kontrol grubu %46) (60).

Günümüzde LDL alt gruplarının belirlenmesinde nükleer manyetik rezonans, jel elektroforezi, Lipoprint sistemi, ultrasantrifügasyon ve yüksek performans jel filtrasyon kromatografi gibi pekçok yöntem kullanılmaktadır. Ancak bu konuda referans metod tam olarak belli değildir. Yapılan bir çalışmada belirtilen metodlar kıyaslanmış ve sonuçta metodlar arasında LDL alt gruplarının analizi konusunda %94 oranında benzerlik olduğu saptanmıştır (61).

2.3. Obezitede Lipoprotein Metabolizması Bozukluğu

Obezitenin artmış dislipidemi prevalansı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Obezitede görülen dislipidemi başlıca artmış non-esterifiye yağ asitleri, trigliserit, azalmış HDL ve küçük yoğun LDL varlığı ile karakterizedir. Obezite ile ilişkili dislipidemide visseral yağ dokusunda kontrol edilemeyen bir yağ asidi lipolizi artışı vardır. Bu yağ asitleri karaciğere VLDL sentezinde kullanılmak üzere gönderilir (62).

Obezite ayrıca adiposit boyutunda ortaya çıkan artışla da ilişkilidir. Adipositler artmış olan lipidleri yeterli şekilde depo edememektedir. Bu nedenle yağ asitleri tekrar karaciğere dönmekte, burada TG sentezine neden olmakta, VLDL üretimi artmakta ve dislipidemi ortaya çıkmaktadır. Küçük adipositler daha kolay TG depolayabilmelerine rağmen, büyük adipositler artmış lipolitik aktivite ile karakterizedir. Bu lipoliz ile dolaşımda non-esterifiye yağ asitleri artmakta ve bu yağ asitleri karaciğere dönerek TG sentezini arttırmaktadır (63). Viseral yağ dokusu subkütanöz yağ dokusuna göre daha fazla lipolitik aktivite gösterir ve yağ asitleri viseral bölgeden portal ven yoluyla kolaylıkla karaciğere gönderilebilir. Sonuçta lipidlerin karaciğere gönderilmesi artmakta, karaciğerdeki insülin direnci kötüleşmekte ve TG sentezi artarak dislipidemiye neden olmaktadır. Viseral yağ dokusundaki artış dolaşımda daha fazla VLDL ve LDL partikülleri ile ilişkili bulunmuştur. Daha fazla viseral yağ dokusu olan kişilerde daha yüksek oranda aterojenik profile sahip lipoprotein partikülleri olan büyük TG-zengin VLDL, küçük yoğun LDL ve revers kolesterol transportunda daha düşük kolesterol esteri transferi kapasitesine sahip olan küçük HDL bulunmaktadır (64). Viseral yağ dokusu subkütanöz yağ dokusuyla kıyaslandığında obezite ile ilişkili olan dislipidemide artışa neden olan daha fazla inflamatuvar sitokin üretimi (65), daha düşük adiponektin üretimi ile ilişkilidir (66). Yağ dokusundaki makrofaj infiltrasyonu proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunda artışa neden olarak dolaşımda non-esterifiye yağ asitlerinde artışa ve dislipidemiye neden olur (62). Yağ dokusu makrofajları ile dislipidemi arasındaki direkt ilişki çeşitli çalışmalar ile ortaya konmuştur. Canello ve arkadaşları omental yağ dokusundaki makrofaj infiltrasyonunun obez hastalarda plazma HDL düzeyi ile negatif korelasyon, plazma TG düzeyleri ile ise pozitif korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur (67). Yapılan başka bir çalışmada ise yağ dokusuna yapılan makrofaj infiltrasyonunun obez kişilerde sağlıklı kilodaki kontrol grubuna göre daha fazla olduğu, subkütanöz yağ dokusundaki makrofaj infiltrasyonunun plazma non-esterifiye yağ asitleri ile pozitif korelasyon gösterirken HDL kolesterol ile ise negatif korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur (68).

Yağ dokusu tarafından salınan TNF (tümör nekrozis faktör) - α , serum amiloid-A (SAA) ve adiponektin dislipidemi oluşumunda sorumludur. Proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- α lipolizi arttırma yeteneğine sahiptir. Artmış olan lipoliz ile dolaşımda non-esterifiye yağ asitleri artmakta, bunlar karaciğere gönderilmekte ve sonuçta TG

yapımı ve VLDL üretimi artış göstermektedir (62). TNF- α 'nın lipoprotein metabolizması üzerine etkisi sadece yağ asitleri ile sınırlı değildir. Aynı zamanda bu sitokin, apo B metabolizması üzerine de etki etmektedir. Rat hepatositleri kullanılan bir çalışmada TNF- α tedavisi ile apo B transkripsiyonunda ve VLDL üretiminde artış görülmüştür (69). Başka bir çalışmada ise hamsterlara TNF- α infüzyonu yapılmış ve büyük TG-zengin partiküllerde artış olduğu görülmüştür. Bu çalışma sonucuna göre insülin direnci mikrozomal TG transfer proteini ekspresyonunun inhibisyonunda insülin yardımıyla koruma sağlamak, dolayısıyla büyüyen apoB-100 partiküllerinin lipidlerle birleştirilmesini sağlayarak stabilitesini attırmakta ve VLDL üretimini desteklemektedir (70).

Serum amiloid-A inflamasyona cevaben primer olarak karaciğerde üretilen, aynı zamanda yağ dokusu, intestinal epitel hücresi ile makrofajlarda da üretilen dolaşımda HDL ile ilişkili bulunan bir akut-faz proteindir (71). Yağ dokusunda SAA ekspresyonu obezite ile artış gösterir ve yağ dokusundaki artmış SAA ekspresyonu plazmadaki yüksek konsantrasyonlar ile ilişkilidir. Artmış SAA ekspresyonu yağ dokusu çevresinde inflamatuvar bir ortam oluşturarak ve direkt olarak HDL yapısını ve fonksiyonunu etkileyerek dislipidemiye katkıda bulunmaktadır (71). Chen ve arkadaşları SAA ile tedavi edilen domuz adipositlerinde PPAR (peroksizom proliferatör aktivatör reseptör)- γ ekspresyonunda azalma ve TNF- α ekspresyonunda ise artış olduğunu göstermiştir. Bu sonuç lipolizi etkilemekte dolaşımdaki yağ asitlerini attırmakta, obezite ve insülin direnci ile ilişkili olan dislipidemiye katkıda bulunmaktadır (72).

Artmış adiponektin seviyeleri lipoprotein metabolizmasında iyileşmeler ile ilişkilidir (62). Cnop ve arkadaşları plazma TG seviyeleri ve küçük, yoğun LDL ile adiponektin arasında ters bir ilişki olduğunu, adiponektin ile plazma HDL düzeyleri arasında ise pozitif bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır (73). Adiponektinin bu etkisi abdominal yağ ve insülin direncinin derecesinden bağımsızdır. Adiponektinin insülin sensitivitesi ve lipoprotein metabolizması üzerindeki pozitif etkisi karaciğer ve iskelet kasında adenosin 5' trifosfat ile aktive edilmiş protein kinazın (AMPK) aktive olmasıyla ortaya çıkmaktadır (74). Adiponektin yağ asidi sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan asetil koenzim A karboksilazı inhibe eden AMPK'yı aktive eder. Asetil-CoA karboksilazın inhibisyonu bu reaksiyonunun ürünü olan malonil-CoA düzeylerini azaltmaktadır. Malonil-CoA ise yağ asidi β oksidasyonunda hız kısıtlayıcı basamak

olan karnitin-palmitoil-transferaz-1'in inhibitörüdür. Sonuçta AMPK tarafından konsantrasyonu azaltılmış olan malonil-CoA yağ asidi oksidasyonunu arttırmaktadır (62).

Adiponektine bağlı olarak dokulardaki artmış AMPK aktivasyonu ve sonrasında dolaşımdaki non-esterifiye yağ asitlerindeki azalma VLDL ve TG metabolizmasında bozulmalara neden olur. Adiponektin aynı zamanda lipoprotein lipazı aktive ederek VLDL klirensini attırmakta ve plazma TG seviyelerini azaltmaktadır. Adiponektinin yağ dokusunda üretimi ve plazma konsantrasyonu obezitede azalmaktadır (75).

Genç, orta yaşlı ve yaşlı beyaz erkeklerde yüksek VKİ ile lipid artışlarının ilişkisi araştırılmıştır. Tüm gruplarda yüksek VKİ ile yükselmiş TG seviyesi, azalmış HDL kolesterol seviyeleri, artmış total kolesterol ve non-HDL kolesterol seviyeleri ilişkili bulunmuştur. Gençlerde yüksek total kolesterol seviyeleri başlıca LDL kolesterol fraksiyonunda, orta ve ileri yaşlılarda ise total kolesterol başlıca non-HDL kolesterol fraksiyonunda bulunur (76).

Kilolu ve obez, çocuklar ve adölesanlarda lipid anormallikleri araştırılmıştır. Obez adölesanlarda nonobezlere kıyasla anlamlı şekilde artmış LDL ve TG seviyeleri ile azalmış HDL kolesterol seviyeleri bulunmuştur (77). Başka bir çalışmada ise insülin direnci veya tip 2 diyabeti olan kilolu çocuklarda küçük partikül hakimiyetinde HDL alt grup dağılımı olduğu gösterilmiştir (78).

Obez kişilerde pankreatik adacık hücrelerine yağ infiltrasyonu yaş ile ilişkili olarak adacık hücrelerinin kapasitesinde oluşan gerilemeyi insülin direnci nedeniyle ortaya çıkan artmış insülin salınımını devam ettirerek sağlamaktadır ve böylece glukoz toleransı ve tip 2 diyabetes mellitus çok hızlı bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Obezitede bozulmuş olan karaciğer metabolizması sonucu apo B ve VLDL sentezi artar, dolaşıma geçmek üzere daha fazla insülin salınır. Obezitede sitokinlerin periferik dokular üzerindeki etkisi ile hücre içi artmış lipid seviyeleri hücrel insülin duyarlılığını azaltmaktadır. Lipidlerde ortaya çıkan bu değişimler arteryal medianın vasa vasorumlarında proliferasyonu ve mediada bulunan makrofajlar tarafından apoptozisi arttırmaktadır. Bu olaylar obezitede hücre içinde ortaya çıkan inflamatuvar patofizyolojik değişimlere bağlı olarak arteriyal hasarın oluşumunu açıklayabilir (5).

Obezite sıklıkla diyabet, koroner arter hastalığı ve hipertansiyonla birliktelik gösterir ve bunların tümünün birarada olması metabolik sendrom olarak adlandırılmaktadır (18). Metabolik sendromda insülin direnci sıklıkla görülmektedir.

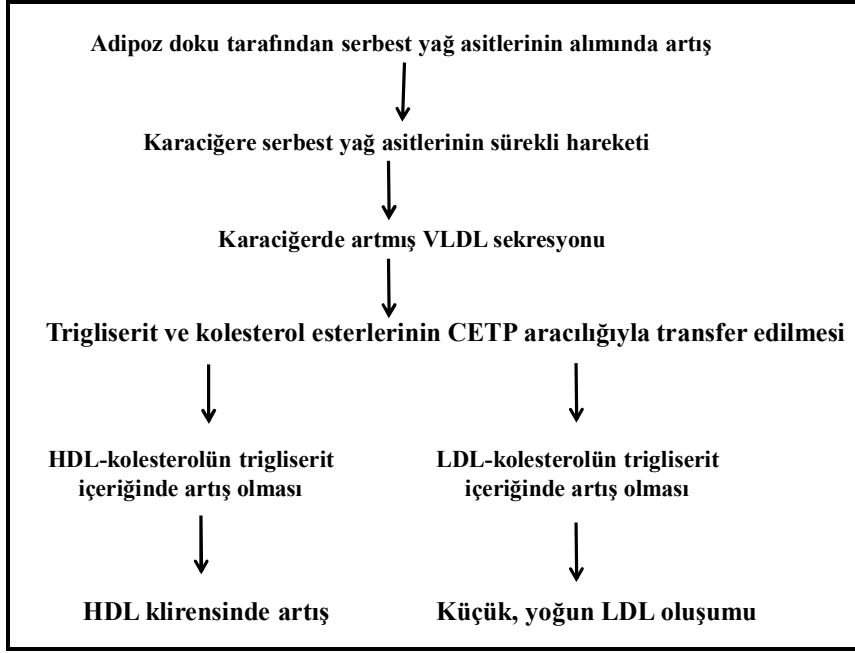
İnsülin direnci glukoz ve yağ asidi metabolizmasında bozukluklara, dislipidemiye, anormal sitokin salınımına, bozulmuş endotelial disfonksiyon ve vasküler inflamasyona neden olduğu için ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık gelişimine zemin hazırlamaktadır (79).

Metabolik sendromda lipid triadı olarak adlandırılan artmış TG, azalmış HDL-kolesterol ve aterojenik olan küçük, yoğun LDL partikül hakimiyeti mevcuttur (80). İnsülin direnci ve bunu takiben ortaya çıkan hiperinsülinemide görülen artmış TG paterninin sebebi dolaşımda bulunan yükselmiş serbest yağ asitleridir. Dolaşımda bulunan serbest yağ asitlerinin kaynağı hormon-sensitif lipaz ve LPL ile adipositlerdir (81). Adipoz dokuda insülinin en reaktif mekanizması lipolizin inhibisyonudur (82). Bununla birlikte insülin LPL üzerinde yaptığı stimülasyonla trigliseritten zengin proteinler olan şilomikron ve VLDL'den yağ asitlerinin serbest bırakılmasını sağlamaktadır (81,82). İnsülin direncinin ve dolaşımda artmış olan insülin seviyelerinin sonucu olarak adipositler insülinin lipoliz üzerindeki inhibitör etkisine ve serbest yağ asitlerindeki artışa karşı dirençli hale gelir. Ek olarak periferik insülin LPL'ı stimüle ederek TG salınımı arttırır. Dolaşımda artmış olan serbest yağ asitleri karaciğer tarafından alınır, alınan yağ asitleri TG yapımında kullanılır ve TG artışına bağlı olarak VLDL üretimi artmıştır. Karaciğerde VLDL üretiminde ve salınımında ortaya çıkan bu artış LDL ve HDL düzeylerinde değişimlere neden olur. Bu değişimler metabolik sendromda ortaya çıkan aterojenik dislipidemi gelişimine zemin hazırlar (83, 84). Metabolik sendromda özellikle yüksek TG seviyeleri nedeniyle HDL-kolesterol paterni değişim gösterir. HDL yeniden yapılanmasında anahtar enzim CETP'dir (85). CETP, HDL yapısında bulunan kolesterol esterlerini alır ve bunun karşılığında TG HDL yapısına girer ve bunun sonucunda HDL partikülü daha küçük ve daha az yoğun hale gelir. Sonrasında hepatik lipaz HDL boyutunu ve yoğunluğunu fosfolipid ve TG hidrolizi ile azaltır. Yapılan çalışmalarda metabolik sendromu olan obez kişilerde artmış VLDL seviyelerinin hepatik lipaz aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir. Küçülmüş olan HDL partikülleri daha hızlı katabolize edilmekte ve dolaşımda HDL seviyeleri azalmaktadır (18). HDL kolesterolün kardiyoprotektif etkisi fazla miktardaki serbest kolesterolü hücrelerden ve aterosklerotik plaklardan revers kolesterol transportu yoluyla almasıyla gerçekleşir. Revers kolesterol transportunda HDL'nin antiaterojenik özellikleri partikül boyutuna ve yoğunluğuna göre değişmektedir. HDL₂ partikülü başlıca apoA-I içerir ve daha büyük boyuttadır ve

daha az yoğundur. HDL₃ partikülü ise apoA-I ve apoA-II içermekte, daha küçük ve daha yoğundur (86). HDL₂ partikülü yüzeyinde bulunan daha yüksek orandaki apoA-I nedeniyle daha kardiyoprotektiftir (87). Metabolik sendromda LDL kolesterol içerisinde meydana gelen değişimler de aterojenik özellikte olmaktadır. LDL partikülleri metabolik sendromlularda küçük, yoğun LDL partikülleri şeklindedir. Bu küçük, yoğun LDL partikülleri LDL reseptörlerine karşı daha düşük seviyede bağlanma afinitesine sahiptir, bu nedenle normal boyuttaki LDL partiküllerine göre daha fazla plazmada kalmakta, intimada bulunan glikanlara karşı daha yüksek afinite göstererek vasküler endotele penetre olabilmektedir (88). Bu olaylar sonucunda oksidatif olaylar tetiklenmekte ve köpük hücre toplanması artmaktadır (89). İnsülin direncinde aterojenik dislipideminin gelişim mekanizması Şekil 2.3'de gösterilmiştir.

Obezite, revers kolesterol transportunun başlangıcında rol oynayan pre-β-1-HDL seviyelerindeki artış ile ilişkilidir. Aynı zamanda VLDL ve HDL'nin esterifiye olmamış kolesterol içeriğinde artış vardır (90). Sonuçta revers kolesterol transportu ve HDL metabolizmasında obezite ve insülin-direnci ile ilişkili değişimler ortaya çıkmaktadır. Periferik hücrelerden kolesterol toplanmasında azalma ortaya çıkar. Anormal bir HDL yeniden yapılanması oluşur. LCAT ile yapılan kolesterol esterifikasyonu değişmemiştir. HDL kolesterolün SR-B1 tarafından alımında artış ortaya çıkmaktadır ve bu olay hepatik lipaz aktivitesinde ortaya çıkan artış nedeniyle olabilir. Kolesterolün CETP aracılığıyla apo B içeren lipoproteinlere olan aktarmında artış ortaya çıkabilir (45).

Obezite ile ilişkili olarak ortaya çıkan değişiklikler hepatik apoA-I gen transkripsiyonu üzerinde değişikliklere neden olmaktadır (45). Yapılan çalışmalar ile hiperinsülinemi, insülin direnci, hiperglisemi (91,92) ve plazma yağ asitlerinin (93) apo A-I ekspresyonunda etkili olduğu ortaya konmuştur.



Şekil 2.3. İnsülin direncinde aterojenik dislipideminin gelişim mekanizması (18).
 LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein; VLDL, çok düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein; CETP, kolesterol ester transfer protein.

2.4. Obezite Tedavisinde Bariatrik Cerrahi

Gıdaların geçişini engelleyici cerrahi yöntemler bariatrik cerrahi olarak adlandırılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1990 yılında yapılan bariatrik cerrahi girişim sayısı 16.000 iken, bu sayı yıllar içerisinde artan obezite prevalansı nedeniyle 2005 yılında 140.000 olmuştur. Obezitenin cerrahi yöntemlerle tedavi edilmesi mide veya ince barsaklarının büyük bölümü çıkarılan hastalarda postop kilo kaybı gözlemlenmesiyle gelişmiştir. Sonuçta malabsorbatif (emilimi engelleyici), restriktif (kısıtlayıcı) ve kombine malabsorbatif-restriktif prosedürler olarak sınıflandırılan prosedürler ortaya çıkmıştır (94). Bu prosedürler Şekil 2.4'de gösterilmiştir.

- 1) Saf malabsorbatif prosedürler (Jejuno-ileostomi, biliopankreatik diversiyon)
- 2) Kombine malabsorbatif-restriktif prosedürler (doudenal switch, Roun-en-Y gastrik bypass)
- 3) Restriktif prodedürler (Gastroplasti, Laparoskopik ayarlanabilir gastrik bant, sleeve gastrektomi)

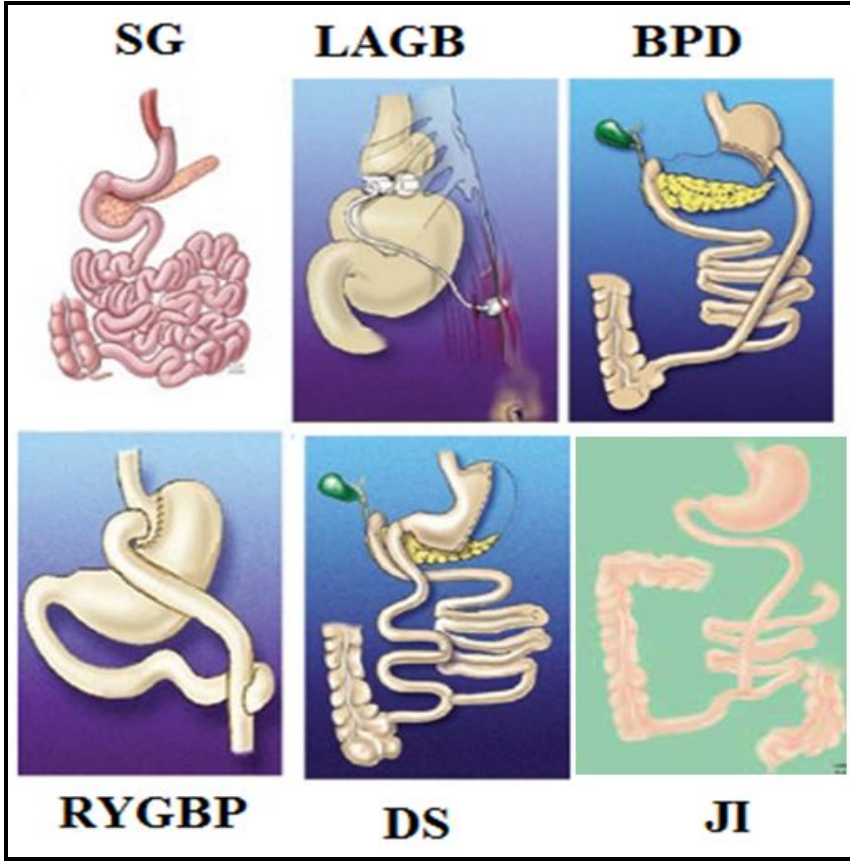
Günümüzde Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık kullanılan bariatrik cerrahi prosedürler Roux-en-Y gastrik bypas (RYGP), laparoskopik ayarlanabilir gastrik bant (LAGB), duodenal switch (DS) ile birlikte biliopankreatik diversiyon (BPD) ve sleeve gastrektomidir (SG) (95).

2.4.1. Jejunum-ileostomi

Minnesota Üniversitesi'nden Varco ve arkadaşları 1953 yılında, özellikle kilo kaybını amaçlayan ilk cerrahi operasyonu geliştirmiştir (96). Bu operasyon ile ince bağırsağın büyük bir kısmı bypass edilerek jejunum ve ileum arasında uç-uç anastomozu yapılmıştır (95). Besinlerin emilimi engellenerek anlamlı kilo kaybı sağlanmıştır. Ancak bu prosedürün pek çok malabsorbsiyon komplikasyonu ile ilişkili olması, terk edilmesine yol açmıştır. İlerleyen yıllarda bu teknik, gastrik bypass prosedürlerinin geliştirilmesine öncülük etmiştir (97).

2.4.2. Biliopankreatik diversiyon

Bu prosedür duodenal stumpun kapatılmasıyla bir parsiyel gastrektomiye içermektedir. Ardından jejunum ileoçekal valvin 250 cm proksimalinden bölünür. Daha sonra, jejunumun distal bölümü (Roux bacağı) mideye, proksimal bölümü (biliopankreatik sekresyonları drene eden bölüm) ileoçekal valvin 50 cm proksimalinde ileuma anastomoz edilir. Son aşamada, kısa bir intestinal ortak kanal meydana getirilir (98). Bu prosedür sindirim enzimlerinin gıdalarla etkileşim süresini azaltarak, besinsel emilim için gerekli emilim yüzeyini azaltarak ve gıdaların mideden geçiş zamanını kısaltarak kilo kaybına yol açar (99). Bu prosedür, hastaların zamanla daha fazla yemelerine rağmen kilo kayıplarını korumalarını sağlamaktadır. Biliopankreatik diversiyon komplikasyonları diare, aşırı gaz oluşumu, anemi, stoma ülserleri, kemik demineralizasyonu, Dumping sendromu ve anastomoz kaçağıdır (100).



Şekil 2.4. Bariatrik cerrahi prosedürler (10).

SG, sleeve gastrektomi; RYGP, Roux-en-Y gastrik bypass; LAGB, laparoskopik ayarlanabilir gastrik bant; DS, duodenal switch; BPD, biliopankreatik diversiyon; JI, jejunum-ileostomi.

2.4.3. Duodenal switch

Bu prosedürde jejunumun distal bölümü duodenumun birinci parçasına anastomoz edilerek, pilor sfinkteri korunmuş ve BPD modifiye edilmiştir. Bu modifikasyon stomal ülserleri ve Dumping sendromunu gibi komplikasyonları ortadan kaldırmıştır. Ayrıca, bu prosedürde mide küçük kurvatur boyunca dar bir tüp oluşturacak şekilde vertikal olarak bölünerek restriktif bir komponent eklenmiştir (101). Duodenal switch kaydedilen en yüksek kilo kaybı oranlarına yol açmıştır. Bu prosedürü geçiren hastalar malnutrisyon, diare ve vitamin eksikliği yönünden risk altındadır. Bu nedenle, bu hastaların uzun dönem takibi, besinsel destekler kullanması ve nutrisyonel durumlarının dikkatle izlenmesi gerekmektedir (102).

2.4.4. Roux-en-Y gastrik bypas

Gastrik bypass (GBP) gastrektomi ve Billroth II gastrojejunostomi geçiren hastalarda aşırı kilo kaybı gözlenmesi temelinde geliştirilmiştir. Gözlenen kilo

kaybının, hastanın öğünler için azalmış gastrik kapasitesi, azalmış sindirime yol açan asid üretimi azalması ve gıdaların ince barsağa erken pasajına (Dumping sendromu) bağlı olduğu düşünülmüştür. Bu prosedür midenin horizontal olarak bölünmesini ve proksimal gastrik poşa bir loop gastrojejunostomi eklenmesini içermektedir (103). Torres ve arkadaşları 1983 yılında kilo kaybını arttırmak için malabsorbsiyon derecesini yükseltmek üzere uzun bir Roux bacağı kullanılmasını önermişlerdir (104). Sonuçta günümüzde Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık kullanılan bariatrik cerrahi prosedür olan RYGB ortaya çıkmıştır.

2.4.5. Laparoskopik ayarlanabilir gastrik bant

Gastrik bant en az invaziv bariatrik prosedür olarak geliştirilmiştir. Midenin kesilmesi veya dikilmesi söz konusu değildir. Bu prosedürde küçük bir üst poş ve dar bir kanalla bağlantılı distal mide oluşturulacak şekilde, midenin etrafına silikon bir bant yerleştirilir. Gastrik bant geri döndürülebilir, ayarlanabilir olmanın yanı sıra mide duvarına ve bütünlüğüne zarar vermeme avantajına sahiptir. Bununla birlikte, bant kayması, tıkanıklık ve band erozyonu bilinen komplikasyonlarıdır. Ayrıca başarılı gastrik band operasyonlarından sonra gözlenen kilo kaybı, diğer bariatrik prosedürlerle gözlenenden daha az olmaktadır (94).

Günümüzde tüm bariatrik cerrahi prosedürleri laparoskopik olarak gerçekleştirilebilmektedir. 2003'de tüm bariatrik prosedürlerin %65'i laparoskopik olarak yapılmaktaydı ve bu yüzdenin artmakta olduğu bilinmektedir (105). Önceleri morbid obezite laparoskopik cerrahi için bir kontrendikasyon kabul edilirken, açık cerrahi ile karşılaştırıldığında komplikasyonların daha az gözlenmesi, morbid obeziteyi laparoskopi için bir endikasyon haline getirmiştir (106). Laparoskopik yaklaşım açık cerrahi kadar etkilidir. Bununla birlikte, laparoskopi daha küçük insizyon, daha az yara komplikasyonları, hızlı toparlanma ve erken hareketlenmeyle daha az solunumsal problem yaşanması gibi avantajlara sahiptir (94).

2.4.6. Sleeve gastrektomi

Sleeve gastrektomi aynı zamanda tüp mide olarak da adlandırılan son yıllarda kullanım sıklığı giderek artmakta olan bir bariatrik cerrahi yöntemdir. Marceau ve arkadaşları 1993 yılında bu prosedürü duodenal switch prosedürü ile birlikte biliopankreatik diversiyonun restriktif komponenti olarak tanımlamışlardır (107).

Hastanın genel durumunu toparlamak ve Roux-en-Y gastrik bypass veya duodenal switch prosedürü gibi daha sonra uygulanacak daha efektif bariatrik prosedürlere imkan sağlamak üzere, sleeve gastrektomi, ayarlanabilir gastrik band veya intragastrik balon yerleştirilmesi gibi daha az invaziv bir prosedür kullanılabilir. Bu yaklaşım süperobez hastalarda veya ameliyat stressi ve genel anesteziyi kaldıramayacak kadar ağır ko-morbiditeleri olan hastalarda faydalı olmaktadır. Pek çok yazar bu konsept üzerinde çalışmıştır. 2005’de Milone ve arkadaşları süperobez hastalarda laparoskopik sleeve gastrektominin ilk basamak prosedür olarak intragastrik balondan daha etkili olduğunu ileri sürmüştür (108). 2006’da Cottom ve arkadaşları laparoskopik Roux-en-Y gastrik bypass öncesi ilk basamak olarak sleeve gastrektomi kullanımını incelemişlerdir. Yüksek riskli morbid obezlerde primer olarak uygulanan biliyopankreatik diversiyon, Roux N-Y gastrik bypass gibi operasyonlardan sonra görülen yüksek morbidite (%38) ve mortalite (%6) nedeniyle komplikasyonları azaltmak amacıyla birincil ameliyat olarak geliştirilmiştir (109).

Sleeve gastrektomi prosedürü mide antrumdan başlanarak proksimalde his açısına kadar olan büyük kurvaturun rezeksiyonunu içerir. İlk olarak midenin büyük kurvaturu tarafında bulunan vasküler yapılar kesilir. Bu amaçla gastrokolik ve gastrosplenik ligamanlar kesilerek mide diseke edilir. Mide fundusunun tamamen rezeksiyonunu sağlamak için diseksiyon diyaframın sol krusuna kadar uzatılır. İkinci aşama rezeksiyon aşamasıdır ve mide nasogastrik tüp ile kalibre edilmelidir. Aksi durumlarda midede darlık oluşabilir veya fazla mide duvarı bırakılabilir. Başlangıçta laparotomi ile yapılmasına rağmen son zamanlarda laparoskopik olarak hatta single port ile tek insizyondan gerçekleştirilebilmektedir. Eğer rezeksiyon stapler ile uygulanmışsa stapler hattının devamlı sütürler ile kapatılmasının kanama ve kaçak oranını azalttığı belirtilmektedir. Sleeve gastrektomi ameliyatı olan hastalarda besin emiliminde bir problemle karşılaşmaz. Dolayısıyla hastalarda ameliyat sonrasında vitamin ve mineral takviyesi gerekmemektedir. Son on yılda tek başına uygulanmasında artış olmuştur, kısa ve orta vadeli çalışma sonuçları operasyonun başarılı olduğu yönündedir; ancak uzun vadeli sonuçları yöntem yeni olduğu için henüz bilinmemektedir (110,111).

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Bireyler

3.1.1. Çalışmaya alınan hastaların belirlenmesi

Çalışmaya SB Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'ne başvuran ve Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği tarafından bariatrik cerrahi endikasyonu olarak opere edilen 13 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümüne aynı tip bariatrik cerrahi tekniği olan sleeve gastrektomi operasyonu uygulandı. International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) 2006 Kılavuzuna göre bariatrik cerrahi endikasyonları:

- 1- 18-60 yaş arası hastalar
- 2- Vücut kitle indeksi 40 kg/m^2 ve üzeri olan kişiler
- 3- Vücut kitle indeksi $35-40 \text{ kg/m}^2$ olan ve yandaş hastalığı olan, cerrahi metodlarla sağlanan kilo kaybının bu sorunlar üzerinde olumlu etkisi olacağı düşünülenler (örneğin metabolik hastalıklar, kardiyovasküler ve respiratuar hastalıklar, eklem hastalıkları, obezite ile ilgili psikolojik sorunlar)

Çalışmaya alınan hastalardan bariatrik cerrahi öncesi, cerrahi sonrası birinci gün ve oral beslenmeye başladıktan sonraki ilk gün olmak üzere 3 kere plazma ve serum örnekleri için kan alındı.

3.1.2. Çalışmaya alınan kontrol grubunun oluşturulması

Diyabet, kardiyovasküler, böbrek veya tiroid hastalığı hikayesi olmayan ve batın cerrahisi endikasyonu bulunan 8 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Kontrol grubuna alınan hastalara laparoskopik kolesistektomi (n=1), kistektomi (n=1), apendektomi (n=5), inguinal herni onarımı (n=1) operasyonları yapılmıştır. Çalışmaya alınan kontrol grubu bireylerden cerrahi öncesi, cerrahi sonrası birinci gün ve oral beslenmeye başladıktan sonraki ilk gün olmak üzere 3 kere plazma ve serum örnekleri için kan alındı.

3.2. Yöntem

3.2.1. Laboratuvar parametrelerinin ölçülmesi

Total kolesterol (TK), glukoz, HDL ve trigliserit düzeyleri Roche Cobas 8000 Modular Analyser (Basel, Switzerland) cihazı ile enzimatik kolorimetrik metotla belirlenmiştir. İnsülin ölçümleri Roche-Hitachi E170 Modular Analyser (Tokyo, Japan) cihazı ile immünassay metotla belirlenmiştir. LDL düzeyleri Friedewald formülüne (112) göre hesaplanmıştır. Friedewald formülü; $LDL = \text{Total kolesterol} - (\text{VLDL} + \text{HDL})$ şeklindedir. Bu formülde $VLDL = \text{Trigliserit}/5$ şeklinde hesap edilmektedir. Çalışmamızda, insülin direnci Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) ile hesap edilmiştir. $HOMA-IR = \text{Açlık serum glukozu (mmol/L)} * \text{Açlık plazma insülini (mU/L)} / 22.5$ (113). Uluslararası standartlarda kan glukozu düzeylerinin ölçümü molar konsantrasyon birimi olan mmol/L olarak verilir. Çalışmamızda hastalardan yapılan kan glukoz ölçümleri mg/dL birimiyle elde edilmiştir. Glukozun moleküler ağırlığı 180 g/mol'dür. Bu sebepten dolayı 1 mmol/L glukoz 180 mg/dL olarak ifade edilir. Çalışmamızda mg/dL olarak elde ettiğimiz glukoz değerlerini mmol/L olarak ifade etmek için 18'e böldük.

3.2.2. Lipoprotein alt grup analizlerinin yapılması

Lipoprint Sistemi LDL Subfraksiyon kiti klinik ve araştırma amaçlı kullanılmakta ve FDA tarafından onaylı bir sistemdir. Lipoprint Sistemi HDL Subfraksiyon kiti ise sadece araştırma amaçlı kullanım için geliştirilmiştir. Çalışmamızda HDL ve LDL lipoprotein alt grup analizleri Lipoprint Sisteminde (Quantimetrix Corporation, CA, USA) poliakrilamid disk jel elektroforez yöntemiyle yapıldı.

Quantimetrix Lipoprint Sistemi bir test kiti, tüp sporu, poliakrilamid fotopolimerizasyonu için gerekli floresan ışık kaynağı, elektroforez aparatı, tarayıcı ve güç kaynağını içermektedir.

3.2.3. Yüksek yoğunluklu lipoprotein analizlerinin yapılması

Lipoprotein Sistemi HDL Subfraksiyon Kiti (Quantimetrix Corporation, CA, USA) insan açlık serum veya plazmasında poliakrilamid jel elektroforez yöntemiyle HDL altgruplarının ayrımını ve ölçümünü sağlayan bir kittir. Test kiti ile 100 adet numune çalışılabilir.

Lipoprotein HDL Kit; cam bir tüp içerisinde hazır halde bulunan %3'lük lineer poliakrilamid jel (stacking jel ve ayırım jeli), lipofilik bir boya (Sudan black B) içerisinde sıvı yükleme jeli ve tampon içermektedir. Boya her lipoprotein içerisinde göreceli miktarda bulunan kolesterole orantılı olarak bağlanır (114).

Ayırım jelini içeren hazır tüpler, tüp sporu içerisine yerleştirilir. Önce 25 µl örnek ve ardından 300 µl lipide spesifik yükleme boyası jel üzerine tatbik edilir. Tüpler çevrilerek karıştırılır. Örnek tüplerini içeren tüp sporu floresan ışık kaynağının önüne 35 dakika süreyle konur ve yükleme jelinin foto-polimerizasyonu sağlanır. Foto-polimerizasyonu sağlandıktan sonra jel tüpleri elektroforez ünitesi içerisine konmak üzere özel bir adaptöre yerleştirilir. Elektroforez ünitesinin alt haznesine bir litre, üst haznesine ise 200 ml tampon ilave edildikten sonra sabit akımda (3 mA/jel tüpü) 55 dakika süreyle elektroforetik ayırım sağlanır. Önceden boyanmış olan lipoproteinler sonrasında elektroforez işlemine tabii tutulur. Elektroforez işleminin ilk fazında, lipoprotein partikülleri yükleme ve stacking jeller arasında keskin ve dar bir band şeklinde konsantre edilir. Lipoprotein partikülleri ayırıcı jel matrisi boyunca göç ettikçe, partikül büyüklüğüne göre büyük partikülden küçük partiküle doğru lipoprotein bantlarına ayrılır. Aplikasyon noktasından itibaren sırasıyla LDL/VLDL, büyük HDL, ara HDL, küçük HDL ve albümin bantları oluşur. Elektroforez tamamlandıktan sonra jel tüpleri tarayıcıya (Microtek artixcan, MI) dansitometrik analiz için yerleştirilir.

Dansitometrik analiz tamamlandıktan sonra elde edilen data Lipoprint sistemi için geliştirilmiş bilgisayar programı (Quantimetrix software, Lipoware Research Version) ile analiz edilir. Elektroforez tamamlandıktan sonra boyanmış olan farklı HDL subfraksiyonları (bantları) jeldeki mobilitelerine göre (Rf) tanımlanır. LDL/VLDL bandı başlangıç referans noktası (LDL/VLDL=0) olarak kabul edilirken, albümin bandı öncü referans noktası (Albümin=1) olarak alınır. Her HDL subfraksiyonu için belirlenmiş olan Rf değerine göre vertikal ayırım çizgileri yerleştirilir ve dansitometrik yoğunluğa göre oluşturulan eğrinin altında kalan alan hesap edilir. Her HDL subfraksiyonu için belirlenen rölatif alan total HDL kolesterol değeri (mg/dL) ile çarpılarak her bant için mg/dL cinsinden kolesterol miktarı belirlenir. Total HDL kolesterol miktarı %100 olarak alınıp HDL subfraksiyonu % miktar olarak da tayin edilmektedir.

Sonuçta HDL analizinde ilk olarak VLDL/LDL bandı, sonrasında antiaterojenik özelliğe sahip HDL-büyük bantlar olan HDL-1, HDL-2 ve HDL-3, HDL-ara bantlar olan HDL-4, HDL-5, HDL-6 ve HDL-7 ile aterosjenik özelliği olan HDL-küçük bantlar HDL-8, HDL-9 ve HDL-10 olmak üzere toplam 10 adet HDL bandı ile son olarak albümin bandı görülmektedir (115).

3.2.4. Düşük yoğunluklu lipoprotein analizlerinin yapılması

Lipoprotein Sistemi LDL Subfraksiyon Kiti (Quantimetrix Cor., CA, USA) insan açlık serum veya plazmasında poliakrilamid jel elektroforez yöntemiyle LDL altgruplarının ayrımını ve ölçümünü sağlayan bir kittir. Test kiti ile 100 adet numune çalışılabilmektedir.

Lipoprotein LDL Kit; cam bir tüp içerisinde hazır halde bulunan %3'lük lineer poliakrilamid jel (stacking jel ve ayırım jeli), lipofilik bir boya (Sudan Black B) içerisinde sıvı yükleme jeli ve tampon içermektedir. Boya her lipoprotein içerisinde göreceli miktarda bulunan kolesterole orantılı olarak bağlanır (114).

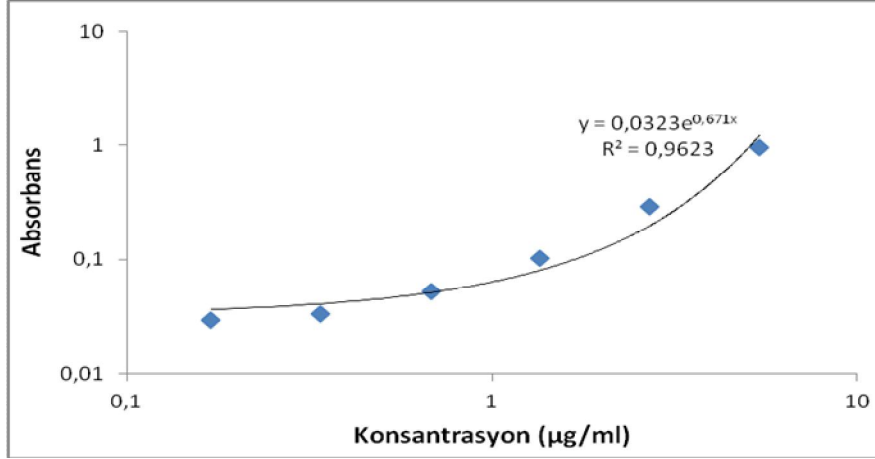
Ayırım jelini içeren hazır tüpler, tüp sporu içerisine yerleştirilir. Önce 25 µl örnek ve ardından 200 µl yükleme jeli (lipide spesifik boya içerir) jel üzerine tatbik edilir. Tüpler çevrilerek karıştırılır. Örnek tüplerini içeren tüp sporu floresan ışık kaynağının önüne 35 dakika süreyle konur ve yükleme jelinin foto-polimerizasyonu sağlanır. Foto-polimerizasyonu sağlandıktan sonra jel tüpleri elektroforez ünitesi içerisine konmak üzere özel bir adaptöre yerleştirilir. Elektroforez ünitesinin alt haznesine bir litre, üst haznesine ise 200 ml tampon ilave edildikten sonra sabit akımda (3 mA/jel tüpü) 1 saat 5 dakika süreyle elektroforetik ayırım sağlanır. Önceden boyanmış olan lipoproteinler sonrasında elektroforez işlemine tabii tutulur. Elektroforez işleminin ilk fazında, lipoprotein partikülleri yükleme ve stacking jeller ile keskin ve dar bir band şeklinde konsantre edilir. Lipoprotein partikülleri ayrıcı jel matriksi boyunca göç ettiği için, partikül büyüklüğüne göre büyük partikülden küçük partiküle jelin eleme fonksiyonuna bağlı olacak şekilde lipoprotein bantlarına ayrılır. Aplikasyon noktasından itibaren sırasıyla VLDL, mid-C, -B, -A, LDL bandları ve HDL bandı oluşur. Eğer şilomikron varsa stacking jel üzerinde veya yükleme jeli içerisinde görülecektir. Elektroforez tamamlandıktan sonra jel tüpleri tarayıcıya dansitometrik analiz için yerleştirilir.

Dansitometrik analiz tamamlandıktan sonra elde edilen data Lipoprint sistemi için geliştirilmiş bilgisayar programı (Quantimetrix software, Lipoware Research Version) ile analiz edilir. Elektroforez tamamlandıktan sonra boyanmış olan farklı LDL subfraksiyonları (bantları) jeldeki mobilitelerine göre (Rf) tanımlanır. VLDL bandı başlangıç referans noktası (VLDL=0) olarak kabul edilirken, HDL bandı öncü referans noktası (HDL=1) olarak alınır. Her LDL subfraksiyonu için belirlenmiş olan Rf değerine göre vertikal ayırım çizgileri yerleştirilir ve dansitometrik yoğunluğa göre oluşturulan eğrinin altında kalan alan hesap edilir. Her LDL subfraksiyonu için belirlenen rölatif alan total kolesterol değeri (mg/dL) ile çarpılarak her bant için mg/dL cinsinden kolesterol miktarı belirlenir. Total kolesterol miktarı %100 olarak alınıp LDL subfraksiyonu % miktar olarak da tayin edilmektedir.

Sonuçta LDL analizinde ilk olarak VLDL bandı, IDL kolesterole karşılık gelen IDL-C, -B ve -A bantları, sonrasında antiaterojenik olan büyük ve daha az yoğun LDL-1 ve LDL-2 bantları ile aterosjenik olan küçük-yoğun LDL-3, LDL-4, LDL-5, LDL-6 ve LDL-7 bantları ile son olarak HDL bandı görülmektedir (115).

3.2.5. Kolesterol ester transfer proteininin ölçümü

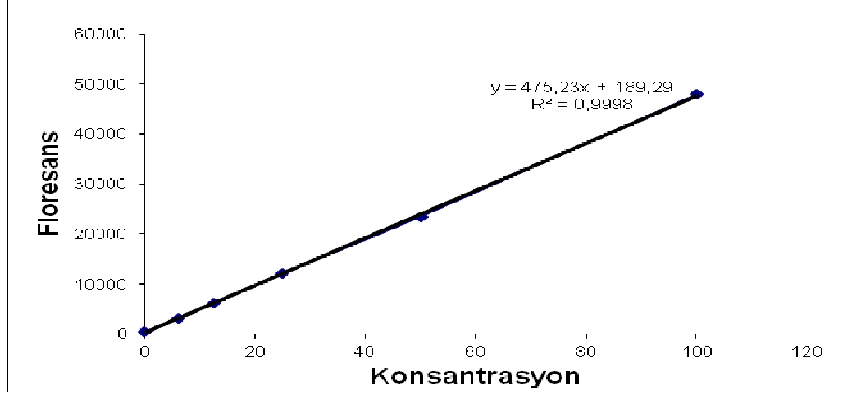
Kolesterol ester transfer proteini (CETP) ELISA kiti ile (ALPCO Diagnostics, katalog no# 47-CETHU-E01, NH, USA) kantitatif olarak insan serumunda ölçülmüştür. Kitin içinden hazır şekilde çıkan test plakları anti-CETP monoklonal antikor ile kaplıdır. Birinci inkübasyonda örnekte bulunan CETP antikor ile bağlanır. Sonrasında plak yıkanarak bağlanmayan proteinler ortamdaki uzaklaştırılır. Yıkamadan sonra HRP (horseradish peroksidaz)-bağlı anti-CETP monoklonal antikor ilave edilir. İkinci inkübasyon ve yıkamadan sonra substrat solüsyonu reaksiyon ortamına ilave edilir. Stop solüsyonu ortama eklendikten sonra oluşan renklenme mikropalak okuyucuda 492 nm'de ölçülür. Çalışmamızda bilinen CETP standart konsantrasyonlarına karşılık elde edilen absorbans değerleri Graph Pad prism software programı yardımıyla oluşturulan logaritmik eğriye yerleştirildi. Örneklerdeki CETP miktarı µg/ml olarak standart eğriden hesaplandı.



Şekil 3.1. CETP standart grafiği.

3.2.6. Kolesterol ester transfer proteini aktivite ölçümü

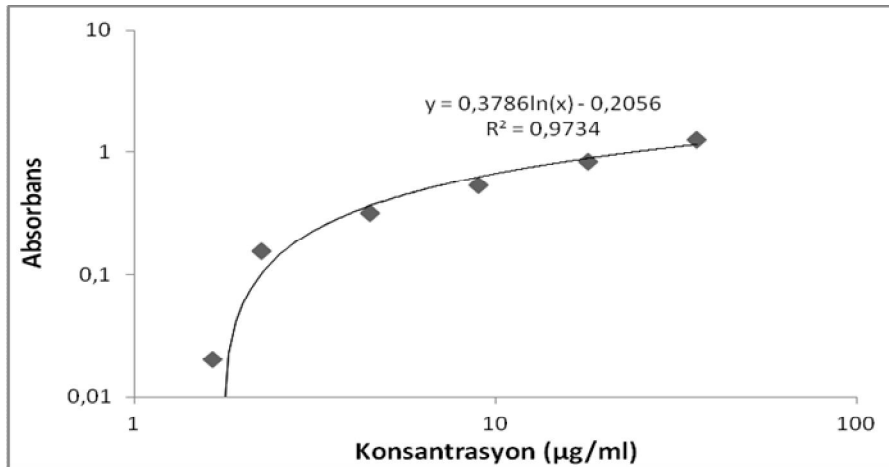
Kolesterol ester transfer proteini aktivitesi ticari bir kit ile (BioVision Res., katalog no# K601-100, CA, USA) florometrik olarak insan serumunda ölçüldü. CETP, HDL'den nötral lipidleri alarak apoB-100 içeren (LDL/VLDL) lipoproteinlere aktarır. CETP aktivite ölçümü için floresan özellikte nötral lipid kullanılır. Nötral lipidin CETP tarafından alıcı bir moleküle aktarılması ile floresansda artış meydana gelir. Çalışmamızda floresan-lipidin izopropanol içerisinde yapılan seri dilüsyonları ile standart eğri oluşturuldu. Her bir reaksiyon için 10 µl floresan-lipid, 10 µl alıcı molekülü, 20 µl 10X CETP test tamponu, 1-3 µl örnek ve distile su (1 µl örnek için 159 µl ve 3 µl örnek için 157 µl) hazırlandı. Hazırlanan karışım 1 saat süreyle 37°C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonrası örnekler, 465 nm eksitasyon ve 535 nm emisyon dalga boyunda florometrik okuyucuda okutuldu. Floresans artışının görün 0.2-2 katı arasında olması reaksiyonun gerçekleştiğini gösterdi. Sonuçlar lineer standart eğrisi yardımıyla hesaplanarak pmol/µl örnek/1 saat olarak verildi.



Şekil 3.2. CETP aktivitesi standart grafiği.

3.2.7. Lesitin kolesterol açil transferazın ölçümü

Lesitin kolesterol açil transferaz (LCAT) ELISA kiti (ALPCO Diagnostics, katalog no# 47-LCAHU-E01, NH, USA) ile kantitatif olarak insan serumunda ölçüldü. Kitin içinden hazır şekilde çıkan test plakları anti-LCAT monoklonal antikor ile kaplıdır. Birinci inkübasyonda örnekte bulunan LCAT antikor ile bağlanır. Sonrasında plak yıkanarak bağlanmayan proteinler ortamdaki uzaklaştırılır. Yıkamadan sonra HRP-bağlı anti-LCAT monoklonal antikor ilave edilir. İkinci inkübasyon ve yıkamadan sonra substrat solüsyonu reaksiyon ortamına ilave edilir. Stop solüsyonu ortama konduktan sonra oluşan renklenme mikropalak okuyucuda 492 nm’de ölçülür. Çalışmamızda bilinen LCAT standart konsantrasyonlarına karşılık gelen elde edilen absorbans değerleri Graph Pad prism software programı yardımıyla oluşturulan logaritmik eğriye yerleştirildi. Örneklerdeki LCAT miktarı $\mu\text{g/ml}$ olarak standart eğriden hesaplandı.



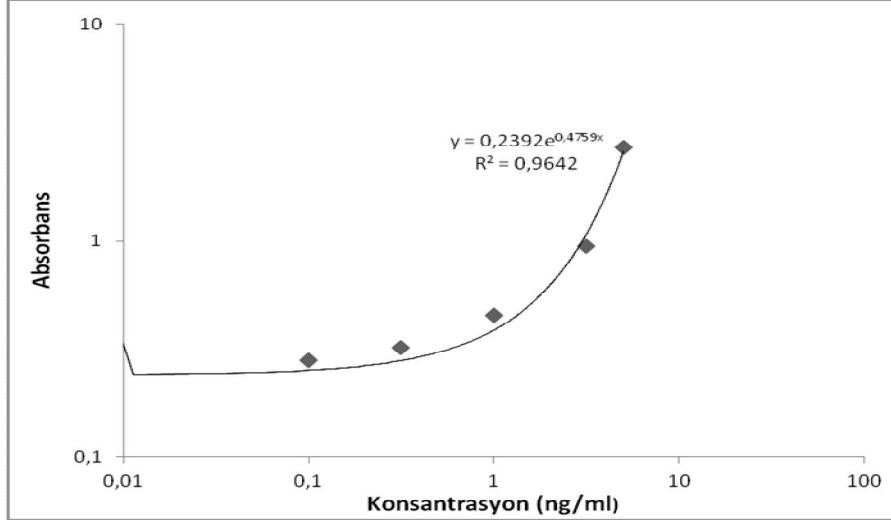
Şekil 3.3. LCAT standart grafiği.

3.2.8. Lesitin kolesterol açıl transferaz aktivite ölçümü

Lesitin kolesterol açıl transferaz aktivitesi ticari bir kit ile (Calbiochem, katalog no# 428900, Darmstadt, GERMANY) florometrik olarak insan plazmasında ölçüldü. Bu kitte insan plazma örnekleri 470 nm'de ışımaya gösteren floresans bir substrat olan LCAT substratı ile inkübe edilir. Substrat LCAT tarafından hidrolize edildiğinde 390 nm'de ışımaya veren floresans bir monomer salınır. LCAT aktivitesi 470 ve 390 nm'de ölçülen floresans oranı olarak verilir. Çalışmamızda 1 µl LCAT substratı ile 200 µl LCAT tamponu karıştırılırdı. Bu karışıma 3 µl insan plazması eklendi ve 5 saat süreyle 37°C'de inkübe edildi. Birinci basamakta oluşturulan karışımdan 100 µl alındı ve 300 µl READ reaktifi eklenerek, vortekslendi. READ reaktifi örneklerin LCAT aktivitesini sonlandırdı. Floresans 340 nm eksitasyon, 390 nm/470 nm emisyon dalga boylarında florometrik okuyucuda okutuldu. 390 nm'de LCAT tarafından hidroliz olan monomer belirlenirken, 470 nm'de hidroliz olmayan substrat ölçüldü. LCAT aktivitesi hidroliz olan/hidroliz olmayan oranı olarak 390/470 nm floresans olarak rapor edildi.

3.2.9. Apolipoprotein A-I ölçümü

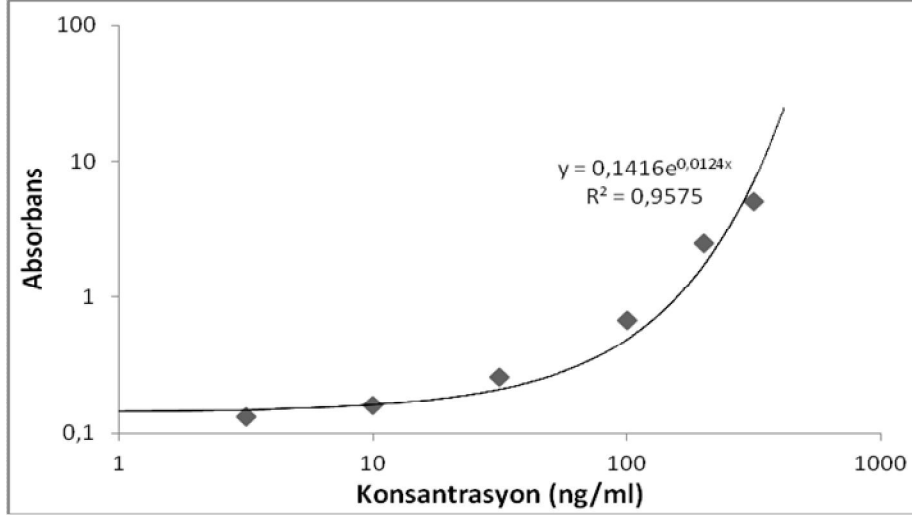
İnsan apolipoprotein A-I, ELISA kiti ile (MABTECH, katalog no# 3710-1HP-2, Cincinnati, USA), kantitatif olarak serumda ölçüldü. Kitin içinden hazır halde çıkan test plakları insan apoA-I monoklonal antikoru ile kaplıdır ve bu plaklara örnekler eklenir. Kaplı antikora bağlanan serum apoA-I proteini biotin ile bağlı monoklonal antikor ile muamele edildi ve bunu takiben streptavidin-HRP kuyucuklara ilave edildi. Enzim substratı olarak TMB (tetrametil benzidin) ortama eklendi. Örneklerde bulunan apoA-I konsantrasyonu ile orantılı olarak renklenme oluştu. Stop solüsyonu ortama eklendikten sonra oluşan renklenme 450 nm'de mikropalak okuyucuda okutuldu. Çalışmamızda bilinen apoA-I standart konsantrasyonlarına karşılık elde edilen absorbans değerleri Graph Pad prism software programı yardımıyla oluşturulan logaritmik eğriye yerleştirildi. Örneklerdeki apoA-I miktarı g/L olarak standart eğriden hesaplandı.



Şekil 3.4. Apo A-I standart grafiği.

3.2.10. Apolipoprotein B ölçümü

İnsan apolipoprotein B, ELISA kiti ile (MABTECH, katalog no# 3715-1HP-2, Cincinnati, USA), kantitatif olarak serumda ölçüldü. Kitin içinden hazır şekilde çıkan test plakları insan apoB monoklonal antikoruna ile kaplıdır ve bu plaklara örnekler eklenir. Kaplı antikora bağlanan serum apoB proteini biotin ile bağlı monoklonal antikor ile muamele edilir ve bunu takiben streptavidin-HRP kuyucuklarına ilave edilir. Enzim substratı olarak TMB ortama eklenir. Örneklerde bulunan apoB konsantrasyonu ile orantılı olarak renklenme olur. Stop solüsyonu ortama eklendikten sonra oluşan renklenme 450 nm'de mikropalak okuyucuda okutulur. Çalışmamızda bilinen apoB standart konsantrasyonlarına karşılık elde edilen absorbans değerleri Graph Pad prism software programı yardımıyla oluşturulan logaritmik eğriye yerleştirildi. Örneklerdeki apoB miktarı g/L olarak standart eğriden hesaplandı.



Şekil 3.5. Apo B standart grafiği.

3.2.11. Paraoksonaz ölçümü

Serum paraoksonaz enzimi fenil asetatın fenole parçalanmasını katalizler. Fenol oluşum hızı 270 nm’de kinetik olarak ölçülür. Bir ünite paraoksonaz enzim aktivitesi 1 dakikada oluşan μM fenol miktarıdır. Fenolün 270 nm’de molar absorblama katsayısı $1310 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ’dir. Aktivite kU/L olacak şekilde molar absorblama katsıyısına göre verilen formülden hesaplanmıştır. $\text{PON} = (\Delta\text{absörnek} / 0.00131) * \text{dilüsyon faktörü}$ [total volüm (μl)/örnek volümü (μl)] (116).

3.2.12. İstatistiksel analiz

Kontrol ve hasta grubunda günler arasındaki farklılıklar, çalışmamızdaki tüm parametreler için Sigma Stat (version 2.03) istatistik programında paired t-test veya Wilcoxon Signed Rank testi ile değerlendirilmiştir. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Çalışmaya Alınan Kontrol Grubuna Ait Klinik Veriler

Çalışmamızda kontrol grubuna alınan bireylere ait (3 erkek/5 kadın) klinik veriler Tablo 4.1’de verilmiştir. Kontrol grubunda yaş ortalaması 41.38 ± 15.42 yıl, kilo ortalaması 64.38 ± 7.27 kg ve VKİ ise 23.57 ± 1.92 kg/m² olarak bulunmuştur. Değerler ortalama \pm SD olarak verilmiştir.

4.2. Çalışmaya Alınan Hasta Grubuna Ait Klinik Bilgiler

Çalışmamızda hasta grubuna alınan bireylere ait (5 erkek/8 kadın) klinik veriler Tablo 4.2’de verilmiştir. Hasta grubunda yaş ortalaması 36.69 ± 10.79 yıl, kilo ortalaması 134.61 ± 15.42 kg, VKİ ortalaması 52.74 ± 10.98 kg/m², yağ kütlesi ortalaması 68.62 ± 14.25 kg ve kas kütlesi ortalaması ise 62.31 ± 10.80 kg olarak bulunmuştur. Değerler ortalama \pm SD olarak verilmiştir.

4.3. Çalışmaya Alınan Kontrol Grubuna Ait Laboratuvar Verileri

Çalışmaya alınan kontrol grubuna ait laboratuvar verileri Tablo 4.3’de verilmiştir. Çalışmamızda operasyon sonrası postop birinci günde hastalar dekstroz içeren sıvılar ile intravenöz yolla beslendikleri için serum glukoz, insülin ve HOMA-IR ile ilgili veriler sağlıklı bir sonuç vermeyeceği için tablolardan çıkarılmıştır. Sadece preop ve oral beslenmeye başlama sonrası dönem ile ilgili veriler alınmıştır. Kontrol grubunda total kolesterol, glukoz, HDL, trigliserit, VLDL, LDL, insülin ve HOMA-IR değerleri arasında preop, postop birinci gün ve oral beslenmeye başlama sonrası dönemlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

4.4. Çalışmaya Alınan Hasta Grubuna Ait Laboratuvar Verileri

Çalışmaya alınan hasta grubuna ait laboratuvar verileri Tablo 4.4’de verilmiştir. Çalışmamızda operasyon sonrası postop birinci günde hastalar dekstroz içeren sıvılar ile intravenöz yolla beslendikleri için serum glukoz, insülin ve HOMA-IR ile ilgili veriler sağlıklı bir sonuç vermeyeceği için tablolardan çıkarılmıştır. Sadece preop ve oral beslenmeye başlama sonrası dönem ile ilgili veriler alınmıştır. Hasta grubunda total kolesterol değerleri postop birinci günde preop döneme göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir. Hasta grubunda HDL değerleri oral beslenme sonrasında hem preop, hem de postop birinci güne göre istatistiksel olarak anlamlı bir

azalma göstermiştir. Hasta grubunda trigliserit değerleri oral beslenme sonrası postop birinci güne göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir. Hasta grubunda VLDL değerleri oral beslenme sonrası postop birinci güne göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir. Hasta grubunda LDL değerleri postop birinci günde preop döneme göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir. Serum insülin değerleri oral beslenme sonrasında preop döneme göre anlamlı bir azalma göstermiştir. Hasta grubunda HOMA-IR değerleri insüline benzer şekilde oral beslenme sonrasında preop döneme göre anlamlı bir azalma göstermiştir.

4.5. Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Subfraksiyonu Analiz Sonuçları

Kontrol grubuna ait HDL subfraksiyonu analiz sonuçları Tablo 4.5’de verilmiştir. Kontrol grubunda HDL alt grup analizinde preop, postop birinci gün ve oral beslenmeye başlama sonrası dönemlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Hasta grubuna ait HDL alt grup analiz sonuçları Tablo 4.6’da verilmiştir. Hasta grubunda HDL-1 alt grubunda postop birinci günde preop döneme göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmuştur. Hasta grubunda HDL-4 alt grubunda postop birinci günde preop döneme göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür. Hasta grubunda HDL-7, HDL-8, HDL- 9 ve HDL-10 alt gruplarında postop birinci günde preop döneme göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür. Total olarak bakıldığında ise postop birinci günde preop döneme göre antiaterojenik profile sahip HDL-büyük alt grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış, aterojenik profile sahip HDL-küçük alt grubunda ise anlamlı bir azalma görülmüştür. Hasta grubunda HDL alt grup analizi için jel ve dansitometrik analiz örnekleri Şekil 4.1’de gösterilmiştir.

4.6. Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Alt Grup Analiz Sonuçları

Kontrol ve hasta grubuna ait LDL alt grup analiz sonuçları Tablo 4.7’de verilmiştir. Hem kontrol hem de hasta grubunda preop, postop birinci gün ve oral beslenmeye başlama sonrası dönemlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

Tablo 4.1. Kontrol grubuna ait klinik veriler.

Sıra No	Cinsiyet	Yaş	Kilo (kg)	VKİ (kg/m ²)	Cerrahi Yöntem
1	E	32	68	24	Apendektomi
2	E	51	71	23	Apendektomi
3	K	31	67	25,2	Laparoskopik Kolesistektomi
4	K	74	58	22	İnguinal Herni Onarımı
5	K	34	56	21	Apendektomi
6	K	36	62	25,1	Laparoskopik Kolesistektomi
7	K	27	57	21,8	Apendektomi
8	E	76	76	26,4	Parsiyel Kistektomi

VKİ, vücut kitle indeksi; E, erkek; K, kadın.

Tablo 4.2. Bariatrik cerrahi uygulanan hastalara ait klinik veriler.

Sıra No	Cinsiyet	Yaş	Kilo (kg)	VKİ (kg/m ²)	Yağ Kütlesi (kg)	Kas Kütlesi (kg)	Cerrahi Yöntem
1	E	21	138	44,8	90	46	Sleeve Gastrektomi
2	K	54	134	49,3	67	63	Sleeve Gastrektomi
3	E	36	143	52,8	70	69	Sleeve Gastrektomi
4	K	20	101	42,1	47	51	Sleeve Gastrektomi
5	K	31	98	41	47	48	Sleeve Gastrektomi
6	K	36	137	53,6	70	63	Sleeve Gastrektomi
7	K	23	133	47,3	63	66	Sleeve Gastrektomi
8	E	45	159	48,7	80	75	Sleeve Gastrektomi
9	K	41	107	43,1	50	54	Sleeve Gastrektomi
10	K	36	126	50,8	65	57	Sleeve Gastrektomi
11	K	38	152	69,4	75	72	Sleeve Gastrektomi
12	K	46	153	73	85	64	Sleeve Gastrektomi
13	E	50	169	69,7	83	82	Sleeve Gastrektomi

VKİ, vücut kitle indeksi; E, erkek; K, kadın.

Tablo 4.3. Kontrol grubu laboratuvar verileri.

Parametre	Preop (n=8)	Postop 1. Gün (n=8)	Oral Beslenme Sonrası (n=8)	p değeri		
				Preop ile Postop 1. Gün	Preop ile Oral Beslenme Sonrası	Postop 1.Gün ile Oral Beslenme
Total Kolesterol (mg/dl)	154 ± 41.78	145.13 ± 50.47	140.87 ± 35.24	0.419	0.058	0.681
Glukoz (mg/dl)	103.5 ± 25.38	-----	100.38 ± 25.82	-----	0.687	-----
HDL (mg/dl)	36.38 ± 14.67	36.75 ± 13.18	34.88 ± 15.48	0.854	0.649	0.329
Trigliserit (mg/dl)	101.13 ± 52.50	93.25 ± 70.77	93.75 ± 35.28	0.740	0.691	0.980
VLDL (mg/dl)	20.13 ± 10.48	18.63 ± 14.08	18.75 ± 7.15	0.746	0.705	0.975
LDL (mg/dl)	97.50 ± 35.50	89.75 ± 40.34	87.25 ± 25.71	0.333	0.072	0.752
İnsülin (mU/L)	11.23 ± 10.81	-----	7.98 ± 8.15	-----	0.190	-----
HOMA-IR	3.22 ± 3.79	-----	2.37 ± 3.44	-----	0.273	-----

Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir. HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein; VLDL, çok düşük yoğunluklu lipoprotein; LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein; HOMA-IR, insülin direnci.

Tablo 4.4. Bariatrik cerrahi hasta grubu laboratuvar verileri.

Parametre	Preop (n=13)	Postop 1. Gün (n=13)	Oral Beslenme Sonrası (n=13)	p değeri		
				Preop ile Postop 1. Gün	Preop ile Oral Beslenme Sonrası	Postop 1.Gün ile Oral Beslenme
Total Kolesterol (mg/dl)	178.4 ± 30.8	163.4 ± 33.1 ^a	183.5 ± 35.5	0.021	0.661	0.141
Glukoz (mg/dl)	103.8 ± 25.8	-----	99.3 ± 28.6	-----	0.446	-----
HDL (mg/dl)	34.3 ± 5.8	36.5 ± 5.1	27.4 ± 9.6 ^{b,c}	0.089	0.027	0.003
Trigliserit (mg/dl)	168.3 ± 75.3	138.6 ± 71.3	181.9 ± 81.8 ^b	0.123	0.626	0.015
VLDL (mg/dl)	33.7 ± 15.1	27.7 ± 14.3	36.4 ± 16.4 ^b	0.123	0.626	0.015
LDL (mg/dl)	110.4 ± 29.0	99.1 ± 28.2 ^a	119.8 ± 40.9	0.049	0.436	0.130
İnsülin (mU/L)	17.2 ± 9.4	-----	12.8 ± 15.0 ^c	-----	0.033	-----
HOMA-IR	4.5 ± 3.1	-----	3.7 ± 6.0 ^c	-----	0.033	-----

Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir. HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein; VLDL, çok düşük yoğunluklu lipoprotein; LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein; HOMA-IR, insülin direnci. a, postop 1. gün ile preop karşılaştırıldığında p<0.05; b, postop 1. gün ile oral beslenme sonrası karşılaştırıldığında p<0.05; c, preop ile oral beslenme sonrası karşılaştırıldığında p<0.05

Tablo 4.5. Kontrol grubu HDL alt grup analizi sonuçları.

Parametre	Preop (n=8)	Postop 1. Gün (n=8)	Oral Beslenme Sonrası (n=8)	p değeri		
				Preop ile Postop 1. Gün	Preop ile Oral Beslenme Sonrası	Postop 1.Gün ile Oral Beslenme
HDL-1 (%)	10.51 ± 5.95	6.68 ± 8.29	6.31 ± 6.49	0.406	0.056	0.931
HDL-2 (%)	19.84 ± 4.78	17.15 ± 5.9	14.45 ± 8.49	0.403	0.158	0.258
HDL-3 (%)	8.42 ± 4.98	4.69 ± 6.76	4.70 ± 5.78	0.367	0.469	0.996
HDL-4 (%)	12.74 ± 6.45	6.29 ± 6.78	8.54 ± 6.79	0.174	0.245	0.521
HDL-5 (%)	12.49 ± 3.29	10.12 ± 4.19	11.97 ± 2.88	0.328	0.765	0.339
HDL-6 (%)	19.58 ± 7.08	26.54 ± 12.33	29.61 ± 10.75	0.313	0.052	0.582
HDL-7 (%)	4.95 ± 3.49	9.01 ± 5.78	8.69 ± 5.23	0.229	0.641	0.893
HDL-8 (%)	4.56 ± 3.13	7.39 ± 4.82	6.75 ± 4.25	0.269	0.244	0.738
HDL-9 (%)	3.32 ± 2.21	4.67 ± 2.56	3.06 ± 3.35	0.221	0.821	0.186
HDL-10 (%)	2.7 ± 4.34	6.56 ± 7.35	3.83 ± 4.74	0.267	0.346	0.468
HDL Büyük (%)	38.75 ± 11.97	28.52 ± 19.83	25.46 ± 16.29	0.338	0.062	0.726
HDL Ara (%)	49.78 ± 6.63	51.96 ± 12.74	58.82 ± 7.31	0.719	0.112	0.173
HDL Küçük (%)	10.6 ± 8.87	18.61 ± 13.79	13.63 ± 11.13	0.219	0.431	0.453

Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir. HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein.

Tablo 4.6. Bariatrik cerrahi hasta grubu HDL alt grup analizi sonuçları.

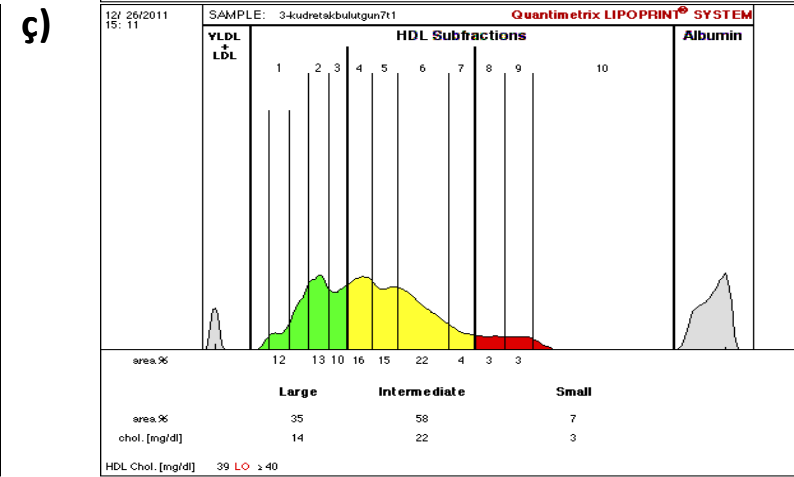
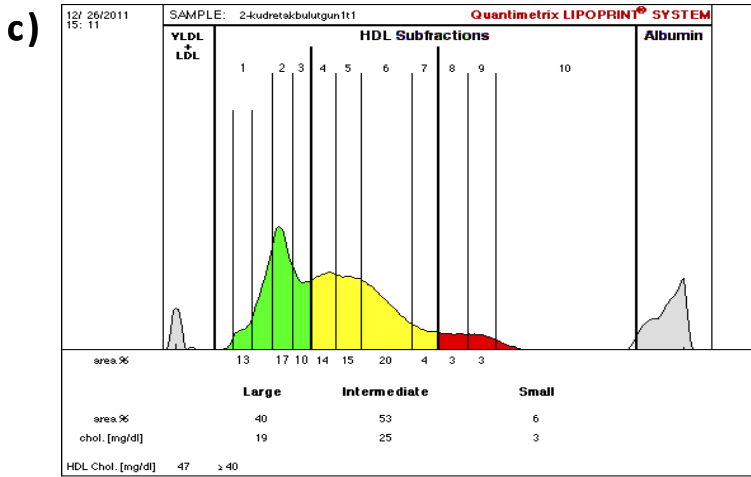
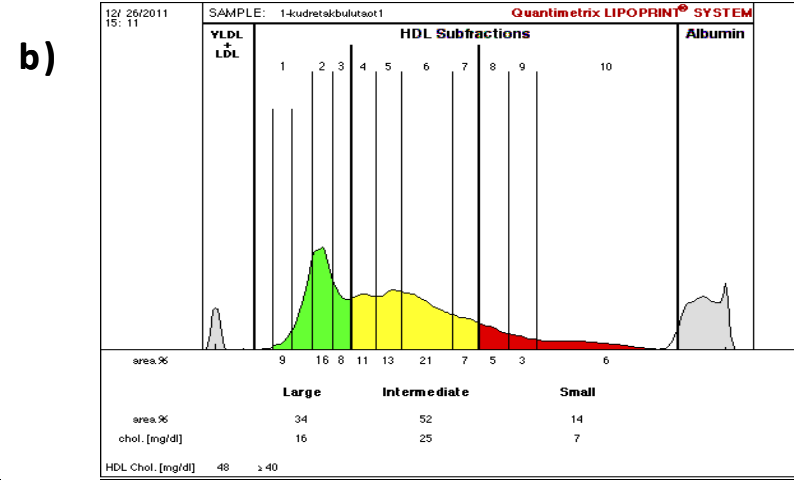
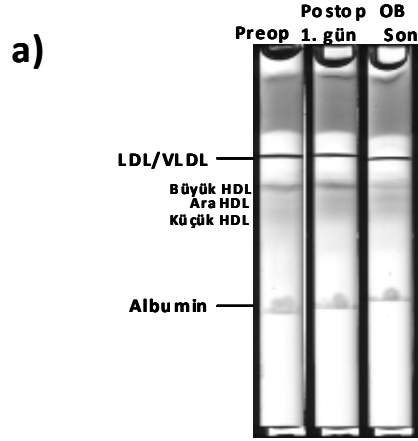
Parametre	Preop (n=13)	Postop 1. Gün (n=13)	Oral Beslenme Sonrası (n=13)	p değeri		
				Preop ile Postop 1. Gün	Preop ile Oral Beslenme Sonrası	Postop 1.Gün ile Oral Beslenme Sonrası
HDL-1 (%)	7.79 ± 5.22	13.5 ± 9.18 ^a	11.8 ± 11.0	0.021	0.635	0.699
HDL-2 (%)	10.5 ± 4.7	13.8 ± 4.04	10.5 ± 5.54	0.673	0.588	0.053
HDL-3 (%)	6.03 ± 3.58	9.41 ± 3.95	7.39 ± 4.92	0.123	0.102	0.291
HDL-4 (%)	9.54 ± 5.73	13.42 ± 5.22 ^a	10.55 ± 6.75	0.010	0.597	0.256
HDL-5 (%)	11.5 ± 4.42	13.4 ± 3.92	11.4 ± 5.26	0.113	0.915	0.314
HDL-6 (%)	23.39 ± 3.57	19.55 ± 5.87	19.55 ± 8.21	0.084	0.183	0.999
HDL-7 (%)	8.56 ± 3.24	5.59 ± 3.76 ^a	6.75 ± 5.10	0.008	0.129	0.735
HDL-8 (%)	8.61 ± 5.31	5.03 ± 4.76 ^a	5.89 ± 6.57	0.009	0.266	0.695
HDL-9 (%)	5.97 ± 4.04	3.08 ± 3.38 ^a	3.88 ± 4.07	0.005	0.228	0.586
HDL-10 (%)	7.76 ± 7.68	2.64 ± 4.85 ^a	3.76 ± 6.40	0.001	0.152	1.000
HDL Büyük (%)	24.31 ± 10.54	36.73 ± 14.97 ^a	29.67 ± 19.13	0.005	0.376	0.326
HDL Ara (%)	53.03 ± 8.56	51.99 ± 8.58	48.52 ± 16.71	0.460	0.356	0.234
HDL Küçük (%)	22.3 ± 16.8	10.7 ± 12.7 ^a	13.5 ± 16.9	0.001	0.199	0.621

Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir. HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein. a, postop1. gün ile preop kıyaslandığında p<0.05

Tablo 4.7. Kontrol grubu ve bariatrik cerrahi hasta grubu LDL alt grup analizi sonuçları.

Parametre	Kontrol Grubu			Hasta Grubu		
	Preop (n=8)	Postop 1. Gün (n=8)	Oral Beslenme Sonrası (n=8)	Preop (n=13)	Postop 1. Gün (n=13)	Oral Beslenme Sonrası (n=13)
IDL-C (%)	10.61 ± 1.30	10.20 ± 1.04	11.86 ± 0.63	11.51 ± 1.91	11.61 ± 1.62	11.52 ± 3.49
IDL-B (%)	9.68 ± 1.65	8.58 ± 0.67	12.65 ± 2.25	7.93 ± 2.16	7.46 ± 1.29	7.62 ± 2.06
IDL-A (%)	12.33 ± 3.03	12.58 ± 3.18	14.88 ± 3.49	9.62 ± 3.40	10.05 ± 3.29	8.88 ± 3.29
LDL-1 (%)	19.84 ± 4.38	19.38 ± 4.94	19.76 ± 4.39	20.90 ± 6.19	21.11 ± 4.68	20.81 ± 6.66
LDL-2 (%)	7.78 ± 6.72	6.31 ± 6.29	3.1 ± 3.39	9.65 ± 3.24	8.75 ± 4.46	11.36 ± 4.42
LDL-3 (%)	0.96 ± 1.81	0.31 ± 2.22	0.22 ± 0.55	1.48 ± 2.55	1.02 ± 2.02	2.00 ± 1.55

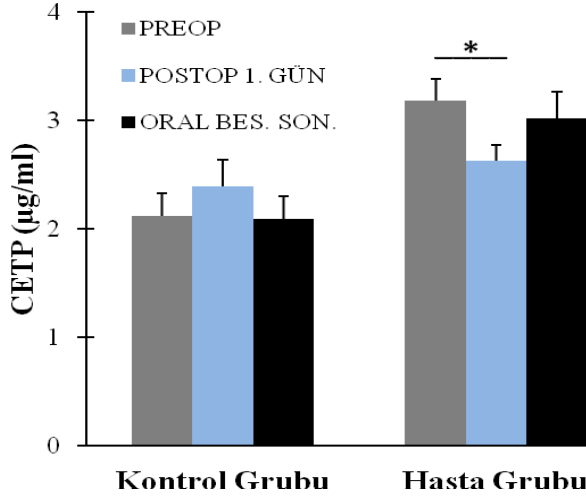
Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir. IDL, ara yoğunluklu lipoprotein; LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein.



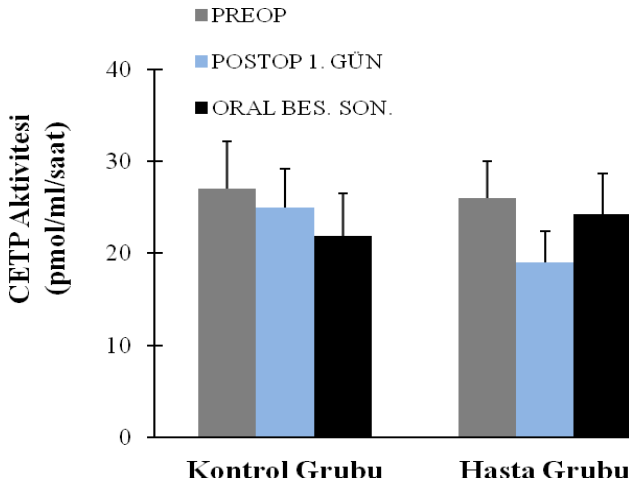
Sekil 4.1. Hasta grubunda HDL alt grup analizi için jel ve dansitometrik analiz örnekleri. a) Lipoproteinlerin Quantimetrix lipoprint HDL sisteminde ayrımı; OB Son; Oral Beslenme Sonrası b) Sekil A'da gösterilen preop dönemdeki HDL subfraksiyonlarının dansitometrik taraması. c) Sekil A'da gösterilen postop 1. gündeki HDL subfraksiyonlarının dansitometrik taraması. Ç) Sekil A'da gösterilen oral beslenme sonrası HDL subfraksiyonlarının dansitometrik taraması.

4.7. Kolesterol Ester Transfer Proteininin Ölçüm Sonuçları

Kontrol grubu ve hasta grubu CETP ölçümleri Şekil 4.2’de gösterilmiştir. Kontrol grubunda preop, postop birinci gün ve oral beslenme sonrası dönemlerde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Kontrol grubu CETP sonuçları preop dönemde $2.12 \pm 0.21 \mu\text{g/ml}$ (n=7), postop birinci günde $2.39 \pm 0.25 \mu\text{g/ml}$ (n=7) ve oral beslenme sonrası ise $2.09 \pm 0.21 \mu\text{g/ml}$ (n=7) olarak bulunmuştur. Hasta grubunda (n=13) postop birinci günde ölçülen CETP miktarı ($2.63 \pm 0.15 \mu\text{g/ml}$) preop döneme göre ($3.18 \pm 0.20 \mu\text{g/ml}$) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterirken, oral beslenme sonrasına göre ($3.02 \pm 0.25 \mu\text{g/ml}$) anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Preop ve oral beslenme sonrası dönemlerde de hastalarda ölçülen CETP miktarları arasında da anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir.



Şekil 4.2. Kontrol ve hasta grubunda serum CETP miktarı. *, p=0.003



Şekil 4.3. Kontrol ve hasta grubunda serum CETP aktivitesi.

4.8. Kolesterol Ester Transfer Proteini Aktivite Ölçüm Sonuçları

Kontrol grubu ve hasta grubu CETP aktivite ölçümleri Şekil 4.3'de gösterilmiştir. Kontrol grubunda ve hasta grubunda preop, postop birinci gün ve oral beslenmeye başlama sonrası dönemlerde CETP aktivite ölçüm sonuçları istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Kontrol grubu CETP aktivite ölçüm sonuçları preop dönemde 27.02 ± 5.21 pmol/ μ l/saat (n=6), postop birinci günde 24.97 ± 4.28 pmol/ μ l/saat (n=6) ve oral beslenme sonrası ise 21.92 ± 4.65 pmol/ μ l/saat (n=6) olarak bulunmuştur. Hasta grubunda ise CETP sonuçları preop dönemde 26.01 ± 4.04 pmol/ μ l/saat (n=13), postop birinci günde 19.06 ± 3.32 pmol/ μ l/saat (n=13) ve oral beslenme sonrası ise 24.26 ± 4.39 pmol/ μ l/saat (n=13) olarak bulunmuştur. Değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir.

4.9. Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz Ölçüm Sonuçları

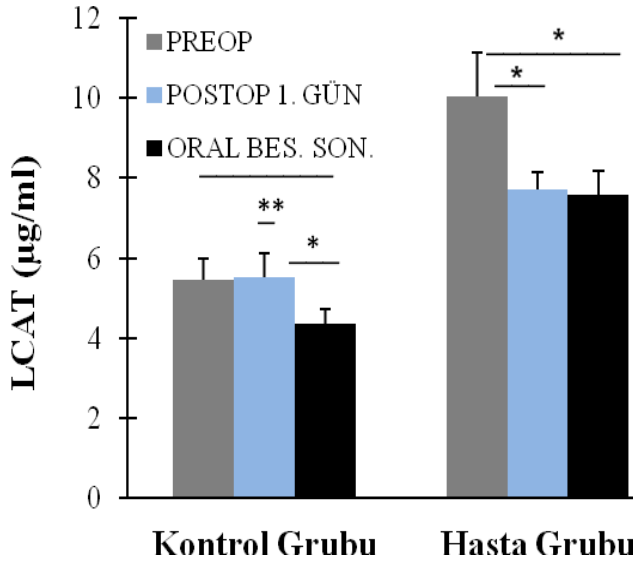
Kontrol grubu ve hasta grubu LCAT ölçümleri Şekil 4.4'de gösterilmiştir. Kontrol grubunda (n=7) LCAT miktarı oral beslenme sonrası (4.35 ± 0.38 μ g/ml) hem preop (5.45 ± 0.54 μ g/ml) hem de postop 1. güne (5.51 ± 0.59 μ g/ml) göre anlamlı olarak azalma gösterdi. Hasta grubunda ise LCAT miktarı hem postop 1. gün (7.71 ± 0.43 μ g/ml) hem de oral beslenme sonrası (7.57 ± 0.61 μ g/ml) preop döneme göre (10.04 ± 1.09 μ g/ml) anlamlı olarak düşüktü. Değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir.

4.10. Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz Aktivite Ölçüm Sonuçları

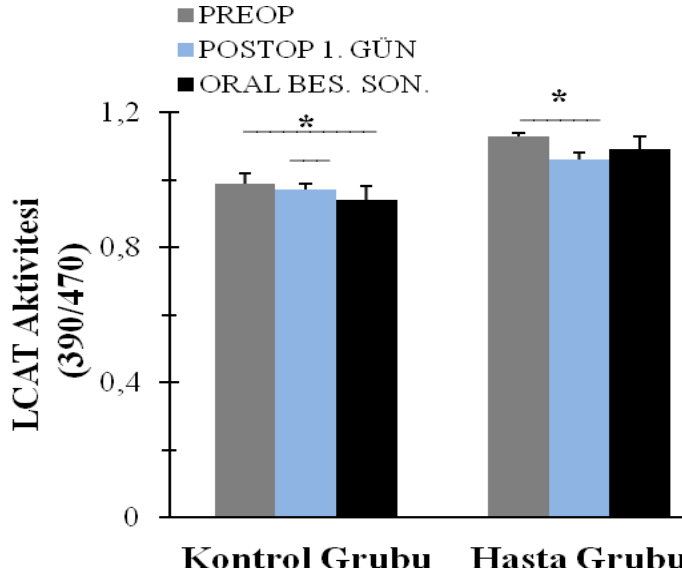
Kontrol grubu ve hasta grubu LCAT aktivite ölçümleri Şekil 4.5'de gösterilmiştir. Kontrol grubunda (n=8) oral beslenme sonrası (0.94 ± 0.05 390/470) LCAT aktivitesi preop döneme göre (1.00 ± 0.03 390/470) anlamlı olarak (p=0.037) azalma gösterdi. Kontrol grubunda postop 1. gün (0.97 ± 0.03 390/470) ile oral beslenme kıyaslandığında LCAT aktivitesinde anlamlı bir değişim gözlenmedi. Hasta grubunda (n=13) preop (1.13 ± 0.02 390/470) ve postop 1. gün (1.06 ± 0.08 390/470) kıyaslandığında LCAT aktivitesi anlamlı (p=0.017) bir düşme gösterdi. Hasta grubunda preop dönem ile oral beslenme sonrası (1.10 ± 0.04 390/470) dönem arasında anlamlı bir değişim gözlenmedi. Değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir.

4.11. Apolipoprotein A-I Ölçüm Sonuçları

Kontrol grubu ve hasta grubu apoA-I ölçümleri Şekil 4.6'da gösterilmiştir. Kontrol grubunda (n=8) oral beslenme sonrası (1.99±0.09 g/L) apo A-I miktarı preop (1.81±0.08 g/L) döneme göre anlamlı (p=0.025) olarak artış gösterdi. Kontrol grubunda postop 1. gün (1.93±0.89 g/L) ile oral beslenme sonrası dönem kıyaslandığında apo A-I miktarında anlamlı bir değişim gözlenmedi. Hasta grubunda (n=13) oral beslenme sonrası (2.14±0.04 g/L) apo A-I miktarı hem preop döneme (1.74±0.04 g/L) hem de postop 1. güne (1.87±0.08) göre anlamlı bir artış gösterdi. Hasta grubunda preop ve postop 1. gün arasında anlamlı bir değişim gözlenmedi. Değerler ortalama ± SEM olarak verilmiştir.



Şekil 4.4. Kontrol ve hasta grubunda serum LCAT miktarı. **, p=0.006; *, p<0.05



Şekil 4.5. Kontrol ve hasta grubunda serum LCAT aktivitesi. *,p<0.05

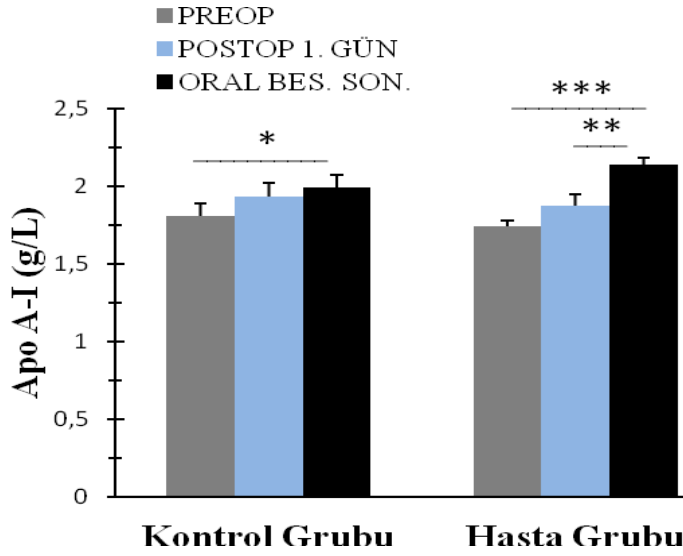
4.12. Apolipoprotein B Ölçüm Sonuçları

Kontrol grubu ve hasta grubu apo B ölçümleri Şekil 4.7’de gösterilmiştir. Kontrol grubunda ve hasta grubunda preop, postop birinci gün ve oral beslenmeye başlama sonrası dönemlerde apo B sonuçları istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Kontrol grubu apo B sonuçları preop dönemde 1.89 ± 0.23 g/L (n=8), postop birinci günde 1.90 ± 0.22 g/L (n=8) ve oral beslenme sonrası ise 2.03 ± 0.14 g/L (n=8) olarak bulunmuştur. Hasta grubunda ise apo B sonuçları (Değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir) preop dönemde 2.34 ± 0.13 g/L (n=13), postop birinci günde 2.05 ± 0.15 g/L (n=13) ve oral beslenme sonrası ise 2.25 ± 0.17 g/L (n=13) olarak bulunmuştur. Değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir.

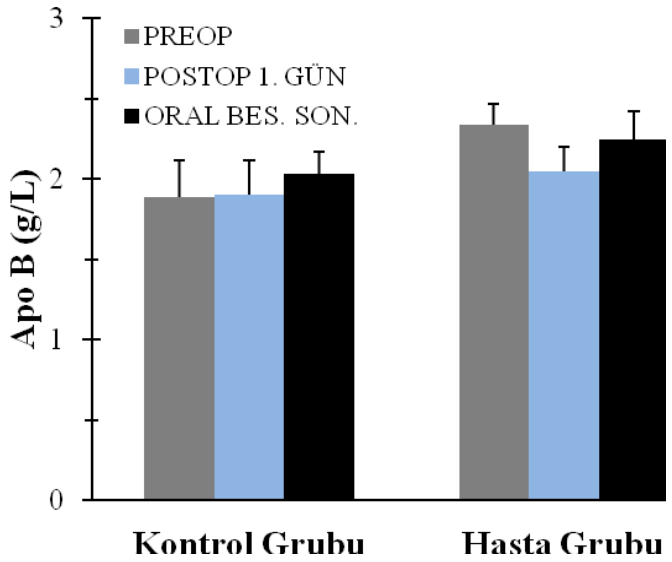
4.13. Paraoksonaz Ölçüm Sonuçları

Kontrol grubu ve hasta grubu PON ölçümleri Şekil 4.8’de gösterilmiştir. Kontrol grubunda (n=8) preop (73.59 ± 7.61 kU/L), postop birinci gün (71.41 ± 8.99 kU/L) ve oral beslenmeye başlama (63.03 ± 6.93 kU/L) sonrası dönemlerde PON miktarı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi. Hasta grubunda (n=13) PON miktarı oral beslenme sonrasında (68.58 ± 5.94 kU/L) preop döneme (88.77 ± 4.58 kU/L) göre anlamlı bir azalma (p=0.004) gösterdi. Hasta grubunda preop dönem ile

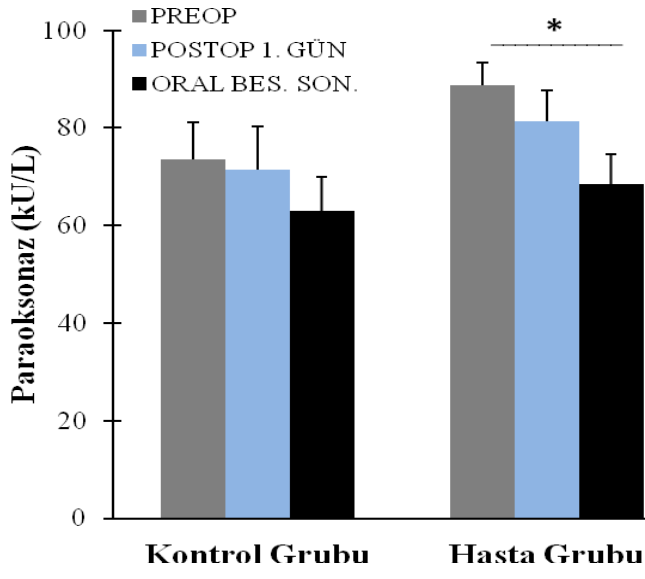
postop birinci gün (81.26 ± 6.48 kU/L) arasında anlamlı bir değişim gözlenmedi. Değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir.



Şekil 4.6. Kontrol ve hasta grubunda serum apo A-I miktarı. *, $p=0.025$; **, $p=0.006$; ***, $p<0.001$.



Şekil 4.7. Kontrol ve hasta grubunda serum apo B miktarı.



Şekil 4.8. Kontrol ve hasta grubunda PON aktivitesi. *, p=0.004.

5. TARTIŞMA

Sleeve gastrektomi (SG) operasyonunun kilo kaybı ve lipid profili üzerine uzun dönemde yaptığı etkiler daha önce yapılan çeşitli çalışmalar ile ortaya konmuştur. Ancak SG sonrası erken dönemde görülen etkiler ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlıdır. Bu nedenle mevcut çalışmamızda SG operasyonu uygulanan obez hastalarda ve kontrol grubunda operasyon öncesi, postop birinci gün ve oral beslenmeye başladıktan sonraki dönemde lipid profilini, insülin direncini, HDL ve LDL kolesterol alt grup analizlerini, CETP seviyelerini ve aktivitesini, LCAT seviyelerini ve aktivitesini, apo A-I seviyelerini, apo B seviyelerini ve PON seviyelerini belirledik; elde edilen bilgiler ışığında bariatrik cerrahinin erken dönemde revers kolesterol transportuna olan etki mekanizmalarını inceledik.

Hasta grubuna obezite nedeniyle operasyon endikasyonu olarak SG prosedürü uygulanan 8 kadın ve 5 erkek hasta dahil edildi. Hasta grubunda yaş ortalaması 37 yıl olarak bulunmuştur. Silecchia ve arkadaşları tarafından SG operasyonu geçirmiş olan 41 hastada yapılan çalışmada cinsiyet oranı 28 kadın/13 erkek ve yaş ortalaması ise 44.6 yıl olarak verilmiştir (117). Han ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SG operasyonu geçiren 60 hasta taranmış ve bu hastaların cinsiyet oranı 52 kadın/8 erkek olarak verilmiştir (118). Himpens ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise SG operasyonu geçiren 40 hasta taranmış ve bu hastalarda cinsiyet oranı 31 kadın/9 erkek, ortalama yaş 40 yıl olarak tespit edilmiştir (119). Fuks ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sleeve gastrektomi operasyonu geçirmiş olan 135 hasta taranmıştır. Bu hastalarda cinsiyet oranı 113 kadın/22 erkek olarak verilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması ise 40 yıl olarak verilmiştir (120). Çalışmamıza dahil edilen SG prosedürü uygulanmış olan hastalardaki kadın/erkek hasta oranı daha önce yapılmış olan çalışmalarla benzer oranlarda bulunmuştur. Aynı şekilde hasta grubunda yaş ortalaması daha önce yapılan çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur. Kontrol grubu da hasta grubuna benzer olacak şekilde cinsiyet ve yaş uyumlu kişilerden oluşturulmuştur. Obezite prevalansı hem dünyada hem de ülkemizde kadınlarda daha sık görülmektedir. Bu nedenle çalışmalara dahil edilen kadın sayısı fazla olmaktadır.

Çalışmamızda hasta grubunda VKİ ortalaması $52.74 \pm 10.98 \text{ kg/m}^2$ olarak tespit edilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda sleeve gastrektomi uygulanan hastalarda VKİ ortalaması $57.3 \pm 6.5 \text{ kg/m}^2$ (116) ve 48.8 kg/m^2 (120) olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda SG operasyonu geçiren hasta ve kontrol grubunda lipid profili ve insülin dürenci ile ilgili parametreler incelenmiştir. Kontrol grubunda TK, glukoz, HDL, trigliserit, VLDL, LDL, insülin ve HOMA-IR değerleri arasında preop, postop birinci gün ve oral beslenmeye başlama sonrası dönemlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Sleeve gastrektomi operasyonu sonrası total kolesterol, HDL, trigliserit ve LDL düzeylerinde uzun dönemde ortaya çıkan değişiklikler yapılmış olan çalışmalar ile ortaya konmuştur. Literatürde lipid parametrelerini SG sonrası erken dönemde inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız SG sonrası erken dönemde lipid profilinde ortaya çıkan değişimleri inceleyen ilk çalışmadır. Hady ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada SG operasyonu öncesi ve postop 7. gün ile 1, 3 ve 6. aylarda 100 hastada lipid parametreleri araştırılmıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre preop dönemde total kolesterol seviyesi $213.08 \pm 19.68 \text{ mg/dl}$ iken postop 7. günde $206.14 \pm 12.74 \text{ mg/dl}$ olmuştur. Total kolesterol seviyelerinde görülen bu azalma postop dönemde devam etmiş ve 3. ve 6. ayda preop döneme göre anlamlı bir azalma olduğu dikkati çekmiştir. Total kolesterol seviyelerine benzer şekilde preop dönemde LDL seviyesi $138.44 \pm 35.51 \text{ mg/dl}$ iken, postop 7. günde $121.39 \pm 25.06 \text{ mg/dl}$ olmuştur. LDL-kolesterol seviyelerindeki azalma postop 3. ve 6. ayda preop döneme göre anlamlı şekilde gerçekleşmiştir. Trigliserit seviyeleri ise preop dönemde $166.3 \pm 51.64 \text{ mg/dl}$ iken, postop 7. günde $151.57 \pm 22.36 \text{ mg/dl}$ olmuştur. Trigliserit seviyelerindeki azalma postop 1, 3 ve 6. ayda preop döneme göre anlamlı şekilde gerçekleşmiştir (121). Zhang ve arkadaşları SG operasyonu geçirmiş olan 45 obezde lipid profilini preop ve takip eden 1 yıllık dönemde incelemiştir. Bu hasta grubunda postop 1 yıl sonrasında preop döneme göre HDL seviyelerinde anlamlı bir artış, TG seviyelerinde ise anlamlı bir azalma gözlenmişken total kolesterol ve LDL düzeylerinde değişiklik olmamıştır (122). Yine benzer şekilde Benaiges ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada laparoskopik SG operasyonu geçiren 51 hastada preop ve postop 12. ayda lipid profilinde ortaya çıkan değişimler araştırılmıştır. Bu çalışmaya göre postop 12. ayda preop döneme göre total kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemişken, HDL kolesterol anlamlı bir

artış, TG ise anlamlı bir azalma göstermiştir (123). Laparoskopik SG operasyonu geçiren 37 hastada preop ve postop 9 aylık dönemde lipid profili araştırılmıştır. Bu çalışma sonucunda postop 9. ayda preop döneme göre total kolesterol ve TG düzeylerinde anlamlı bir azalma, HDL düzeyinde anlamlı bir artış ve LDL seviyelerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı gözlemlenmiştir (124).

Çalışmamızda total kolesterol seviyelerinde postop birinci günde preop döneme göre anlamlı bir artış olmuş, oral beslenmeye başlama ile birlikte kolesterol değeri preop dönemdeki seviyelerine gelmiştir. Sleeve gastrektomi operasyonu sonrasında total kolesterol düzeylerinin zamanla azaldığı yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur. Postop birinci günde preop döneme kıyasla total kolesterol seviyelerinde ortaya çıkan anlamlı azalmanın SG operasyonun etkisiyle olduğu söylenebilir. Çalışmamızda TG seviyeleri oral beslenmeye başlama sonrası dönemde postop birinci güne göre kıyaslandığında anlamlı şekilde artış göstermiştir.

Trigliserit seviyelerinin SG operasyonu sonrasında zamanla azalma gösterdiği yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur. Oral beslenme sonrası dönemde postop birinci güne kıyasla TG seviyelerinde ortaya çıkan anlamlı artışın SG operasyonun etkisiyle olduğu söylenebilir. Ancak uzun açlık dönemi sonrasında besin alımı ile TG seviyeleri oral beslenme sonrası anlamlı şekilde artış göstermiştir. Sonuç olarak TG seviyelerinde görülen bu değişimin hem besin alımı hem de SG nedeniyle olduğu düşünülmektedir, çünkü kontrol grubunda bu yönde bir değişim gözlenmemiştir.

Çok düşük dansiteli lipoprotein de TG ile benzer şekilde etkilenmiştir, çünkü TG ile VLDL miktarı korelasyon göstermektedir. Çalışmamızda LDL seviyeleri postop birinci günde preop döneme göre anlamlı bir azalma göstermiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda SG operasyonu sonrasında LDL-kolesterol seviyelerinin zamanla azaldığı gözlemlenmiştir. Hasta grubunda SG operasyonuna bağlı olarak postop birinci günde preop döneme göre ortaya çıkan CETP seviyelerindeki anlamlı azalma nedeniyle LDL düzeylerinde postop birinci günde preop döneme göre anlamlı bir azalmanın gerçekleştiği söylenebilir.

Hady ve arkadaşları tarafından laparoskopik SG operasyonu geçiren hastalarda HDL-kolesterol seviyeleri ölçülmüştür. Bu hastalarda preop HDL değeri 42.48 ± 11.19 mg/dl, postop 7. gün değeri 28.85 ± 5.97 mg/dl, postop 1. ay değeri 36.47 ± 10.62 mg/dl, postop 3.ay değeri 39.88 ± 9.15 mg/dl ve postop 6. ay değeri ise 43.8 ± 8.77 mg/dl olarak bulunmuştur. Laparoskopik SG operasyonu sonrası artış olmuş ancak bu

artış anlamlı olarak bulunmamıştır (121). Zhang (122) ile Benaiges (123) tarafından yapılan çalışmalarda SG operasyonunu takiben bir yıl sonrasında preop döneme göre HDL düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu ortaya konmuştur. Çalışmamızda kontrol grubunda preop, postop birinci gün ve oral beslenme sonrası dönemlerde HDL düzeylerinde anlamlı bir değişim olmamıştır. Hasta grubunda ise oral beslenme sonrası hem preop, hem de postop döneme göre anlamlı bir azalma olmuştur. Bu azalma muhtemelen SG operasyonunun etkisi olarak düşünülebilir. Daha önce yapılan çalışmalarda da bu azalma dikkati çekmiştir ve yaklaşık olarak postop 12nci ayda preop değerlere göre anlamlı bir artış şeklinde düzelmeye göstermiştir.

Sleeve gastrektomi operasyonu sonrası erken dönemde insülin direncinde ortaya çıkan değişiklikler yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur (121,125). Hady ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SG operasyonu için gelen 100 hastada preop ve postop yedinci günde serum glukoz, insülin ve HOMA-IR değerleri incelenmiştir. Bu değerlerin postop yedinci günde preop döneme göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir (121). Rizzello ve arkadaşları tarafından çalışmaya T2DM olan 17 obez hasta (14 kadın/3 erkek, yaş ortalaması 51.1 yıl, VKİ 44.7 kg/m²) ile kontrol grubunu oluşturan fazla kilolu ve diyabetik üç kişi (2 kadın/1 erkek, yaş ortalaması 52.1 yıl, VKİ 26.8 kg/m²) dahil edilmiştir. Obez hastalara laparoskopik SG operasyonu, kontrol grubuna ise laparoskopik kolesistektomi uygulanmıştır. Açlık serum glukozu, insülin konsantrasyonu ve HOMA-IR düzeyleri operasyon öncesi ve postop 5, 15, 30 ve 60. günlerde ölçülmüştür. Ayrıca obez olan gruptaki hastalardan 7 tanesinin postop 1, 2, 3 ve 4. günlerde insülin duyarlılığı tespit edilmiştir. Tüm obez hastalarda SG operasyonu sonrası 5. günde serum glukozu, insülin konsantrasyonu ve HOMA-IR düzeyleri çok keskin ve anlamlı bir azalma göstermiştir. Operasyonu sonrası çok erken dönemde insülin duyarlılığı takip edilen 7 hastada serum glukozu, insülin konsantrasyonu ve HOMA-IR düzeyleri SG operasyonu sonrası 3. günde anlamlı bir azalma göstermiştir. Operasyon sonrası 15. günde anlamlı bir kilo kaybı ortaya çıkmamış ve bununla birlikte serum glukozu, insülin konsantrasyonu ve HOMA-IR düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük kalmıştır. Operasyon sonrası 30. ve 60. günlerde kilo kaybı ortaya çıkmış ve belirtilen değerler buna rağmen değişmemiştir. Kontrol grubunda kolesistektomi operasyonu sonrası 5. günde serum glukoz seviyeleri anlamlı şekilde azalmış, insülin ve HOMA-IR değerlerinde değişiklik olmamıştır (125). Bu çalışma sonuçlarına göre SG operasyonu sonrası

insülin aktivitesinde çok hızlı ve kilo kaybından bağımsız bir iyileşme olmuştur. Bu veriler ışığında hasta grubunda serum glukoz, insülin ve HOMA-IR değerleri oral beslenme sonrasında preop döneme göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir. İnsülin direncinde ortaya çıkan bu düzelme kilo kaybından bağımsız ortaya çıkmıştır ve yapılan çalışmalar ile uyumludur. Daha önce yapılmış olan çalışma sonucuna ve çalışmamıza ait sonuçlara göre SG operasyonu sonrası insülin aktivitesinde çok hızlı ve kilo kaybından bağımsız bir iyileşme olmuştur. Sleeve gastrektomi sonrası insülin direncinde ortaya çıkan değişimlerin hormonal bir mekanizma tarafından tetiklendiği düşünülmektedir.

Kilo kaybına yönelik yapılan bariatrik cerrahi girişimler ile obezlerde mortalite ve ko-morbidite oranının ciddi şekilde azaldığı ortaya konmuştur. Özellikle T2DM bariatrik cerrahi sonrası çok anlamlı düzelme göstermiştir (126). Yapılan bir çalışmada bariatrik cerrahi prosedürlerin antidiyabetik etkileri araştırılmıştır. Buna göre BPD/DS ile %95.1 oranında, GBP ile %80.3 oranında, gastropласти ile %79.7 oranında, LAGB ile %56.7 oranında düzelme olduğu görülmüştür (127). Diğer prosedürlerle benzer şekilde SG sonrası tip 2 diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve uyku apnesi gibi ko-morbiditelerde anlamlı iyileşmeler görülmüştür (128). Yapılan bir çalışmada 4 aylık dönemde SG ile GBP cerrahisinin diyabet üzerinde benzer oranda etki ettiği bulunmuştur (129). Başka bir çalışmada ise SG'nin operasyonu takip eden 3.3 aylık dönemde T2DM/bozulmuş glukoz toleransı üzerinde %66.6 oranında iyileştirici etkisi olduğu ortaya konmuştur (130). Ayrıca SG operasyonunu takip eden 3-5 günlük dönemde tip 2 diyabetik hastalarda HOMA-IR değerlerinde çok ciddi ve erken bir düzelme görülmüştür ve bu durum insülin duyarlılığında kilo kaybından daha farklı bir mekanizmanın etkili olduğunu akla getirmiştir (125).

Bağırsak hormonlarının birçoğu mide fundusu, pankreas, proksimal ve distal ince barsaktan salgılanmaktadır. Bu hormonlar etkilerini hipotalamus aracılığıyla gösterir (131). Mide fundusundan 28 aminoasitlik bir peptid olan ghrelin salgılır. Ghrelin dolaşımında bulunan tek iştah artırıcı hormondur. Ghrelin pre-proghrelin şeklinde midede oksintik bezlerde ve ince barsakta bulunan X/A-benzeri hücrelerde üretilir (132). Ghrelin genelde açlık hormonu olarak bilinir, yemek öncesi artarken yemek sonrası çok hızlı bir şekilde azalma göstermektedir. Obezite üzerindeki etkileri iştah artışı, besin alımında artış ve enerji tüketiminde azalma şeklindedir (133). Glukagon-benzeri peptid 1(GLP-1) ileum ve proksimal kolonda bulunan enteroendokrin hücreler

olan L hücreleri tarafından salınır. GLP-1'in görevleri insülin salınımını artırmak, glukagonu süprese etmek, gastrik boşalmayı kısaltmak ve besin alımını azaltmaktır (134). Hayvanlarda ve insanlarda GLP-1 uygulanması tokluk hissini indüklemekte ve kilo kaybına neden olmaktadır (135,136).

Peptid YY (PYY) 36 aminoasitlik bir polipeptittir (137). Terminal ileum ve kolonda bulunan L hücreleri tarafından salınmaktadır (138). PYY gastrointestinal sıvı ve elektrolit alımını stimüle etmekte (139), gastrik ve pankreatik sekresyonları azaltmakta ve gastrik boşalmayı geciktirmektedir (138). Besin alımı ve egzersiz PYY salınımını stimüle eder (138). Obez insanlarda ve rodentlerde kontrol grubuna kıyasla dolaşımında bulunan postprandiyal PYY seviyelerinin daha düşük seviyelerde olduğu bulunmuştur (140). Ghrelin tokluk hissini azaltırken; GLP-1, PYY, pankreatik polipeptid, amilin ve kolesistokinin ise artırır. Sleeve gastrektomi operasyonu sonrasında midede gerçekleşen cerrahi girişime bağlı olarak ghrelin seviyelerinde azalma, GLP-1, PYY, pankreatik polipeptid, amilin ve kolesistokinin seviyelerinde ise artış olduğu yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur. Sonuçta SG operasyonu geçiren kişilerde ortaya çıkan bu hormonal değişime bağlı olarak tokluk hissi artmakta, kişiler daha erken doymakta ve daha az besin almaktadır. Ayrıca bu hormonal değişiklikler insülin direnci üzerinde de çok önemli değişikliklere neden olmaktadır (131). Diyabetik obez hastalarda BPD öncesi ve sonrasında bir aylık dönemde ilk faz insülin salınımı ve insülin duyarlılığı araştırılmış ve benzer şekilde iyileştirici etkiler gözlenmiştir (141). Peterli ve arkadaşları açlık ve yemek ile stimüle edilmiş GLP-1, PYY ve ghrelin modifikasyonlarını GBP ve SG sonrasında araştırmışlardır. Her iki prosedürde de açlık ghrelin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Standart bir test yemeği sonrası her iki prosedürde de erken (1 hafta) dönemde GLP-1 ve PYY eğri altında kalan alanlarında (AUC) anlamlı bir artış ve ghrelin AUC değerlerinde anlamlı bir azalma olduğu bulunmuştur (142). Yine benzer bir çalışmada Basso ve arkadaşları tarafından SG'nin gastrointestinal sistemden besin geçişi olmadan ve kilo kaybı ortaya çıkmadan glisemik profil, insülin sekresyonu, insülin duyarlılığı, bazal ve intravenöz glukoz ile stimüle edilmiş ghrelin, GLP-1 ve PYY seviyeleri üzerine olan etkisi incelenmiştir (128). Bu çalışma sonuçlarına göre erken dönemde ghrelin seviyelerinde anlamlı bir azalma, GLP-1 ve PYY seviyelerinde ise anlamlı bir artış olduğu ortaya konmuştur. Yapılan bu çalışmalar ışığında SG sonrası ortaya çıkan insülin direncindeki azalmanın operasyon sonucu

midede ortaya çıkan hormonal değişimlere bağlı olduğu düşünölmektedir. Mevcut çalışmamızda da benzer şekilde SG sonrası erken dönemde ortaya çıkan insölin direncindeki iyileşmeler SG operasyonunun mide üzerindeki etkilerine bağlı olarak ortaya çıkmış olabileceğini akla getirmiştir.

Serum CETP düzeyleri daha önce yapılan çalışmalar ile sağlıklı bireylerde ve farklı hastalık durumlarında belirlenmiştir. Richard ve arkadaşları metabolik sendromu olan 19 hastada farklı diyet türlerinin etkilerini inceledikleri bir çalışmada bizimle aynı yöntemle CETP seviyelerini ölçmüşlerdir. Bu çalışmada CETP seviyeleri 2.81 ± 0.54 µg/ml olarak bulunmuştur (143). Mazzucco ve arkadaşları 24 sağlıklı erkek bireyde fiziksel inaktivitenin CETP seviyelerinde yapacağı etkiler ile HDL kolesterol seviyelerinde azalmaya neden olacağını düşünmüşler ve CETP seviyelerini bizimle aynı kiti kullanarak tespit etmişlerdir. Bu çalışmada CETP seviyeleri başlangıçta 3.01 ± 0.15 mg/L, yatak istirahati sonrası ise 3.56 ± 0.15 mg/L olarak tespit edilmiştir (144). Samani ve arkadaşları koroner anjio sonucu stenoz tespit edilen 187 koroner arter hastası ile anjio sonucu sağlıklı olduğu belirlenen 136 kontrolde serum CETP düzeylerini bizimle aynı kiti kullanarak tespit etmişlerdir. Bu çalışmaya göre koroner arter hastalığı olan grupta CETP düzeyi 1.98 ± 0.75 µg/ml, kontrol grubunda ise 2.31 ± 0.92 µg/ml olarak bulunmuştur (145). Liu ve arkadaşları tarafından sağlıklı bireylerde CETP aktivitesi bizimle aynı yöntem kullanılarak ölçölmüştür. Bu çalışmada CETP aktivitesi 26.1 ± 10.5 pmol/µl/h olarak bulunmuştur (146). Mevcut çalışmada ölçtüğümüz CETP düzeyleri ve CETP aktivitesi daha önce yapılan çalışmalarda bulunan değerler ile uyumluydu.

Serum LCAT seviyeleri daha önce yapılan çalışmalar ile sağlıklı bireylerde ve farklı hastalık durumlarında belirlenmiştir. Pahl ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonucuna göre LCAT seviyeleri kontrol grubunda 8.04 ± 0.58 µg/mL, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda ise 4.82 ± 0.45 µg/mL olarak bulunmuştur (147). Astzalos ve arkadaşları 19 obez bayan hastada GBP cerrahi operasyonu öncesi ve postop 1, 3, 6 ve 12. aylarda bizimle aynı yöntemi kullanarak LCAT seviyelerini belirlemişlerdir. Bu çalışmada operasyon öncesi LCAT düzeyi 9.3 ± 2.1 µg/ml, postop 12nci ayda ise 7.4 ± 1.6 µg/ml olarak bulunmuştur (148). Mevcut çalışmada ölçtüğümüz LCAT düzeyleri daha önce yapılan çalışmalarda bulunan değerler ile uyumluydu.

Serum apo A-I ve apo B düzeyleri daha önce yapılan çalışmalar ile sağlıklı bireylerde ve farklı hastalık durumlarında belirlenmiştir. Finlandiya’da 2828 sağlıklı bireyde yapılan çalışma ile apo A-I ve apo B referans değerleri ortaya konmuştur. Bu çalışma sonuçlarına göre apo A-I için referans interval erkeklerde 1.1-2.0 g/L, kadınlar için ise 1.2-2.3 g/L olarak bulunmuştur. Benzer şekilde apo B için referans interval erkekler için 0.6-1.5 g/L, kadınlar için ise 0.6-1.3 g/L olarak bulunmuştur (149). Hollanda’da Jonker ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada tip 2 diyabeti olan hastalarda farklı oral antidiyabetik alan kişilerde bazal dönemde ve 24 hafta sonrasında CETP kütlesi ve bizimle aynı metodu kullanarak apoB-100 seviyeleri ölçümü yapılmıştır. Bu çalışmada bazal seviyelerde CETP kütlesi 2.33 ± 0.10 µg/mL ve 2.44 ± 0.08 µg/mL olarak bulunmuştur. Apo B-100 seviyeleri ise 1.84 ± 0.05 g/L ve 1.89 ± 0.05 g/L olarak tespit edilmiştir (150). Wang ve arkadaşları 27 (14 erkek/13 kadın) tip 2 diyabetli obez hastada bazal dönemde ve 16 haftalık çok düşük kalorili diyet ile beslenme sonrası dönemde CETP seviyeleri ile bizimle aynı yöntemi kullanarak apo B ve apo A-I seviyelerini tespit etmişlerdir. Sonuçta CETP seviyeleri bazal dönemde 2.48 ± 0.15 µg/mL, apo B düzeyi 1.30 ± 0.06 g/L, apo A-I düzeyleri ise 1.35 ± 0.1 g/L olarak bulunmuştur (151). Mevcut çalışmada ölçtüğümüz apo B ve apo A-I düzeyleri daha önce yapılan çalışmalarda bulunan değerler ile uyumluydu.

Serum PON düzeyleri daha önce yapılan çalışmalar ile sağlıklı bireylerde ve farklı hastalık durumlarında belirlenmiştir. Hashemi ve arkadaşları tarafından metabolik sendromlu 106 bireyde ve 231 sağlıklı kontrolde bizimle aynı yöntem kullanılarak PON düzeyleri ölçülmüştür. Çalışmada PON düzeyleri metabolik sendromlu bireylerde 45.23 ± 23.24 kU/L ve sağlıklı bireylerde ise 65.69 ± 31.10 kU/L olarak bulunmuştur (152). Paragh ve arkadaşları tarafından metabolik sendromlu 30 hastada siprofibrat tedavisi öncesi ve takip eden 3 aylık dönemde PON seviyelerindeki değişim gözlenmiştir. Sonuçta PON düzeyi metabolik sendromlu hastalarda tedavi öncesi dönemde 98 ± 24 kU/L ve tedavi sonrasında ise 89 ± 30 kU/L olarak bulunmuştur (153). Hojnak ve arkadaşları tarafından obez kişilerde endojen hiperleptineminin serum PON ile ilişkisi incelenmiştir. Paraoksonaz ölçümünde çalışmamızla aynı yöntem kullanılmıştır. Serum PON düzeyi obezlerde 62.9 kU/L olarak bulunmuştur (154). Mevcut çalışmada ölçtüğümüz PON değerleri daha önce yapılan çalışmalarda bulunan değerler ile uyumluydu.

Obez kişilerde insülin direnci nedeniyle artan insülin düzeyi plazma lipoprotein lipaz aktivitesinde artışa neden olarak VLDL ve LDL yapısından TG'lerin hidrolizini sağlar. LDL'nin yapısından TG kaybı, kolesterol esteri yönünden zenginleşmesine ve çapının küçülmesiyle küçük, yoğun LDL formuna dönüşmesine neden olmaktadır. Mevcut çalışmamızda SG operasyonu sonrası erken dönemde LDL kolesterol alt grup analizleri yapılmıştır. Literatürde SG sonrası erken dönemde LDL kolesterol alt grup analizi yapılan çalışma bulunmamaktadır. Çalışma sonuçlarına göre hem kontrol hem de hasta grubunda preop, postop birinci gün ve oral beslenmeye başlama sonrası dönemlerde LDL kolesterol alt grup analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Bu veriler ışığında SG operasyonunun LDL kolesterol alt gruplarına erken dönemde etkisinin olmadığı düşünülebilir. Sleeve gastrektomi operasyonunun LDL alt grupları üzerine olan etkisi muhtemelen daha uzun dönemde ortaya çıkmaktadır.

Asztalos ve arkadaşları tarafından GBP cerrahisi geçiren 19 obez kadın hastada anlamlı kilo kaybı sonrasında plazma lipoproteinleri ve glukoz hemostazı üzerine olan etkiler araştırılmıştır (148). Bu hastalarla yaş ve cinsiyet uyumlu olan 19 sağlıklı normal kilolu kadın tarafından oluşturulan kontrol grubu da çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada standart lipidler, HDL-TG, apo A-I, A-II, E, plazma glukozu ve insülini ile CETP miktarı ve aktivitesi, LCAT miktarı ve aktivitesi ölçülmüştür. Ayrıca apoA-I içeren HDL alt grup analizi 2-boyutlu denatüre edici olmayan jel elektroforezi ile yapılmıştır. Her iki gruptan bazal dönem (preop), postop 1, 3, 6 ve 12. aylarda kan örnekleri alınmıştır. Preop dönemde TG, glukoz ve insülin değerleri obezlerde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek iken apo A-I ve apo A-II değerleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Postop 12 ay sonunda VKİ, glukoz, insülin, TG, HDL-TG seviyelerinde anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. Bu çalışmada HDL düzeyleri preop dönemde kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. HDL düzeylerinde postop 12. ayda ise hem kontrol hem de preop döneme göre anlamlı bir artış olmuştur. CETP miktarında preop dönemde ve takip eden 12 ay boyunca istatistiksel bir farklılık görülmemişken CETP aktivitesi preop döneme göre 12 aylık dönemde istatistiksel bir azalma göstermiştir. Hem LCAT miktarı hem de aktivitesi preop döneme göre 12 aylık dönemde istatistiksel olarak azalma göstermiştir. HDL alt gruplarında preop dönem ile 12 aylık dönem kıyaslandığında aterojenik özellikte olan küçük, lipidden fakir fraksiyonlarda (pre β 1, α -4, α -3) anlamlı bir değişiklik yok iken,

büyük lipidden zengin fraksiyonlarda (α -1 ve pre α -1) anlamlı bir artış görülmüştür. Cerrahi öncesi obez kadınlarda kontrol grubu ile kıyaslandığında büyük, lipid zengin alt grup olan α -1 HDL seviyesinde %66'lık bir azalma olduğu bulunmuştur. Bu azalma bize obezlerde HDL alt gruplarında anormal bir HDL yapılanması ve maturasyonu olduğunu göstermektedir (148). Yağ kütlelerinde ortaya çıkan değişimler LDL-kolesterol ve LCAT miktarı ile korelasyon göstermiş, fakat CETP miktarı ile korelasyon göstermemiştir. Açlık plazma glukoz düzeylerinde görülen değişimler CETP miktarı ve büyük lipidden zengin fraksiyon olan α -1 ile ters ilişkili bulunmuştur. Açlık plazma insülin düzeylerinde görülen değişimler LCAT miktarı ile pozitif korelasyon göstermiş ve büyük lipidden zengin fraksiyon olan α -1 ile ters ilişkili bulunmuştur. HDL partikülleri revers kolesterol transportunun farklı basamaklarında önemlidir. Pre β -1 HDL; küçük ve lipidden fakir HDL partikülüdür. ApoA-I içermektedir, hücrel lipid akışının devamı için kolesterol transportı olan ABCA-1 ile etkileşime girer. Serbest kolesterol ve fosfolipidlerin hücrelerden alınmasından sonra Pre β -1 LCAT aktivitesi sayesinde boyut ve lipid içeriği daha zengin olan (α -3, α -2 ve α -1) partiküllere dönüşür (155). Büyük, lipid-zengin HDL partikülleri olan α -1 ve α -2, yapısında bulunan kolesterolü, hepatik SR-1B tip 1 yoluyla direkt olarak safraya veya indirekt olarak CETP vasıtasıyla apo B-100 içeren lipoproteinlere (LDL ve VLDL) ve sonrasında LDL reseptörleri üzerinden karaciğere transport eder (156). Obez kişilerde yapılan çalışmalarda CETP proteini seviyelerinin artış gösterdiği ortaya konmuştur (157,158). Cerrahi sonrası takipte büyük HDL partiküllerinde ortaya çıkan anlamlı artış, HDL'de kolesterol esterlerinin toplanmasını sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu durum azalmış CETP ve/veya artmış LCAT aktivitesinin sonucu olabilir. HDL yüzeyinde bulunan apoA-I, serbest kolesterolü kolesterol esterine çeviren LCAT'ı aktive eder. Kolesterol esteri büyük sferik HDL partikülleri için gerekli ana maddedir. CETP, kolesterol esterini TG ile değiş tokuş yaparak HDL'den VLDL'ye taşır. Yapısına alınan TG ile zenginleştirilmiş olan HDL partikülü, hepatik lipaz aktivitesine oldukça duyarlıdır. Bu aktivite sonrasında lipidden fakir pre β -1 ve α -4 gibi HDL artıkları oluşur (159). HDL boyutunda azalma olması durumunda HDL'nin katabolizması artar (160) ve bu durum obezlerde HDL komponentlerinde (HDL-K, apoA-I) ortaya çıkan azalmanın bir açıklaması olabilir (148). Gastrik bypass cerrahisi sonrası dönemde oluşan anlamlı kilo kaybı sonucunda HDL artmış ve HDL-TG içeriği azalmıştır. Ayrıca ortaya çıkan

kilo kaybından sonra CETP aktivitesi azalmış ve HDL yapısında bulunan kolesterol esterlerinin transferi gerçekleşmediği için HDL boyutu artmıştır (148). Adipoz doku CETP proteinin ana kaynağı olmasına rağmen, yağ kütlelerinde ortaya çıkan değişimler CETP miktarını etkilememiştir. CETP üretiminin adipositlerin lipid içeriğinden daha ziyade adiposit sayısı ile ilişkili olabileceği ve kilo kaybının yağ hücresi kaybını çok fazla etkilemezken başlıca adiposit volümünü azalttığı düşünülmektedir (148,161). İn vivo olarak, CETP aktivitesinin CETP protein konsantrasyonundan daha ziyade substratlarının konsantrasyonundan, VLDL ve/veya spesifik HDL partikülünden etkilendiği düşünülmektedir (155,161). Bu hipotez CETP aktivitesindeki değişimlerin CETP kütlelerindeki değişimlerden bağımsız olduğunu düşündürmektedir. Astzalos ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada glukoz ile CETP miktarı ve büyük lipid zengin HDL partikülü olan α -1 arasındaki anlamlı negatif korelasyon glukoz hemostazının aynı zamanda CETP kütlelerini de düzenlediğini önermektedir (148). Ayrıca yine aynı çalışmada CETP aktivitesindeki devamlı azalma muhtemelen CETP aktivitesi için substrat olan VLDL ve HDL'nin kantitatif ve kalitatif değişimlerine ikincil ortaya çıkmaktadır. Bu bulgu Dullart ve arkadaşları tarafından yapılan ve CETP aktivitesi ile glukoz hemostazı arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmalar ile benzerlik göstermektedir (162,163).

Mevcut çalışmamızda kontrol grubunda CETP miktarı ve aktivitesinde preop, postop birinci gün ve oral beslenme sonrası dönemlerde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Hasta grubunda ise preop, postop birinci gün ve oral beslenmeye başlama sonrası dönemlerde CETP aktivite ölçüm sonuçları istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemişken postop birinci günde preop döneme göre CETP miktarı istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir. Oral beslenme sonrası ise postop birinci güne göre anlamlı olmayan bir artış göstermiştir. Bilindiği üzere CETP, HDL yapısında bulunan kolesterol esterlerini alarak yapısında apo B-100 bulunan lipoproteinler olan VLDL ve LDL'ye aktaran, bunun karşılığında HDL yapısına TG girişini sağlayan bir proteindir. HDL yapısında bulunan kolesterol esterlerinin CETP aracılığıyla TG ile değiş-tokuş edilmesi suretiyle kaybedilmesi küçük yoğun HDL oluşmasına neden olmaktadır. Plazmada bulunan CETP miktarının azalması ise HDL yapısından kolesterol esterlerinin transferini azaltacak ve büyük, daha az yoğun HDL oluşumuna neden olacaktır. Çalışmamızda postop birinci günde preop döneme göre CETP miktarında anlamlı bir azalma ortaya çıkmıştır. Bu anlamlı azalma kolesterol

esterlerinin HDL yapısında toplanmasına ve büyük, daha az yoğun HDL alt grupları oluşmasına neden olmuştur. Yapılan HDL alt grup analizinde postop birinci günde CETP düzeylerinde görülen bu etki nedeniyle büyük, daha az yoğun olan HDL-1 alt grubunda anlamlı bir artış, küçük ve yoğun olan HDL-8, HDL-9 ve HDL-10 düzeylerinde ise anlamlı bir azalma görülmüştür. Benzer şekilde HDL alt gruplarına total olarak baktığımızda büyük, daha az yoğun olan HDL-büyük alt grubunda anlamlı bir artış, küçük ve yoğun olan HDL-küçük alt grubunda ise anlamlı bir azalma görülmüştür. Bu bulgular Astzalos ve arkadaşlarının GBP sonrası gözlemledikleri büyük HDL partiküllerinde ortaya çıkan anlamlı artış ile küçük HDL partiküllerinde gözlenen anlamlı azalmayla örtüşmektedir. Çalışmamızda ortaya çıkan bu bulgular kontrol grubunda gözlenmemiştir bu nedenle bu etkinin SG operasyonuna bağlı olarak ortaya çıktığı söylenebilir.

Lesitin kolesterol açıl transferaz, lipoproteinlerin yüzeyinde bulunan, aynı zamanda lesitin olarak da bilinen fosfatidilkolinde bulunan yağ asitlerini serbest kolesterole transfer ederek kolesterol esterini oluşturur bir enzimdir (42). LCAT tarafından oluşturulan kolesterol esterleri daha hidrofobik oldukları için disk halindeki HDL'nin çekirdeğine girerek sferik forma dönüşmesini sağlar. HDL partikülünün büyüklüğü toplanmış olan kolesterol esterlerinin miktarına ve LCAT aktivitesine bağlıdır (41). Ayrıca HDL yapısında bulunan apo A-I LCAT için kofaktör olarak görev yapmaktadır. İnsan LCAT enzimi, HDL'de kolesterol esterifikasyonu boyunca hücre membranı ile HDL yüzeyi arasında serbest kolesterol gradiyenti oluşmasını sağlamaktadır (164). Oluşan bu gradiyentin hücreden lipoproteinlere devamlı bir kolesterol akışı sağladığı ve kolesterolün hücrelere geri dönüşünü engellediği düşünülmektedir (165). Kolesterolün hücreler tarafından tekrar alınmasının engellenmesi, LCAT tarafından uyarılan HDL aracılığıyla kolesterol alımının en önemli noktasını oluşturmaktadır. Ayrıca LCAT tarafından kolesterol transferi hem hücre tipine hem de hücrenin metabolik durumuna bağlıdır ve ayrıca ekstrasellüler ortamda HDL'nin bulunduğu çevreye bağlıdır. Revers kolesterol transportunda yaptığı etkilerin yanında LCAT'ın kolesterolün karaciğere gönderilmesini arttırdığı düşünülmektedir (166).

Lesitin kolesterol açıl transferaz yetersizliği olan hastalarda sadece eritrosit, böbrek ve kornea gibi spesifik organ/hücrelerde kolesterol birikimi görülmüştür (167). Hücrel kolesterol çıkışında pasif difüzyonun en etkili yol olduğu düşünülürken

yapılan çalışmalar ile ABCA1, ABCG1 ve SR-B1'in bu transportta çok önemli olduğu ortaya konmuştur (168). SR-B1 aracılığıyla hücresel kolesterol çıkışı hücresel kolesterol gradiyentine bağlı olmasına rağmen, aktif ATP ilişkili transport yapan ABCA1 ve ABCG1 gradiyent bağımlı değildir dolayısıyla daha az LCAT aktivitesine bağımlıdır (164). C57B1/6 cinsi farelerin karaciğerinde adenoviral ilişkili aşırı LCAT ekspresyonu dolaşımda kolesterol esterinden zengin büyük HDL partiküllerinin birikimine rağmen karaciğer dışı dokulardan kolesterol akışını uyarmamıştır (169). Farelerde insan LCAT ekspresyonu in vivo olarak makrofaj RCT 'nu arttırmamıştır ve LCAT eksikliği olan fareler plazma HDL kolesterolünde anlamlı bir azalma olmasına rağmen makrofaj RCT geniş şekilde koruma sağladığı gösterilmiştir (170). LCAT gen mutasyonu olan taşıyıcılardan alınan serumların kolesterol yüklü makrofajların kolesterol içeriğini azaltmada ABCA1 aracılığıyla büyük bir kolesterol akış kapasitesine bağlı olarak kontrol serumlarıyla aynı kapasiteye sahip oldukları gösterilmiştir (171). Bu alışmalar ışığında LCAT'ın RCT'nda ana role sahip olması ve atheroprotektif rolü tartışmalıdır (164).

Ailesel LCAT eksikliği çok düşük seviyede LCAT aktivitesi, azalmış kolesterol ester düzeyleri ve azalmış plazma LCAT konsantrasyonu ile karakterizedir (172). Balık gözü hastalığı ise kısmi LCAT eksikliği, düşük HDL kolesterol, artmış TG ve çeşitli lipoprotein anormallikleriyle karakterizedir (173). Hovig ve Gjone ailesel LCAT eksikliği olan hastaların böbrek arter ve venlerinde lipid birikimleri olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca bu hastaların arter duvarındaki lipid birikimlerinde total kolesterolün %35 oranında esterifiye olduğu bulunmuştur. Bu oran normal ateromlarda %75'dir (174). Carlson ve arkadaşları balık gözü hastalığı olan kişilerin çok düşük HDL kolesterol düzeyleri olmasına rağmen ateroskleroz gelişimi ile ilgili sıkıntılarının olmadığını ortaya koymuştur (175). Damarlarında ateroskleroz bulunan hastalarda sağlıklı kontrollerle ve damarında ateroskleroz sıkıntısı olmayan hastalarla kıyaslandığında daha yüksek düzeylerde LCAT olduğu bulunmuştur. Ayrıca LCAT aktivitesinin koroner ateroskleroz ciddiyetinde artışla ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları plazma LCAT aktivitesinde azalmadan daha ziyade artışın koroner atherogenez ile karakterize olduğunu önermektedir (176). Bu alışmalar ışığında LCAT ile ateroskleroz arasındaki ilişki tartışmalıdır (164).

Çalışmamızda kontrol grubunda LCAT miktarı oral beslenme sonrası hem preop hem de postop birinci güne göre anlamlı olarak azalma gösterdi. Hasta grubunda da

kontrol grubuna benzer şekilde LCAT miktarı oral beslenme sonrası preop döneme göre anlamlı bir azalma gösterdi. Oral beslenme sonrası ortaya çıkan bu azalışın hem kontrol, hem de hasta grubunda olması, beslenme nedeniyle ortaya çıkmış olabileceğini düşündürmektedir. Hasta grubunda ayrıca LCAT miktarı postop birinci günde preop döneme göre anlamlı olarak düşüktü. Kontrol grubunda LCAT aktivitesi oral beslenme sonrası preop döneme göre anlamlı olarak azalma göstermişken bu değişim hasta grubunda görülmemiştir. Hasta grubunda LCAT aktivitesi postop birinci günde preop döneme göre LCAT miktarı ile benzer şekilde anlamlı bir düşme göstermiştir. Hem LCAT miktarı hem de LCAT aktivitesinde postop birinci günde görülen bu değişim kontrol grubunda gözlenmemiş ve muhtemelen SG operasyonun erken dönem etkisi olarak karşımıza çıkmıştır. Yukarıda belirttiğimiz üzere yapılan çalışmalarda LCAT'ın revers kolesterol transportunda ve atherosklerozdaki seviyeleri tartışmalıdır.

Obezite insülin direnci, hiperinsülinemi, karbonhidrat intoleransı, artmış adipokin üretimi ve inflamatuvar sitokinler, prostaglandin metabolizmasında değişimler ve nöroendokrin hormonal değişimler ile karakterizedir. Obezite sırasında ortaya çıkan bu değişimler apo A-I üretimini etkilemektedir (45). İnsülin sinyalizasyonu ve glukoz metabolizması apo A-I üretimi için önemli düzenleyicileridir. Yapılan in vivo çalışmalarda ve hepatosit hücre kültürlerinde apo A-I protein ekspresyonunun ve mRNA'nın glukoz tarafından baskılandığı ve insülin tarafından ise stimüle edildiği gösterilmiştir (91,92). Bu değişimler apo A-I promotör aktivitesinin dekstroz tarafından baskılandığı ve insülin tarafından doz bağımlı olarak stimüle edildiği transkripsiyonel seviyede ortaya çıkmaktadır (91).

İnsülinin apo A-I promotör üzerindeki stimülatör etkisi aynı zamanda insülinomimetik etkili bisperoxo ile protein kinaz C aktivatörü olan phorbol ester phorbol-12,13-dibütirat ile gösterilmiştir (92). Yapılan başka bir çalışmada yüksek fruktozlu diyet ile beslenen ratlarda görülen insülin direnci ve hiperinsülineminin artmış apo A-I seviyeleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (177). Ratlarda yapılan benzer bir çalışmada apo A-I ekspresyonunda ortaya çıkan artışın insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (178). Farklı çalışmalarda ortaya çıkan bu etkiler tür spesifik olabilir veya insülin direnci obezitede görülen düşük apo A-I veya HDL-kolesterol seviyelerinin tek başına direkt sebebi olmayabilir (45).

İnsülin direncinin obezitede ortaya çıkmasında rol oynayan potansiyel mediyatörler; artmış plazma serbest yağ asidi konsantrasyonları veya artmış kas ve hepatik dokunun TG içeriği, leptin üretiminin artması, TNF- α gibi inflamatuvar sitokinler ve tam olarak aydınlatılmamış olan hormonal mediyatörlerdir (179). Serbest yağ asitleri apo A-I üretimini çok güçlü bir şekilde olmasa da direkt olarak etkileyebilir. İnsan hepatoma hücre dizisi HepG2'nin serbest yağ asitleri ile muamele edilmesi apo A-I promotörün insülin aktivasyonu etkisini bozmaktadır. Fakat bazal apo A-I gen ekspresyonunda artış olmamıştır (93).

Plazma leptin seviyeleri vücut yağlanması ile korelasyon gösterir ve diyet ile indüklenmiş olan insülin direncinde hiperleptinemi görülmektedir (180). İnsan hepatoma hücre dizisi HepG2'nin geniş bir doz aralığında leptin ile muamele edilmesi sonucunda apo A-I promotör aktivitesi, apo A-I protein sentezi veya apo A-I mRNA düzeylerinde artış gözlenmemiştir (45). Yapılan bir çalışmada TNF- α ve IL-1 β 'nin doz bağımlı olarak apo A-I gen ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (181). Prostanoidlerin karaciğerde insülin sinyalizasyonunda rol aldığı ve apo A-I ekspresyonunu arttırdığı yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur. Prostaglandin sentezinin siklooksijenaz yolağı üzerinden indometazin ile inhibe edilmesi sonucunda apo A-I protein seviyelerinde ve transkripsiyonel seviyede mRNA ekspresyonunda azalma olduğu gösterilmiştir (182). Sonuçta obezitede görülen apo A-I düzeylerindeki azalma, proteinin plazma kliresinde ortaya çıkan artış ve apo A-I üretiminde görülen azalma nedeniyledir (45). Apolipoprotein A-I üretimi çok farklı faktörler tarafından düzenlenmektedir.

Mevcut çalışmamızda hem kontrol hem de hasta grubunda oral beslenme sonrası apo A-I miktarı preop döneme göre anlamlı olarak artış göstermiştir. Bu nedenle bu artışın SG operasyonuna bağlı olduğu tam olarak söylenemez. Ancak hasta grubunda oral beslenme sonrası apo A-I miktarı postop birinci güne göre de anlamlı bir artış göstermiştir ve bu artış kontrol grubunda görülmemiştir. Obezitede apo A-I seviyeleri hiperglisemi ve insülin direnci tarafından inhibe edilmektedir. Sleeve gastrektomi operasyonu sonrasında hastalar dekstroz içeren sıvılar ile beslenmekte ve buna bağlı olarak da bu dönemde insülin salınımı artış göstermektedir. Daha önce belirttiğimiz şekilde oral beslenme sonrası insülin ve HOMA-IR düzeylerinde preop döneme göre kıyaslandığında SG operasyonunun yapmış olduğu hormonal değişimlere bağlı olarak

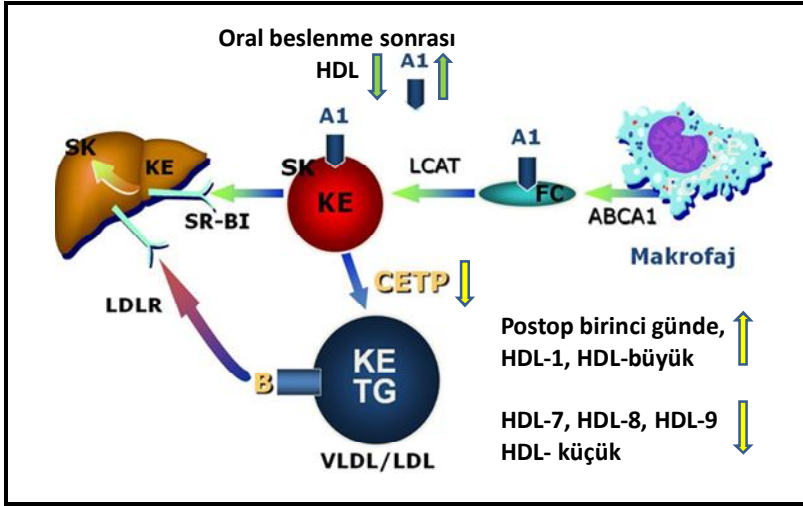
düzelmeler olduğu dikkati çekmiştir. Bu etkiler sonucunda insülin direncinde ortaya çıkan iyileşmeye bağlı olarak da apo A-I düzeylerinde artış olduğu söylenebilir.

Plazmada bulunan apo A-I seviyelerinin yaklaşık olarak % 5-10'u lipoproteinlere bağlı olmayan formda bulunur (183). Bu fraksiyon karaciğer veya bağırsaktan direkt sentez veya HDL ve TG yönünden zengin olan lipoproteinlerden ayrılma sonucu ortaya çıkmaktadır (184). Lipid serbest apo A-I'nin yapısında lipid olmadığı ABCA1 ile çok anlamlı bir ilişkisinin olduğu düşünülmektedir (185). Lipid serbest apo A-I molekülünün, yapılan çalışmalar sonucunda iki tane yapısal domain tarafından organize edildiği gösterilmiştir (43). Apo A-I'in kristal yapısı incelendiğinde N-terminal domainin anti-paralel dizilmiş dört heliks demetten, C-terminal domainin ise ayrı halde bulunan iki heliks tarafından yapıldığı ortaya konmuştur (186). Apo A-I diskoidal ve sferik HDL partikülünde bulunan ana protein komponentidir (187). Diskoidal HDL yapısında bulunan fosfolipid tabakanın kenarı apo A-I molekülleri tarafından kemer benzeri bir yapı ile sarılır. Diskoidal HDL partikül yapısında çift kemer modeline göre genelde iki apo A-I molekülü vardır (188). İki apo A-I molekülü anti-paralel biçimde hizalanmıştır, böylece bir molekülde bulunan amfipatik α heliks rezidüleri diğer molekülün aynı heliksinin karşısında bulunur. Moleküller arasındaki tuz köprüleri bu yapının stabilizasyonuna yardımcı olmaktadır. Apo A-I yapısında bulunan N- ve C- terminal sonlanmalarının çift kemer modelindeki yeri tam olarak belirlenememiştir (189). ABCA1 aktivitesi ile oluşturulan diskoidal HDL partikülü LCAT enzimi ile sferik şekle dönüştürülür (43). Sferik yapıda diskoidal yapının tersine, apolipoproteinleri sınırlayan bir partikül kenarı yoktur. Ancak diskoidal HDL'nin çift kemer modelinde bulunan protein-protein etkileşimi sferik HDL yapısında da bulunmaktadır (190). Sferik HDL'nin yonca modeli, identik konformasyonda birbirlerine kemer benzeri modelde bulunan tuz köprüleri ile bağlanmış üç apo A-I molekülü ile oluşturulmuştur. Apo A-I molekülünün yonca modelindeki düzenlenmesinin sferik HDL partikülünün stabilizasyonunu sağladığı düşünülmektedir (191). Sonuçta plazmada bulunan diskoidal HDL yapısında iki adet, sferik HDL yapısında ise üç adet apo A-I molekülü bulunmaktadır. HDL içinde bulunan kolesterol esterlerinin karaciğer tarafından alınmasından sonra salınan apo A-I tekrar RCT siklusuna katılabilir, metabolik yıkıma uğrar veya renal klirens yoluyla atılır (45). HDL düzeylerinde oral beslenme sonrası hem preop hem de postop birinci güne göre görülen anlamlı azalma HDL'nin

karaciğere kolesterol esterlerini vererek klirens uğradığını ve apo A-I dőzeylerinde görőlen anlamlı artışın ise HDL klirensi sonucu ortaya çıkan apo A-I molekőlleri nedeniyle olduğunu dőřündürmektedir.

Çalışmamızda postop birinci gőnde preop döneme göre HDL yapısında bulunan kolesterol esterlerini alarak yapısında apo B-100 içeren lipoproteinler olan LDL ve VLDL'ye aktaran CETP dőzeyinde anlamlı bir azalma olmuştur. Ayrıca apo B'nin yapısında bulunduğu LDL-kolesterol seviyeleri de CETP ile benzer şekilde postop birinci gőnde preop döneme göre anlamlı şekilde azalma göstermiştir. Ancak alışmamızda hem kontrol hem de hasta grubunda preop, postop birinci gőn ve oral beslenmeye başlama sonrası dönemlerde apo B sonuçları istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Sonuç olarak SG operasyonun erken dönemde apo B dőzeyleri üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı söylenebilir.

Paraoksonaz insan serumunda HDL ile ilişkili bulunan ve okside LDL'nin yapısında bulunan lipid peroksitlerini hidrolize ettiği bilinen bir enzimdir (48). Çalışmamızda PON miktarı kontrol grubunda preop, postop birinci gőn ve oral beslenmeye başlama sonrası dönemlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi. Hasta grubunda PON dőzeyleri oral beslenme sonrasında preop döneme göre anlamlı bir azalma olduğu dikkati çekmiştir. Daha önce belirttiğimiz gibi SG prosedőrő sonrasında HDL-kolesterol dőzeyleri PON sonuçları ile benzer şekilde oral beslenme sonrası preop döneme göre istatistiksel olarak azalmıştır. Paraoksonaz serumda bulunan HDL ile ilişkili olduğu için; HDL dőzeyinde görőlen anlamlı azalmaya paralel olarak PON dőzeylerinin de etkilendiği ve anlamlı şekilde azalmaya neden olduğu söylenebilir.



Şekil 5.1. Sleeve gastrektomi operasyonu sonrası RCT ve HDL alt gruplarında ortaya çıkan değişimler (20).

KE, kolesterol esteri; SK, serbest kolesterol; TG, trigliserit; LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein; LDLR, LDL reseptör; VLDL, çok düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein; LCAT, lesitin kolesterol açıl transferaz; CETP, kolesterol ester transfer protein; ABCA1, ATP-bağlayıcı kaset transportör A1; SR-BI, scavenger reseptör sınıf B tip 1.

Sonuç olarak SG prosedürü uygulanan hastalarda TK ve LDL düzeyleri postop birinci günde preop döneme göre anlamlı şekilde azalmış, insülin ve HOMA-IR düzeyleri ise oral beslenme sonrası preop döneme göre anlamlı şekilde azalarak insülin direncinde iyileşmeye neden olmuştur. İnsülin düzeylerinde görülen bu iyileşmenin SG operasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan hormonal değişimler sonucu olduğu söylenebilir. İnsülin direncinde ortaya çıkan bu iyileşmenin aynı zamanda apo A-I ekspresyonunda da artışa neden olduğu söylenebilir. Sleeve gastrektomi uygulanan hastalarda postop birinci günde preop döneme göre CETP düzeylerinde anlamlı bir azalma görülmüştür ve CETP düzeylerinde görülen bu azalmaya bağlı olarak anti-aterojenik olan HDL-1 ve HDL-büyük alt grupları anlamlı şekilde artmış iken aterojenik olan HDL-8, HDL-9, HDL-10 ve HDL-küçük alt gruplarında anlamlı şekilde azalmıştır. Sleeve gastrektomi uygulanan hastalarda oral beslenme sonrası hem preop hem de postop birinci günde HDL düzeyleri anlamlı bir azalma, apo A-I düzeyleri ise anlamlı bir artış göstermiştir. HDL düzeylerinde oral beslenme sonrası hem preop hem de postop birinci güne göre görülen anlamlı azalma HDL'nin karaciğere kolesterol esterlerini vererek klirens uğradığını ve apo A-I düzeylerinde görülen anlamlı artışın ise HDL klirensi sonucu ortaya çıkan apo A-I molekülleri nedeniyle olduğunu düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR

- Sleeve gastrektomi sonrası erken dönemde ilk defa lipid profili incelenmiştir.
- Sleeve gastrektomi sonrası erken dönemde ilk defa HDL ve LDL alt grup analizleri yapılmıştır.
- Sleeve gastrektomi sonrası erken dönemde ilk defa CETP ve aktivitesi, LCAT ve aktivitesi, apo A-I, apo B ve PON düzeyleri ölçülmüş ve bu sonuçların RCT üzerine olan etkileri incelenmiştir.
- Sleeve gastrektomi uygulanan hastalarda TK ve LDL düzeyleri postop birinci günde preop döneme göre anlamlı şekilde azalmıştır.
- Sleeve gastrektomi uygulanan hastalarda insülin ve HOMA-IR düzeylerinde oral beslenme sonrası preop döneme göre anlamlı şekilde azalmaya bağlı olarak insülin direncinde iyileşme olmuştur. Bu iyileşmenin SG operasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan hormonal değişimler sonucu olduğu söylenebilir.
- İnsülin direncinde ortaya çıkan bu iyileşmenin aynı zamanda apo A-I ekspresyonunda da artışa neden olduğu söylenebilir.
- Sleeve gastrektomi uygulanan hastalarda postop birinci günde preop döneme göre CETP düzeylerinde anlamlı bir azalma görülmüştür.
- Sleeve gastrektomi uygulanan hastalarda postop birinci günde preop döneme göre CETP düzeylerinde görülen bu azalmaya bağlı olarak anti-aterojenik olan HDL-1 ve HDL-büyük alt grupları anlamlı şekilde artmış iken aterojenik olan HDL-8, HDL-9, HDL-10 ve HDL-küçük alt gruplarında anlamlı şekilde azalmıştır.
- Sleeve gastrektomi uygulanan hastalarda oral beslenme sonrası hem preop hem de postop birinci günde HDL düzeyleri anlamlı bir azalma, apo A-I düzeyleri ise anlamlı bir artış göstermiştir.
- HDL düzeylerinde oral beslenme sonrası hem preop hem de postop birinci güne göre görülen anlamlı azalma HDL'nin karaciğere kolesterol esterlerini vererek katabolize olduğunu ve apo A-I düzeylerinde görülen anlamlı artışın ise HDL katabolizması sonucu ortaya çıkan apo A-I molekülleri nedeniyle olduğunu düşündürmektedir.

7. ÖZET

BARIATRİK CERRAHİNİN ERKEN DÖNEMDE REVERS KOLESTEROL TRANSPORTUNA ETKİSİ

Amacımız sleeve gastrektomi (SG) uygulanan obez hastalarda ve kontrol grubunda operasyon öncesi, postop birinci gün ve oral beslenme sonrası lipoprotein alt grup analizlerini, kolesterol ester transfer proteini (CETP) ve aktivitesini, lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) seviyelerini ve aktivitesini, apolipoprotein A-I (apo A-I), apolipoprotein B (apo B) ve paraoksonaz (PON) seviyelerini tespit etmek, elde edilen bilgiler ışığında SG'nin erken dönemde revers kolesterol transportuna olan etkisini incelemektir.

Serum CETP, LCAT, apo A-I ve apo B seviyeleri ölçümü ELİSA yöntemiyle, LDL ve HDL alt grup analizleri, Lipoprint sistemi kullanılarak disk poliakrilamid jel elektroforez yöntemi ile yapıldı. Paraoksonaz seviyeleri manuel olarak, CETP ve LCAT aktiviteleri ise florometrik metodla ölçüldü. Total kolesterol (TK), glukoz, HDL ve trigliserit enzimatik kolorimetrik metodla, insülin immünassay metodla, LDL Friedewald formülüyle, insülin direnci HOMA-IR ile belirlendi.

Hasta grubunda HDL-1 ve HDL-büyük alt gruplarında postop birinci günde preop döneme göre anlamlı bir artış HDL-8, HDL- 9, HDL-10 ve HDL-küçük alt gruplarında, TK, LDL ve CETP düzeylerinde postop birinci günde preop döneme göre anlamlı bir azalma görülmüştür. Trigliserit ve VLDL düzeyleri oral beslenme sonrası postop birinci güne göre anlamlı şekilde artış göstermiştir. Hasta grubunda oral beslenme sonrasında preop döneme göre PON, insülin ve HOMA-IR seviyelerinde anlamlı bir azalma görülmüştür. Hasta grubunda oral beslenme sonrası hem preop hem de postop birinci güne göre HDL düzeylerinde anlamlı azalma ve apo A-I seviyelerinde anlamlı artış görülmüştür.

Sleeve gastrektomi sonrası erken dönemde CETP seviyelerindeki azalmaya bağlı olarak anti-aterojenik özellikteki HDL alt grupları artmış, aterosjenik özellikteki HDL alt grupları ise azalmıştır. Ayrıca SG sonrası, hem insülin direncindeki iyileşmeye hem de HDL klirensindeki artışa bağlı olarak apo A-I seviyelerinde yükselme görülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Sleeve gastrektomi, insülin direnci, CETP, HDL.

8. ABSTRACT

THE EFFECT OF BARIATRIC SURGERY IN THE EARLY PERIOD OF REVERS CHOLESTEROL TRANSPORT

The aim of this study was to evaluate the lipoprotein subfractions, cholesteryl ester transfer protein (LCAT) and activity, lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT) and activity, apolipoprotein A-I (apo A-I), apolipoprotein B (apo B) and paraoxonase levels in obes patients underwent sleeve gastrectomy (SG) and in control group preoperatively, at 1st day after surgery and after oral feeding, and to investigate the effect of these parameters in the revers cholesterol transport.

Serum levels of CETP, LCAT apo A-I and apo B were determined by ELISA. CETP and LCAT activity were measured by fluorometric method. The activity of PON was assessed from the rate of enzymatic hydrolysis of phenyl acetate to phenol formation. HDL and LDL subfractions analysis were done by continuous disc polyacrylamide gel electrophoresis. Total cholesterol (TC), glucose, HDL and triglyceride (TG) were assessed by enzymatic colometric method. Levels of insulin was evaluated by immunoassay method, LDL by Friedewald formula while inulin resistance was determined by HOMA-IR.

Levels of HDL-1 and HDL-large subfractions were significantly higher, while HDL-8, HDL-9, HDL-10 and HDL-small subfraction levels, TC, LDL and CETP were significantly lower at 1st day after surgery compared to preoperative levels in patient group. A significant increase was observed in TG and VLDL levels after oral feeding compared to 1st day after surgery. There was a significant decrease in PON, insulin and HOMA-IR levels after oral feeding compared to preoperative levels in patient group. HDL levels were significantly decreased while apo A-I levels were significantly increased after oral feeding compared to both preoperative and 1st day after surgery in patients underwent SG.

The anti-atherogenic HDL subfractions HDL-1 and HDL-large were increased and atherogenic HDL subfractions HDL-8, HDL-9, HDL-10 and HDL-small were decreased due to lower levels at 1st day after surgery compared to preoperative measurements. Additonally, apo A-I levels were increased due to insulin resistance improvement clearance and increased HDL catabolism after SG surgery.

Key words: Sleeve gastrectomy, insulin resistance, CETP, HDL.

9. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Obesity and Overweight Fact Sheet No:311, Geneva, WHO. <http://who.int/mediacentre/factsheets> Erişim:17.08.2008.
2. WHO, 2011. Obesity and overweight: key facts, <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>> (June 29, 2011).
3. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32(9): 1431–7.
4. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2007; 298 (17): 2028–37.
5. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005; 366(9492): 1197-209.
6. Ogunc G. Laparoscopic bariatric surgery. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007, 3: 1-12.
7. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004; 351(26): 2683-93.
8. Dixon JB, O'Brien PE. Lipid profile in the severely obese: changes with weight loss after lap-band surgery. *Obes Res* 2002; 10(9): 903-10.
9. Williams DB, Hagedorn JC, Lawson EH, Galanko JA, Safadi BY, Curet MJ. Gastric bypass reduces biochemical cardiac risk factors. *Surg Obes Relat Dis* 2007; 3(1): 8-13.
10. Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, Gonzalez-Campoy JM, Collazo-Clavell ML, Guven S, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery Medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Endocr Pract* 2008; 14(1): 1-83.
11. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA.* 2003; 289(2): 187-93.
12. McTigue K, Larson JC, Valoski A, Burke G, Kotchen J, Lewis CE, et al. Mortality and cardiac and vascular outcomes in extremely obese women. *JAMA* 2006; 296(1): 79-86.
13. Onat A. Türkiye'de Obezitenin Kardiyovasküler Hastalıklara Etkisi. *Türk Kardiyoloji Dergisi* 2003; 31(5): 279-89.
14. Hatemi H, Turan N, Arık N, Yumuk V. Türkiye'de obezite ve hipertansiyon taraması sonuçları (TOHTA). *Endokrinolojide Yönelişler Dergisi* 2002; 11(Ek-1): 1-16.

15. 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.
16. Ercan S, Dallar YB, Onen S, Engiz O J. Prevalence of Obesity and Associated Risk Factors Among Adolescents in Ankara, Turkey. *Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012 Nov 12. doi: 10.4274/jcrpe.714. [Epub ahead of print]
17. Unal B, Sözman K, Uçku R, Ergör G, Soysal A, Baydur H, et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in a Western urban Turkish population: a community-based study. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012 Oct 12. doi: 10.5152/akd.2013.002. [Epub ahead of print]
18. Soufi M, Sattler AM, Herzum M, Maisch B, Schaefer JR. Molecular basis of obesity and the risk for cardiovascular disease. *Herz* 2006; 31(3): 200-6.
19. Savage PJ, Harlan WR. Racial and ethnic diversity in obesity and other risk factors for cardiovascular disease: implications for studies and treatment. *Ethn Dis* 1991; 1: 200–11.
20. Robert K Murray, David A Bender. *Harper's Illustrated Biochemistry*, 29ed. Section II, Chapter 25. Lipid Transport & Storage
21. Rifai N. Lipoproteins and apolipoproteins. Composition, metabolism, and association with coronary heart disease. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110(8): 694-701.
22. Havel RJ, Kne JP. Introduction: structure and metabolism of plasma lipoproteins. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Walle D (eds). *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*, 7th edition, volume II. New York: McGraw-Hill 1995; 1841-50.
23. Noble RP. Electrophoretic separation of plasma lipoproteins in agarose gel. *J Lipid Res* 1968; 9(6): 693-700.
24. Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC Jr, Weisgraber KH. Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *J Lipid Res* 1984; 25(12): 1277-94.
25. Remaley AT, Rifai N, Warnick GR. Lipids, lipoproteins, apolipoproteins and other cardiovascular risk factors. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE (eds). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 5th Edition; 743-51.
26. Breslow JL. Familial disorders of high-density lipoprotein metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7th ed New York: McGraw-Hill 1995; 2031–52.
27. Chen CH, Albers JJ. Activation of lecithin: cholesterol acyltransferase by apolipoproteins E-2, E-3, and A-IV isolated from human plasma. *Biochim Biophys Acta* 1985; 836(3): 279-85.

28. Yang Y, Waljee SM, Jin J, Zhao SP, Peng DQ. Serum apolipoprotein A-V in patients with coronary artery disease and its association with triglyceride. *J Clin Lipidol* 2012; 6(5): 462-8.
29. Lund-Katz S, Phillips MC. High density lipoprotein structure-function and role in reverse cholesterol transport. *Subcell Biochem* 2010; 51: 183-227.
30. Segrest JP, Jones MK, De Loof H, Dashti N. Structure of apolipoprotein B-100 in low density lipoproteins. *J Lipid Res* 2001; 42(9): 1346-67.
31. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*. 1986; 232(4746): 34-47.
32. Jong MC, Hofker MH, Havekes LM. Role of ApoCs in lipoprotein metabolism: functional differences between ApoC1, ApoC2, and ApoC3. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(3): 472-84.
33. Huang Y. Mechanisms linking apolipoprotein E isoforms with cardiovascular and neurological diseases. *Curr Opin Lipidol* 2010; 21(4): 337-45.
34. Baum L, Chen L, Ng HK, Pang CP. Apolipoprotein E isoforms in Alzheimer's disease pathology and etiology. *Microsc Res Tech* 2000; 50(4): 278-81.
35. Kwiterovich PO Jr. The metabolic pathways of high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and triglycerides: a current review. *Am J Cardiol* 2000; 86(12A): 5L-10L.
36. Gotto AM Jr, Pownall HJ, Havel RJ. Introduction to the plasma lipoproteins. *Methods Enzymol* 1986; 128: 3-41.
37. Horiuchi Y, Takanoashi K, Oikawa S, Numabe A, Hishinuma A, Ieiri T. Measurement of serum low density lipoprotein-cholesterol in patients with hypertriglycemia. *Electrophoresis* 2000; 21(2): 293-6.
38. Jeon TI, Osborne TF. SREBPs: metabolic integrators in physiology and metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2012; 23(2): 65-72.
39. Dieckmann M, Dietrich MF, Herz J. Lipoprotein receptors-an evolutionarily ancient multifunctional receptor family. *Biol Chem* 2010; 391(11): 1341-63.
40. Shah PK, Kaul S, Nilsson J, Cercek B. Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins: an idea whose time for testing is coming, part I. *Circulation* 2001; 104(19): 2376-83.
41. Wang H, Peng DQ. New insights into the mechanism of low high-density lipoprotein cholesterol in obesity. *Lipids Health Dis* 2011;10:176. doi: 10.1186/1476-511X-10-176
42. van der Velde AE. Reverse cholesterol transport: from classical view to new insights. *World J Gastroenterol* 2010; 16(47): 5908-15.

43. Lund-Katz S, Phillips MC. High density lipoprotein structure-function and role in reverse cholesterol transport. *Subcell Biochem* 2010; 51: 183-227.
44. Ji Y, Wang N, Ramakrishnan R, Sehayek E, Huszar D, Breslow JL, Tall AR. Hepatic scavenger receptor BI promotes rapid clearance of high density lipoprotein free cholesterol and its transport into bile. *J Biol Chem* 1999; 274(47): 33398–402.
45. Mooradian AD, Haas MJ, Wehmeier KR, Wong NC. Obesity-related changes in high-density lipoprotein metabolism. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16(6): 1152-60.
46. Mooradian AD, Haas MJ, Wong NCW. The effect of select nutrients on serum high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels. *Endocr Rev* 2006; 27: 2–16.
47. La Du BN, Adkins S, Kuo CL, Lipsig D. Studies on human serum paraoxonase/arylesterase. *Chem Biol Interact* 1993; 87(1-3): 25-34.
48. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connelly PW, Hegele RA. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7(2): 69-76.
49. Abbott CA, Mackness MI, Kumar S, Boulton AJ, Durrington PN. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15(11): 1812-8.
50. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986; 256(20): 2835-8.
51. Sodré FL, Castanho VS, Castilho LN, de Barros-Mazon S, de Faria EC. High-density lipoprotein subfractions in normolipidemic individuals without clinical atherosclerosis lipoprotein subfractions in an adult population. *J Clin Lab Anal* 2006; 20(3): 113-7.
52. De Lalla OF, Gofman JW. Ultracentrifugal analysis of serum lipoproteins. *Methods Biochem Anal* 1954; 1: 459-78.
53. Atger V, Wirbel E, Roche D, Apfelbaum M, Burstein M, Girard-Globa A. Distribution of HDL2 and HDL3 in a random population of healthy French males and females-evaluation by a two-step precipitation procedure. *Clin Chim Acta* 1990; 189(2): 111-21.
54. Ubbink JB, Serfontein WJ, de Villiers LS. The direct quantification in whole serum of HDL subfractions. *Clin Chim Acta* 1982; 125(2): 165-75.
55. Nichols AV, Blanche PJ, Gong EL. Gradient Gel Electrophoresis of Human Plasma High Density Lipoproteins: CRC Handbook of Electrophoresis Vol.3; CRC Press, Boca Edition, FL 1983: Lewis L, Opplt J, eds.; 29-47.
56. Morgan J, Carey C, Lincoff A, Capuzzi D. High-density lipoprotein subfractions and risk of coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep* 2004; 6(5): 359-65.

57. Masulli M, Patti L, Riccardi G, Vaccaro O, Annuzzi G, Ebbesson SO, et al. Relation among lipoprotein subfractions and carotid atherosclerosis in Alaskan Eskimos (from the GOCADAN Study). *Am J Cardiol* 2009; 104(11): 1516-21.
58. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, et al. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Québec Cardiovascular Study. *Circulation* 1997; 95(1): 69-75.
59. Freedman DS, Otvos JD, Jeyarajah EJ, Barboriak JJ, Anderson AJ, Walker JA. Relation of lipoprotein subclasses as measured by proton nuclear magnetic resonance spectroscopy to coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18(7): 1046-53.
60. Campos H, Genest JJ Jr, Blijlevens E, McNamara JR, Jenner JL, Ordovas JM, et al. Low density lipoprotein particle size and coronary artery disease. *Arterioscler Thromb*. 1992; 12(2): 187-95.
61. Chung M, Lichtenstein AH, Ip S, Lau J, Balk EM. Comparability of methods for LDL subfraction determination: A systematic review. *Atherosclerosis* 2009; 205(2): 342-8.
62. Gutierrez DA, Puglisi MJ, Hasty AH. Impact of increased adipose tissue mass on inflammation, insulin resistance, and dyslipidemia. *Curr Diab Rep* 2009; 9(1): 26-32.
63. Engfeldt P, Arner P. Lipolysis in human adipocytes, effects of cell size, age and of regional differences. *Horm Metab Res Suppl* 1988; 19: 26-9.
64. Sam S, Haffner S, Davidson MH, D'Agostino RB Sr, Feinstein S, Kondos G, et al. Relationship of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue with lipoprotein particle number and size in type 2 diabetes. *Diabetes* 2008; 57(8): 2022-7.
65. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes* 2007; 56(4): 1010-3.
66. Phillips SA, Ciaraldi TP, Oh DK, Savu MK, Henry RR. Adiponectin secretion and response to pioglitazone is depot dependent in cultured human adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295(4): E842-50.
67. Canello R, Tordjman J, Poitou C, Guilhem G, Bouillot JL, Hugol D, et al. Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity. *Diabetes* 2006; 55(6): 1554-61.
68. Huber J, Kiefer FW, Zeyda M, Ludvik B, Silberhumer GR, Prager G, et al. CC chemokine and CC chemokine receptor profiles in visceral and subcutaneous adipose tissue are altered in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(8): 3215-21.

69. Bartolomé N, Rodríguez L, Martínez MJ, Ochoa B, Chico Y. Upregulation of apolipoprotein B secretion, but not lipid, by tumor necrosis factor-alpha in rat hepatocyte cultures in the absence of extracellular fatty acids. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1096: 55-69.
70. Qin B, Qiu W, Avramoglu RK, Adeli K. Tumor necrosis factor-alpha induces intestinal insulin resistance and stimulates the overproduction of intestinal apolipoprotein B48-containing lipoproteins. *Diabetes* 2007; 56(2): 450-61.
71. Poitou C, Viguier N, Cancellou R, De Matteis R, Cinti S, Stich V, et al. Serum amyloid A: production by human white adipocyte and regulation by obesity and nutrition. *Diabetologia* 2005; 48(3): 519-28.
72. Chen CH, Wang PH, Liu BH, Hsu HH, Mersmann HJ, Ding ST. Serum amyloid A protein regulates the expression of porcine genes related to lipid metabolism. *J Nutr* 2008; 138(4): 674-9.
73. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003; 46: 459-69.
74. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8: 1288-95.
75. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res* 2002; 43: 1363-79.
76. LeRoith D. Dyslipidemia and glucose dysregulation in overweight and obese patients. *Clinical Cornerstone* 2007; 8(3): 38-52.
77. Steinberger J, Moorehead C, Katch V, Rocchini AR. Relationship between insulin resistance and abnormal lipid profile in obese adolescents. *J Pediatr* 1995; 126: 690-5.
78. Perez-Mendez O, Torres-Tamayo M, Posadas-Romero C. Abnormal HDL subclasses distribution in overweight children with insulin resistance or type 2 diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* 2007; 376: 17-22.
79. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-28.
80. Shirai K. Obesity as the core of the metabolic syndrome and the management of coronary heart disease. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 295-304.
81. Eckel RH, Yost TJ, Jensen DR. Alterations in lipoprotein lipase in insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19: 16-21.

82. Gill H, Mugo M, Whaley-Connell A. The key role of insulin resistance in the cardiometabolic syndrome. *Am J Med Sci* 2005; 330: 290–4.
83. Austin MA, King MC, Vranizan KM. Atherogenic lipoprotein phenotype: a proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990; 82: 495–506.
84. Puchois P, Kandoussi A, Fievet JT. Apolipoprotein A-I containing lipoproteins in coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1987; 68: 35–40.
85. Murakami T, Michelagnoli S, Longhi R, et al. Triglycerides are major determinants of cholesterol esterification/transfer and HDL remodeling in human plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1819–28.
86. Huang Y, von Eckardstein A, Wu S, Assmann G. Cholesterol efflux, cholesterol esterification, and cholesteryl ester transfer by LpA-I and LpA-I/A-II in native plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15(9): 1412-8.
87. Lamarche B, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, Després JP. Associations of HDL2 and HDL3 subfractions with ischemic heart disease in men. Prospective results from the Québec Cardiovascular Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(6): 1098-105.
88. Hurt-Camejo E, Olsson U, Wiklund O, Bondjers G, Camejo G. Cellular consequences of the association of apoB lipoproteins with proteoglycans. Potential contribution to atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(6): 1011-7.
89. Skålen K, Gustafsson M, Rydberg EK, Hultén LM, Wiklund O, Innerarity TL, et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature* 2002; 417(6890): 750-4.
90. Marsh JB. Lipoprotein metabolism in obesity and diabetes: insights from stable isotope kinetic studies in humans. *Nutrition Reviews* 2003; 61(11): 363-75.
91. Murao K, Wada Y, Nakamura T, Taylor AH, Mooradian AD, Wong NC Effects of glucose and insulin on rat apolipoprotein A-I gene expression. *J Biol Chem* 1998; 273(30): 18959-65.
92. Lam JK, Matsubara S, Mihara K, Zheng XL, Mooradian AD, Wong NC. Insulin induction of apolipoprotein AI, role of Sp1. *Biochemistry* 2003; 42(9): 2680-90.
93. Haas MJ, Horani MH, Wong NC, Mooradian AD. Induction of the apolipoprotein AI promoter by Sp1 is repressed by saturated fatty acids. *Metabolism* 2004; 53(10):1342-8.
94. Saber AA, Elgamal MH, McLeod MK. Bariatric surgery: the past, present, and future. *Obes Surg* 2008; 18(1): 121-8.
95. Glatt D, Sorenson T. Metabolic and bariatric surgery for obesity: a review. *SD Med* 2011; Spec No: 57-62.

96. Buchwald H, Rucker RD. The rise and fall of jejunoileal bypass. In: Nelson RL, Nyhus, editors. *Surgery of the small intestine*. Norwalk, CT: Appleton Century Crofts 1987; 529–41.
97. Buchwald H. Overview of bariatric surgery. *J Am Coll Surg* 2002; 194(3): 367–75.
98. Scopinaro N, Gianetta E, Civalleri D. Bilio-pancreatic bypass for obesity: II. Initial experience in man. *Br J Surg* 1979; 66(9): 618–20.
99. Scopinaro N. Biliopancreatic diversion: mechanisms of action and long-term results. *Obes Surg* 2006; 16(6): 683–9.
100. Scopinaro N, Gianetta E, Adami GF. Biliopancreatic diversion for obesity at eighteen years. *Surgery* 1996; 119: 261–8.
101. Hess DS, Hess DW. Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. *Obes Surg* 1998; 8(3): 267–82.
102. Marceau P, Hould FS, Simard S. Biliopancreatic diversion with duodenal switch. *World J Surg* 1998; 22: 947–54.
103. Stenstrom B, Furnes MW. Mechanism of gastric bypass-induced body weight loss: one-year follow-up after micro-gastric bypass in rats. *J Gastrointest Surg* 2006; 10(10): 1384–91.
104. Torres JC, Oca CF, Garrison RN. Gastric bypass Roux-en-Y gastrojejunostomy from the lesser curvature. *South Med J* 1983; 76(10): 1217–21.
105. Buchwald H, Williams SE. Bariatric surgery worldwide 2003. *Obes Surg* 2004; 14(9): 1157–64.
106. Rosenthal RJ, Szomstein S, Kennedy CI, et al. Laparoscopic surgery for morbid obesity: 1,001 consecutive bariatric operations performed at The Bariatric Institute, Cleveland Clinic Florida. *Obes Surg* 2006; 16(2): 119–24.
107. Marceau P, Hould FS, Simard S, Lebel S, Bourque RA, Potvin M, Biron S. Biliopancreatic diversion with duodenal switch. *World J Surg* 1998; 22: 947-54.
108. Milone L, Strong V, Gagner M. Laparoscopic sleeve gastrectomy is superior to endoscopic intragastric balloon as a first stage procedure for super-obese patients (BMI > or =50). *Obes Surg* 2005; 15(5): 612-7.
109. Cottam D, Qureshi FG, Mattar SG, Sharma S, Holover S, Bonanomi G, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy as an initial weight-loss procedure for high-risk patients with morbid obesity. *Surg Endosc* 2006; 20(6): 859-63.

110. Sanchez SR, Masdevall C, Baltasar A, Martínez BC, García RGA, Ponsi E, et al. Short and Mid-term Outcomes of Sleeve Gastrectomy for Morbid Obesity: The Experience of the Spanish National Registry. *Obes Surg* 2009; 19: 1203-10.
111. Menenakos E, Stamou K, Albanopoulos K, Papailiou J, Theodorou D, Leandros E. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Performed with Intent to Treat Morbid Obesity: A Prospective Single-Center Study of 261 Patients with a Median Follow-up of 1 Year. *Obes Surg* 2010; 20: 276-82.
112. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
113. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27(6): 1487-95.
114. Muñoz N. Measurement of plasma lipoproteins by electrophoresis on polyacrylamide gel. *Clin Chem* 1977; 23(10): 1826-33.
115. Hoefner DM, Hodel SD, O'Brien JF, Branum EL, Sun D, Meissner I, et al. Development of a rapid, quantitative method for LDL subfractionation with use of the Quantimetrix Lipoprint LDL System. *Clin Chem* 2001; 47(2): 266-74.
116. Watson AD, Berliner JA, Hama SY, La Du BN, Faull KF, Fogelman AM, Navab M. Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest.* 1995 96(6):2882-91
117. Silecchia G, Boru C, Pecchia A, Rizzello M, Casella G, Leonetti F, et al. Effectiveness of laparoscopic sleeve gastrectomy (first stage of biliopancreatic diversion with duodenal switch) on co-morbidities in super-obese high-risk patients. *Obes Surg* 2006; 16(9): 1138-44.
118. Moon Han S, Kim WW, Oh JH. Results of laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) at 1 year in morbidly obese Korean patients. *Obes Surg* 2005; 15(10): 1469-75.
119. Himpens J, Dapri G, Cadière GB. A prospective randomized study between laparoscopic gastric banding and laparoscopic isolated sleeve gastrectomy: results after 1 and 3 years. *Obes Surg* 2006; 16(11): 1450-6.
120. Fuks D, Verhaeghe P, Brehant O, Sabbagh C, Dumont F, Riboulot M, et al. Results of laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective study in 135 patients with morbid obesity. *Surgery* 2009; 145(1): 106-13.

121. Hady HR, Golaszewski P, Zbucki RL, Dadan J. The influence of laparoscopic adjustable gastric banding and laparoscopic sleeve gastrectomy on weight loss, plasma ghrelin, insulin, glucose and lipids. *Folia Histochem Cytobiol* 2012; 50(2): 292-303.
122. Zhang F, Strain GW, Lei W, Dakin GF, Gagner M, Pomp A. Changes in lipid profiles in morbidly obese patients after laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG). *Obes Surg* 2011; 21(3): 305-9.
123. Benaiges D, Flores-Le-Roux JA, Pedro-Botet J, Ramon JM, Parri A, Villatoro M, et al.; Obemar Group. Impact of restrictive (sleeve gastrectomy) vs hybrid bariatric surgery (Roux-en-Y gastric bypass) on lipid profile. *Obes Surg* 2012; 22(8): 1268-75.
124. Wong AT, Chan DC, Armstrong J, Watts GF. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy on elevated C-reactive protein and atherogenic dyslipidemia in morbidly obese patients. *Clin Biochem* 2011; 44(4): 342-4.
125. Rizzello M, Abbatini F, Casella G, Alessandri G, Fantini A, Leonetti F, et al. Early postoperative insulin-resistance changes after sleeve gastrectomy. *Obes Surg* 2010; 20(1): 50-5.
126. Sjostrom CD, Lissner L, Wedel H, Sjostrom L. Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS intervention study. *Obes Res* 1999; 7(5): 477-85.
127. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009; 122(3): 205-6.
128. Basso N, Capoccia D, Rizzello M, Abbatini F, Mariani P, Maglio C, et al. First-phase insulin secretion, insulin sensitivity, ghrelin, GLP-1, and PYY changes 72 h after sleeve gastrectomy in obese diabetic patients: the gastric hypothesis. *Surg Endosc* 2011; 25(11): 3540-50.
129. Vidal J, Ibarzabal A, Romero F, Delgado S, Momblán D, Flores L, et al. Type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome following sleeve gastrectomy in severely obese subjects. *Obes Surg* 2008; 18(9): 1077-82.
130. Abbatini F, Rizzello M, Casella G, Alessandri G, Capoccia D, Leonetti F, et al. Long-term effects of laparoscopic sleeve gastrectomy, gastric bypass, and adjustable gastric banding on type 2 diabetes. *Surg Endosc* 2010; 24(5): 1005-10.
131. Akkary E. Bariatric surgery evolution from the malabsorptive to the hormonal era. *Obes Surg* 2012; 22: 827-31.
132. Kojima M, Hosoda H, Date Y. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-60.

133. van der Lely AJ, Tschöp M, Heiman ML, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev* 2004; 25: 426-57.
134. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metabolism* 2006; 3(3): 153–65.
135. Meeran K, O’Shea D, Edwards CM, Turton, MD, Heath MM, Gunn I, et al. Repeated intracerebroventricular administration of glucagon-like peptide-1-(7–36) amide or exendin-(9–39) alters body weight in the rat. *Endocrinology* 1999; 140(1): 244–50.
136. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *The J of Clin Investigation* 1998; 101(3): 515–20.
137. Batterham R, Heffron H, Kapoor S. Critical role for peptide YY in protein-mediated satiation and body-weight regulation. *Cell Metab* 2006; 4: 223–33.
138. Adrian TE, Ferri GL, Bacarese-Hamilton AJ, Fuessl HS, Polak JM, Bloom SR. Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology* 1985; 89(5): 1070–7.
139. Liu CD, Aloia T, Adrian TE, Newton TR, Bilchik AJ, Zinner MJ, et al. Peptide YY: a potential proabsorptive hormone for the treatment of malabsorptive disorders. *The American Surgeon* 1996; 62(3): 232–6.
140. le Roux CW, Batterham RL, Aylwin SJ, Patterson M, Borg CM, Wynne KJ, et al. Attenuated peptide YY release in obese subjects is associated with reduced satiety. *Endocrinology* 2006; 147(1): 3–8.
141. Salinari S, Bertuzzi A, Asnaghi S, Guidone C, Manco M, Mingrone G. First-phase insulin secretion restoration and differential response to glucose load depending on the route of administration in type 2 diabetic subjects after bariatric surgery. *Diabetes Care* 2009; 32(3): 375–80.
142. Peterli R, Wolnerhanssen B, Peters T, Devaux N, Kern B, Christoffel-Courtin C, et al. Improvement in glucose metabolism after bariatric surgery: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2009; 250(2): 234–41.
143. Richard C, Couture P, Desroches S, Lichtenstein AH, Lamarche B. Effect of weight loss, independent of change in diet composition, on apolipoprotein AI kinetic in men with metabolic syndrome. *J Lipid Res* 2013; 54(1): 232-7.
144. Mazzucco S, Agostini F, Mangogna A, Cattin L, Biolo G. Prolonged inactivity up-regulates cholesteryl ester transfer protein independently of body fat changes in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(5): 2508-12.

145. Ghatreh Samani K, Noori M, Rohbani Nobar M, Hashemzadeh Chaleshtori M, Farrokhi E, et al. I405V and -629C/A polymorphisms of the cholesteryl ester transfer protein gene in patients with coronary artery disease. *Iran Biomed J* 2009; 13(2): 103-8.
146. Liu HR, Wu G, Zhou B, Chen BS. Low cholesteryl ester transfer protein and phospholipid transfer protein activities are the factors making tree shrew and beijing duck resistant to atherosclerosis. *Lipids Health Dis.* 2010 Oct 12;9:114. doi: 10.1186/1476-511X-9-114
147. Pahl MV, Ni Z, Sepassi L, Moradi H, Vaziri ND. Plasma phospholipid transfer protein, cholesteryl ester transfer protein and lecithin:cholesterol acyltransferase in end-stage renal disease (ESRD). *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(8): 2541-6.
148. Asztalos BF, Swarbrick MM, Schaefer EJ, Dallal GE, Horvath KV, Ai M, et al. Effects of weight loss, induced by gastric bypass surgery, on HDL remodeling in obese women. *J Lipid Res* 2010; 51(8): 2405-12.
149. Leiviskä J, Sundvall J, Alfthan G, Jauhiainen M, Salomaa V. Apolipoprotein A-I, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio: reference intervals compared with values in different pathophysiological conditions from the FINRISK 2007 study. *Clin Chim Acta* 2011; 412(11-12): 1146-50.
150. Jonker JT, Wang Y, de Haan W, Diamant M, Rijzewijk LJ, van der Meer RW, et al. Diabetes Care. Pioglitazone decreases plasma cholesteryl ester transfer protein mass, associated with a decrease in hepatic triglyceride content, in patients with type 2 diabetes. 2010; 33(7): 1625-8.
151. Wang Y, Snel M, Jonker JT, Hammer S, Lamb HJ, de Roos A, et al. Prolonged caloric restriction in obese patients with type 2 diabetes mellitus decreases plasma CETP and increases apolipoprotein AI levels without improving the cholesterol efflux properties of HDL. *Diabetes Care* 2011; 34(12): 2576-80.
152. Hashemi M, Kordi-Tamandani DM, Sharifi N, Moazeni-Roodi A, Kaykhaei MA, Narouie B, et al. Serum paraoxonase and arylesterase activities in metabolic syndrome in Zahedan, southeast Iran. *Eur J Endocrinol* 2011; 164(2): 219-22.
153. Paragh G, Seres I, Harangi M, Erdei A, Audikovszky M, Debreczeni L, et al. Ciprofibrate increases paraoxonase activity in patients with metabolic syndrome. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61(6): 694-701.
154. Bajnok L, Seres I, Varga Z, Jeges S, Peti A, Karanyi Z, et al. Relationship of endogenous hyperleptinemia to serum paraoxonase 1, cholesteryl ester transfer protein, and lecithin cholesterol acyltransferase in obese individuals. *Metabolism* 2007; 56(11): 1542-9.

155. Asztalos BF, Schaefer EJ, Horvath KV, Yamashita S, Miller M, Franceschini G, et al. Role of LCAT in HDL remodeling: investigation of LCAT deficiency states. *J Lipid Res* 2007; 48(3): 592-9.
156. Asztalos BF, de la Llera-Moya M, Dallal GE, Horvath KV, Schaefer EJ, Rothblat GH. Differential effects of HDL subpopulations on cellular ABCA1- and SR-BI-mediated cholesterol efflux. *J Lipid Res* 2005; 46(10): 2246-53.
157. Arai T, Yamashita S, Hirano K, Sakai N, Kotani K, Fujioka S, et al. Increased plasma cholesteryl ester transfer protein in obese subjects. A possible mechanism for the reduction of serum HDL cholesterol levels in obesity. *Arterioscler Thromb* 1994; 14(7): 1129-36.
158. Park KH, Shin DG, Kim JR, Hong JH, Cho KH. The functional and compositional properties of lipoproteins are altered in patients with metabolic syndrome with increased cholesteryl ester transfer protein activity. *Int J Mol Med* 2010; 25(1): 129-36.
159. Xiao C, Watanabe T, Zhang Y, Trigatti B, Szeto L, Connelly PW, et al. Enhanced cellular uptake of remnant high-density lipoprotein particles: a mechanism for high-density lipoprotein lowering in insulin resistance and hypertriglyceridemia. *Circ Res* 2008; 103(2): 159-66.
160. Brinton EA, Eisenberg S, Breslow JL. Human HDL cholesterol levels are determined by apoA-I fractional catabolic rate, which correlates inversely with estimates of HDL particle size. Effects of gender, hepatic and lipoprotein lipases, triglyceride and insulin levels, and body fat distribution. *Arterioscler Thromb* 1994; 14(5): 707-20.
161. Mann CJ, Yen FT, Grant AM, Bihain BE. Mechanism of plasma cholesteryl ester transfer in hypertriglyceridemia. *J Clin Invest* 1991; 88(6): 2059-66.
162. Riemens SC, Van Tol A, Stulp BK, Dullaart RP. Influence of insulin sensitivity and the TaqIB cholesteryl ester transfer protein gene polymorphism on plasma lecithin: cholesterol acyltransferase and lipid transfer protein activities and their response to hyperinsulinemia in non-diabetic men. *J Lipid Res* 1999; 40(8): 1467-74.
163. Riemens SC, van Tol A, Sluiter WJ, Dullaart RP. Plasma phospholipid transfer protein activity is related to insulin resistance: impaired acute lowering by insulin in obese Type II diabetic patients. *Diabetologia* 1998; 41(8): 929-34.
164. Kunnen S, Van Eck M. Lecithin: cholesterol acyltransferase: old friend or foe in atherosclerosis? *J Lipid Res* 2012; 53(9): 1783-99.
165. Czarnecka H, Yokoyama S. Regulation of cellular cholesterol efflux by lecithin: cholesterol acyltransferase reaction through nonspecific lipid exchange. *J Biol Chem* 1996; 271: 2023-8.

166. Fournier N, Atger V, Paul JP, de la Llera Moya M, Rothblat G, Moatti N. Fractional efflux and net change in cellular cholesterol content mediated by sera from mice expressing both human apolipoprotein AI and human lecithin:cholesterol acyltransferase genes. *Atherosclerosis* 1999; 147: 227–35.
167. Glomset JA, Assmann G, Gjone E, Norum KR. Lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency and fish eye disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill Inc, Health Profession Division 1995; II: 1933–52.
168. Jessup W, Gelissen IC, Gaus K. Roles of ATP binding cassette transporters A1 and G1, scavenger receptor BI and membrane lipid domains in cholesterol export from macrophages. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17: 247-57.
169. Alam K, Meidell RS, Spady DK. Effect of up-regulating individual steps in the reverse cholesterol transport pathway on reverse cholesterol transport in normolipidemic mice. *J Biol Chem* 2001; 276: 15641-9.
170. Tanigawa H, Billheimer JT, Tohyama J, Fuki IV, Ng DS, Rothblat GH, et al. Lecithin: cholesterol acyltransferase expression has minimal effects on macrophage reverse cholesterol transport in vivo. *Circulation* 2009; 120: 160-9.
171. Bérard AM, Clerc M, Brewer Jr B, Santamarina-Fojo S. Normal rate of cellular cholesterol removal can be mediated by plasma from a patient with familial lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency. *Clin Chim Acta* 2001; 314: 131-9.
172. Norum KR, Gjone E. Familial plasma lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency. A new inborn error of metabolism. *Biochim Biophys Acta* 1967; 20: 231-43.
173. Carlson LA, Philipson B. Fish-eye disease. A new familial condition with massive corneal opacities and dyslipoproteinemia. *Lancet* 1979; 2: 922-4.
174. Hovig T, Gjone E. Familial plasma lecithin: cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency. Ultrastructural aspects of a new syndrome with particular reference to lesions in the kidneys and the spleen. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1973; 81: 681-97.
175. Carlson LA. Fish eye disease: a new familial condition with massive corneal opacities and dyslipoproteinemia. *Eur J Clin Invest* 1982; 12: 41-53.
176. Wells IC, Peitzmeier G, Vincent JK. Lecithin: cholesterol acyltransferase and lysolecithin in coronary atherosclerosis. *Exp Mol Pathol* 1986; 45: 303-10.
177. Mooradian AD, Wong NCW, Shah GN. Apolipoprotein A1 expression in young and aged rats is modulated by dietary carbohydrates. *Metabolism* 1997; 46: 1132–6.
178. Shah NG, Wong NCW, Mooradian AD. Age-related changes in apolipoprotein A-I expression. *Biochem Biophys Acta* 1995; 1259: 277–82.

179. Mooradian AD. Obesity: a rational target for managing diabetes mellitus. *Growth Horm IGF Res* 2001; 11(Suppl A): 79-83.
180. Mooradian AD, Chehade J. Serum leptin response to endogenous hyperinsulinemia in aging rats. *Mech Ageing Dev* 2000; 115: 101-6.
181. Haas MJ, Horani M, Mreyoud A. Suppression of apolipoprotein AI gene expression in HepG2 cells by TNF alpha and IL-1beta. *Biochem Biophys Acta* 2003; 1623: 120-8.
182. Horani M, Gobal F, Haas MJ, Wong NCW, Mooradian AD. Cyclooxygenase (COX) inhibition is associated with downregulation of apolipoprotein AI promoter activity in cultured hepatoma cell line-HepG2. *Metabolism* 2004; 53: 174-81.
183. Davidson WS, Thompson TB. The structure of apolipoprotein A-I in high density lipoproteins. *J Biol Chem* 2007; 282(31): 22249-53.
184. Rye KA, Barter PJ. Formation and metabolism of prebeta-migrating, lipid-poor apolipoprotein A-I. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(3): 421-8.
185. Zannis VI, Chroni A, Krieger M. Role of apoA-I, ABCA1, LCAT, and SR-BI in the biogenesis of HDL. *J Mol Med (Berl)* 2006; 84(4): 276-94.
186. Ajees AA, Anantharamaiah GM, Mishra VK, Hussain MM, Murthy HM. Crystal structure of human apolipoprotein A-I: insights into its protective effect against cardiovascular diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(7): 2126-31.
187. Lund-Katz S, Liu L, Thuahnai ST, Phillips MC. High density lipoprotein structure. *Front Biosci* 2003; 8: d1044-54.
188. Segrest JP, Jones MK, Klom AE, Sheldahl CJ, Hellinger M, De Loof H, et al. A detailed molecular belt model for apolipoprotein A-I in discoidal high density lipoprotein. *J Biol Chem* 1999; 274(45): 31755-8.
189. Thomas MJ, Bhat S, Sorci-Thomas MG. Three-dimensional models of HDL apoA-I: implications for its assembly and function. *J Lipid Res* 2008; 49(9): 1875-83.
190. Silva RA, Huang R, Morris J, Fang J, Gracheva EO, Ren G, et al. Structure of apolipoprotein A-I in spherical high density lipoproteins of different sizes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(34): 12176-81.
191. Kono M, Okumura Y, Tanaka M, Nguyen D, Dhanasekaran P, Lund-Katz S, et al. Conformational flexibility of the N-terminal domain of apolipoprotein A-I bound to spherical lipid particles. *Biochemistry* 2008; 47(43): 11340-7.