

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİLİMLER ANABİLİM DALI**

**METABOLİK SENDROM OLUŞTURULAN RATLARDA
KUERSETİN, ALFALİPOKASİT ve TAZOLİDİNİN
UYGULANMASININ SERUM RESİSTİNSİZLİK DÜZEYLERİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Arzu PARMAKSIZ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Ferit GÜRSU**

ELAZI 2009

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr.....

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmu tur.

.....

.....**Anabilim Dalı Ba kanı**

Tez tarafınızdan okunmu , kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmi tir.

..... _____

Danı man

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

Çok De erli Anneme, Babama

Sevgili E ime, Kızım Zeynep ve O lum Yusuf Arda'ya

TE EKKÜR

Uzmanlık e itimim boyunca ve tez çalı malarım sırasında benden gerekli her türlü deste i ve yardımı esirgemeyen de erli hocam Prof. Dr. M. Ferit G ÜRSU'ya te ekkürü bir borç bilirim.

Çalı malarım sırasında ve e itimim süresince yardım ve deste ini her zaman yanımda hissetti im Anabilim Dalı Ba kanımız de erli hocam Prof. Dr. Necip LHAN'a sonsuz te ekkürlerimi sunarım. Anabilim dalımızın de erli ö re tim üyeleri Prof. Dr. Bilal ÜSTÜNDA 'a, Prof. Dr. hsan HAL FEO LU'na, Doç.Dr. Nevin LHAN'a ve Yrd. Doç. Dr. Dilara KAMAN'a te ekkür ederim. Çalı malarım sırasında yardımını gördü üm, Yrd. Doç. Dr. Funda BULMU 'a, asistan arkada larıma ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında görevli bütün personele te ekkür ederim.

Desteklerini her zaman yanımda hissetti im de erli anneme ve babam a te ekkürü bir borç bilirim.

Hayatımın her anında verdi i sevgi ve huzurdan dolayı e im Cem PARMAKSIZ , çocuklarım Zeynep ve Yusuf'a te ekkür ederim.

Fırat Üniversitesi Deneysel Ara tırmalar Biriminde (FÜDAM) tezimin deneysel çalı malarımı gerçekle tirmemde bana yardımcı olan personele te ekkür ederim.

Bu tez çalı masını 1234 no'lu proje ile destekleyen Fırat Üniversitesi Bilimsel Ara tırma Projelendirme (FÜBAP) fonuna te ekkür ederim.

ÖZET

Metabolik sendrom 20. yüzyılın en önemli hastalığıdır. İnsülin direnci, metabolik sendromun en önemli bileşenidir. Son yıllarda kefedilen resistin insülin rezistansına etkisiyle ön plana çıkmıştır. Metabolik sendromun hala etkin bir tedavi protokolü oluşturulamamıştır. Bu çalışmada, metabolik sendrom oluşturulan ratlarda serum resistin düzeylerinin belirlenmesi ve insülin rezistansına etkili kuersetin, alfa lipoik asit ve tiazolidindion uygulanmasının serum resistini üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmada 250 ± 20 gram ağırlığında toplam 60 adet Wistar albino cinsi rat kullanılarak 6 grup oluşturuldu. Grup 1 (n=10, kontrol grubu; 10 gün i.p. 1 ml/kg serum fizyolojik uygulandı); Grup 2 (n=10, metabolik sendrom grubu; 45 gün içme sularına % 10 fruktoz katılarak metabolik sendrom oluşturuldu ve 10 gün i.p. 1 ml/kg serum fizyolojik uygulandı); Grup 3 (n=10, kuersetin grubu; metabolik sendrom oluşturulduktan sonra 10 gün i.p. olarak 15 mg/kg/gün dozda kuersetin uygulandı); Grup 4 (n=10, ALA grubu; metabolik sendrom oluşturulduktan sonra 10 gün i.p. olarak 100 mg/kg/gün dozda ALA uygulandı); Grup 5 (n=10, kuersetin+ALA grubu; metabolik sendrom oluşturulduktan sonra 10 gün i.p. olarak 15 mg/kg/gün dozda kuersetin ve 100 mg/kg/gün dozda ALA uygulandı); Grup 6 (n=10, TZD grubu; metabolik sendrom oluşturulduktan sonra 10 gün 20 mg/kg/gün dozda pioglitazon oral olarak uygulandı). Uygulamaların sonunda ratlar dekapite edilerek biyokimyasal parametreler için kan örnekleri alındı.

DeneySEL olarak metabolik sendrom oluşturulan ratlarda serum resistin düzeylerinin belirgin oranda artışı (% 73,93; $p<0.001$); kuersetin (% 35,85; $p<0.001$), ALA (% 35,69; $p<0.001$) kuersetin+ALA (% 54,15; $p<0.001$) ve TZD (% 29,02; $p<0.001$) gruplarında ise anlamlı azalma olduğu görüldü. Serum glukoz, insülin ve HOMA-IR değerlerinde metabolik sendrom grubunda artış mevcutken bu durumun tedavi verilen gruplarda düzeldiği tespit edildi. Lipid parametreleri incelendiğinde aynı olumlu etkiye raslanmakla birlikte TZD grubu ile karşılaştırıldığında, kuersetin, ALA ve kuersetin+ALA gruplarında çok daha olumlu sonuçlar elde edildi. Özellikle kuersetin ve

kuersetin+ALA grubunun TZD grubuna göre lipit profili ve ürik asit d düzeylerini çok daha olumlu etkilemesi dikkat çekiciydi .

Sonuç olarak metabolik sendrom ile serum resistin düzeyleri arasında istatistiksel olarak bir ili ki vardır ve verilen tedaviler serum resistin düzeylerinde olumlu etkiye neden olmaktadır. Tedavi grupları kar ıla tırıldı nda, biz de TZD grubunun metabolik sendrom tedavisinde kullanılabilecek bir ajan oldu unu dü ünüyoruz. Ancak metabolik sendromun komplikasyonu olarak geli ebilen kardiyak problemler ve renal hasar dü ünüldü ünde kuersetin ve kuersetin +ALA gruplarının tedavide etkinli inin çok daha belirgin oldu u kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Metabolik Sendrom, Resistin, Kuersetin, Alfa Lipoik Asit, Tiazolidindion.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF QUERCETIN, ALPHA LIPIC ACID AND THIAZOLIDINEDIONE ADMINISTRATION STRATEGIES ON SERUM RESISTIN LEVELS IN METABOLIC SYNDROME INDUCED RATS.

Metabolic syndrome is the most important disease of 20th century.. Insulin resistance component of metabolic syndrome. Resistin, which is recently discovered, come into prominence with its effects on insulin resistance. Unfortunately metabolic syndrome doesn't have an effective treatment protocol. In this study, determination of serum resistin levels and the effects of alpha lipoic acid, thiazolidinedione and quercetin administrations on serum resistin levels in metabolic syndrome induced rats were aimed to be investigated.

A total of 60 Wistar albino rats weighing 250 ± 20 g were used in the study and rats were divided into 6 groups. Group 1 (n=10, control group; 1 ml/kg normal saline administered i.p. for 10 days); Group 2 (n=10, metabolic syndrome group; 1 ml/kg normal saline administered i.p. for 10 days and metabolic syndrome was induced by adding %10 fructose in tap water for 45 days); Group 3 (n=10, quercetin group; 15 mg/kg/day quercetin administered i.p. for 10 days after metabolic syndrome induced); Group 4 (n=10, ALA group; 100 mg/kg/day ALA administered i.p. for 10 days after metabolic syndrome induced); Group 5 (n=10, quercetin+ALA group; 15 mg/kg/day quercetin and 100 mg/kg/day ALA administered i.p. for 10 days after metabolic syndrome induced); Group 6 (n=10, TZD group; 20 mg/kg/day pioglitazone administered orally for 10 days after metabolic syndrome induced). After all administrations, rats were decapitated and blood samples obtained for biochemical parameters.

Serum resistin levels were found to be increased significantly in experimentally metabolic syndrome induced rats (% 73,93; $p < 0.001$); and decreased significantly in quercetin (% 35,85; $p < 0.001$), ALA (% 35,69; $p < 0.001$), quercetin+ALA (% 54,15; $p < 0.001$) and TZD (% 29,02; $p < 0.001$) groups. An increase was seen in serum glucose,

insulin and HOMA-IR levels in metabolic syndrome group; and it was found that this increase recovered in treatment groups. Similar positive effects seen when lipid parameters were examined; however the results were better in quercetin, ALA and quercetin+ALA groups compared with TZD group. Especially, more positive effects in lipid profile and uric acid levels in quercetin and quercetin+ALA groups than in TZD group were considerable.

In conclusion; there is a statistically significant relationship between metabolic syndrome and serum resistin levels; and the applied treatments affected resistin levels positively. When the treatment groups were compared; we also consider TZD as an available agent in metabolic syndrome treatment. However when cardiac problems and renal damage, which can be developed as a complication of metabolic syndrome, taken into account; we think that quercetin and quercetin+ALA are more effective in treatment.

Key Words: Metabolic Syndrome, Resistin, Quercetin, Alpha Lipoic Acid, Thiazolidindione.

Ç NDEK LER

Sayfa

1. G R	1
1. 1. Metabolik Sendromun Etyolojisi:	1
1. 2. Metabolik Sendromun Tanısı :	2
1. 2. 1. WHO :	2
1. 2. 2. ATP III :	3
1. 2. 3. AACE :	4
1. 2. 4. IDF :	5
1. 3. Metabolik Sendromun Prevalansı :	6
1. 4. Metabolik Sendromun Fizyopatolojisi :	8
1. 4. 1. nsülin direnci :	8
1. 4. 2. Abdominal obezite :	10
1. 4. 3. Hipertansiyon :	11
1. 4. 4. Aterojenik dislipidemi :	12
1. 5. Metabolik sendromun tedavisi :	12
1. 6. Resistin :	13
1. 7. Kuersetin :	15
1. 8. Alfa Lipoik Asit :	16
1. 9. Tiazolidindion :	17
2. GEREÇ ve YÖNTEM	21
2. 1. GEREÇ :	21
2. 1. 1. Deney Hayvanları :	21
2. 1. 2. Örneklerin Alınması ve Hazırlanması :	22
2. 1. 3. Kullanılan Kimyasal Maddeler :	23
2.2. YÖNTEMLER :	23
2. 2. 1 Serum Resistin Düzeylerinin Ölçümü :	23
2. 2. 2 Serum nsülin Düzeylerinin Ölçümü :	23

2. 2. 3. HbA1c Düzeylerinin Ölçümü :	23
2. 2. 4. Total Antioksidan Kapasitenin Ölçümü :	23
2. 2. 5. Diğer Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü :	24
2. 2. 6. Statistiksels Analizler :	24
3. BULGULAR	25
3. 1. Serum Resistin Düzeyleri :	25
3. 2. Serum Glukoz Düzeyleri :	26
3. 3. Serum İnsülin Düzeyleri :	27
3. 4. HOMA-IR Düzeyleri :	28
3. 5. Serum Total Kolesterol Düzeyleri :	29
3. 6. Serum Trigliserit Düzeyleri :	30
3. 7. Serum VLDL-K Düzeyleri :	31
3. 8. Serum LDL-K Düzeyleri :	32
3. 9. Serum HDL-K Düzeyleri :	33
3. 10. Serum Ürik Asit Düzeyleri :	34
3. 11. Plazma HbA1c Düzeyleri :	35
3.12. Serum TAOK Düzeyleri :	36
3.13. Tüm Gruplarda Serum Resistin Düzeyleri ile HOMA-IR Düzeyleri Arasındaki İlişki :	38
4. TARTIŞMA	42
5. KAYNAKLAR	51
6. ÖZGEÇMİŞ	66

TABLO L STES

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Metabolik Sendrom için WHO Tanı Kriterleri	3
Tablo 2. Metabolik Sendrom için ATP III Tanı Kriterleri	4
Tablo 3. Metabolik Sendrom için AACE Tanı Kriterleri	5
Tablo 4. Metabolik Sendrom için IDF Tanı Kriterleri	6
Tablo 5. Ratlara verilen yemin bile imi.	21
Tablo 6. Gruplara ait biyokimyasal parametreler	37
Tablo 7. Tüm grupların serum resistin düzeyleri ile glukoz ve HOMA -IR arasındaki ili ki.	38

EK L L STES

	<u>Sayfa No</u>
ekil 1. Metabolik Sendromun Malonil KoA / AMKP ile ili kisi	11
ekil 2. Gruplara ait serum resistin düzeyleri	25
ekil 3. Gruplara ait serum glukoz düzeyleri	26
ekil 4. Gruplara ait serum insülin düzeyleri	27
ekil 5. Gruplara ait HOMA-IR düzeyleri	28
ekil 6. Gruplara ait serum total kolesterol düzeyleri	29
ekil 7. Gruplara ait serum trigliserit düzeyleri	30
ekil 8. Gruplara ait serum VLDL-K düzeyleri	31
ekil 9. Gruplara ait serum LDL-K düzeyleri	32
ekil 10. Gruplara ait serum HDL-K düzeyleri	33
ekil 11. Gruplara ait serum ürik asit düzeyleri	34
ekil 12. Gruplara ait plazma HbA1c düzeyleri	35
ekil 13. Gruplara ait serum TAOK düzeyleri	36
ekil 14. Kontrol grubunda Resistin ile HOMA -IR düzeyleri arasındaki ili ki.	39
ekil 15. Metabolik Sendrom grubunda Resistin ile HOMA -IR düzeyleri arasındaki ili ki.	39
ekil 16. Kuersetin grubunda Resistin ile HOMA -IR düzeyleri arasındaki ili ki	40
ekil 17. ALA grubunda Resistin ile HOMA -IR düzeyleri arasındaki ili ki	40
ekil 18. Kuersetin+ALA grubunda Resistin ile HOMA -IR düzeyleri arasındaki ili ki	41
ekil 19. TZD grubunda Resistin ile HOMA -IR düzeyleri arasındaki ili ki	41

KISALTMALAR

AACE	: Amerikan Klinik Endokrinologlar Birli i
ADSF	: Adipositten salgılanan faktör
ALA	: Alfa lipoik asit
AMPK	: Adenozin monofosfatın etkinle tirdi i protein kinaz
ATP	: Adenozin trifosfat
ATP III	: Eri kin Tedavi Paneli III
DHLA	: Dihidrolipoik asit
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
ELISA	: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
F ZZ	: nflamatuar zonda bulunan
HbA1c	: Glikolize hemoglobin
HDL-K	: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol
HOMA-IR	: nsülin direncinin de erlendirildi i homeostatik model
IDF	: Uluslararası Diyabet vakfı
Ko-A	: Koenzim A
LDL-K	: Dü ük dansiteli lipoprotein kolesterol
LPL	: Plazma lipoprotein lipaz
METSAR	: Türkiye Metabolik Sendrom Sıklı ı Ara tırması nın
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
NCEP	: Ulusal Kolesterol E itim Programı
NHANES	: Ulusal Sa lık ve Beslenme De erlendirmesi Ara tırması
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PPAR-	: Peroksizom proliferasyonunu aktive edici reseptör gamma
RELM	: Resistin benzeri molekül
SYA	: Serbest yağ asidi
TAOK	: Total antioksidan kapasite
TEKHARF	: Türk Eri kinleri Kalp Hastalı ı ve Risk Faktörleri Sıklı ı Taraması

- TG** : Trigliserit
TZD : Tiazolidindion
VLDL-K : Çok dük dansiteli lipoprotein kolesterol
WHO : Dünya sa lık örgütü

1. G R

Metabolik sendrom, hızla yaygınlaşması ve içerdiği bileşenleri nedeniyle her geçen gün daha fazla önem kazanan ve üstünde oldukça fazla araştırmaların yapıldığı bir endüstriyel ve kentleşme hastalığıdır. 20. yüzyılın başlarında adından bile söz edilmeyen bu sendrom günümüzde bir çığ gibi büyüyüp artık bir salgın halini almıştır (1,2).

Metabolik sendrom adı üzerinde fikir birliğine varılana dek çeşitli isimlerle anılmıştır: İlk olarak, 1988 yılında, Gerald M. Reaven insülinle uyarılan glukoz alımına direnç, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (VLDL-K) artışı, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) azalışı, hipertansiyon ve iskemik kalp hastalığı riskinin yükseldiği bulguların tümüne “Sendrom X” adını vermiştir. O dönemde bu tablo içine diyet ve egzersiz alınmamıştır.

Sonraki yıllarda yapılan yeni çalışmalarla sendrom X tablosuna üst vücut yağlanması da eklenerek Sendrom X Plus adı verilmiştir. Vücut üst yarısı yağlanması, hipertrigliseridemi, glukoz intoleransı ve hipertansiyon birlikteliği, kardiyovasküler riski artırması nedeniyle ölümcül dördü olarak adlandırılırken, HDL-K düşükü birlikteliği ölümcül değil bunlara ilave olarak kardiyovasküler risk faktörü olması sebebiyle eritrositoz ve ürik asit yüksekliğinin bulunması ölümcül orkestra olarak isimlendirilmiştir (3).

Günümüzde ise böyle çeşitli faktörlerin birlikteliği “insülin direnci sendromu”, “metabolik sendrom” veya “plurimetabolik sendrom” olarak isimlendirilmektedir (4).

1. 1. Metabolik sendromun etyolojisi :

Metabolik sendromun etyolojisi üç kategoride incelenebilir. Bunlar; obezite ve yağ dokusu bozuklukları, insülin direnci, vasküler, hepatik ve immünolojik kökenli moleküllerin etkisiyle oluşan başlıca faktörlerdir (5,6).

Metabolik sendrom, kardiyometabolik hastalıklara yol açan bir risk faktörüdür ve temellerini çevresel ve genetik faktörler oluşturur. Metabolik sendromun insülin direnciyle kuvvetli bir birlikteliği vardır. Bazı bireylerde insülin direncine genetik olarak yatkınlık bulunur. Bu kişilerde yaşam tarzı bozukluğu, fiziksel inaktivite,

dengesiz ve a ır ı beslenme insülin direncini a ıkar hale getirir ve sonuçta metabolik sendrom olu ur (7,8).

Yapılan alı malarda her obez bireyde insülin direnci olmad ı veya insülin direnci olan bireylerde de metabolik sendrom tespitinin de i ik fenotiplerde farklılık gösterdi i görölünce, genetik mirasın etkisinin ara tırılması önem kazanm ı tır. Gerçekten de farklı etnik gruplarda yapılan çalı ma lar bunu do rular niteliktedir. Örne in; obezite ve insülin direncinin sık görüldü ü bir popölasyon olan Pima yerlilerinde; tip 2 diabetes mellitus (DM) sıkl ı artm ı ken, hiperlipidemi ya da hipertansiyon prevalansı yüksek de ildir (9).

Metabolik sendrom bile enlerinin de i kenli ini ba ka etnik gruplarda da gösteren çalı malar vardır (10,11). Bütün bu veriler, insülin direncinden ba layıp metabolik sendroma giden yolda henüz hepsinin anlamını bilmesek de ba ka yol i aretlerinin oldu u dü ünmesini desteklemektedir.

1. 2. Metabolik Sendromun Tanısı :

İlk isimlendirmenin yapıld ı ı günden bu yana metabolik sendrom hakkında e itli tanılamalar yapılm ı tır. Bunlar kronolojik sıralamaya göre u ekildedir.

1. 2. 1. WHO :

Metabolik sendromun tanısı için ilk öneriyi 1998'de Dünya Sa lık Örgütü (WHO, World Health Organization) yapm ı tır. WHO, insülin direncinin alta yatan ba lıca risk faktörü oldu unu vurgulam ı ve tanı için insülin direnci bulgusunu gerekli görmü tür. WHO, metabolik sendrom teriminin, sendrom tanı kriterlerini kar ılayan tip 2 DM li hastalar için kullanılmasına izin vermi tir (Tablo 1).

Tablo 1: Metabolik Sendrom için WHO Tanı Kriterleri:

1) A a ıdakilerden biri ile insülin direnci tanısı:	2) A a ıdaki bulgulardan en az ikisinin insülin direncine e lik etmesi:
-Tip 2 diyabet	-Antihipertansif tedavi veya kan basıncı sistolik 140 mmHg, diastolik 90 mmHg
-Bozulmu açlık glukozu	-Trigliserit 150 mg/dl
-Bozulmu glukoz toleransı	-HDL-K erkekte <35, kadında <39 mg/dl
-Glukoz uptake'inin incelenen popülasyonun en dü ük yüzdesinin altında olması	-Vücut kitle indeksi >30 kg/m veya bel -kalça oranı erkekte >0.9, kadında >0.85
	-Üriner albumin atılımı 20 mcg/dk veya albumin kreatinin oranı 30 mg/g

Tip 2 diabeti olmayan hastalarda insülin rezistansını göstermek için genellikle oral glukoz tolerans testi (OGTT) ya da hiperinsülinemik/öglisemik klemp testi gerekir. Bu testler klinik kullanıma her zaman uygun olmayabilirler ve maliyetleri yüksektir (12).

1. 2. 2. ATP III :

Ulusal Kolesterol E itim Programı (NCEP, National Cholesterol Education Program) Eri kin Tedavi Paneli III (ATP III, Adult Treatment Panel III) 2001'de metabolik sendromun tanımlanması için alternatif klinik kriterler sunmu tur (13,14).

ATP III'ün amacı, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için daha yüksek, uzun dönem risk taşıyan ve riskin azaltılması için klinik yaşam tarzı girişimleri yapılması gereken kişiler ayırt edilmesi olmu tur. ATP III kriterleri, insülin direncinin gösterilmesini gerektirmemi tir. ATP III kriterleri tanı için 5 faktörün 3 nün varlığını temel almı tır (Tablo 2) (15).

Tablo 2: Metabolik Sendrom için ATP III Tanı Kriterleri:

Risk Faktörü	Değerler
Abdominal Obezite	
Erkek	> 102 cm
Kadın	> 88 cm
Trigliserit	150 mg/dl (1.69 mmol/l)
Düşük HDL-K düzeyleri	
Erkek	< 40 mg/dl (1.04 mmol/l)
Kadın	< 50 mg/dl (1.29 mmol/l)
Artmış Kan Basıncı	Sistolik > 130 mm/Hg veya diastolik > 85 mm/Hg
Artmış Açlık Kan şekeri	> 110 mg/dl (6.1 mmol/l)

1. 2. 3. AACE :

Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE) daha çok ATP III ve WHO kriterlerinin kombinasyonu şeklinde bir değerlendirilmiştir. Burada metabolik sendrom tanısı için gerekli kriterlerin sayısı verilmeyip klinisyenin yorumuna bırakılmıştır (Tablo3) (16).

Tablo 3: Metabolik Sendrom için AACE Tanı Kriterleri:

Risk Faktörü	Değerler
Fazla kilo- obezite	Vücut kitle indeksi $\geq 25 \text{ kg/m}^2$
Trigliserit	150 mg/dl
Düşük HDL-K	
Erkek	< 40 mg/dl
Kadın	<50 mg/dl
Kan basıncı	130/85 mm/Hg
2 saatlik OGTT	
Diğer risk faktörleri	-Ailede tip 2 diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık öyküsü -Polikistik over sendromu -Sedanter hayat tarzı - Yaşlılık -Tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık için yüksek riskli etnik gruba dahil olmak

1. 2. 4. IDF :

2006'de Uluslararası Diyabet vakfı (IDF, International Diabets Foundation) ATP III tanımını değiştiren yeni kriterler yayınlamıştır (17). ATP III tanımını klinik basitliği nedeniyle benimsenmiştir. Dahası, abdominal obesitenin insülin direnci ile çok iyi korelasyon gösterdiğini ve bu nedenle zahmetli insülin direnci ölçümlerinin gerekli olmadığını düşünmüştür.

Tablo 4: Metabolik Sendrom için IDF Tanı Kriterleri:

Risk Faktörü	IDF
Obezite	Bel çevresi Erkek 94 Kadın 80 cm
Kan basıncı	130/85 mmHg
Açlık kan glukozu	100 mg/dl
Trigliserit	150 mg/dl
HDL-K	Erkek < 40 mg/dl Kadın < 50 mg/dl

E lik eden patolojiler tanımlanmı olmasına ra men, tanı kriterleri açısından tam bir standart olu turulamamı tır (18). ATP III kriterlerinin klinik kullanım kolaylı ı ve tek bir nedeni vurgulamaktan kaçınması avantajı vardır. Aynı zamanda metabol ik sendrom için ATP III kriterlerini de erlendirmek üzere pek çok çalı ma yapılmı tır. Aksi yönde yeni kanıtlar olmadı ndan ATP III tanımı metabolik sendrom tanısı için geçerlili ini korumaktadır (13).

1. 3. Metabolik Sendromun Prevalansı :

Metabolik sendromun prevalansı 2001'de ATP III kriterleri ile belirlenmi tir. Amerika Birle ik Devletleri'nde III. Ulusal Sa lık ve Beslenme De erlendirmesi Ara tırmasına (Third National Health and nutrition Examination Survey (NHANES III)) katılan 8814 yeti kinde metabolik sendromun prevalansı de erlendirilm i tir (2). Genel prevalans % 23.1 olarak görülmü olup bu de er ya a ba lı artı göstermi tir. Prevalans de erleri, ya ları 20-39, 40-59 ve >60 arasında olanlar için sırası ile kadınlarda % 9.7, % 26 ve % 43.9 iken erkeklerde % 10.2, % 29.3 ve % 42.6 olarak belirtilmi tir (19). Metabolik sendrom riskinde artı ile ili kili majör bir faktör de vücut a ırlı ının artı ıdır. NHANES III'de normal kilolu ki ilerın % 6'sında metabolik sendrom mevcutken, bu oran obezlerde % 60 olarak tespit edilm i tir (20). Metabolik sendrom riskinde artı ile ili kili di er faktörlere menopoz sonrası durum, sigara içilmesi, dü ük gelir düzeyi,

diyetin yüksek oranda karbonhidrat içermesi, fiziksel aktivitenin azlığı da dahil edilmiştir. Ebeveynde metabolik sendrom hikayesinin olması riski artırır. Genetik faktörler, metabolik sendrom özelliklerinin çocuğa geçişinde % 50 kadar varyasyonu açıklamaktadır (21-24).

Türkiye’de Onat ve ark. (25) tarafından, 1990 yılında “Türk Erikinleri Kalp Hastalılığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması” (TEKHARF) çalışmasında metabolik sendrom komponentlerinin ayrı ayrı sıklıkları ve artış oranları ile birlikte sendromun sıklığı da değerlendirilmiştir. Ancak metabolik sendrom için uygulanabilecek kriterlerin farklılığına bağlı olarak yine Onat ve ark. (26) tarafından daha da genişletilerek 2002’de yeni bir çalışma yayınlamışlardır. Bu çalışmada, yeni NCEP kılavuzunun önerdiği kriterlerin uygulanması yoluyla Türkiye’de metabolik sendromun 30 yaş ve üstü nüfusun % 37’sinde bulunduğu tahmin edilmektedir. Aynı çalışmada metabolik sendromun Türkiye’deki koroner kalp hastası olgularının % 53’ünden sorumlu olduğu, bu oranın erkeklerde % 43, kadınlarda % 64 olduğu da belirtilmiştir.

Türkiye Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırmasının (METSAR) 2006 yılında yayınladığı araştırma kapsamında, 47 ilde toplam 4259 kişiyi taranmıştır.

Türkiye genelinde yapılan araştırmaların sonuçlarına göre;

- ✓ Türkiye genelinde ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom görülme sıklığı % 33.9 olarak tespit edilmiş ve yaşın artmasıyla her iki cinsiyette metabolik sendrom görülme oranının arttığı belirlenmiştir.
- ✓ 20 yaş üstü nüfusunun üçte birinden fazlası metabolik sendrom sorunuyla karşılaşmaya bulunuyor.
- ✓ Kadınlarda metabolik sendrom görülme sıklığı erkeklere göre daha fazla olup, görülme oranları kadınlarda % 39.6, erkeklerde % 28 idi.
- ✓ Kırsal bölge (% 33.9) ve kentsel bölge (% 33.8) arasında Metabolik Sendrom görülme sıklığı açısından fark bulunmadı.
- ✓ Metabolik Sendrom’un en sık görüldüğü yaş grubu 60-69 olup, bu gruptaki hastaların % 74.6’sında metabolik sendrom görüldü (27).

1. 4. Metabolik Sendromun Fizyopatolojisi :

Metabolik sendromun fizyopatolojisinin temelini insülin direnci ve yağ dokusu bozuklukları oluşturmaktadır. Metabolik sendromun karakteristik özellikleri abdominal obezite, glukoz intoleransı, kan basıncı yükselmesi ve aterosklerotik dislipidemi olarak tanımlanmıştır (28).

1. 4. 1. insülin Direnci :

insülin direnci insüline normalde cevap veren yağ, karaciğer, iskelet kası ve kalp kası gibi hedef dokularda insülin sinyal yolunda yetersizlik olarak tanımlanabilir. Bu durum, hastalarda doğuştan olarak gelişen insülin direnci gibi insülin tedavisi sırasında anti-insülin antikörlerinin oluşması ve insüline duyarlılığın azalması sonucu da gelişebilir. Gerçekte, insülin reseptör sayısı azalmıştır ve plazma insülin düzeyi normal veya yüksektir (29).

insülin direnci gelişiminden genetik nedenler, obezite ve fiziksel inaktivite gibi faktörler sorumludur. Daha çok visceral ve deri altı yağ dokusu gibi hedef hücrelerde insülin reseptör defekti oluşması sonucu insülin direnciyle ilişkilir. Yapılan çalışmalarında fruktoz diyeti ile obezite oluşturulan sıçan modellerinin hepsinde insülin direnci geliştiği görülmüştür. Bu sıçanlarda hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, hipertrigliseridemi, plazma serbest yağ asidi artışı, yağ hücre sayısında artma ve hipertansiyon oluşmuştur (30,31). Obezite ve insülin direnci arasında yüksek bir korelasyon vardır. Obezitede insülin direnci gelişimi kesinlikle çok faktörlü, çok genli ilgilendiren bir hastalık söz konusudur (32).

insülin direnci ve yağ dokusunda artış, tip 2 diyabet patogenezinde önemli bir rolü içinde görünmektedir. insülin direncinde; bir yandan plazma lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesi azalır plazma trigliseritleri (TG) artarken, bir yandan da karaciğerde LPL aktivitesinin artması nedeniyle HDL-K'nin yıkımı hızlanır. insülin direncinin özelliklerinden biri de artmış plazma serbest yağ asitleri (SYA) konsantrasyonudur. SYA karaciğerde TG birikmesini uyarır. Fakat SYA'ların insülin direnci oluşturmadaki rolü bundan daha karmaşık mekanizmaları içermektedir. insülin direnci obezite ile ilişkili anlamakta; adipoz dokunun bir enerji deposu olması dışında, dolayısıyla birçok peptid kompleman faktörü ve sitokin salgılayan bir endokrin organ görevi gördüğünü keşif, devrim niteliindedir. Normal insülin etkisi insülini hücre yüzeyindeki reseptörüne

ba lanıp, reseptörün intrinsek tirozin kinaz aktivitesini baltamasıyla gerçektir. Yakın zamanda yapılmı çalı malar, SYA'nın insülin direnci patogenezindeki rolleri hakkında fikir vermektedir. Görülmü tür ki; SYA'lar hem kas dokusunda glukoz alımını azaltmak hem de karaci erden glukoz çıkımını arttırmak yönünde insülin karıtı etkiler sergilemektedirler. Her iki dokuda da SYA'ların hücrede açıl KoA türevlerinin miktarını arttırdıkları ve artan açıl KoA'nın da normal tirozin fosforilasyon kaskadına kar ı çalı an serin kinaz moleküllerinin etkisini arttırdı ı anlaşılmı tır. Obez insanlarda biriken TG, sözü edilen açıl KoA moleküllerinin önemli bir kayna ıdır (33).

nsülin direncinin metabolik sendroma e lik eden protrombotik durumla da ili kisi vardır. Hiperinsülinemi, karaci erde fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü l yapımını uyarmaktadır; bu ikisi de aterogeneizde rolü olan protrombotik durumu ortaya çıkarmaktadır (34).

Metabolik sendromda insülin direncinin önemi hiç ku kusuzdur. Fakat insülin direncinin ölçümü pratikte oldukça zordur. nsülin direnci klinik ölçümü genellikle dola ımdaki insüline yanıt olarak tüm vücut glukoz alımına odaklanır. Sonuçta elde edilen ölçüm, kompleks homeostatik sistemin toplam yanıtıdır. nsülin duyarlılı mı ölçmek için insulin duyarlılık indeksleri, insülin- glukoz - C-peptid oranları, oral glukoz tolerans testi, insülin tolerans testi, hiperinsulinemik öglisemik klemp testi, insülin direncinin de erlendirildi i homeostatik model (HOMA -IR) gibi çe itli teknikler önerilmi ve kullanılmı tır (35). Bunlar arasında altın standart insülinin intravenöz olarak sabit bir hızda infüze edildi i ve kan glukozunun sık aralıklarla ölçüldü ü öglisemik klemp tekni idir. Glukoz infüzyonunun plato hızı insülin duyarlılı ı için kritik ölçümdür. Ancak bu yöntem de invaziv olup deneyimli ki ilerin varlı mı gerektirdi inden sık kullanılamamaktadır (36). Bu nedenlerden dolayı Matthews ve arkadaş ları tarafından belirlenmesi kolay olan ve taramalarda sıklıkla kullanılabilen HOMA-IR formülü geli tirilmi tir (37).

$$\text{HOMA-IR} = \text{Açlık serum insülin düzeyi } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Açlık serum glukoz düzeyi } (\text{mmol/l}) / 22,5$$

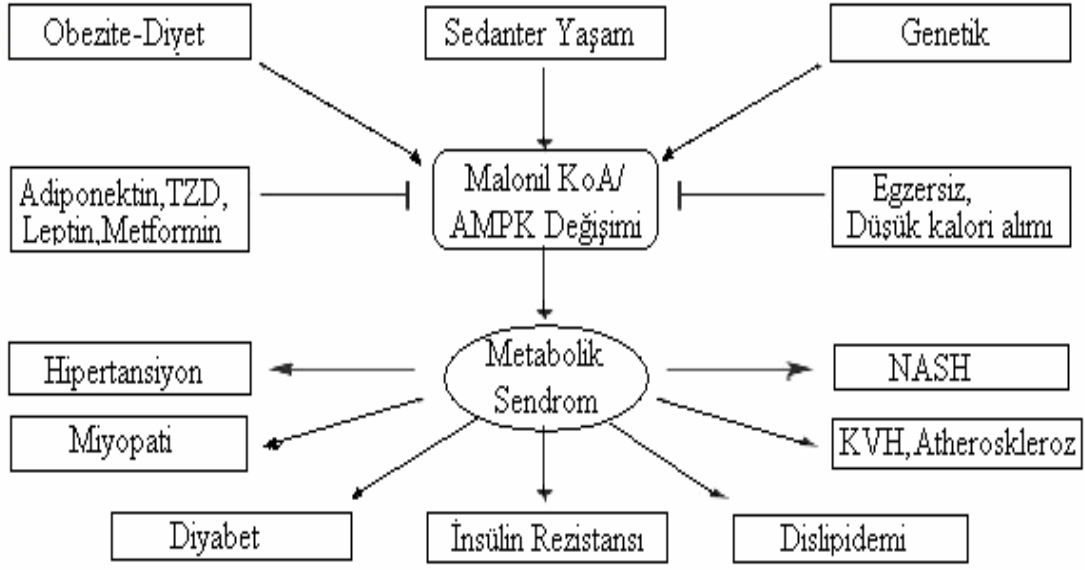
1. 4. 2. Abdominal Obezite :

Obezite metabolik anormalliklerin altında yatan temel risk faktörü olarak görülmektedir. Fakat buradaki obezite genellikle gluteofemoral obeziteden farklı olarak abdominal bölge yerle imlidir ve erkeklerde daha sık görülür. Santral veya abdominal obezite olarak da adlandırılan periomenta veya visseral yağ fazlalığı, aterosklerotik kardiyovasküler risk artışı, hiperinsülinemi, insülin direnci, diyabetik dislipidemi, hipertansiyon, albüminüri, proinflamatuar ve protrombotik tablo gibi klinik durumlarla birliktelik gösterir. Koroner kalp hastalığıyla da yakın ilişki olduğu görülen bu obezite türü etnik farklılık göstermektedir (28).

Abdominal obezite glukoz intoleransı ile yakın ilişkilidir. Gluteofemoral obeziteye oranla bu obezite türünde daha fazla serbest yağ asidi salgınır. Serbest yağ asitleri de VLDL-K sentezinin artmasına, karaciğerde insülin rezistansı gelişiminin uyarılmasına, periferik lipoprotein lipaz aktivitesinin baskılanmasına neden olur. Bu nedenle kan trigliserit düzeyi artar (38).

Obezitenin varlığı, adenosin monofosfatın etkinleştirildiği protein kinaz (AMPK) / Malonil Koenzim A (KoA) oranında düşüşüne neden olmaktadır. Fazla yağ birikimi de, hücrede yağ asit metabolizmasını düşürmekte ve sonuçta hücre fonksiyon bozukluğu meydana getirmektedir. Bu durumun metabolik sendromdaki tabloyu oluşturduğunu sanılmaktadır. Egzersiz veya tiazolidindionların (TZD) kullanılmasının AMPK aktivasyonu ya da malonil KoA azalması yaparak, anormallikleri düzelterek, oluşan tabloyu önlemesi bunun delilidir.

Metabolik sendrom ile birlikte ekil-1'de gösterilen hipertansiyon, miyopati, diyabet, insülin rezistansı, dislipidemi, ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar, non-alkolik steatohepatit gibi pek çok patoloji gözlemlenir.



ekil-1: Metabolik Sendromun Malonil KoA / AMPK ile ili kisi (39).

Yeti kinler arasında obezite prevalansındaki hızlı artı m, yakın gelecekte metabolik sendromun daha da yüksek oranlarda görülmesine neden olması olasıdır. Bu, fiziksel aktivitenin artırılması ve obezitenin önlenmesinin önemini vurgular (40).

1. 4. 3. Hipertansiyon :

Hipertansiyon tüm dünyada önemli bir sa lık sorunudur. WHO'nun 1993 yılında belirledi i 140/90 mmHg de eri hipertansiyon ba lama sınırı olarak kabul edilmi tir (41).

Ülkemizde metabolik sendromun en sık rastlanan ekli hipertansiyon ve HDL-K dü üklü üdür. Esansiyel hipertansiyonun altında genellikle insülin direnci bulunmaktadır. nsülin, santral sempatik aktiviteyi artırıp, böbrekten su ve tuz tutulumunu uyararak hipertansif etki yapmaktadır, ancak bu fizyolojik tepki olan periferik vazodilatasyonla kar ılanır. nsülin direnci varlı nda ise, periferik vazodilatatör etkiye direnç geli ti i için dengelenememi vazopressör etki ve sonuçta hipertansiyon olu tu u dü ünülmektedir (42).

Metabolik sendromlu bireylerde diyabet birlikteli i hipertansiyon görülme sıklı mı % 85'den üst de erlere ta ryabilmektedir. Bu durum kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi de arttırmaktadır (43).

1. 4. 4. Aterojenik dislipidemi :

Aterojenik dislipidemi terimi lipid üçlemesi olarak da bilinen metabolik sendroma karakteristik lipid anomalilerini içerir. Bunlar yüksek TG ve küçük yoğun lipoprotein kolesterol (LDL-K) partikülleri ile düşük HDL-K düzeyleridir. LDL-K kolesterol genellikle artmamıştır. İnsülin direnci ilerledikçe TG düzeyleri yükselmekte, HDL-K düşmektedir. Aterojenik dislipidemi koroner kalp hastalıkları açısından da ciddi risk oluşturmaktadır (44).

Metabolik sendromda tüm bu bulgulara ek olarak ürik asit ve glikolize hemoglobin (HbA1c) yüksekliği ve mikroalbuminüri gibi durumlar da tabloya eklenebilir (45).

1. 5. Metabolik sendromun tedavisi :

Metabolik sendromun tedavisine yönelik randomize çalışmalar bulunmamaktadır. Metabolik sendromun her bir bileşeninin ayrı ayrı kontrolü ile diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ana hedefi oluşturmaktadır. Öncelikle yaşam tarzı değişiklikleri sağlanmalıdır. Kilo kaybı ile metabolik sendromun her bir parametresinde düzelme sağlanarak, kardiyovasküler kökenli ve tüm nedenlere bağlı ölümlerin azaltılabileceği gösterilmiştir (46). Egzersiz lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz aktivitelerini artırarak lipid metabolizmasını düzenler. Egzersizin TG konsantrasyonunu düşürdüğü bilinmektedir (47). Diyabet Önleme Programı etkili yaşam stili değişikliklerinin prediyabetlilerde diyabet gelişimini %58 oranda düşürebileceğini göstermiştir (48).

Metabolik sendromun etkili bir ilaç tedavisi bulunmamaktadır. Son zamanlarda bu alanda ciddi çalışmalar yapılmaktadır. Özellikle çalışmalar peroksizom proliferasyonunu aktive edici reseptör-gamma (PPAR- γ) üzerinde yoğunlaşmıştır. TZD bu reseptör üzerinden etki etmektedir (49,50). Bunun yanı sıra statin ve fibrat türevleri gibi antihiperlipidemik, anjiyotensin konvertan enzim inhibitörleri gibi antihipertansif ve alfa lipoik asit (ALA) ve kuersetin gibi antioksidan pek çok ajan üzerinde çalışmalar devam etmektedir (51-54).

1. 6. Resistin:

Resistin, iki ba ımsız grubun e zamanlı çalı maları sonucu hedef doku insülin rezistansına aracılık eden ya doku belirteçlerinin ara tırılması sırasında tanımlanmı tır. Steppan ve grubu, inflamatuvar zonda bulunan (FIZZ)1 olarak resistin benzeri proteinin ayırımını yaparken, Holcomb ve arkada ları da resistini akci er inflamasyonu ile ilgili bir protein, FIZZ3 olarak saptamı lardır. Uluslararası komite tarafından resistin adı; resistin, FIZZ3, adipositten salgılanan faktör (ADSF), resistin benzeri molekül (RELM), FIZZ1, Retn1, adipofilin adları arasından, insü lin direncindeki rolü nedeniyle seçilmi tır (30-32,55).

nsan resistini 12,5 kDa olup 108 aminoasitli bir prepeptittir. nsan kan dola ımında bulunan resistin cys-26 da disülfid köprüleriyle ba lı 92 aminoasitlik iki polipeptitten olu an dimerik bir proteindir (55).

Resistin, özellikle obezite ve insülin direnci ile yakın ili kisi nedeniyle ilgi oda ı olmu tur. Yapılan alı malarda resistinin adipositte 3T3-L1 hücrelerinden salındı ı ve diyetle indüklenmi obez ratlarda arttı ı bulunmu tur. Öyle ki; obezitenin derecesi ile ya hücresi resistin mesajcı ribonükleik asit (mRNA) miktarı arasında korelasyon mevcuttur. Ayrıca intraperitoneal olarak 16,5 mg resistin enjeksiyonundan 15 dk sonra plazma resistin seviyesinde artı oldu u, 30- 60 dk sonra bu artı ın en üst düzeye yükseldi i, sonra azalmaya ba ladı ı, 4 saat sonra hala yüksek düzeyde bulundu u ve bu sırada kan glukozunun pik yaptı ı görülmü tür. ntraperitoneal resistin uygulanması sonucunda ratlarda kan glukoz düzeyinin artmasına ba lı olarak insülin düzeyi de artmakta ve glukoz intoleransı ile insülin rezistansı ortaya çıkmaktadır. Diyete ba lı obez fare modellerinde resistin antikorları verilmesinin insülin direncini ve hiperglisemiyi düzeltti i ve eksojen insüline hassasiyeti artırdı ı görülmü tür. Bu bilgiler dola ımdaki resistin artı ının insüline direnç ve hiperglisemi ile yakın ili kide oldu unu göstermektedir.

Serum resistin seviyeleri, obezite ve insülin direnci geli en fare modellerinde belirgin olarak artmı tır. Bu artı genetik geçi li diyabette de görülmektedir. Resistinle ilgili önemli bir nokta da obez fare modellerinde antidiyabetik önemli bir ajan olan TZD uygulanmasından sonra serum resistin düzeylerinde azalma oldu unun bulunmasıdır.

3T3-L1 ya hücresinde, resistin ve resistin mRNA seviyesinin, TZD uygulamasıyla down regülasyonuna neden oldu u ve resistini azalttı ı invivo olarak gösterilmiştir. Aynı zamanda 3T3-L1 hücrelerinde resistin blokajı yapılmasının 2 deo ksiglukoz alımını belirgin dü ürdü ü, intraperitoneal resistin uygulamasının glukoz tolerans testi sonrası kan glukoz düzeylerini arttırdı ı tespit edilmiştir (30,32,56,57). Resistin 3T3-L1 hücrelerinin %80'de adipozit differansiasyonunu azaltarak ve ya dokusu yerine KC ve kasta TG depolanmasını arttırarak da yine insülin rezistansı gelişimine neden olmaktadır. Resistin mRNA salınımının normalde vücut kitle indeksi ile ilişkili olmamasına rağmen, morbit obezlerde zayıflara oranla arttı ı görülmüştür. Aynı zamanda abdominal yağlanmada gluteal yağlanmaya göre resistin salınımı daha fazla olmaktadır. Resistin seviyesinin yüksek bulunduğu ve santral obezitenin görüldü ü bireylerde Tip 2 DM riskinin de arttı ı gözlenmiştir (58). Ayrıca resistinin, intramyosellüler lipitleri arttırarak Tip 2 DM gelişim habercisi olarak rol oynadı ı ileri sürülmekte ve insülin rezistansında bir mediatör olarak kullanılabilce i dü ünülmektedir (59).

Resistin metabolik etkilerinin yanı sıra inflamasyon markırları ile de bağlantısı vardır (60). 2008 yılında yapılan bir çalışmada sistemik lupus eritromatozuslu hastalarda resistin düzeyleri ile eritrosit sedim hızı, C reaktif protein, komplementler, tümör nekroz faktör alfa, interlökin 1 beta, interlökin 6 gibi inflamasyon markırları değerlendirilmiştir ve serum resistin düzeylerinin genel inflamasyon markırları ile belirgin ilişkisi olduğu sonucuna varılmıştır (61).

Sonuçta resistin, yağ hücresinden salgılanan, yeni bir polipeptid hormondur. Resistin, obezite ve metabolik sendrom ile bağlantılıdır. Resistin periferik sinyal molekülü olarak glukoz toleransını ve insülinin hücrelere etkisini bozar, hücrelerin glukoz alımını ve insüline duyarlılığını azaltır, insülin direnci gelişimine neden olur (62).

Tip 2 DM ile ilgili çalışmalar sırasında, serum TNF alfa, adiponektin ve resistin düzeylerinin obezite ve insülin rezistansı ile ilişkisi olduğu görüldü de, özellikle yakın zamanda tanımlanan serum resistin düzeyindeki artışın belirginliği heyecan uyandırmaktadır (63).

1. 7. Kuersetin :

Kuersetin bir biyoflavonoid türevidir ve daha çok sebze ve meyvelerde özellikle de elma, soğan, brokoli ve kırmızı arapta bulunmaktadır. Antioksidan, antitümöral, antiinflamatuar, antiallerjen, antiviral, antibakteriyel, antitrombotik, antihipertansif, antiaritmik ve antihumoral aktiviteler ile geniş bir klinik etki spektrumuna sahiptir. Kuersetinin eikozonoid biyosentezini engellediği, LDL-K'yi oksidasyondan koruduğu, platelet agregasyonunu önlediği ve kardiyovasküler düz kaslarda gevşemeye yardımcı olduğu gösterilmiştir (64).

Kuersetinin glukoz metabolizması ve insülin direnci üzerine de etkilerinin olduğu son zamanlarda fark edilmiştir. Streptozosin ile diyabet oluşturulan ratlara intraperitoneal olarak kuersetin uygulandığında bozulmuş olan glukoz tolerans testlerinde düzelme ve kan glukozunda azalma görülmüştür. Kuersetinin, hepatik glukokinaz aktivitesini arttırdığı, pankreatik adacık rejenerasyonunu sağladığı ve insülin düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir. Bu etkileri sebebiyle kuersetinin diyabette alternatif bir tedavi olarak kullanılabilirliğini bildirilmiştir (65). Kuersetinin diğer olumlu metabolik etkisi de diyabetik ratlarda kolesterol ve LDL-K seviyelerinde anlamlı azalmalara yol açmasının gösterilmesidir (66).

Streptozosin uygulayarak diyabet oluşturulan fare modellerinde diyabet oluşmadan önce 15 mg/kg dozda kuersetin uygulanarak koruyucu etkisi araştırılmıştır. Uygulamalar sonucu yapılan immünohistokimyasal boyamalarda kuersetinin pankreatik beta hücre bütünlüğünü koruduğu ve diyabet komplikasyonlarını azalttığı gösterilmiştir. Kuersetin aynı zamanda glukoz tolerans testini de normale çevirmektedir (67). Diyabet oluşumu sonrası tedavi amaçlı kuersetin uygulandığında ise kan glukoz düzeylerinde azalma, insülin düzeylerinde artışı görülmüştür (68). Kuersetinin, tirozin fosforilasyonu ile bağlantılı insülinomimetik bir ajan olarak kabul edilmesine rağmen ilginç olarak insülinin lipogenetik etkisini inhibe eder ve kendisi lipolitik etki gösterir. Kuersetin insülinin yanı sıra Zn^{+2} ve Mg^{+2} un da lipogenetik etkilerini kısmen azaltır (54).

Matür 3T3-L1 adipositlerde 2008 yılında yapılan bir çalışmada kuersetinin insülinle stimüle olan glukoz alımını belirgin şekilde arttırarak kan glukozunu normal

de erlerde tuttu u gösterilmi tir. PPAR gamma agonisti olan rosiglitazon ile birlikte kuersetin verildi inde, kuersetinin doza ba ımlı olarak aynı ba lanma bölgesi için yarı tı ı ve rosiglitazondan daha etkili ekilde ba landı ı tespit edilmi tir (69).

Do al antidiyabetik bir ajan oldu u dü ünülen kuersetinin, PPARgamma agonisti oldu u ve klinikte kullanılan TZD grubu antidiyabetik ajanlarla kar ıla tırıldı ında PPAR gamma agonistik aktivitesinin daha güçlü oldu u görülmü tür (70).

Kuersetinin metabolik sendrom için bir di er olumlu etkisi ise serum ürik asit seviyelerini dü ürmesidir. Bu özellikle metabolik sendromun ileri dönem komplikasyonu olarak geli ebilecek böbrek patolojileri için ön emlidir. Kuersetin gut tedavisinde etkin olarak kullanılan allopurinol de erlerine yakın düzeyde hiperürisemi tedavisi sa lamaktadır (71).

Tüm bu bulgulara ra men u ana kadar yaptı ımız literatür taramalarında metabolik sendromla yakın ili kisi oldu u dü ünülen resistin düzeyleri ile kuersetin arasındaki ili ki henüz ara tırılmamı tır.

1. 8. Alfa Lipoik Asit :

Alfa lipoik asit (α -LA; 1,2-dithiolan-3-pentanoik asit; 6,8-dithio-oktanoik asit veya thioktik asit) mitokondride fizyolojik olarak bulunmakta ve p iruvat dehidrogenazın ve alfa ketoglutarat dehidrogenazın koenzimi olarak görev yapmaktadır. Dü ük moleküler a ırlıklı bir madde oldu undan diyetten kolayca emilebilir ve kan beyin bariyerini geçebilir (72).

ALA, yapısında iki sülfür atomu ve bir karboksi lik asit grubu bulunduran be li bir halka içermektedir. Kendi orijinal okside formunda ya da dihidrolipoik asit (DHHLA) ekinde redükte formda bulunabilir. LA diyetten hızla emili p hücrelere ta ınarak, beyin dahil birçok dokuda intrasellüler dönü üümü sonucu redükte formu olan DHHLA'ya indirgenir. Dihidrolipoik asit, lipoik asit ile benzer fonksiyonlara sahiptir (73).

Çe itli sebze ve meyveler ile hayvansal dokular farklı düzeylerde ALA içerirler. Ispanak ba ta olmak üzere brokoli, domates, bezelye, Brüksel l ahanası ve pirinç ALA içeren bitkisel kaynaklardır. Kalp, karaci er ve böbrek gibi yüksek metabolik aktiviteye sahip hayvansal dokular da ALA bakımından zengin kaynaklardır (74).

Rat hepatosit kültürlerinde ALA'nın tedavi edici uygun dozlarda pirüvat dehidrogenaz enzim kompleksinde pirüvat oksidasyonunu arttırdı 1, glukoneogenez ve SYA oksidasyonunu azalttı 1 gösterilmiştir (75).

Lipoik asit, ba ta diyabet olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde kullanılabilir. Tip 2 diyabeti olan hastalarda lipoik asit tedavisinin insülin sensitivitesi geli tirdi i görülmü tür. Bu hastalara kronik ve akut parenteral lipoik asit uygulanmasının insülinin dokulara glukoz tanzimini sırasıyla % 30 ve % 55 oranında etkiledi i gösterilmiştir. nsüline dirençli zucker ratların lipoik asit tedavisi sonucunda oksidatif ve non oksidatif glukoz metabolizmasının arttı 1, insülin direncinin azaldı 1 ve dokulara glukoz alınımının arttı 1 bildirilmiştir. Lipoik asitin aynı zamanda vasküler endotel hücrelerinde hipergliseminin olu tu rdu u hasarı ve hipertansiyon geli imini önledi i de gözlemlenmiştir (72). ALA, etkin bir ajan olarak diyabetik nöropati ve karaci er sirozunun tedavisinde de kullanılabilir (76).

Yüksek doz fruktoz verilerek hiperinsülinemi ve insülin rezistansı geli tiri len ratlarda yüksek doz ve dü ük doz lipoik asit uygulanmasını takiben lipid peroksidasyonu ve antioksidan sistemleri üzerine doza ba ımlı olacak ekilde olumlu etkileri oldu u gözlemlenmiştir. Bu ratlarda lipidi peroksidasyon indeksi ve insülin rezistansı arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir. Lipoik asit, fruktozun insülin ve glukoz seviyeleri üzerine yaptı ı etkiyi önlemekte ve insülin rezistans indeksi, serbest ya asiti ve trigliserit seviyelerini dü ürmektedir. Ratların iskelet kası ve adiposit hücre kültürlerinde yapılan incelemelerinde lipoik asitin intrasellüler glukoz ta ıyıcısı 1 ve 4'ün da ılımını de i tirerek glukoz alınımını arttırdı 1 görülmü tür. Bu etki insülin sinyal yola ında fosfatidilinozitol 3 kinaz aktivitesine ba ılı olarak ger çekle mektedir (76).

Metabolik sendromda lipoik asitin etkileri son zamanlarda dikkat çekse de, insülin direnci ile ili kili olan resistin düzeyleri üzerine olan etkileri henüz açıklık kazanmamıştır.

1. 9. Tiazolidindion :

Metabolik sendromda insülin direncinin temel mekanizma oldu unun anlaşılmasıyla birlikte ya am tarzı de i ikli i, kilo verme gibi geleneksel yaklaşımların yanında insülin direncini kırmaya yönelik çe itli farmakolojik ajanlar geli tirilmiştir. Bu

ajanlardan biri olan tiazolidindion, troglitazon, pioglitazon ve rosiglitazon olmak üzere üç sınıftan oluşmaktadır (77).

Yeni sınıf oral antidiyabetikler olarak adlandırılan tiazolidindion grubu ilaçlar, tip 2 diyabetli hastalarda, glisemi, lipidemi ve insülinemi azaltıp insülin sensitivitesi olan hastalardan metabolik kontrol sağlamak amacıyla kullanılmaktadırlar. TZD'ler, glukoz ve lipid metabolizması ve enerji dengesi ile ilgili etkilerini lipoprotein lipaz, yağ asidi taşıyıcı protein, adiposit yağ asidi taşıyıcı protein, yağ açıl-KoA sentaz, malik enzim, glukoz taşıyıcısı 4, glukokinaz gibi yapılar için gerekli kodlar içeren karmaşık birkaç genin transkripsiyonunu düzenleyerek PPAR gamma'yı uyararak yapmaktadır. Yaygın kabul gören bu ilaçlar hücre içinde bulunan nükleer PPAR gamma'ya etkileri sonucu insülinin post reseptör etkilerini yerine getirmesini de kolaylaştırılmaktadır. TZD'ler adipoz doku, kas ve karaciğerde insülin rezistansını azaltır. Fakat PPAR gamma ağırlıklı olarak adipoz dokuda tanımlanmıştır.

Tiazolidindion grubu ilaçlar, yağ asidi yağlanması yaparak hücre içine yağ asidi alınımını arttırmırlar. Pankreas hücre fonksiyonlarının gelişmesine yardımcı olduğu gibi plazma SYA ve TG düzeylerini azaltarak pankreas adacıklarını SYA'ların lipotoksik etkisine karşı da korumaktadırlar. PPARgamma agonistik etki gösteren TZD grubu ilaçlardan pioglitazonun lipid düzenleyici etkisi rosiglitazon ve troglitazondan daha fazladır (78). Pioglitazonun lipoprotein lipaz ekspresyonunu arttırdığı, apolipoprotein C-III ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir ve bu da asıl etkisinin yağ asidi ve trigliserit sentezini inhibe etmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Pioglitazon aynı zamanda LDL-K ve VLDL-K'yi de azaltmaktadır (79).

insülin direncinin varlığında insüline bağımlı vasküler dengenin bozulduğu görülmüştür. Ancak bu durum TZD uygulanmasından sonra tek doz da bile düzelebilmektedir. TZD'lerin vazokonstriksiyonu azalttığı, L-tipi Ca kanallarını inhibe ettiği, vasküler düz kas hücrelerinde etkili olduğu, endotel disfonksiyonda artan TNF alfa salınımını inhibe ettiği bilinmektedir. PPAR'ların makrofajlar, T-hücreleri ve nötrofillerde yer alması dolayısıyla TZD'lerin inflamasyonu baskıladığı, bunun da insülin direnci sendromunda hızlanan ateroskleroz sürecinde yavaşlamaya neden olduğu gösterilmiştir (79).

Tiazolidindion grubu ilaçlar bugün piyasada bulunan ve insülin rezistansını kırmada en etkin ajanlardandır. Sadece glisemik kontrol üzerindeki de il, lipid profili, arteryel tansiyon ve inflamasyon üzerindeki olumlu etkileride dü ünüldü ünde, metabolik sendromlu hastalarda monoterapi veya kombine tedavide kullanılabilirler. Kardiyovasküler hastalıklar gibi tip 2 diyabetin sekonder komplikasyonlarında da TZD'ler oldukça faydalı bulunmu tur. Bu da insülin direncini kırmaya yönelik tedavi yaklaşımlarının ne kadar akılcı bir yol oldu unu dü ündürmektedir (78-80).

Diyetle indüklenen obez rat ve obez mice modellerinde TZD uygulandı ında resistin düzeylerinde azalma görülmü tür. İnsanlar üzerinde yapılan çalı malar TZD'nin adipoz dokuda PPAR gammaya ba lanarak resistin mRNA ekspresyonunu ve serum resistin düzeylerini azalttı nı göstermi tir (32,81).

Metabolik sendrom sadece ülkemizde de il tüm dünyada en önemli sa lık sorunu olmaya adaydır. Bu durum da do al olarak metabolik sendromla ilgili çalı maların hız kazanmasına neden olmu tur. Özellikle etyoloji ve buna yönelik yeni tedavi yaklaşımları, üzerinde titizlikle durulan çalı ma konularıdır.

Metabolik sendrom insülin direnci temelinde klinik tabloyu olu turmaktadır. Son birkaç yılda ke fedilen ve metabolik sendromla yakın ili kisi oldu u tespit edilen resistin düzeyleri ile insülin rezistansı üzerine etkisi gösterilmi bazı ilaç türleri , bize bu ilaçların resistin ile ili kisinin olup olmadı nı dü ündürdü. TZD özellikle PPAR gamma agonistik etkisi ile günümü zde metabolik sendrom tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır. Ancak bu ajanın resistin ile ili kisi üzerine yayınlar olsa da bu ili kinin düzeyi netlik kazanmamı tır. Kuersetin, etki spektrumu oldukça geni bir ajandır. nsülin rezistansı üzerine etkileri de bilinmektedir. 2008'de yapılan bir çalı mada TZD ile kar ıla tırıldı ında kuersetinin daha etkin oldu u gösterilmi tir (82). Ancak kuersetinin resistin düzeyleri üzerine etkisi ara tırılmamı tır. nsülin rezistansına etkili di er bir ajan olan ALA'nın da resistin düzeyleri üzerine etkisi bilinmemektedir. Çalı mamız bu konuda yapılmı ilk çalı ma olup önemli literatür katkısı sa layacaktır.

Bu çalı mada metabolik sendromlu ratlarda, kuersetin, alfa lipoik asit ve tiazolidindion uygulanmasının serum resistin düzeyleri üzerine etkilerinin ara tırılması,

bu etkilerin kar ıla tırılması ve tüm ajanların, serum insülin, glukoz, trigliserit, total kolesterol, VLDL-K, HDL-K, LDL-K, total antioksidan kapasite (TAOK), plazma HbA1c ve serum ürik asit düzeylerinin üzerine etkisinin ara tırılması amaçlanmaktadır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2. 1. GEREÇ :

2. 1. 1. Deney Hayvanları :

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Birimi'nde gerçekleştirildi. Çalışmada, 5 haftalık, 250 ± 20 gram ağırlığında Wistar albino cinsi 60 rat kullanıldı. Ratlar deney öncesi ve deney sırasında standart şartlarda ($22-24\text{ }^{\circ}\text{C}$ sabit ısı ve havalandırılmalı odalarda; 12 saat gün ışığı ve 12 saat karanlık fotoperiyodunda olmak üzere) 5'erli gruplar halinde özel kafeslerde bekletildi. Ratların beslenmesinde Elazığ Yem Fabrikasından temin edilen 8 mm'lik standart rat pellet yemi ve içme suyu kullanıldı. Ratların beslenmesinde kullanılan yemin bileşimi Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. Ratlara verilen yemin bileşimi.

Yem Bileşimi	
Su (en çok)	% 12
Ham protein (en az)	% 24
Ham selüloz (en çok)	% 7
Ham kül (en çok)	% 8
HCl'de çözünmeyen kül (en çok)	% 2
NaCl (en çok)	% 1
Mineral Karması *	% 1.25
Vitamin Karması **	% 1.25
Metabolik enerji	2650 kcal/kg

* Mineral Karması: Kalsiyum (% 1.0-2.8), Fosfor (% 0.9), Sodyum (%0.5-0.7), Mangan (10 mg/kg), Çinko (4 mg/kg).

** Vitamin Karması: Vitamin A (300 IU/kg), Vit. D₃ (1000 IU/kg), Vit. E (60 mg/kg), Vit. B₂ (4 mg/kg).

Deney hayvanlarının seçimi ve yapılan uygulamalar sırasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu (29.06.2005 / Toplantı: 9; Karar No: 2) onayı alınarak; çalı ma standart deneysel hayvan çalı maları etik kurallarına uygun olarak yapıldı. Deney süresi 2 yıl olarak belirlendi.

Ratlar e it sayıda 6 gruba ayrıldı. Çalı mada gruplar ve uygulanan metotlar u ekilde belirlendi:

Grup 1 (Kontrol grubu; n=10); Di er gruplarda olu an enjeksiyon stresini kar ılamak için, 10 gün intraperitoneal olarak 1 ml/kg serum fizyolojik uygulandı.

Grup 2 (Metabolik Sendrom grubu; n=10); 45 gün boyunca içme sularına % 10 fruktoz katılarak metabolik sendrom olu turuldu (38,83,84) ve 10 gün intraperitoneal olarak 1 ml/kg serum fizyolojik uygulandı.

Grup 3 (Kuersetin grubu; n=10); Metabolik sendrom olu turulduktan so nra diyetle birlikte 10 gün boyunca 15 mg/kg/gün dozda kuersetin intraperitoneal olarak uygulandı (65).

Grup 4 (ALA grubu; n=10); Metabolik sendrom olu turulduktan sonra diyetle birlikte 10 gün boyunca 100 mg/kg/gün dozda ALA intraperitoneal olarak uygulandı (85).

Grup 5 (Kuersetin + ALA grubu; n=10); Metabolik sendrom olu turulduktan sonra diyetle birlikte 10 gün boyunca 15 mg/kg/gün dozda kuersetin ve 100 mg/kg/gün dozda ALA intraperitoneal olarak uygulandı .

Grup 6 (TZD grubu; n=10); Metabolik sendrom olu turulduktan sonra diyetle birlikte 10 gün boyunca 20 mg/kg/gün dozda pioglitazon oral olarak uygulandı (86).

Kuersetinin Hazırlanması : Kuersetin (Fluka, katalog no: 83370, Germany), %60 etanolün 0.5 ml solusyonu içinde çözdürölüp enjeksiyona hazır hale get irildi (65).

ALA'nın Hazırlanması : ALA (Fluka, katalog no: 62320, Switzerland) %0.5 NaOH içeren serum fizyolojikte çözdürölüp, HCl ile pH:7.4'e ayarlandı (85).

2. 1. 2. Örneklerin Alınması ve Hazırlanması :

Tüm bu uygulamalar sonunda ratlar dekapite edilerek, plazma ve serum örnekleri analizler için uygun olacak ekilde EDTA'lı ve düz biyokimya tüplerine alındı. Alınan kanlar 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek (Heraeus Biofuge Stratos; Kendo Laboratory Products, Osterode -Germany) serum ve plazmaları ayrıldı. Çalı mada birçok

parametreye bakılacağı için, elde edilen serum ve plazmalar küçük porsiyonlar halinde polipropilen tüplere konuldu analizler yapılana kadar -20°C’de saklandı.

2. 1. 3. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çalışmamızda kullanılan bütün kimyasal maddeler analitik saflıkta olup, Fluka (Germany) ve Fluka (Switzerland) firmalarından temin edilmiştir.

2. 2. YÖNTEMLER

2. 2. 1. Serum Resistin Düzeylerinin Ölçümü

Serum resistin düzeyleri, rat resistin enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti (BioVendor, katalog no: RD391016200, Czech Republic) kullanılarak kit prosedürüne uygun olarak çalışıldı. Absorbanslar ELX800 ELISA okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm’de okutuldu. Plate yıkamalarında ise otomatik yıkayıcı olarak Bio-tek ELX50 kullanıldı. Test sonuçları 1:20 dilüsyon nedeniyle 20 ile çarpıldı ve ng/ml olarak belirtildi. Kit sensitivitesi: <0,05 ng/ml, ölçüm aralığı: 0.25 -20 ng/ml, intra-assay CV: < % 5.2 ve inter-assay CV de eri: < % 9.3’dir.

2. 2. 2. Serum İnsülin Düzeylerinin Ölçümü

Serum insülin düzeyleri, rat insülin ELISA kiti (Linco research, katalog no: EZRMI-13K, Missouri, USA) kullanılarak ve kit kullanım klavuzuna uygun olarak çalışıldı. Absorbanslar ELX800 ELISA okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm’de okutuldu. Plate yıkamalarında ise otomatik yıkayıcı olarak Bio-tek ELX50 kullanıldı. Test sonuçları ng/ml olarak belirtildi. Kit sensitivitesi: <0,2 ng/ml, ölçüm aralığı: 0.2 -100 ng/ml, intra-assay CV: < %5 ve inter-assay CV de eri: < %7.5’dir.

2. 2. 3. HbA1c Düzeylerinin Ölçümü

HbA1c düzeyleri EDTA’lı tüplere alınan tam kan örnekleri kullanılarak Olympus AU 2700 (Olympus Optical Co. Ltd, Tokyo-Japan) otoanalizöründe Olympus marka ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Bu yöntemle göre normal % HbA1c de eri % 4.0 ile % 6.2 aralığı olarak kabul edildi.

2. 2. 4. Total Antioksidan Kapasitenin Ölçümü :

Serum total antioksidan kapasitenin düzeyleri ticari olarak bulunan Randox -TAS kiti (Randox, Ireland) kullanılarak otomatik analizörde (Aeorset, Abbott, USA) ölçüldü. Test sonuçları mmol Trolox equiv alan/L olarak belirtildi.

2. 2. 5. Di er Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

Di er biyokimyasal analizler olan serumda glukoz, trigliserit, total kolesterol, HDL-K, LDL-K, VLDL-K ve ürik asit düzeyleri Olympus AU 600 (Olympus Optical Co. Ltd, Tokyo-Japan) otoanalizöründe Olympus marka ticari kitler kullanılarak ölçüldü. VLDL-K düzeyleri ise yine aynı otoanalizörde hesaplama ile elde edildi.

Açlık kan şekeri ve insülin değerleri, HOMA testi yardımıyla insülin direncinin saptanması amacıyla kullanıldı. insülin rezistansının tespitinde kullanılan HOMA -IR için açlık serum insülin düzeyleri 24.15 sabiti ile açlık serum glukoz düzeyleri 0.055 sabiti ile çarpıldı.

2. 2. 6. Statistiksel Analizler

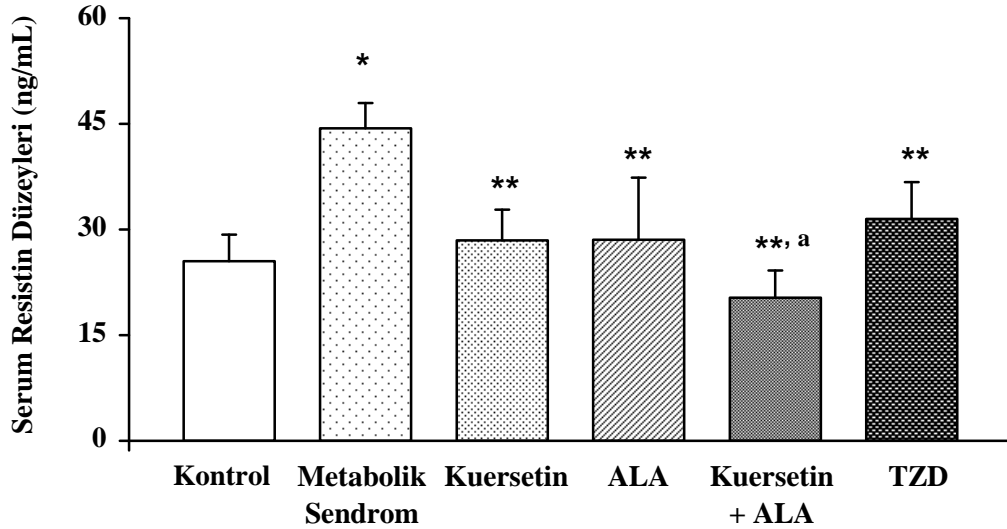
statistiksel değerlendirmeler, SPSS 12.0 bilgisayar paket programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arasında parametrelerin karşılaştırılmasında One -way ANOVA (tek yönlü varyans analizi) ve Post hoc Tukey testi kullanıldı. Parametreler arasındaki korelasyonun saptanmasında Pearson's korelasyon analizinden yararlanıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi ve $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

3. 1. Serum Resistin Düzeyleri :

Resistin düzeyleri, metabolik sendrom grubunda (44.37 ± 3.59 ng/mL) kontrol grubuna (25.51 ± 3.78 ng/mL) göre anlamlı ekilde yüksek tespit edildi ($p < 0.001$). Tedavi verilen gruplar; kuersetin (28.46 ± 4.35 ng/mL), ALA (28.53 ± 8.83 ng/mL), kuersetin+ALA (20.34 ± 3.82 ng/mL) ve TZD grubu (31.49 ± 5.23 ng/mL), metabolik sendrom grubu ile kar ıla tırıldı nda resistin düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.001$). Kuersetin+ALA grubu, kuersetin ve ALA grupları ile kar ıla tırıldı nda ($p < 0.05$), TZD grubu ile kar ıla tırıldı nda ($p < 0.01$) düzeyinde anlamlı oldu u tespit edildi.

Gruplara ait serum resistin düzeyleri ekil 2’de verilmi tir.



ekil 2. Gruplara ait serum resistin düzeyleri.

*: $p < 0.001$; Kontrol grubu ile kar ıla tırıldı nda.

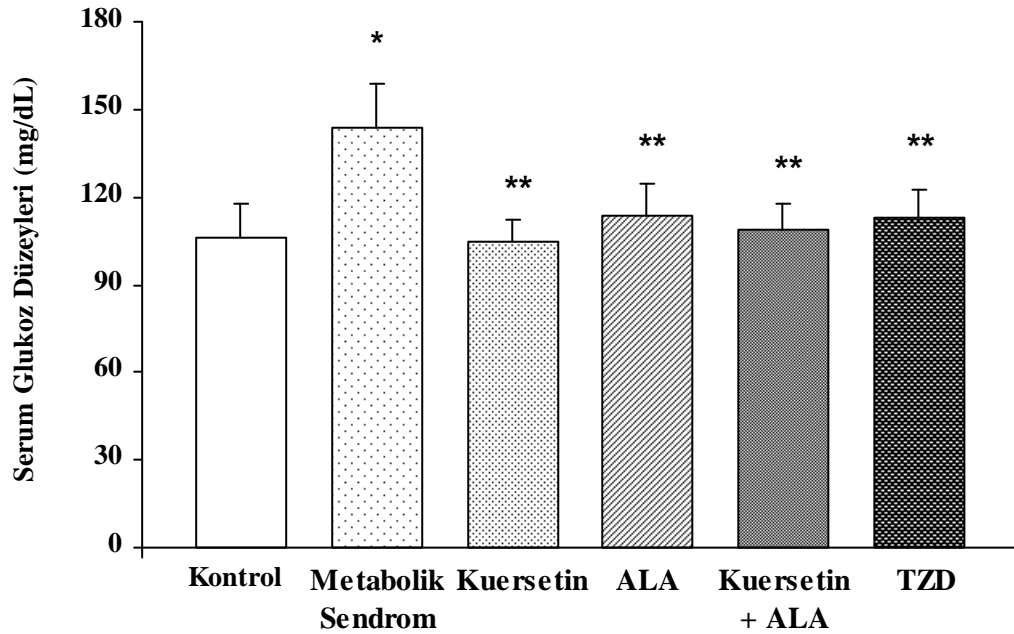
** : $p < 0.001$; Metabolik Sendrom grubu ile kar ıla tırıldı nda.

a: $p < 0.05$; Kuersetin ve ALA grubu ile, $p < 0.01$; TZD grubu ile kar ıla tırıldı nda.

3. 2. Serum Glukoz Düzeyleri :

Metabolik sendrom grubunda (143.60 ± 14.89 mg/dL) glukoz düzeyleri, kontrol grubuna (106.00 ± 11.38 mg/dL) göre anlamlı ekilde yüksek tespit edildi ($p < 0.001$). Kuersetin (104.90 ± 7.46 mg/dL), ALA (113.70 ± 10.54 mg/dL), kuersetin+ALA (108.50 ± 9.39 mg/dL) ve TZD grubu (112.80 ± 10.04 mg/dL), metabolik sendrom grubu ile kar ıla tırıldı nda glukoz düzeyleri arasında anlamlı azalma tes pit edildi ($p < 0.001$). Tedavi gruplarına ait glukoz düzeyleri arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı de ildi ($p > 0.05$).

Gruplara ait serum glukoz düzeyleri ekil 3’de verilmi tir.



ekil 3. Gruplara ait serum glukoz düzeyleri.

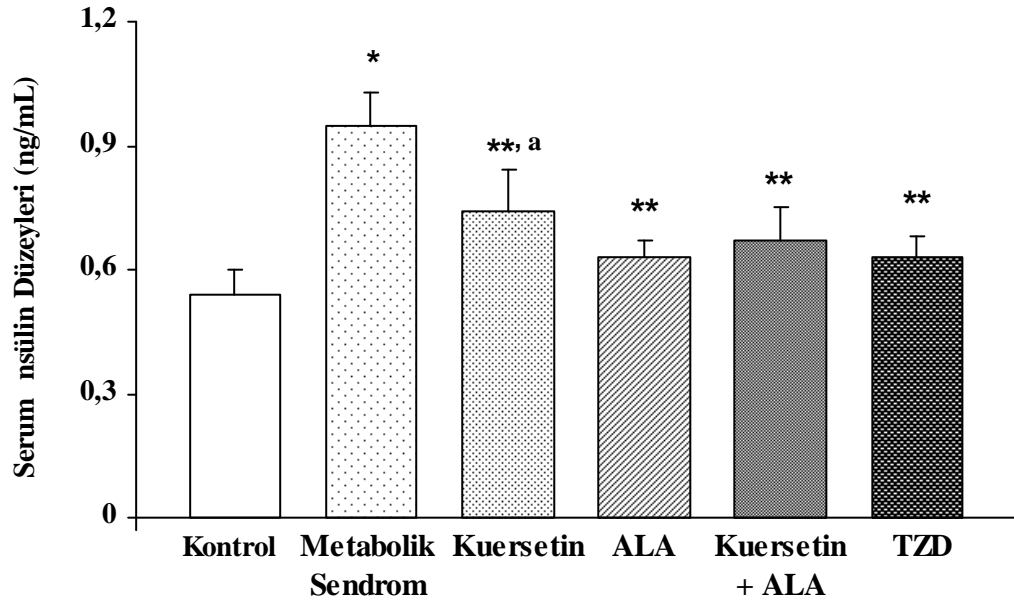
*: $p < 0.001$; Kontrol grubu ile kar ıla tırıldı nda.

** : $p < 0.001$; Metabolik Sendrom grubu ile kar ıla tırıldı nda.

3. 3. Serum insülin Düzeyleri :

insülin düzeyleri, metabolik sendrom grubunda (0.95 ± 0.08 ng/mL) kontrol grubuna (0.54 ± 0.06 ng/mL) göre anlamlı şekilde yüksek tespit edildi ($p < 0.001$). Kuersetin (0.74 ± 0.10 ng/mL), ALA (0.63 ± 0.04 ng/mL), kuersetin+ALA (0.67 ± 0.08 ng/mL) ve TZD grubu (0.63 ± 0.05 ng/mL), metabolik sendrom grubu ile karşılaştırıldığında insülin düzeyleri arasında anlamlı azalma tespit edildi ($p < 0.001$). Tedavi gruplarına ait insülin düzeyleri arasındaki fark incelendiğinde ise kuersetin grubunun ALA ve TZD grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ($p < 0.05$).

Gruplara ait serum insülin düzeyleri ekil 4’de verilmiştir.



ekil 4. Gruplara ait serum insülin düzeyleri.

*: $p < 0.001$; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

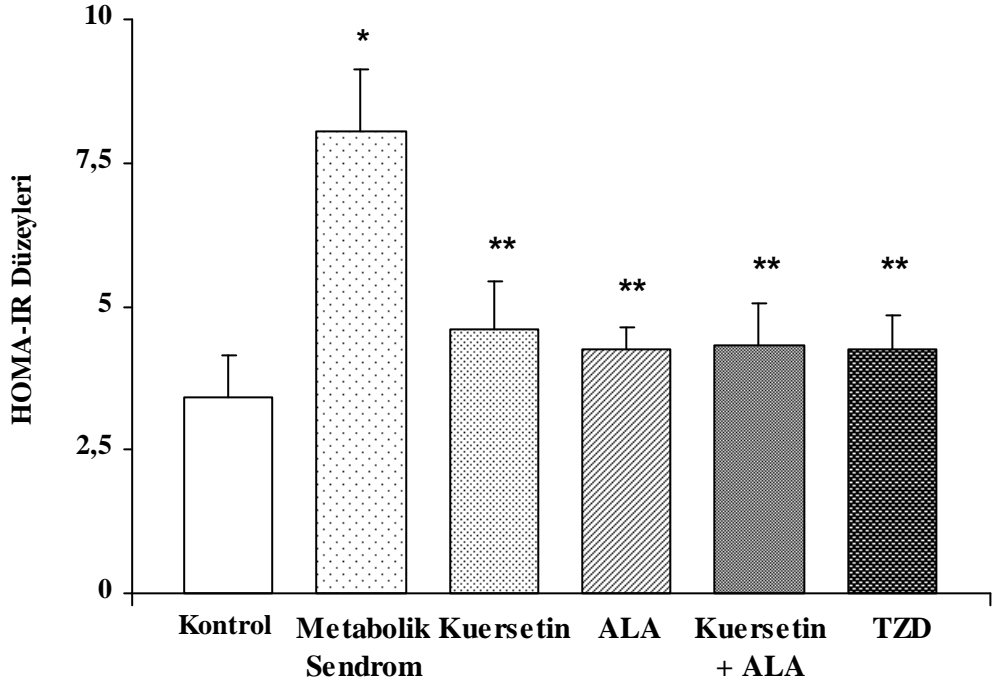
** : $p < 0.001$; Metabolik Sendrom grubu ile karşılaştırıldığında.

a: $p < 0.05$; ALA ve TZD grubu ile karşılaştırıldığında.

3. 4. HOMA-IR Düzeyleri :

Metabolik sendrom grubunda (8.06 ± 1.08) HOMA-IR düzeyleri, kontrol grubuna (3.41 ± 0.75) göre anlamlı şekilde yüksek tespit edildi ($p < 0.001$). Kuersetin (4.60 ± 0.82), ALA (4.25 ± 0.38), kuersetin+ALA (4.31 ± 0.73) ve TZD grubu (4.25 ± 0.61), metabolik sendrom grubu ile karşılaştırıldığında HOMA-IR düzeyleri arasında anlamlı azalma tespit edildi ($p < 0.001$). Tedavi gruplarına ait HOMA-IR düzeyleri arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$).

Gruplara ait HOMA-IR düzeyleri ekil 5’de verilmiştir.



ekil 5. Gruplara ait HOMA-IR düzeyleri.

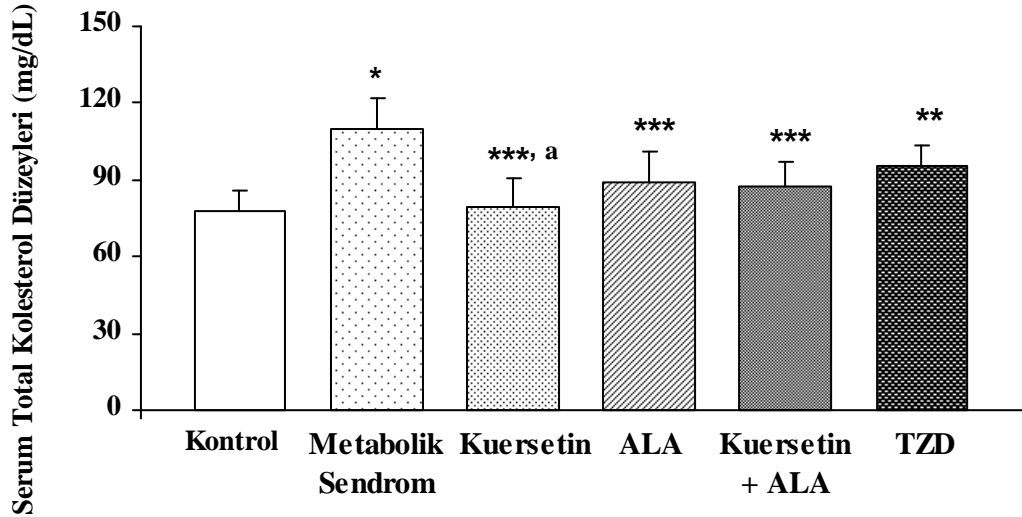
*: $p < 0.001$; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

** : $p < 0.001$; Metabolik Sendrom grubu ile karşılaştırıldığında.

3. 5. Serum Total Kolesterol Düzeyleri :

Serum total kolesterol düzeyleri, metabolik sendrom grubunda (109.90±11.89 mg/dL) kontrol grubuna (78.10±7.76 mg/dL) göre anlamlı ekilde yüksek tespit edildi (p<0.001). Metabolik sendrom grubu ile tedavi gruplarından kuersetin (79.20±11.14 mg/dL), ALA (89.40±11.82 mg/dL), kuersetin+ALA grubu (87.30±9.58 mg/dL) kar ıla tırıldı nda total kolesterol düzeyleri arasında anlamlı azalma oldu u tespit edildi (p<0.01); TZD grubu (95.70±7.58 mg/dL) kar ıla tırıldı nda ise bu azalma daha az olmakla birlikte istatistik olarak anlamlı bulundu (p<0.05). Tedavi gruplarının de erlendirilmesinde, kuersetin grubu ile TZD grubu kar ıla tırıldı nda total kolesterol düzeyleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı oldu u tespit edildi (p<0.01).

Gruplara ait serum total kolesterol düzeyleri ekil 6’da verilmi tir.



ekil 6. Gruplara ait serum total kolesterol düzeyleri.

*: p<0.001; Kontrol grubu ile kar ıla tırıldı nda.

** : p<0.05; Metabolik Sendrom grubu ile kar ıla tırıldı nda.

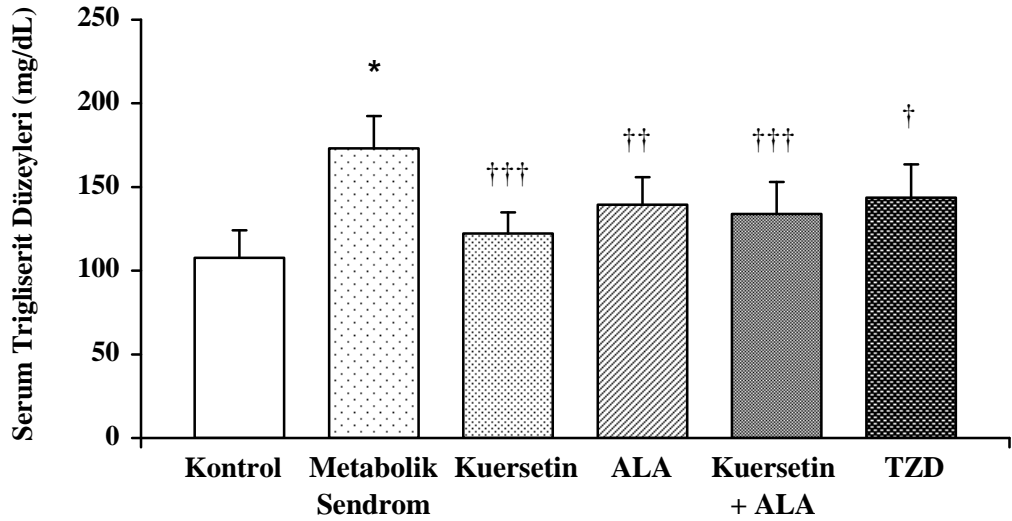
***: p<0.01; Metabolik Sendrom grubu ile kar ıla tırıldı nda.

a: p<0.01; TZD grubu ile kar ıla tırıldı nda.

3. 6. Serum Trigliserit Düzeyleri :

Serum trigliserit düzeyleri, metabolik sendrom grubunda (173.10±19.24 mg/dL) kontrol grubuna (107.70±16.40 mg/dL) göre anlamlı ekilde yüksek tespit edildi (p<0.001). Metabolik sendrom grubu ile tedavi gruplarından kuersetin (122.30±12.53 mg/dL) ve kuersetin+ALA grubu (133.80±19.18 mg/dL) kar ıla tırıldı nda total kolesterol düzeyleri arasında anlamlı azalma oldu u görüldü (p<0.001); ALA gr ubu (139.40±16.46 mg/dL) ile kar ıla tırıldı nda da istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi (p<0.01); TZD grubu (143.60±19.91 mg/dL) ile kar ıla tırıldı nda ise bu azalma daha az olmakla birlikte istatistik olarak anlamlı bulundu (p<0.05).

Gruplara ait serum trigliserit düzeyleri ekil 7'de verilmi tir.



ekil 7. Gruplara ait serum trigliserit düzeyleri.

*: p<0.001; Kontrol grubu ile kar ıla tırıldı nda.

†: p<0.05; Metabolik Sendrom grubu ile kar ıla tırıldı nda.

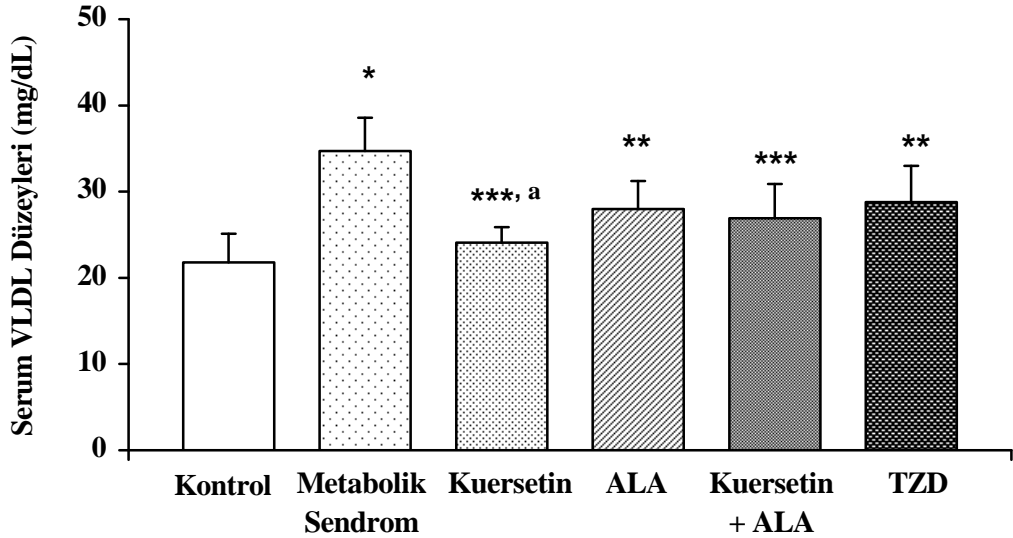
††: p<0.01; Metabolik Sendrom grubu ile kar ıla tırıldı nda.

†††: p<0.001; Metabolik Sendrom grubu ile kar ıla tırıldı nda.

3. 7. Serum VLDL-K Düzeyleri :

Serum VLDL-K düzeyleri, metabolik sendrom grubunda (34.70 ± 3.88 mg/dL) kontrol grubuna (21.80 ± 3.32 mg/dL) göre anlamlı ekilde yüksek tespit edildi ($p < 0.001$). Metabolik sendrom grubu ile tedavi gruplarından kuersetin (24.10 ± 1.79 mg/dL) ve kuersetin+ALA grubu (26.90 ± 3.98 mg/dL) kar ıla tırıldı ında VLDL-K düzeyleri arasında anlamlı azalma oldu u tespit edildi ($p < 0.001$); ALA (28.00 ± 3.23 mg/dL) ve TZD grubu (28.80 ± 4.18 mg/dL) ile kar ıla tırıldı ında ise bu azalma daha az olmakla birlikte istatistik olarak anlamlı bulundu ($p < 0.01$). Tedavi gruplarının de erlendirilmesinde, kuersetin grubu ile TZD grubu kar ıla tırıldı ında serum VLDL -K düzeylerinin kuersetinin TZD grubuna göre anlamlı olarak azalttı ı tespit edildi ($p < 0.05$).

Gruplara ait serum VLDL-K düzeyleri ekil 8'da verilmi tir.



ekil 8. Gruplara ait serum VLDL düzeyleri.

*: $p < 0.001$; Kontrol grubu ile kar ıla tırıldı ında.

** : $p < 0.01$; Metabolik Sendrom grubu ile kar ıla tırıldı ında.

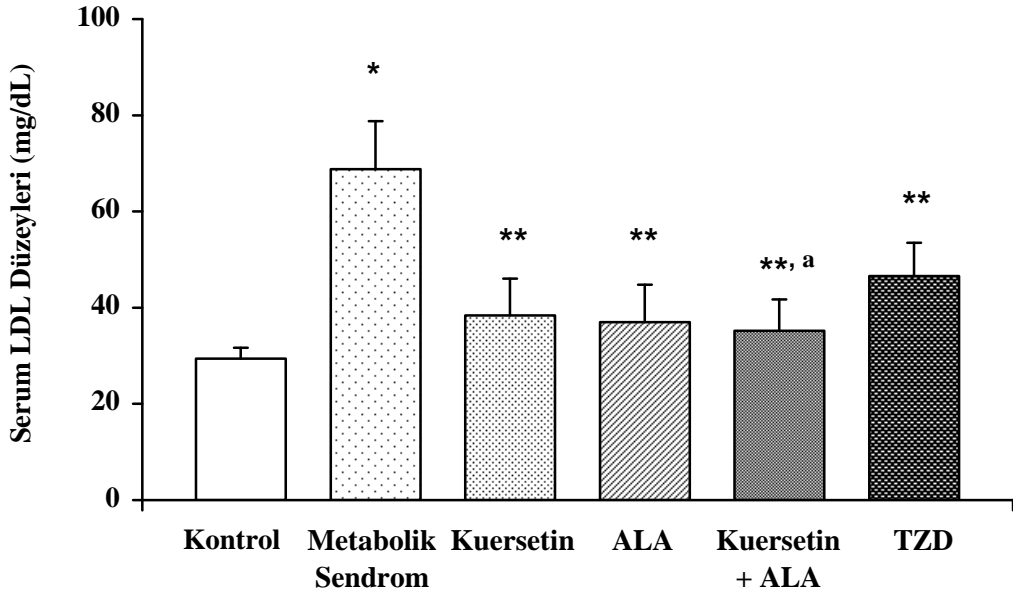
***: $p < 0.001$; Metabolik Sendrom grubu ile kar ıla tırıldı ında.

a: $p < 0.05$; TZD grubu ile kar ıla tırıldı ında.

3. 8. Serum LDL-K Düzeyleri :

Serum LDL-K düzeyleri, metabolik sendrom grubunda (68.80 ± 9.95 mg/dL) kontrol grubuna (29.40 ± 2.24 mg/dL) göre anlamlı şekilde yüksek tespit edildi ($p < 0.01$). Tedavi verilen gruplar; kuersetin (38.40 ± 7.63 mg/dL), ALA (37.00 ± 7.81 mg/dL), kuersetin+ALA (35.20 ± 6.54 mg/dL) ve TZD grubu (46.60 ± 6.88 mg/dL), metabolik sendrom grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.001$). Tedavi gruplarından kuersetin+ALA grubu ile TZD grubu karşılaştırıldığında kuersetin+ALA grubunun TZD'ye oranla anlamlı olarak düşük olduğu görüldü ($p < 0.05$).

Gruplara ait serum LDL-K düzeyleri ekil 9'da verilmiştir.



ekil 9. Gruplara ait serum LDL düzeyleri.

*: $p < 0.001$; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

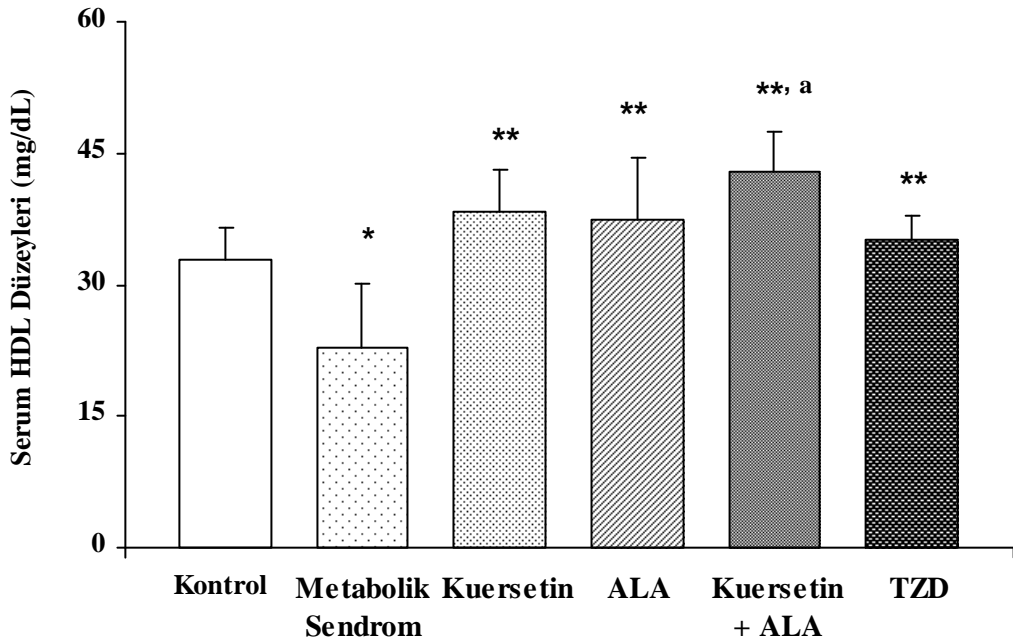
** : $p < 0.001$; Metabolik Sendrom grubu ile karşılaştırıldığında.

a: $p < 0.05$; TZD grubu ile karşılaştırıldığında.

3. 9. Serum HDL-K Düzeyleri :

Serum HDL-K düzeyleri, metabolik sendrom grubunda (22.90 ± 7.14 mg/dL) kontrol grubuna (32.80 ± 3.64 mg/dL) göre anlamlı şekilde düşük tespit edildi ($p < 0.01$). Tedavi verilen gruplar; kuersetin (38.40 ± 4.67 mg/dL), ALA (37.50 ± 7.04 mg/dL), kuersetin+ALA (42.90 ± 4.48 mg/dL) ve TZD grubu (35.20 ± 2.65 mg/dL), metabolik sendrom grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.001$). Tedavi gruplarının kendi aralarındaki karşılaştırmalarında, kuersetin+ALA grubunun TZD grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0.05$).

Gruplara ait serum HDL-K düzeyleri ekil 10'de verilmiştir.



ekil 10. Gruplara ait serum HDL düzeyleri.

*: $p < 0.01$; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

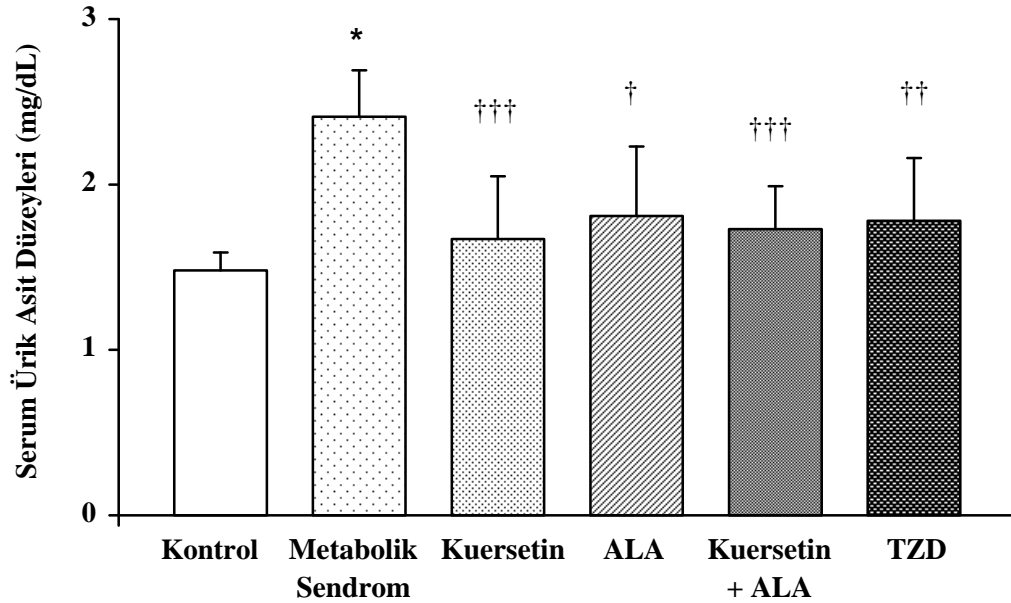
** : $p < 0.001$; Metabolik Sendrom grubu ile karşılaştırıldığında.

a: $p < 0.05$; TZD grubu ile karşılaştırıldığında.

3. 10. Serum Ürik Asit Düzeyleri :

Ürik Asit düzeyleri metabolik sendrom grubunda (2.41 ± 0.28 mg/dL) kontrol grubuna göre (1.48 ± 0.11 mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek tespit edildi ($p < 0.001$). Metabolik sendrom grubu ile karşılaştırıldığında, tedavi gruplarından kuersetin (1.67 ± 0.38 mg/dL) ve kuersetin+ALA grubunun (1.73 ± 0.26 mg/dL) ürik asit düzeylerini anlamlı olarak düşürdüğü görüldü ($p < 0.001$); Bu durum TZD grubunda (1.78 ± 0.38 mg/dL) daha az görülmekle birlikte ($p < 0.01$) en az düzey ALA grubunda (1.81 ± 0.42 mg/dL) tespit edildi ($p < 0.05$).

Gruplara ait serum ürik asit düzeyleri ekil 11’de verilmiştir.



ekil 11. Gruplara ait serum ürik asit düzeyleri.

*: $p < 0.001$; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

†: $p < 0.05$; Metabolik Sendrom grubu ile karşılaştırıldığında.

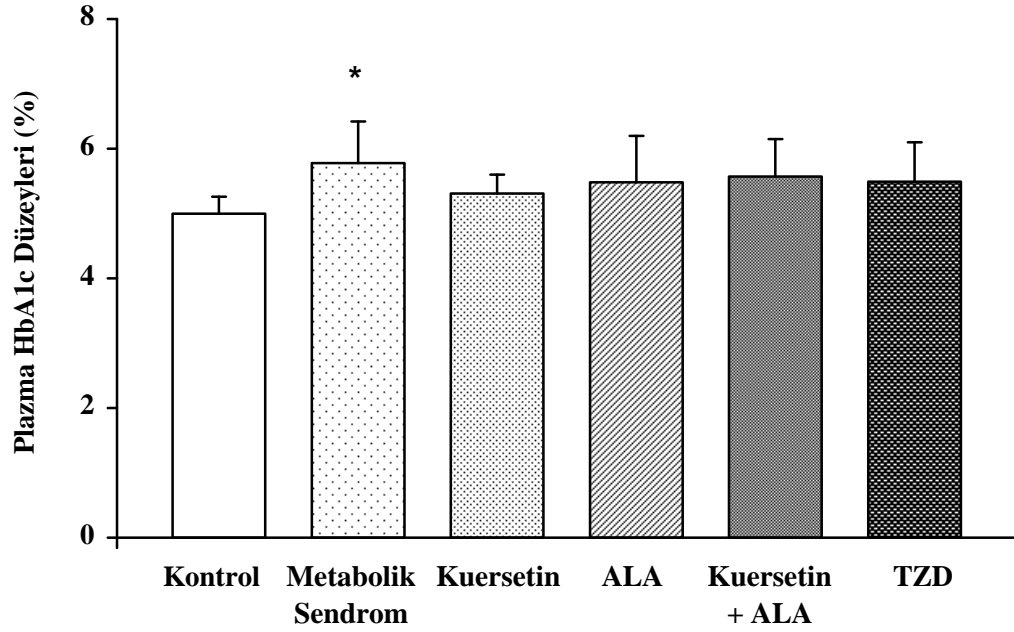
††: $p < 0.01$; Metabolik Sendrom grubu ile karşılaştırıldığında.

†††: $p < 0.001$; Metabolik Sendrom grubu ile karşılaştırıldığında.

3. 11. Plazma HbA1c Düzeyleri :

Plazma HbA1c düzeyleri metabolik sendrom grubunda (5.78 ± 0.64 %) kontrol grubuna göre (5.00 ± 0.26 %) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek tespit edildi ($p < 0.05$). Tedavi grupları olan kuersetin (5.31 ± 0.29 %), ALA (5.48 ± 0.72 %), kuersetin+ALA (5.57 ± 0.58 %) ve TZD grubu (5.49 ± 0.61 %) metabolik sendrom grubu ile karşılaştırıldı. İndirgenmiş plazma HbA1c düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$).

Gruplara ait plazma HbA1c düzeyleri Şekil 12’de verilmiştir.



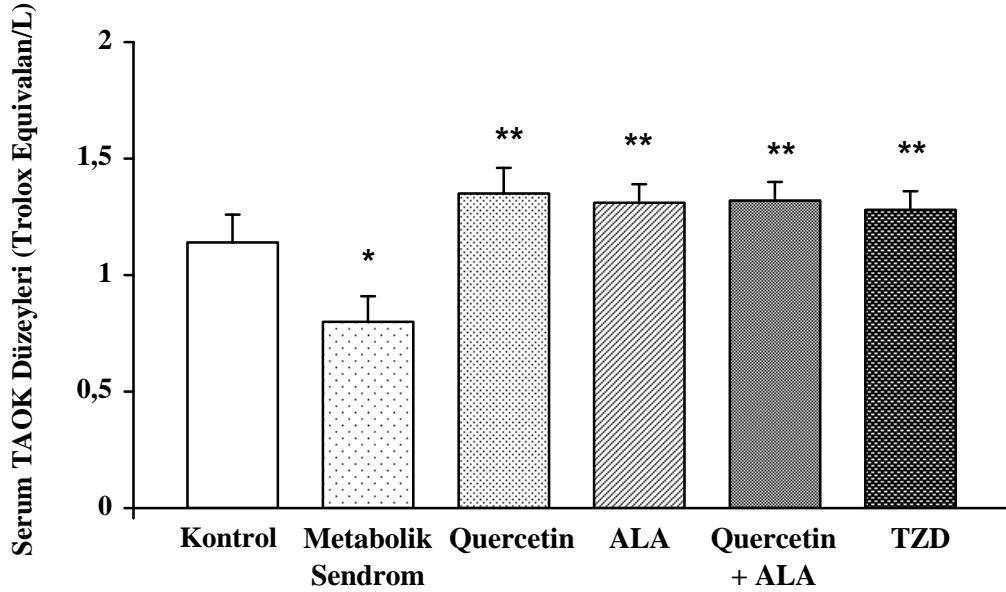
Şekil 12. Gruplara ait plazma HbA1c düzeyleri.

*: $p < 0.05$; Kontrol grubu ile karşılaştırıldı. İndirgenmiş.

3.12. Serum TAOK Düzeyleri :

Metabolik sendrom grubunda (0.80 ± 0.11 Trolox Equivalan/L) serum TAOK düzeyleri, kontrol grubuna (1.14 ± 0.12 Trolox Equivalan/L) göre anlamlı şekilde düşük tespit edildi ($p < 0.001$). Kuersetin (1.35 ± 0.11 Trolox Equivalan/L), ALA (1.31 ± 0.08 Trolox Equivalan/L), kuersetin+ALA (1.32 ± 0.08 Trolox Equivalan/L) ve TZD grubu (1.28 ± 0.08 Trolox Equivalan/L), metabolik sendrom grubu ile karşılaştırıldığında serum TAOK düzeyleri arasında anlamlı artış tespit edildi ($p < 0.001$). Tedavi gruplarına ait serum TAOK düzeyleri arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Gruplara ait serum TAOK düzeyleri Şekil 13'de verilmiştir.



Şekil 13. Gruplara ait serum TAOK düzeyleri.

*: $p < 0.001$; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

** : $p < 0.001$; Metabolik Sendrom grubu ile karşılaştırıldığında.

Gruplara ait biyokimyasal parametreler Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 6: Gruplara ait biyokimyasal parametreler.

	Grup 1 (Kontrol) n=10	Grup 2 (Metabolik Sendrom) n=10	Grup 3 (Kuersetin) n=10	Grup 4 (ALA) n=10	Grup 5 (Kuercetin+ALA) n=10	Grup 6 (TZD) n=10
Resistin (ng/mL)	25.51±3.78	44.37±3.59***	28.46±4.35 ^{†††}	28.53±8.83 ^{†††}	20.34±3.82 ^{†††, a, b}	31.49±5.23 ^{†††}
Glukoz (mg/dL)	106.00±11.38	143.60±14.89***	104.90±7.46 ^{†††}	113.70±10.54 ^{†††}	108.50±9.39 ^{†††}	112.80±10.04 ^{†††}
nsülin (ng/mL)	0.54±0.06	0.95±0.08***	0.74±0.10 ^{†††, c}	0.63±0.04 ^{†††}	0.67±0.08 ^{†††}	0.63±0.05 ^{†††}
HOMA-IR	3.41±0.75	8.06±1.08***	4.60±0.82 ^{†††}	4.25±0.38 ^{†††}	4.31±0.73 ^{†††}	4.25±0.61 ^{†††}
Ürik asit (mg/dL)	1.48±0.11	2.41±0.28***	1.67±0.38 ^{†††}	1.81±0.42 ^{††}	1.73±0.26 ^{†††}	1.78±0.38 [†]
Total Kolesterol (mg/dL)	78.10±7.76	109.90±11.89***	79.20±11.14 ^{†††, b}	89.40±11.82 ^{†††}	87.30±9.58 ^{†††}	95.70±7.58 ^{††}
Trigliserit (mg/dL)	107.70±16.40	173.10±19.24***	122.30±12.53 ^{†††}	139.40±16.46 ^{††}	133.80±19.18 ^{†††}	143.60±19.91 [†]
HDL-K (mg/dL)	32.80±3.64	22.90±7.14**	38.40±4.67 ^{†††}	37.50±7.04 ^{†††}	42.90±4.48 ^{†††, d}	35.20±2.65 ^{†††}
LDL-K (mg/dL)	29.40±2.24	68.80±9.95***	38.40±7.63 ^{†††}	37.00±7.81 ^{†††}	35.20±6.54 ^{†††, d}	46.60±6.88 ^{†††}
VLDL-K (mg/dL)	21.80±3.32	34.70±3.88***	24.10±1.79 ^{†††, d}	28.00±3.23 ^{††}	26.90±3.98 ^{†††}	28.80±4.18 ^{††}
HbA1c (%)	5.00±0.26	5.78±0.64*	5.31±0.29	5.48±0.72	5.57±0.58	5.49±0.61
TAOK (Trolox Eq./L)	1.14±0.12	0.80±0.11***	1.35±0.11 ^{†††}	1.31±0.08 ^{†††}	1.32±0.08 ^{†††}	1.28±0.08 ^{†††}

*: p<0.05; Kontrol grubu ile karılaştırıldı. İnda.

** : p<0.01; Kontrol grubu ile karılaştırıldı. İnda.

***: p<0.001; Kontrol grubu ile karılaştırıldı. İnda.

[†]: p<0.05; Metabolik Sendrom grubu ile karılaştırıldı. İnda.

^{††}: p<0.01; Metabolik Sendrom grubu ile karılaştırıldı. İnda.

^{†††}: p<0.001; Metabolik Sendrom grubu ile karılaştırıldı. İnda.

Tedavi grupları arasındaki karılaştırmalar:

a; p<0.05 Kuersetin ve ALA grubu ile karılaştırıldı. İnda.

b: p<0.01; TZD grubu ile karılaştırıldı. İnda.

c: p<0.005; ALA ve TZD grubu ile karılaştırıldı. İnda.

d: p<0.005; TZD grubu ile karılaştırıldı. İnda.

3. 13. Tüm Gruplarda Serum Resistin Düzeyleri ile HOMA -IR Düzeyleri Arasındaki İlişki :

Tablo 7. Tüm gruplarda serum resistin düzeyleri ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki.

	Resistin	
	<u>r</u>	<u>P</u>
<u>Kontrol Grubu</u>		
HOMA-IR	0.316	0.374
<u>Metabolik Sendrom Grubu</u>		
HOMA-IR	0.709	0.022*
<u>Kuersetin Grubu</u>		
HOMA-IR	0.416	0.231
<u>ALA Grubu</u>		
HOMA-IR	0.358	0.310
<u>Kuersetin+ALA Grubu</u>		
HOMA-IR	0.410	0.239
<u>TZD Grubu</u>		
HOMA-IR	0.393	0.262

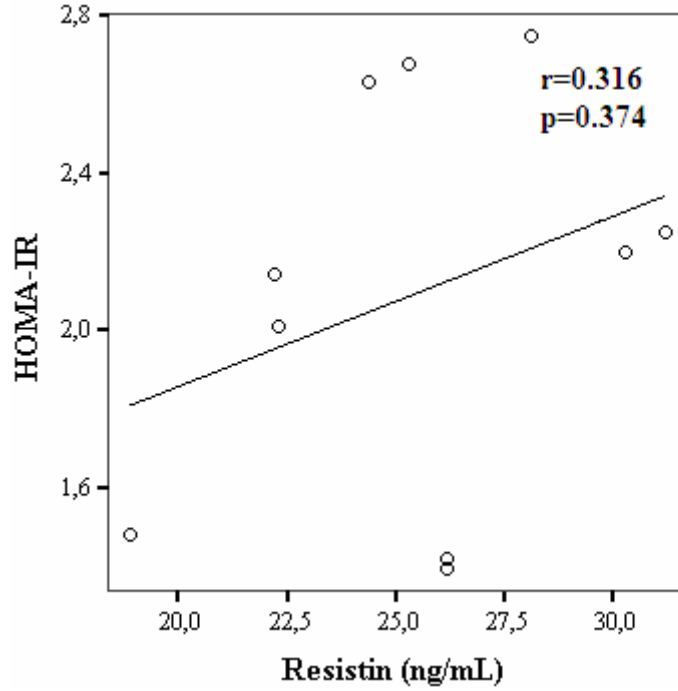
*p<0.05: Metabolik sendrom grubunda serum resistin ve HOMA -IR ilişkisi

Kontrol grubuna ait serum resistin düzeyleri ile serum HOMA-IR düzeyleri (r=0.316, p=0.374; ekil 14) arasında pozitif korelasyon tespit edilmiş olup bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildir.

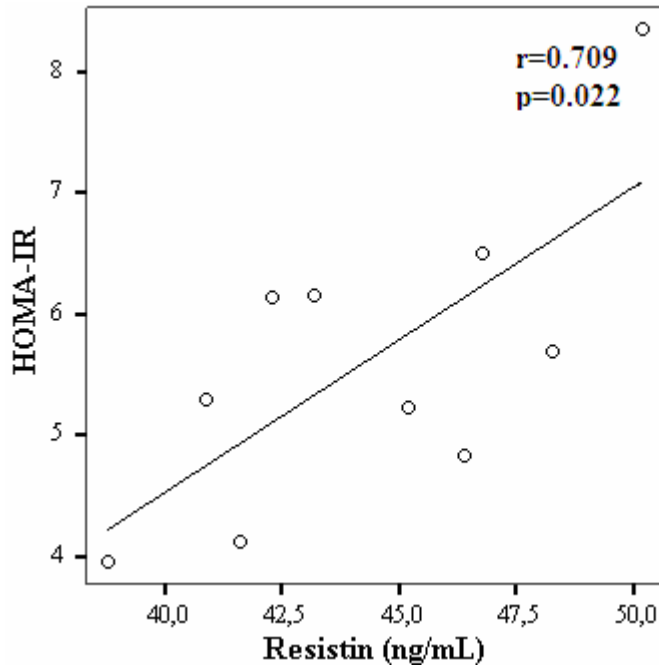
Metabolik sendrom grubuna ait serum resistin düzeyleri ile serum HOMA -IR düzeyleri (r=0.709, p=0.022; ekil 15) arasında da pozitif korelasyon tespit edilmişle birlikte metabolik sendrom grubundaki bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Kuersetin (r=0.416, p=0.231; ekil 16), ALA (r=0.358, p=0.310; ekil 17), Kuersetin + ALA (r=0.410, p=0.239; ekil 18) ve TZD (r=0.393, p=0.262; ekil 19)

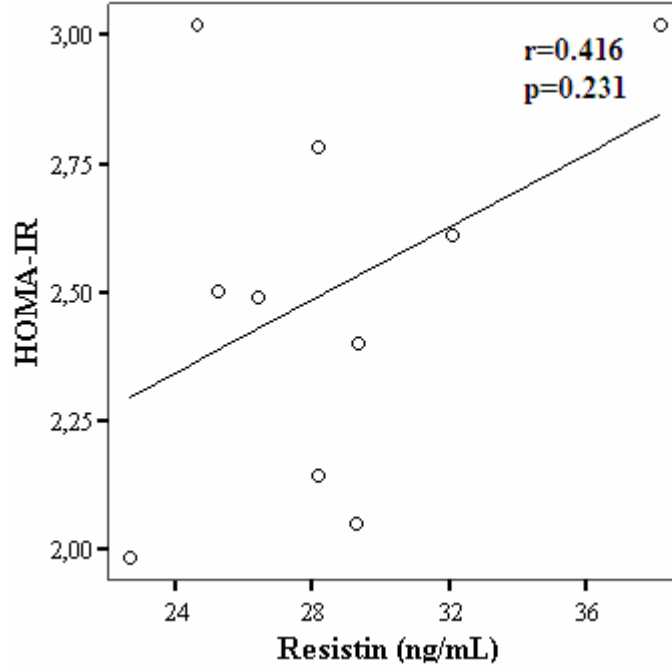
grubuna ait serum resistin düzeyleri ile serum HOMA -IR düzeyleri arasında da pozitif korelasyon tespit edilmi olup bu gruplarda istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi.



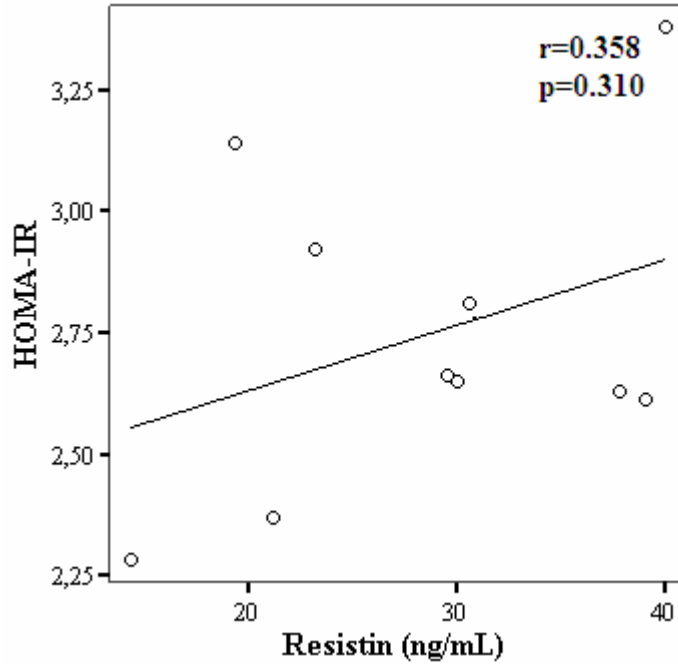
ekil 14. Kontrol grubunda Resistin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ili ki.



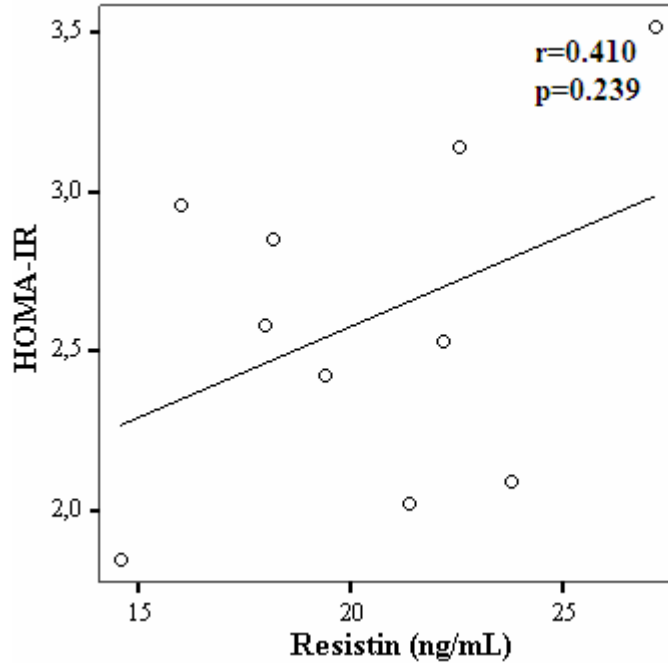
ekil 15. Metabolik Sendrom grubunda Resistin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ili ki.



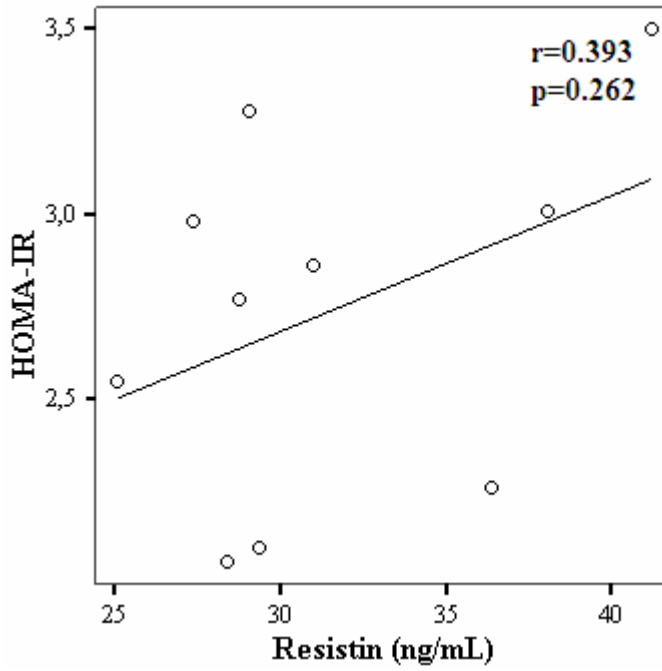
ekil 16. Kuersetin grubunda Resistin ile HOMA -IR düzeyleri arasındaki ili ki.



ekil 17. ALA grubunda Resistin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ili ki.



ekil 18. Kuersetin+ALA grubunda Resistin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki.



ekil 19. TZD grubunda Resistin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki.

4. TARTI MA

Günümüzde metabolik sendrom içerdiği i komponentleri sebebiyle tüm dünyada ve Türkiye’de en önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır. Bu nedenle metabolik sendrom gelişimine neden olan risk faktörleri ve bunlara yönelik tedavi yöntemlerinin bilinmesi oldukça önem taşımaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalara paralel olarak sürdürülen klinik ve laboratuvar çalışmaları ile metabolik sendrom ve insülin rezistansı patogenezi aydınlatılmı tır (13). Ancak, tüm çalışmalara rağmen bu sendromun etkin bir tedavi protokolü oluşturulamamı tır.

Tedaviye yönelik yaklaşımlarda resistinin kefi bir umut ışığı olmu tır. Resistinin insülin rezistansı ile yakın ilişkisi bu konudaki çalışmaları tetiklemektedir. Ratlarda intraperitoneal resistin uygulamasının, kan glukozunu yükselterek insülin rezistansı ortaya çıkardığı gözlemlenmiştir (31). Obezite ve insülin direnci gelişen fare modellerinde serum resistin seviyesinin anlamlı düzeyde arttığı görülmüştür (30).

Literatürde resistinin, insülin rezistansına neden olduğunu yönelik pek çok çalışma olsa da bazı araştırmacılar bunun aksini iddia etmektedir (87). Özellikle resistinin farelerde adipoz dokudan salınırken insanlarda makrofaj ve hepatositlerden salınması, fareler ve insanlardaki i levlerinin farklı olabileceğini düşündürmüştür. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar bu düşüncenin doğru olmadığını savunmaktadır. Sheng ve arkadaşları tarafından 2008’de yapılan bir çalışmada resistinin insanlarda hepatositlerden salınmakla birlikte farelerdeki gibi insülin rezistansında etkili olduğunu göstermiştir (88). Biz de çalışmamızda tüm gruplarda serum resistin düzeyleri ile insülin rezistansı göstergesi olarak kullanılan HOMA -IR arasında pozitif korelasyon tespit ettik. Bu durum özellikle metabolik sendrom grubunda daha belirgin ve istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($r=0.709$, $p<0.05$; ekil 15).

Bu çalışmadaki amacımız yüksek dozda fruktoz verilerek ratlarda insülin rezistansı ve metabolik sendrom oluşturmaktır. Bu amaçla % 10 fruktoz verilerek etkilenen denekler değerlendirilmi ve trigliserit, kan basıncı, vücut ağırlığı, kan glukozu ile insülin rezistansında istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edilmiştir. HDL düzeylerinde ise azalma olmuştur (38,83). Bizim çalışmamızda da ATP III tanı

kriterlerine uygun olarak kan glukozu, insülin rezistansı, trigliserit düzeylerinde artı gözlenirken HDL düzeylerinde anlamlı azalma görülmü tür.

Metabolik sendrom olu turdu umuz gruplarda diyete devam ederek tedavi protokolleri belirledik ve tedavi sonucunda serum resistin düzeylerini de erlendirdik. Çalı mamız sonucunda; serum resistin düz eylerinin metabolik sendrom olu turulan grupta belirgin ekilde arttı ı görüldü (% 73,93; $p<0.001$). Tedavi verdi imiz gruplarda ise metabolik sendrom olu turulan gruba göre serum resistin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı ekilde dü ü tespit edildi. Kuersetin (% 35,85; $p<0.001$), ALA (% 35,69; $p<0.001$) kuersetin+ALA (% 54,15; $p<0.001$) ve TZD (% 29,02; $p<0.001$). lginç olarak tedavi verilen gruplardan kuersetin+ALA verdi imiz grupta serum resistin düzeyleri, kuersetin ve ALA grubuna göre anlamlı eki lde dü ük bulunurken, bu dü ü TZD grubu ile kar ıla tırıldı nda daha belirgindi (ekil 2). Bu bulgular arasında asıl çarpıcı olan sonuç, kuersetin+ALA uygulamasının serum resistin düzeylerini kontrol de erlerinin de altına çekmesi ve tedavide günümüzde kullanılan TZD ile kar ıla tırıldı nda bu grupta anlamlı fark bulunmasıydı.

Sharma ve arkada ları (89) metabolik sendrom ve diyabet tedavisinde kullanılan TZD grubu ilaçlardan pioglitazonun, PPARgamma reseptörüne agonistik etkisinin oldu unu ve PPARgamma'nın da resistin salınımını azalttı ını göstermi lerdir. Kuersetin ve ALA'nın aynı reseptör üzerine etkisi hakkında yaptı mız taramalarda her iki ajanın da agonistik etki gösterdi i belirlenmi tir (5 3,90,91). Hatta kuersetinin rosiglitazon ile birlikte verildi inde PPARgamma bölgesine ba lanmak için yarı tı ı (82) ve bu agonistik etkiden yola çıkarak TZD grubu ilaçların yerini alabilece i belirtilmi tir (90). Bu durum bize kuersetin ve ALA'nın resistini azaltıcı etkisini pioglitazon gibi PPARgamma üzerinde n yapmı olabilece ini dü ündürdü.

Literatürde kuersetin ve ALA'nın birlikte ya da yalnız kullanımlarının serum resistin düzeylerine etkisine yönelik çalı ma sadece ALA için sınırlı sayıda olmakla beraber, TZD'nin resistin düzeylerini azaltıcı etkisine vu rgu yapılarak tedavide kullanımını destekleyen pekçok çalı ma bulunmaktadır (3 2,57,87). Bu bilgiler ı ı nda kuersetin ve ALA'nın tedavide etkinli i TZD'ye oranla daha muhtemel görünmektedir. Çalı mamız bu konuda ciddi literatür katkısı sa layacaktır.

Suzuki ve arkadaşları (38) tarafından % 10 fruktoz verilerek 6 hafta süreyle beslenen ratlarda metabolik sendrom oluşturulduktan sonra 2 ve 4 hafta süreyle 10 mg/kg/gün pioglitazon tedavisi verilmiş, serum insülin, glukoz ve trigliserit düzeylerindeki değişiklikler incelenmiştir. Yüksek doz fruktoz verilen ratlarda hiperlipidemi, hiperinsülinemi geliştiği ve bu durumun tedavi sonrası verilen tedavinin süresiyle paralel olarak gerilediği görülmüştür. Tedavi süresinin artması ile insülin ve trigliserit düzeylerinde belirgin azalma görülürken, kan glukoz düzeyleri süreden çok etkilenmemiştir. Pioglitazon karaciğerde lipoprotein sentezini ve adipoz dokuda hormon duyarlı lipaz aktivitesini azaltıp periferik lipoprotein lipaz aktivitesini artırarak insülin sensitivitesini sağlamaktadır.

Dorkhan ve Frid (92) çalışmalarında pioglitazonun periferik glukoz alımını artırarak glukoz seviyesini düşürdüğü ve hepatic glukoz çıkımını azaltarak hiperglisemiyi tedavi ettiğini saptamıştır. Pioglitazon aynı zamanda periferik dokularda insülin ile aktive olan glukoz alımını artırıp hepatic ve adipoz dokuda insülin sensitivitesini sağlar. Yine aynı çalışmada pioglitazonun plazma glukozunu ve HbA1c düzeylerini azalttığı; buna ilaveten HDL-K düzeylerini artırıp TG düzeylerini azaltarak lipid metabolizmasını da olumlu etkilediği gösterilmiştir.

Derosa ve arkadaşlarının yaptıkları klinik çalışmada metabolik sendromlu hastalarda pioglitazonun TZD grubu içinde en etkili ajan olduğu tespit edilmiştir. Tedavi sürelerinin 9 ve 12 ay olarak belirlendiği iki gruptan 12 ay pioglitazon verilen grupta daha belirgin olmak üzere açlık glukoz ve insülin düzeylerinde belirgin azalma olduğu gözlenmiştir. Yine total kolesterol, LDL-K, HDL-K ve TG düzeylerinde de önemli düzelme saptanmıştır.

Bu konu üzerine son zamanlarda yapılan bir çalışmada Yadav ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada TZD antidiyabetik ajan verilen grupta yüksek doz fruktoz verilen grupla karşılaştırıldı. İki grupta TZD'nin açlık kan glukozu, HbA1c, insülin düzeyleri, HOMA-IR, karaciğer glikojen içeriği ve üriner glukoz düzeylerini belirgin azalttığı tespit edilmiştir. Lipid düzeylerine etkilerine bakıldığında total kolesterol, TG, LDL-K, VLDL-K ve serbest yağ asitlerini azalttığı, HDL-K düzeylerini anlamlı olarak arttırdığı görülmüştür (93).

Bizim çalı mamızın serum glukoz, insülin ve HOMA-IR düzeylerini de erlendirdi imizde, metabolik sendrom olu turulan grupta kontrol grubu ile kar ıla tırıldı ında belirgin ekilde artı tespit ettik. Metabolik sendrom olu turulan ratlara uyguladı ımız tedavi protokollerinin, serum glukoz, insülin ve HOMA -IR düzeyleri üzerine etkilerine baktı ımızda tüm tedavi gruplarının etkili oldu unu gözlemledik. Tedavi gruplarını kendi aralarında inceledi imizde ise serum glukoz ve HOMA-IR düzeyleri açısından anlamlı fark olmamakla birlikte, serum insülin düzeylerinde kuersetin grubunda ALA ve TZD grubuna göre belirgin artı tespit ettik ($p<0.005$) (ekil 3, ekil 4 ve ekil 5). Özellikle kuersetin grubunun serum insülin düzeylerini di er ajanlardan farklı olarak yükseltmesi ilgi çekiciydi. Bu yönüyle kuersetinin, insülin reseptör defekti olmayan, pankreas adacık kaynaklı insülin salınımının azaldı ı durumlarda, etkin ekilde kullanılabilecek bir ajan oldu u dü ünçesindeyiz. Günümüzde tedavide yaygın olarak kullanılan TZD grubu ile kar ıla tırıldı ında kuersetin ve ALA'nın TZD ile benzer bulgular vermesi dikkat çekiciydi.

Kuersetinin serum glukoz ve insülin düzeyleri üzerine etkisi ara tırıldı ında, hepatik glukokinaz ve heksokinaz aktivitesini arttı rdı ı, bozulmu olan glukoz tolerans testlerinde düzelme sa ladı ı ve kan glukozunda dü ü e, serum insülin de erlerinde ise artı a neden oldu u tespit edilmi tir. Ek olarak pankreatik adacık sayısını ve adacık hücrelerinde deoksiribonükleik asit replikasyonunu arttırmaktadır. Bu durumun kuersetinin serum insülin düzeylerinde olu turdu u artı ın nedeni oldu u dü ünülmektedir. Kuersetinin, bu etkileri sebebiyle diyabette alternatif bir tedavi olarak kullanılabilece i bildirilmi lerdir (65). Yine diyabet olu turulan ratlarda kuersetin tedavisi yapıldı ında kan glukoz düzeylerini ciddi oranda azalttı ı ve insülin düzeylerinde artı a neden oldu u gösterilmi tir (94). Kuersetinin bir önemli etkisi de plazma kolesterol, TG ve LDL-K seviyelerinde anlamlı azalmalara yol açmasıdır (66). Literatürde kuersetinin insülin rezistansı ve metabolik parametrelere etkisine yönelik çalı malar çok sınırlıdır.

Son çalı ma 2008 yılında Fang ve arkadaş ları tarafından gerçekleştirilmi olup bu çalı mada kuersetinin insülinle stimüle olan glukoz alımını belirgin ekilde arttırdı ı ve kan glukozunu normal de erlerde tuttu u belirtilmi tir (91).

insülin rezistansının geli iminde rol oynayabilecek etkenlerden birinin de oksidatif stres olabilece ine yönelik yeni bilgiler edinilmi tir. B u nedenle son zamanlarda insülin rezistansının tedavisi için yeni bir yakla ım olarak bazı antioksidanlar üzerinde durulmaktadır (95). Kuersetin ve ALA bu antioksidan ajanlardandır.

Birkaç klinik çalı mada tip 2 diyabetli hastalara intravenöz lipoik asit uygulanmasının glukoz metabolizmasını düzenledi i ve insülin sensitivitesini sa ladı ı rapor edilmi tir. Yapılan çalı malarda da güçlü bir antioksidan ve serbest radikal temizleyicisi olan lipoik asitin kilo kaybı sa ladı ı, insülin rezistansını ve ateroje nik dislipidemi dü zeltti i ve hatta metabolik sendromun bir komponenti olan kan basıncını dü ürdü ü gösterilmi tir. Bunu hangi mekanizma ile yaptı ı açık de ildir. Ancak son zamanlarda lipoik asitin, 5' -AMPK'ın santral ve periferel düzenlenmesini sa layarak, PPARalfa ve PPARgamma aktivasyonunu arttırarak, PPAR düzenleyen genlerde de i iklik yaparak, kardiyak doku ve aorta dü z kasındaki protein ile PPAR -gamma mRNA'sının salınımını arttırarak insülin sensitivitesini sa layıcı etki gösterdi ine dair çalı malar vardır. Bu bulgular lipoik asidin metabolik sendromda kullanılabilecek yararlı metabolik etkileri olan bir terapatik ajan oldu unu göstermektedir (5 3,95).

Kamenova ve arkadaş ları (75) yaptıkları klinik çalı mada kısa dönem oral ALA tedavisinin tip 2 diyabetli hastalarda periferel insülin sensitivitesini arttırdı ını göstermi lerdir. Tedavi sonrası hastaların yarısının glukoz metabolizmasının normal sa lıklı deneklere ula tı ı görülmü tür. Jacob ve arkadaş ları (59) tip 2 diyabetli hastalarda ALA'yı ilk uygulayanlardır. Plesabo-kontrol grubu kullanarak yaptıkları çalı mada akut parenteral 1000 mg ALA uygulamasının insülin sensitivite indeksinde ve glukozun metabolik klirensinde artı a neden oldu unu göstermi lerdir. ALA'nın 500ml'lik serum fizyolojik içinde günlük infüzyonlar ekinde on gün uygulanmasında da benzer bulgular elde edilmi tir (96).

Song ve arkadaşlarının (97) yaptığı bir çalışmada lipoik asitin insülin rezistansı gelişen ratlarda glukoz, insülin, serbest yağ asidi ve TG düzeylerini düşürdüğü ve pankreas adacıklarını yıkımdan koruduğu gösterilmiştir. Benzer bir çalışmada Thirunavukkarasu ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiş olup burada da ALA'nın plazma glukoz, insülin, SYA, TG konsantrasyonlarını azaltıp HOMA -IR değerlerinde düşüme neden olduğu gösterilmiştir (76).

Çalışmamızda metabolik sendrom oluşturulan ratlarda, uygulanan tedavinin serum lipid düzeyleri üzerine etkisine baktığımızda; tüm tedavi gruplarının lipid düzeyleri üzerine etkili olduğunu bulduk. Bu bulgularımız literatür ile uyumluydu. Asıl önemli bulgu kuersetinin total kolesterol üzerine olan olumlu etkisinin TZD grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olmasıydı (ekil 6). Aynı durum serum TG ve VLDL-K düzeylerinde de geçerliydi (ekil 7-8). Bunun yanı sıra ALA'nın da kuersetin kadar olmasa da serum total kolesterol ve TG düzeylerine olan olumlu etkisi TZD grubundan daha belirgindi (ekil 6-7). Lipid profili ile ilgili olarak önemli bir bulgu da Kuersetin+ALA grubunun diğer tedavi grupları ile karşılaştırıldığında serum LDL -K düzeylerini en fazla azaltan grup olduğunu (p<0.005; % 24,46) (ekil 9). Aynı zamanda serum HDL-K düzeylerini de TZD grubuna göre anlamlı olarak arttırdığı (ekil 10).

Sanchez ve arkadaşlarının (98) yaptıkları bir çalışmada yüksek doz fruktoz verilerek metabolik sendrom oluşturulan ratlarda metabolik sendromun bir komplikasyonu olarak serum ürik asit düzeylerinde artış görülmüştür. Fruktoz, ürik asit sentezinde önemli bir ekerdir. Bu etki, ketohekzokinaz olarak da bilinen fruktokinaz ile fruktoz fosforilasyonu nedeniyle. Burada adenizin trifosfat (ATP), fosfat vericisi olarak kullanılır. Fruktoz 1-fosfatın birikimi hepatic ATP'nin azalmasına ve nükleotidlerin yıkımıyla ürik asit artışına neden olur. Son zamanlardaki epidemiyolojik çalışmalar metabolik sendromun renal hasar için risk faktörü olduğunu ve az da olsa kronik böbrek yetmezliğine dönüşebileceğini göstermiştir. Metabolik sendrom, ilave olarak diyabet varlığında patofizyolojik kullardan dolayı böbrek hipertrofisi gelişebilir. reverzibl renal de ikliklerin öncesinde daima erken hipertrofik süreç görülmektedir. Glomerüler hemodinamik de ikliklerin renal hasarın gelişimine öncülük eden önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir .

nsülin rezistansının neden oldu u hiperinsülinemi dü ük ekskres yon tipi hiperürisemiye neden olmaktadır. Buna kar ın visseral (abdominal) ya birikimi karaci erde ya asidi alımını arttırarak hipersentetik tip hiperürisemiye neden olmaktadır. Son zamanlarda hiperüriseminin metabolik sendrom için nedensel role sahip oldu u dü ünülmektedir (99).

Ebrahimpour ve arkadaş larının 2008’de yaptıkları bir klinik çalı mada metabolik sendromlu bireylerde lipit parametreleri, bel kalça oranı, vücut kitle indeksi, kan basınçları ve serum ürik asit düzeyleri gibi pek çok parametre ba kılmı ve hiperüriseminin metabolik sendromun erken evresinde tanı amaçlı kullanılabilecek önemli bir parametre oldu u sonucuna varılmı tır (100).

Bizim çalı mamızda da serum ürik asit düzeyleri metabolik sendrom olu turdu umuz ratlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.001$). Tedavi gruplarının serum ürik asit düzeylerine etkisini inceledi imizde, tüm gruplarda ürik asit düzeylerinde dü ü görüldü. Ancak çarpıcı olarak kuersetin ve kuersetin+ALA uygulanan gruplarda ürik asit düzeyleri nde çok daha belirgin bir düzelme tespit edildi (ekil 11).

Tedavi gruplarımızın ürik asit düzeyleri üzerine etkileriyle ilgili literatür taramalarında flavonoidlerin belirgin hipöürisemik etkilerinin oldu unu görüldü. En son 2007’de yapılan bir çalı mada kuersetinin hipöürisemik etkisinin karaci erde ürik asit olu umunu sa layan anahtar enzim olan ksantin oksidazı inhibe etmesinden kaynaklandı ı gösterilmı tır (101). Di er tedavi gruplarımız olan TZD ve ALA’nın ürik asit düzeylerine etkisine dair taramalarda, sadece son yıllarda yapılmı birer yayın bulunmu olup bu ajanların ürik asit düzeylerinde dü ü e neden oldu u tespit edilmi tır (102,103).

Metabolik sendromda bir di er parametre de plazma HbA1c düzeyleridir. Metabolik sendromda HbA1c düzeyleri artı gösterir (45). Bizim çalı mamızda da metabolik sendrom olu turdu umuz ratlarda plazma HbA1c düzeylerinde artı tespit ettik. Fakat tedavi verdi imiz gruplarda metabolik sendrom olu turulan grupla kar ıla tırıldı ında anlamlı azalma görölmedi (ekil 12). Bu durumun HbA1c de erinin

eritrosit ömrüyle ilgili bir parametre olmasından ve tedavi sürelerimizin bu değeri iki ila üç ay kadar uzun olmamasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Çalışmamızda TAOK düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında metabolik sendrom grubunda anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.001$). Tedavi verdiğimiz gruplarda ise metabolik sendrom grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (ekil -13).

Metabolik sendrom grubunda total antioksidan kapasite düzeylerine ait literatür araştırmalarında yüksek doz fruktoz verilen ratlarda TAOK düzeylerinde düşüldüğü belirtilmiştir (104). Chaudhry ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada TZD'nin antihiperlipidemik etkileri yanında güçlü antioksidan etkilere sahip olduğunu da göstermektedir (105). ALA ve kuersetin ilk olarak antioksidan etkileri ile öne çıkan ajanlardır. Her iki ajanın da antioksidan kapasite üzerine belirgin etkisi mevcuttur (106,107).

Tüm bu bulgular ışığında bunları söyleyebiliriz;

Metabolik sendromun içerdiği bileşenleri, komplikasyonları ve yaygınlığını düşürdüğünde etkin bir tedavi protokolünün ve laboratuvar panelinin oluşturulması kaçınılmazdır.

Bu konuda insülin rezistansına etkili olduğu düşünülen resistinin keşfi önemli bir dönemeç olmuştur. Biz de metabolik sendrom oluşturulan ratlarda serum resistin düzeylerinin belirgin oranda arttığını ve verdiğimiz tedavilerin bu düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşürdüğünü bulduk. Resistin düzeylerine etkisi bilinen ve bu yönüyle tedavide kullanılan TZD türevi ilaçlarla kıyaslandığında kuersetin ve ALA'nın resistin düzeylerini belirgin azaltması oldukça dikkat çekiciydi. Bu iki ajanın resistin düzeylerini hangi yolla etkilediğine dair kesin bulgular olmasa da elde edilen son veriler bizi PPAR γ reseptörüne götürmektedir. Metabolik sendromda resistin düzeyleri, bu düzeyleri etkileyen tedavi ajanları ve bu ilaçların etki mekanizmaları ile ilgili olarak daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Serum resistin düzeylerinin metabolik sendromla ilişkisi açıktır. Bu noktada asıl cevap bekleyen sorulardan biri de resistinin metabolik sendromun nedeni mi sonucu mu olduğu sorusudur.

Bir önemli bulgu da kuersetinin serum insülin düzeylerini di er ajanlara göre arttırmasıdır. Bu özellikle insülin reseptör defekti olmayan pankreas adacık kaynaklı insülin rezistansı durumları için kuersetini önemli kılmaktadır.

Metabolik sendrom olu turulmu ratlarda tedavi gruplarının kendi aralarındaki kar ıla tırılmalarında biz de pioglitazonun metabolik sendromda etkili bir ajan oldu u kanaatine vardık. Ancak TZD grubu ile kar ıla tırıldı nda, kuersetin, ALA ve kuersetin+ALA gruplarının etkinli inin çok daha fazla oldu unu gördük. Özellikle kuersetin ve kuersetin+ALA grubunun TZD grubuna göre lipi d profili ve ürik asit düzeylerini çok daha olumlu etkilemesi dikkat çekiciydi. Metabolik sendromun komplikasyonu olarak geli ebilen kardiyak problemler ve renal hasar dü ünüldü ünde bu konu daha da önem kazanmaktadır. Yapılan tüm literatür taramalarına ra men bu kadar olumlu etkileri bulunan kuersetin ve ALA'nın insülin rezistansı ve biyokimyasal parametrelere etkisine dair çalı ma oldukça sınırlı sayıda olup çalı mamız bu konuda önemli katkı sa lamı tır. Ça ın hastalı ı olarak da tanımlanan metabolik sendromun tedavisi için çok önemli olabilecek iki ajan olan kuersetin ve ALA'nın tedavide etkinli ine dair klinik çalı malara ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR

1. Isomaa B. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683 -689.
2. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults:findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-359.
3. Kim SH, Reaven GM. The metabolic syndrome: one step forward, two steps back. *Diab Vasc Dis Res* 2004;1:68-75.
4. Gogia A, Agarwal PK. Metabolic syndrome. *Indian J Med Sci* 2006;60:72-81.
5. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: Contribution of adipocytokines adipocyte -derived bioactive substances. *Ann. N. Y. Acad. Sci* 1999;892:146 -154.
6. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest* 2000;106:473 -481.
7. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595 -1607.
8. Meigs JB. Epidemiology of the metabolic syndrome. *Am J Manag Care* 2002;8:283-292.

9. Howard BV, Lee ET, Pettit DJ, Knowler WC, Bennet PH. Plasma and lipoprotein cholesterol and triglyceride concentrations in the Pima Indians: distributions differing from those of Caucasians. *Circulation* 1983;68:714-724.
10. Collins V, Dowse G, Finch C, Zimmet P. An inconsistent relationship between insulin and blood pressure in three Pacific island populations. *J Clin Epidemiol* 1990;43:1369-1378.
11. Saad MF, Lillioja S, Nyomba B, et al. Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance. *N Engl J Med* 1991;324:733-739.
12. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Provisional Report of a WHO Consultation. *Diabet Med* 1998;15:539 - 553.
13. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
14. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.

15. Grundy SM , Brewer HB Jr , Cleeman JI , Smith SC Jr , Lenfant C. Definition of Metabolic Syndrome: Report of The National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004;109:433-438.
16. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome: 25-26 August 2002, Washington, DC. *Diabetes Care* 2003;26:1297-1303.
17. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF Metasyndrome definition. pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf). Accessed March 24,2008.
18. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2002;156:1070-1077.
19. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care* 2004;27:2444-2449.
20. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003;163:427-436.

21. Pankow JS, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Moran A, Sinaiko AR. Insulin resistance and cardiovascular disease risk factors in children of parents with the insulin resistance (metabolic) syndrome. *Diabetes Care* 2004;27:775-780.
22. Mills GW, Avery PJ, McCarthy MI, et al. Heritability estimates for beta cell function and features of the insulin resistance syndrome in UK families with an increased susceptibility to Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004 ;47:732-738.
23. Meigs JB, Panhuysen CI, Myers RH, Wilson PW, Cupples LA. A genome-wide scan for loci linked to plasma levels of glucose and HbA(1c) in a community - based sample of Caucasian pedigrees: The Framingham Offspring Study. *Diabetes* 2002;51:833-840.
24. Panhuysen CI, Cupples LA, Wilson PW, Herbert AG, Myers RH, Meigs JB. A genome scan for loci linked to quantitative insulin traits in persons without diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetologia* 2003;46:579-587.
25. Altan Onat, Gülay Hergenç, Günay Can. Prospective validation in identical Turkish cohort of two metabolic syndrome definitions for predicting cardiometabolic risk and selection of most appropriate definition. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007;7:29-34
26. Onat A, Sansoy V. Halkımızda Koroner Hastalığın Başılangıçta Metabolik Sendrom: Sıklığı, Unsurları, Koroner Risk ile İlişkisi ve Yüksek Risk Kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Ara* 2002;30:8-15.
27. Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, Celik S. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:548 -553.

28. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome and coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:2696-2698.
29. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Hacettepe -Ta , 1998, 2. Cilt, 8. Baskı: 1241.
30. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-312.
31. Shuldiner AR, Yang R, Gong DW. Resistin, Obesity and Insulin Resistance-The emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med* 2001;345:1345-1346.
32. Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2002; 13:18-23.
33. Işıldak M, Güven GS, Gürlek A. Metabolik sendrom ve insülin direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004;35:96-99.
34. Haffner SM, D'Agostino Jr R, Mykkanen L, et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 1999;22:562-568.
35. Altunta Y. insülin direnci ve ölçüm metodları. Ed. Yenigün M., Her yönüyle diabetes mellitus. 2. Basım, İstanbul: Nobel tıp kitapevi, 2001: 839-852.

36. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J* 2005; 149:33-45.
37. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggi ani F, Zenere MB, Monauni T, Muggeo M. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23:57–63.
38. Suzuki M, Nomura C, Odaka H, Ikeda H. Effect of an insulin sensitizer, pioglitazone, on hypertension in fructose-drinking rats. *Jpn J Pharmacol* 1997;74:297-302.
39. Ruderman N, Prentki M. AMP kinase and malonyl-CoA: targets for therapy of the metabolic syndrome. *Nature Reviews Drug Discovery* 2004;3:340-351.
40. Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, Bowman BA, Marks JS, Koplan JP. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991 -1998. *JAMA* 1999;282:1519-1522.
41. Bernard Chamontin, Louis Poggi, Thierry Lang, et al. Prevalence, Treatment, and Control of Hypertension in the French Population Data From a Survey on High Blood Pressure in General Practice. *American Journal of Hypertension* 1998;11:759–762.
42. Arslan M. Metabolik sendrom klavuzu. *Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derne i.* 2003;1-13.

43. Franklin SS. Hypertension in the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2006;4:287-298.
44. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998;81:18-25.
45. Bianchi C, Penno G, Malloggi L, Barontini R, et al. Non-traditional markers of atherosclerosis potentiate the risk of coronary heart disease in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:31 -38.
46. Grundy SM. Drug therapy of the metabolic syndrome: minimizing the emerging crisis in polypharmacy. *Nature Reviews Drug Discovery* 2006;5:295-309.
47. Duncan GE, Perri MG, Theriaque DW, Hutson AD, Eckel RH, Stacpoole PW. Exercise training, without weight loss, increases insulin sensitivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults. *Diabetes Care* 2003;26:557-562.
48. Bethesda MD. Diabetes Prevention Program. 24 Nisan 2008. (<http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/preventionprogram/DPP.pdf>)
49. David B Savage, Garry D Tan, Carlo L Acerini, Susan A Jebb, et al. Human metabolic syndrome resulting from dominant-negative mutations in the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Diabetes* 2003;9:10-17.
50. Bart Staels, Jean-Charles Fruchart. Therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptor agonists. *Diabetes* 2005;54:2460-2470.

51. Gerald F Watts, P Hugh R Barrett, Juying Ji, et al. Differential regulation of lipoprotein kinetics by atorvastatin and fenofibrate in subjects with the metabolic syndrome. *Diabetes* 2003;52:803-811.
52. Vaccari CS, Rahman ST, Khan QA, Cheema FA, Khan BV. Effects of Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on levels of inflammatory markers in response to exercise-induced stress: studies in the metabolic syndrome. *J Cardiometab Syndr* 2008;3:12-17.
53. Pershadsingh HA. Alpha-lipoic acid: physiologic mechanisms and indications for the treatment of metabolic syndrome. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16:291-302.
54. Shisheva A, Shechter Y. Quercetin selectively inhibits insulin receptor function in vitro and the bioresponses of insulin and insulinomimetic agents in rat adipocytes. *Biochemistry* 1992;31:8059-8063.
55. Ursula Meier, Axel M. Gressner. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin. *Clinical Chemistry* 2004;50:1511–1525.
56. Banerjee RR, Lazar MA. Resistin: molecular history and prognosis. *J Mol Med* 2003;81:218-226.
57. Ulf Smith. Resistin—Resistant to Defining Its Role. *Obesity Research* 2002;61:1-5.

58. Heilbronn LK, Rood J, Janderova L, Albu JB, Kelley DE, Ravussin E, Smith SR. Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1844-1848.
59. Jacob S, Machann J, Rett K, Brechtel K, et al. Association of increased intramyocellular lipid content with insulin resistance in lean nondiabetic offspring of type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 1999;48:1113–1119.
60. Muredach P, Reilly MB, Michael Lehrke MD, et al. Resistin Is an Inflammatory Marker of Atherosclerosis in Humans. *Circulation* 2005;111:932-939.
61. Almedhed K, d'Elia HF, Bokarewa M, Carlsten H. Role of resistin as a marker of inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2008;10:15-30
62. Olavi Ukkola. Resistin – a mediator of obesity-associated insulin resistance or an innocent bystander? *European Journal of Endocrinology* 2002 ;147:571–574.
63. Flier JS. Resistin. The missing link with obesity 2001;409:292-293.
64. Formica JV, Regelson W. Review of the biology of Quercetin and related bioflavonoids. *Food Chem Toxicol* 1995;33:1061-1080.
65. Vessal M, Hemmati M, Vasei M. Antidiabetic effects of quercetin in streptozocin - induced diabetic rats. *Comp. Biochem and Physiol Part* 2003;135: 357–364.

66. Nuraliev IN, Avezov GA. The efficacy of quercetin in alloxan diabetes. *Eks. Klin. Farmakol* 1992;55:42–44.
67. Coskun O, Kanter M, Korkmaz A, Oter S. Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin -induced oxidative stress and beta -cell damage in rat pancreas. *Pharmacol Res* 2005;51:117 -123.
68. Kanter M, Altan MF, Donmez S, Ocakci A, Kartal ME. The effects of quercetin on bone minerals, biomechanical behavior, and structure in streptozotocin -induced diabetic rats. *Cell Biochem Funct* 2007;25:747 -752.
69. Fang XK, Gao J, Zhu DN. Kaempferol and quercetin isolated from *Euonymus alatus* improve glucose uptake of 3T3-L1 cells without adipogenesis activity. *Life Sci* 2008;82:615-622.
70. Lee JY, Park WH, Cho MK, Yun HJ, et al. Design and synthesis of novel antidiabetic agents. *Arch Pharm Res* 2005;28:142 -150.
71. Mo SF, Zhou F, Lv YZ, Hu QH, Zhang DM, Kong LD. Hypouricemic action of selected flavonoids in mice: structure -activity relationships. *Biol Pharm Bull* 2007;30:1551-1556.
72. EL Midaoui A, Elimadi A, Wu Let al. Lipoic Acid Prevents Hypertension, Hyperglycemia, and the Increase in Heart Mitochondrial Superoxide Production. *American Journal of Hypertension* 2003;16:173-179.
73. Packer L, Kraemer K, Rimbach G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition* 2001;17:888-895.

74. Moini H, Packer L, Saris NL. Antioxidant and prooxidant activities of α -lipoic acid and dihydrolipoic acid. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2002;182:84-90.
75. Kamenova P. Improvement of insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus after oral administration of alpha -lipoic acid. *Hormones* 2006;5:251 -258.
76. Thirunavukkarasu V. and Anuradha Diabetes C. V. Influence of a-lipoic acid on lipid peroxidation and antioxidant defence system in blood of insulin -resistant rats. *Obesity and Metabolism* 2004;6:200–207.
77. Hartman HB, Hu X, Tyler KX, Dalal CK, Lazar MA. Mechanisms regulating adipocyte expression of resistin. *J Biol Chem* 2002; 277:19754 -19761.
78. Dubois M, Vantuyghem MC, Schoonjans K, Pattou F. Thiazolidinediones in type 2 diabetes. Role of peroxisome proliferator -activated receptor gamma (PPARgamma). *Ann Endocrinol* 2002;63:511 -523.
79. Hauner H. The mode of action of thiazolidinediones. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18:10-15.
80. Aksoy Y. D, Gürlek A. Tip 2 diyabetin tedavisinde yeni umut: thiazolidinedionlar. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35:123-126.

- 81.** Seo JB, Noh MJ, Yoo EJ, Park SY, Park J, Lee IK, Park SD, Kim JB . Functional characterization of the human resistin promoter with adipocyte determination - and differentiation-dependent factor 1/sterol regulatory element binding protein 1c and CCAAT enhancer binding protein- α . *Mol Endocrinol* 2003;17:1522-1533.
- 82.** Fang XK, Gao J, Zhu DN. Kaempferol and quercetin isolated from *Euonymus alatus* improve glucose uptake of 3T3-L1 cells without adipogenesis activity. *Life Sci* 2008;82:615-622.
- 83.** Miatello R, Vázquez M, Renna N, Cruzado M, Zumino AP, Risler N. Chronic administration of resveratrol prevents biochemical cardiovascular changes in fructose-fed rats. *Am J Hypertens* 2005;18:864-870.
- 84.** Zhao C, Wang P, Xiao X, Chao J, Chao L, Wang DW, Zel din DC. Gene therapy with human tissue kallikrein reduces hypertension and hyperinsulinemia in fructose-induced hypertensive rats. *Hypertension*. 2003;42:1026 -1033.
- 85.** Arivazhagan P, Panneerselvam SR, Panneerselvam C. Effect of DL - α -lipoic acid on the status of lipid peroxidation and lipids in aged rats. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58:788-791.
- 86.** Hirshman MF, Fagnant PM, Horton ED, King PA, Horton ES. Pioglitazone treatment for 7 days failed to correct the defect in glucose transport and glucose transporter translocation in obese Zucker rat (fa/fa) skeletal muscle plasma membranes. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;208:835 -845.

87. Utzschneider KM, Carr DB, Tong J, Wallace TM, et al. Resistin is not associated with insulin sensitivity or the metabolic syndrome in humans. *Diabetologia* 2005;48:2330-2333.
88. Sheng CH, Di J, Jin Y, Zhang YC, Wu M, Sun Y, Zhang GZ. Resistin is expressed in human hepatocytes and induces insulin resistance. *Endocrine* 2008 ;33:135-143.
89. Sharma AM, Staels B. Review: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and adipose tissue--understanding obesity-related changes in regulation of lipid and glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:386 -395.
90. Lee JY, Park WH, Cho MK, Yun HJ, et al. Design and synthesis of novel antidiabetic agents. *Arch Pharm Res* 2005;28:142 -150.
91. Lazar MA. Resistin- and Obesity-associated metabolic diseases. *Horm Metab Res* 2007;39:710-716.
92. Dorkhan M, Frid A. A review of pioglitazone HCL and glimepiride in the treatment of type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3:721 -731.
93. Derosa G, D'Angelo A, Ragonesi PD, Ciccarelli L, et al. Metabolic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with diabetes and metabolic syndrome treated with metformin. *Intern Med J* 2007;37:79 -86.
94. Yadav H, Jain S, Prasad GB, Yadav M. Preventive effect of diabegon, a polyherbal preparation, during progression of diabetes induced by high -fructose feeding in rats. *J Pharmacol Sci* 2007;105:12 -21.

95. Coskun O, Kanter M, Korkmaz A, Oter S. Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and beta-cell damage in rat pancreas. *Pharmacol Res* 2005;51:117-123.
96. Evans JL, Youngren JF, Goldfine ID. Effective treatments for insulin resistance: trim the fat and douse the fire. *Trends Endocrinol Metab* 2004;15:425-431.
97. Song KH, Lee WJ, Koh JM, Kim HS, et al. Alpha-Lipoic acid prevents diabetes mellitus in diabetes-prone obese rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;326:197-202.
98. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Jiménez A, et al. Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292: 423-429.
99. Yamasaki T, Tomita K. Relationship between hyperuricemia and metabolic syndrome. *Nippon Rinsho* 2008;66: 766-770.
100. Ebrahimpour P, Fakhrzadeh H, Heshmat R, Bandarian F, Larijani B. Serum uric acid levels and risk of metabolic syndrome in healthy adults. *Endocr Pract* 2008;14:298-304.
101. Rizos CV, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Pleiotropic effects of thiazolidinediones. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:1087-1108.
102. Amudha G, Josephine A, Mythili Y, Sundarapandiyam R, Varalakshmi P. Therapeutic efficacy of DL-alpha-lipoic acid on cyclosporine A induced renal alterations. *Eur J Pharmacol* 2007;571:209-214.

- 103.** Girard A, Madani S, Boukourt F, Cherkaoui -Malki M, Belleville J, Prost J. Fructose-enriched diet modifies antioxidant status and lipid metabolism in spontaneously hypertensive rats. *Nutrition* 2006;22:758 -766.
- 104.** Chaudhry J, Ghosh NN, Roy K, Chandra R. Anti hyperglycemic effect of a new thiazolidinedione analogue and its role in ameliorating oxidative stress in alloxan - induced diabetic rats. *Life Sci* 2007;80:1135-1142.
- 105.** Zielinska D, Wiczowski W, Piskula MK. Determination of the Relative Contribution of Quercetin and Its Glucosides to the Antioxidant Capacity of Onion by Cyclic Voltammetry and Spectrophotometric Methods. *J Agric Food Chem* 2008;56:3524-3531.
- 106.** Yang R, Le G, Li A, Zheng J, Shi Y. Effect of antioxidant capacity on blood lipid metabolism and lipoprotein lipase activity of rats fed a high-fat diet. *Nutrition* 2006;22:1185-1191.

6. ÖZGEÇM

1977 yılında Elazı 'da do dum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Balıkesir'in ilçesi Bandırma'da tamamladım. 1995 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yüksek öğrenimime başladım ve 2001 yılında bu fakülteden mezun oldum. Bir buçuk yıl Anestezi Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi aldıktan sonra oradan ayrıldım. Aynı yıl Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı Anabilim Dalında ara tırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evli ve iki çocuk annesiyim.