

**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**METABOLİK SENDROM'DA İNFLAMASYON  
VE OKSİDATİF STRES**

**Dr. Berna ERYÜRÜK**

**Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR**

**2012**



**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**METABOLİK SENDROM'DA İNFLAMASYON  
VE OKSİDATİF STRES**

**Dr. Berna ERYÜRÜK**

**Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI  
Prof. Dr. Mine İNAL**

**ESKİŞEHİR**

**2012**

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Berna ERYÜRÜK'e ait "Metabolik Sendrom'da İnflamasyon ve Oksidatif Stres" adlı çalışma jürimiz tarafından Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Özkan ALATAŞ Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Mine İNAL Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Üye	Prof.Dr. Ömer ÇOLAK Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun.....  
Tarih ve ..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım ve benden desteğini esirgemeyen tez hocam Prof. Dr. Mine İNAL'a, uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yakın ilgi ve bilimsel desteklerini gördüğüm Prof. Dr. Özkan ALATAŞ, Prof. Dr. Ömer ÇOLAK, Prof. Dr. Güngör KANBAK, Doç. Dr. Sema USLU, Yrd. Doç. Dr. Fahrettin AKYÜZ, Yrd. Doç. Dr. Emine SÜTKEN'e ve hastalarımın temininde gerekli desteği sağlayan Prof. Dr. Aysen AKALIN ve Dr. İrem AYDIN'a, ölçüm ve yazım aşamasında yardımlarını esirgemeyen Arş. Gör. Neslihan TEKİN, Kimya Müh. Eda ÖZÇELİK ve Bio. Mehmet KARA'ya, istatistiksel değerlendirmeleri yapan Arş. Gör. Ahmet MUSMUL'a teşekkür ederim.

## ÖZET

**Eryürük, B. Metabolik Sendrom'da İnflamasyon ve Oksidatif Stres, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Tezi. Eskişehir 2012.**

Metabolik Sendrom dünyada ve Türkiye'de giderek daha fazla sayıda insanı etkileyen önemli bir morbidite nedenidir. Metabolik sendrom, birden fazla kardiyovasküler risk faktörünün kümelenildiği hastalıklar grubudur ve metabolik sendromun başlıca bileşenleri hiperglisemi, hipertansiyon, viseral obezite, hipertrigliseridemi ve düşük HDL kolesterol olarak sıralanır. İnflamasyon ve Oksidatif stres; ateroskleroz, diyabet, hipertrigliseridemi, obezite gibi metabolik sendromda tanımlanan risk faktörlerinin patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Biz bu tez çalışmasında oksidatif hasarın ve inflamasyonun metabolik sendrom patogenezindeki olası rolünü incelemeyi amaçladık. Çalışma grubu olarak G1: Tip II diyabeti olan metabolik sendromlu hastalar (n=20), G2: Diyabeti olmayan metabolik sendromlu hastalar (n=13), G3: Tip II Diyabet hastaları (n=19), G4: Kontrol grubu: 20 sağlıklı erişkin seçildi. Hasta ve kontrol grubu serumlarında glukoz, HDL-K, LDL-K, TG, malondialdehit , nitrik oksit, hs-CRP ve plazma fibrinojen düzeyleri ölçüldü. Hasta gruplarında malondialdehit, fibrinojen ve hs-CRP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Hasta grubu serum NO düzeyleri ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü. Fibrinojen düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksekti fakat hasta grupları arasında anlamlı fark bulunmadı. hs-CRP düzeyi kontrol grubunda düşük, hasta gruplarında yüksek bulundu, en yüksek değerler G2'de tespit edilirken risk sınıflaması yapıldığında orta ve yüksek riskli hastalar G3'te yoğunlaştı . NO düzeyi kontrol grubunda daha yüksek bulunurken MDA düzeyleri ise kontrol grubunda düşük bulundu. Bu sonuçlar metabolik sendrom patogenezinde inflamasyon ve oksidatif stres ile lipid peroksidasyonunun rolü olabileceğini ve buna bağlı olarak NO düzeylerinde de anlamlı değişiklikler oluştuğunu ve aynı zamanda koagülasyon eğiliminde artış nedeniyle fibrinojen düzeylerinin de arttığını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: MDA, NO, Fibrinojen, hs-CRP.

## ABSTRACT

**Eryürük, B. Inflammation and Oxidative Stress in the Metabolic Syndrome, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Medical School, medical biochemistry thesis, Eskişehir 2012.** The metabolic syndrome, which affects an increasing number of people worldwide as well as in Turkey, is a major cause of death. The metabolic syndrome comprises a cluster of cardiovascular risk factors, among which hyperglycemia, hypertension, visceral obesity, hypertriglyceridemia, and low HDL cholesterol are primary. Inflammation and oxidative stress have major roles in the pathogenesis of risk factors that define the metabolic syndrome such as atherosclerosis, diabetes, hypertriglyceridemia, and obesity. In this study, we aim to explain the potential role of the oxidative damage and inflammation in the pathogenesis of the metabolic syndrome. The experimental groups are G1: Consists of patients with diabetes and with the metabolic syndrome (n=20), G2: Consists of patients without diabetes but with the metabolic syndrome (n=13), G3: Consists of patients with type 2 diabetes (n=19); and the control group consists of 20 healthy adults. We measured the levels of glucoses, HDL-C, LDL-C, TG, malondialdehyde, nitric oxide (NO), hs-CRP in the serum, and plasma fibrinogen of both the experimental and the control groups. We find that the levels of malondialdehyde, fibrinogen, and hs-CRP in the experimental groups are significantly higher than those in the control group. On the other hand, the NO levels in the experimental groups are significantly lower than those in the control group. The levels of fibrinogen in the experimental groups are significantly higher than those in the control group however, there is not a significant difference in the levels of fibrinogen among the experimental groups. We find that the levels of hs-CRP are low in the control group and high in the experimental groups; while G2 has the highest levels, after the risk order, the patients with high and medium risk are concentrated in G3. We find high levels of NO, and low levels of MDA in the control group. Under the light of these findings, we believe that the oxidative stress, inflammation, and lipid peroxidation have a role in the pathogenesis of the metabolic syndrome. Consequently, the level of NO changes significantly. Meanwhile, because of the increase in the coagulation tendency, the level of fibrinogen increases as well.

Key Words: MDA, NO, Fibrinogen, hs-CRP.

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Metabolik Sendrom	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3. Tanı Kriterleri	6
2.1.4. Metabolik Sendrom Bileşenleri ve Etiyopatogenezi	9
2.2. Fibrinojen	18
2.3. Diabetes Mellitus	19
2.3.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus Etiyopatogenezi	20
2.4. Serbest Radikaller Ve Oksidatif Stres	20
2.4.1. Serbest Radikallerin Oluşturduğu Hasarlar	22
2.4.2. Membran Lipidleri Üzerine Serbest Radikallerin Etkisi	22
2.4.3. Malondialdehit (MDA)	24
2.4.4. Serbest Radikallerin Proteinler Üzerine Etkisi	24



	Sayfa
2.4.5. Serbest Radikallerin Karbonhidratlar Üzerine Etkisi	25
2.4.6. Serbest Radikallerin Nükleik Asitler Üzerine Etkisi	25
2.5. Serbest Radikallerin Kaynakları	26
2.6. Metabolik Sendrom ve Oksidatif Stres İlişkisi	26
2.7. Nitrik Oksit	27
2.7.1. NO Salınımına Neden Olan Uyarıcılar	28
2.7.2. Nitrik Oksit Sentaz Enziminin İzofomları	29
2.7.3. Nitrik Oksit Fonksiyonları	30
2.7.4. Nitrik Oksit Regülasyonu	31
2.8. İnflamasyon	31
2.8.1. İnflamasyonda Akut Faz Yanıtı	32
2.8.2. Sitokinler	32
2.8.3. Akut Faz Reaktanları	32
2.8.4. Yüksek Duyarlılık C-Reaktif Protein	33
2.9. Metabolik Sendrom ile İnflamasyonun İlişkisi	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Gereçler	37
3.1.1. İnsülin Rezistansının Belirlenmesi	38
3.1.2. Vücut Kitle İndeksi Hesaplanması	38
3.2. Yöntemler	38
3.2.1. Serum Nitrit Tayini	38
3.2.2. Serum Malondialdehit (MDA) Tayini	40
3.3. İstatistiksel Analiz	41
4. BULGULAR	43

	Sayfa
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	63
KAYNAKLAR	66

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

AACE	Amerikan Klinik Endokrinoloji Derneği
AGE	İleri Glikolize Son Ürün
AIDS	Erişkin İmmün Yetmezlik Sendromu
ADP	Adenozin Difosfat
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
ATP	Adenozin Trifosfat
BH <sub>4</sub>	Tetrahidrobiopterin
cGMP	Siklik Guanozin Mono Fosfat
CRP	C- Reaktif Protein
CETP	Kolesterol Ester Transfer Proteini
DB	Diyastolik Basınç
DM	Diyabetes Mellitus
EDRF	Endotel Kaynaklı Gevşeme Faktörü
EGIR	Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu
eNOS	Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
FAD	Flavin Adenin Dinükleotid
FMN	Flavin Mononükleotid
GLUT4	İnsüline Bağımlı Glukoz Taşıyıcısı
HDL-K	Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
HOMA-IR	Homeostasis Model Assesment- İnsülin Direnci
hs-CRP	Yüksek Duyarlıklı C- Reaktif Protein
HT	Hipertansiyon
IDF	Uluslararası Diyabet Birliği
IL	İnterlökin

INF	İnterferon
iNOS	İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
IP3	İnositol 3-Fosfat
IRS	İnsülin Reseptör Substratı
KVH	Kardiyo Vasküler Hastalık
LDL-K	Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
LPL	Lipoprotein Lipaz
MCP	Monosit Kemotaktik Protein
MDA	Malondialdehit
METSAR	Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
MS	Metabolik Sendrom
NADPH	Redükte Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NCEP	Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı
NCEP ATP III	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli
NFkB	Nükleer Faktör Kappa B
NHANES III	National Health And Nutrition Examination Survey III
nNOS	Nöronal Nitrik Oksit Sentaz
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
PAF	Platelet Aktive Edici Faktör
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster
ROS	Reaktif Oksijen Türevi

SB	Sistolik Basınç
TEKHARF	Türkiye’de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı
TG	Trigliserid
TNF- $\alpha$	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VLDL-K	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

**ŞEKİLLER**

	Sayfa
2.1. Metabolik sendrom patogenezi	10
2.2. İnsülin reseptörü	11
2.3. İnsülin sinyalizasyonu	12
2.4. Koagülasyon kaskadında fibrinojenin rolü	18
2.5. Lipid peroksidasyon reaksiyonları	23
2.6. Serbest radikallerin hücreye etkileri	25
2.7. Yağ dokusundaki ROS üretiminin metabolik sendroma etkisi	27
2.8. Nitrik oksit sentezi	28
2.9. CRP'nin membrana bağlanması	35
4.1. Çalışma gruplarının hsCRP düzeyleri	46
4.2. Çalışma gruplarına göre hsCRP düzeylerinin dağılımı	47
4.3. Çalışma gruplarının MDA düzeyleri	48
4.4. Çalışma gruplarının Nitrit düzeyleri	49
4.5. Çalışma gruplarının Fibrinojen düzeyleri	50

**TABLULAR**

	Sayfa
2.1. Metabolik sendromun klinik yansımaları	5
2.2. WHO metabolik sendrom tanı kriterleri	7
2.3. NCEP ATP III metabolik sendrom tanı kriterleri	8
2.4. IDF metabolik sendrom tanı kriterleri	9
2.5. Reaktif oksijen türevleri	21
2.6. Akut faz reaktanları	33
4.1. Çalışma gruplarının demografik ve biyokimyasal bulguları	43
4.2. Hasta ve kontrol grubuna ait biyokimyasal bulgular	44
4.3. Çalışma gruplarının hsCRP düzeyleri	46
4.4. Çalışma gruplarının MDA düzeyleri	47
4.5. Çalışma gruplarının Nitrit düzeyleri	48
4.6. Çalışma gruplarının Fibrinojen düzeyleri	50

## 1. GİRİŞ

Hiperglisemi akut ve kronik olarak birçok biyokimyasal ve yapısal bozukluklara yol açar. Kronik hiperglisemi proteinlerin glikozilasyonu sonucunda dokularda ileri glikolize son ürünlerin (AGE) birikimi ve fonksiyon bozukluklarına, komplikasyonlara, serbest yağ asitlerinde artış sonucu insülin direnci ve MS'ye neden olur. Dislipidemi, hipertansiyon ve hiperglisemi gibi risk faktörleri ile oluşan oksidatif stres, endotel disfonksiyonuna ve damarda inflamasyona yol açar (10) . İnflamasyon sonucu dolaşıma CRP, IL-6, TNF $\alpha$ , Metabolik sendrom (MS) tüm dünyada giderek yaygınlaşan bir sağlık sorunudur. Genetik ve çevresel faktörler sonucu meydana geldiği düşünülen metabolik sendromun fizyopatolojisinin temelini insülin direnci ve buna bağlı olarak gelişen hiperinsülinemi oluşturmaktadır (1).

Sanayileşmiş ülkelerde ortak sağlık problemi haline gelmiş ve glukoz intoleransı, hipertansiyon ve visseral yağ akümülyasyonu ile birlikte dislipideminin oluşturduğu MS, aterosklerotik kardiovasküler hastalıkları engellemede en büyük hedef haline gelmiştir (2). Bu sendromun kardiyovasküler hastalık (KVH) riski ile ilişkisinin giderek daha çok farkına varılması sonucunda, Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı (NCEP) ve Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AAACE) de dahil olmak üzere çeşitli örgütler resmi MS tanımları önermişlerdir (3,4). En yaygın olarak kullanılan tanım, yüksek risk altındaki kişileri tanımlayan, kliniğe yönelik bir kriterler bütünü sunan, Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı Yetişkin Tedavisi Paneli III (NCEP ATP-III)'de önerilendir. NCEP ATP- III' e göre hipertansiyon, açlık kan şekeri (AKŞ) yüksekliği, bel çevresi, hipertrigliseridemi ve HDL- Kolesterol düzeyi düşüklüğünden üçünün varlığı MS tanısı için yeterlidir (5).

Dünyada 200 milyon kadar erişkin diyabetli neredeyse %80'in üstünde oranda, kardiyovasküler hastalık nedeniyle hayatını kaybederken, MS'li kişilerde ölüm oranlarınının 2 kat daha fazla olduğu görülmektedir. MS'li olmayan kişilerle karşılaştırıldığında ise 3 kat daha fazla kalp krizi veya inme riski olduğu bilinmektedir (3). MS'li hastalarda tip II diyabetin gelişme riski de 5 kat daha fazladır. MS ve diyabetin morbidite ve mortalite oranı AIDS'ten açık bir farkla önde olmasına rağmen henüz bu problem yeterince bilinmemektedir. Bütün dünyada sıklığı



giderek artan MS'nin ülkemiz için de ciddi bir tehdit oluşturduğu ortaya çıkmıştır. Ülkemizde, 2004 yılında yapılan METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde MS sıklığı % 35 olarak saptanmıştır. Bu araştırmada kadınlarımızda MS sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (kadınlarda % 41.1, erkeklerde % 28.8) (6). Geniş kapsamlı diğer bir çalışma olan TEKHARF (Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı) çalışmasında ise MS sıklığı 30 yaş ve üstü erkeklerde %28, kadınlarda %45 olarak tespit edilmiştir (7).

MS gelişiminde obezite, insülin direnci, hipertansiyon, hiperlipidemi ve beraberinde hiperkoagülabilité, inflamasyon ve oksidatif stres önem taşıdığı düşünülmektedir. Oksidatif stres, reaktif oksijen türevlerinin (ROS) artışından kaynaklanan bir durumdur. ROS, oksijenin belirli koşullarda kısmen indirgenmesi sonucu oluşan çok kısa ömürlü ve güçlü oksidan nitelikli oksijen metabolitleridir. Bunlarla savaşmak içinse vücutta antioksidan savunma mekanizmaları bulunmaktadır. Oksidatif stres, ROS'un konsantrasyonu ile vücudun antioksidatif savunma mekanizmalarının konsantrasyonu arasındaki dengesizliği göstermekte kullanılan bir terimdir. MS'yi oluşturan kriterlerden; obezite, hiperglisemi, hipertansiyon ve hipertrigliseridemi artmış oksidatif stres ile karakterizedir. ROS'un artışı membran lipidleri, proteinler, karbonhidratlar, nükleik asitler ve DNA da dahil olmak üzere bir çok molekülde hasara neden olur. Bunlardan oksidatif hasara en duyarlı olanı membran lipidleridir ve lipid peroksidasyonu ile oluşan ürünlerden malondialdehit (MDA) bir belirteç olarak kan ve dokularda ölçülebilmektedir.

Ayrıca insülin direnci diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak ateroskleroz ve kardiyovasküler olayların gelişimini etkilemektedir. Obezitenin düşük dereceli bir inflamasyon durumu olduğu kabul edilmektedir. Yağ dokusu sadece enerji deposu değil, aynı zamanda dolaşıma çeşitli peptidler ve sitokinler salgılayan bir endokrin organ gibi çalışmaktadır. Abdominal obezite; insülin direnci, hipertansiyon ve ateroskleroz ile ilişkilidir (8,9). Fibrinojen gibi çeşitli mediyatörler salınır ve böylece vasküler komplikasyonlara yol açan çeşitli patolojik olaylar başlatılmış olur.

MS aynı zamanda protrombotik bir süreç olarak ifade edilmiştir Endotel hücrelerinin aktivasyonu, LDL-Kolesterol oksidasyonu uyarımı, protrombin, faktör VII, IX, X ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) düzeylerindeki artış

MS'deki protrombotik durumun başlıca nedenlerindedir (11). İnsülin düzeyleri ile fibrinojen ve PAI-1 düzeyleri doğru orantılı olup MS'lilerde artmaktadır.

Endotel disfonksiyonuyla ilişkili olarak , L-arginin kullanarak nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından damar endotelinde sentezlenen nitrik oksit (NO) miktarında meydana gelen azalma arterlerde özellikle de koroner arterlerde damar gerginliğinde artış ve vazospazm oluşumuna neden olur, düz kas hücre aktivasyonu artar ve nihayetinde hücre proliferasyonu ve aterosklerozise kadar ilerler (12,13).

Sonuç olarak oksidatif stres ve sistemik inflamasyonun artmış olması ateroskleroz ve MS progresyonu için anahtar faktör olarak düşünülmektedir. Bu çalışmadaki amacımız MS'de oksidatif stres artışıyla lipid peroksidasyonunun uyarılıp MDA gibi lipid peroksidasyon belirteçlerinin artışının gösterilmesi aynı zamanda yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hs-CRP) düzeylerinin ölçülerek MS'de inflamasyonun rolünün belirlenmesi ve protrombotik eğilimdeki artışın fibrinojen düzeylerinin ölçümüyle incelenmesi ve endotel disfonksiyonunda etkili olan NO düzeylerini görüp MS'yle ilişkisinin araştırılmasıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Metabolik Sendrom

#### 2.1.1. Tanım

MS insülin direnci sendromu veya sendrom X olarak da bilinen, birçok metabolik ve kardiyovasküler hastalığı içinde barındıran bir sendromdur (14). Gerald M. Reaven, 1988 yılında insülinle uyarılmış glukoz uptake'ine direnç, glukoz intoleransı, hiperinsülinemi, artmış VLDL-K, azalmış HDL-K düzeyleri ve hipertansiyondan oluşan, beraberinde iskemik kalp hastalığı riskinin yükseldiği bulgular bütününe "Sendrom X" adını vermiştir (15). İleriki yıllarda bu tablonun tanımı genişlemiş ve çeşitli yazarlar tarafından farklı tanımlar sunulmuştur. Üst vücut şişmanlığı ilave edilerek "Syndrome X plus"; vücut üst yarısı şişmanlığı, glukoz intoleransı, hipertrigliseridemi ve hipertansiyon birlikteliği nedeniyle "öldürücü dördü"; daha sonra bunlara eritrositoz ve ürik asit yüksekliği ilave edilerek "öldürücü altılı" gibi isimler verilmiştir. Günümüzde böyle çeşitli faktörlerin birlikteliği "insülin direnci sendromu", "metabolik sendrom" veya "plurimetabolik sendrom" olarak isimlendirilmektedir. MS için diğer belirtilen risk faktörleri arasında fibrinojen, PAI-1 ve leptin yüksekliği de sayılmaktadır (16).

MS tanımlamalarındaki kavram kargaşasına rağmen insülin direncinin, MS ile eş anlamlı olmadığını unutmamak gerekir. MS'de insüline bağımlı glukoz kullanımına direncin bulunması, diğer metabolik bozuklukların da bulunma olasılığını arttırmaktadır (17). MS'de KVH riskinin arttığı bilinmektedir. MS'li birçok hastada insülin direnci saptanması, bu hastalarda aynı zamanda artmış tip II diyabet riskini de göstermektedir. MS diyabet dışında başka hastalıklarda da artışa neden olmaktadır (tablo2.1).

Tablo 2.1. Metabolik sendromun klinik yansımaları. (14)

Diyabet
Osteoporoz
Esansiyel Hipertansiyon
Hiperkoagülabilité
Abdominal Obezite
Dislipidemi
Yağlı Karaciğer Sendromu
Astım
Uyku Apnesi
Safra Taşları
Polikistik Over Sendromu

### 2.1.2. Epidemiyoloji

MS sıklığı, ilerleyen yaş ve vücut ağırlığı artışıyla artar, aynı zamanda kullanılan kriterler ve incelenen toplumlara göre de değişkenlik gösterir. Yapılan en kapsamlı çalışmalardan biri olan ve NCEP ATP III kriterlerinin kullanıldığı National Health and Nutrition Examination Survey III'de (NHANES III) Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de metabolik sendrom prevalansı %23,7 olarak belirlenmiştir ve 20-29 yaş grubunda %7 olan prevalans 60-69 yaş grubunda %44'e çıkmaktadır (18). Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR) Avrupa'da yapılan sekiz çalışmanın analizine dayanarak yayınladığı raporda, metabolik sendrom sıklığını 40-50 yaş arası erkeklerde %7 ile %36, aynı yaş grubundaki kadınlarda ise %5 ile %22 olarak belirtmişlerdir (19).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda metabolik sendromun ülkemiz için ciddi bir tehdit oluşturduğu ortaya çıkmıştır. Ülkemizde, 2004 yılında yapılan METSAR sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı % 35 olarak saptanmıştır. Bu araştırmada kadınlarımızda MS sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (kadınlarda % 41.1, erkeklerde % 28.8) (6). Geniş kapsamlı diğer bir çalışma olan TEKHARF çalışmasında ise MS sıklığı 30 yaş ve üstü erkeklerde %28, kadınlarda %45 olarak tespit edilmiştir (7).

### 2.1.3. Tanı Kriterleri

Günümüzde insülin direnci sendromu veya MS isimleriyle anılan bu sendromun farklı organizasyonlara ait değişik tanımlamaları bulunmaktadır. WHO, EGIR, NCEP ATP III, American Association of Clinical Endocrinology (AACE) ve International Diabetes Federation (IDF) MS tanımlamaları bunların başlıcalarıdır. Bu tanımlamalardan WHO, NCEP ATP III ve IDF tanımlamaları en çok kullanılan tanımlamalar olmakla birlikte ,en çok bilineni ve klinik pratikte uygulama kolaylığı nedeniyle en çok tercih edileni NCEP-ATP III, MS tanımlamasıdır.

MS tanımlamalarından ilki 1998 yılında WHO tarafından yapılmıştır. Bu tanımlamada Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) esas alınmıştır ve normal OGTT varlığında insülin direnci ölçümü gerekmektedir. Buna göre mutlaka bulunması gereken insülin direncini gösteren tip II diyabet veya glukoz tolerans bozukluğuna ek olarak abdominal obezite, hipertrigliseridemi, HDL-K düşüklüğü, albuminüri ve hipertansiyon kriterlerinden en az ikisinin daha bulunması gereklidir (tablo 2.2). Bu tanımlama hem diyabeti olan, hem de diyabeti olmayan bireyleri birarada kapsamaktadır ve kriterler arasında mikroalbuminüri de yer almaktadır (20). 1999 yılında tanımlanan EGIR kılavuzunda da ‘insülin direnci sendromu’ isminin kullanılması önerilmekte, WHO kılavuzuna benzer şekilde glukoz tolerans testine ağırlık verilirken, diyabetli kişiler sendrom dışı kabul edilmektedir. Açlık hiperinsülinemisine ek olarak bozulmuş açlık glukozu, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, HDL-K düşüklüğü veya abdominal obezite kriterlerinden en az ikisinin bulunması gerekmektedir (21).

Tablo 2.2. WHO metabolik sendrom tanı kriterleri. (20)

1) Aşağıdakilerden biri ile insülin direnci tanısı	2) Aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin insülin direncine eşlik etmesi
-Tip 2 diabetes mellitus	-Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı
-Bozulmuş açlık glukozu	-Trigliserid $\geq 150$ mg/dl
-Bozulmuş glukoz toleransı	-HDL-K erkekte $< 35$ mg/dl, kadında $< 39$ mg/dl
-Glukoz uptake'i incelenen popülasyonun en düşük yüzdenin altında olması	-Beden Kitle İndeksi $> 30$ kg/m <sup>2</sup> veya bel-kalça oranı erkekte $> 0,9$ , kadında $> 0,85$
	-Üriner albumin atılımı $\geq 20$ µg/dk veya albumin/kreatinin oranı $\geq 30$ mg/g

2001 yılında NCEP-ATP III, MS tanısı için beş kriter belirlemiştir. Bu kriterleri abdominal obezite, hipertrigliseridemi, HDL-K düşüklüğü, hipertansiyon ve açlık serum glukozunun  $\geq 110$  mg/dl olması oluşturmaktadır. Bunlardan herhangi üçünün birlikte bulunması MS olarak tanımlanmıştır (tablo 2.3). Tanı kriterleri arasında yer almamakla birlikte, proinflamatuvar ve protrombotik durum da MS başlığı altına alınmıştır. ATP III'te, MS tanısı için insülin direncinin gösterilmesi gerekmemektedir. ATP III, OGGT'yi gerekli görmemesi ve AKŞ'yi temel alması nedeniyle daha pratiktir (5).

2003 yılında AACE daha çok ATP III ve WHO kriterlerinin kombinasyonu şeklinde olan yeni MS kriterleri belirlemiştir. MS tanısı koymak için belli sayıda kriterin karşılanması gerekmez. Tanı doktorun klinik yargısına bırakılmıştır (22).

Tablo 2.3. NCEP ATP III metabolik sendrom tanı kriterleri. (5)

<b>Risk Faktörü</b>	<b>Değerler</b>
Abdominal obezite (bel çevresi)	
Erkek	> 102 cm
Kadın	> 88 cm
Trigliserid düzeyi	≥ 150 mg/dl
Düşük HDL-K düzeyleri	
Erkek	< 40 mg/dl
Kadın	< 50 mg/dl
Artmış kan basıncı	≥ 130/85 mmHg
Artmış açlık kan şekeri	≥ 110 mg/dl

IDF, 2005 yılında farklı etnik gruplara göre farklı eşik değerlerinin tariflendiği, global bir kılavuz yayınlamıştır. MS tanısı koyabilmek için santral obezite mutlaka aranmalı, ona ek olarak yüksek TG, düşük HDL-K, yüksek kan basıncı ve yüksek açlık glukozundan en az iki tanesi bulunmalıdır. Santral obezite için farklı ırklarda değişik bel çevresi değerleri kabul edilmiştir. Avrupalılarda bel çevresinin erkeklerde 94 cm, kadınlarda 80 cm; Güney Asyalı ve Çinli erkeklerde 90 cm, kadınlarda 80 cm, Japon erkeklerde 90 cm ve kadınlarda 85 cm üzerinde olması santral obezite olarak tanımlanmıştır. TG için sınır değer 150 mg/dl, HDL-K için erkeklerde 40 mg/dl, kadınlarda 50 mg/dl; kan basıncı için sistolik 130 mm/Hg veya diyastolik 85 mm/Hg veya hipertansiyon tedavisi alıyor olmak, açlık glukozu olarak da 100 mg/dl kabul edilmiştir (tablo 2.4).

Tablo 2.4. IDF metabolik sendrom tanı kriterleri. (23)

Santral obezite; Bel çevresi: erkek $\geq 94$ cm Kadın $\geq 80$ cm ile birlikte aşağıdakilerden en az iki tanesinin olması	
1• Açlık plazma glukozu	$\geq 100$ mg/dl veya daha önce tanı almış tip 2 diabetes mellitus varlığı
2• Yüksek trigliserid	$\geq 150$ mg/dl veya ilaç tedavisi altında Hipertrigliseridemi
3• Düşük HDL-K	E $< 40$ mg/dl K $< 50$ mg/dl veya spesifik tedavi alıyor olması
4• Kan basıncı	$\geq 130/85$ mmHg ve/veya ilaç tedavisi altında hipertansiyon
Bel çevresi etnik gruplara göre düzenlenir.	

Bütün bu tanımlamalardaki farklılıklara rağmen, amaç ortak olup, KVH gelişme riski yüksek olan bireylerin belirlenmesi, belirli risk faktörleri saptanan kişilerde bulunabilecek diğer risk faktörlerinin sorgulanması ve erken dönemde gerekli ve etkin önlemlerin alınmasıdır.

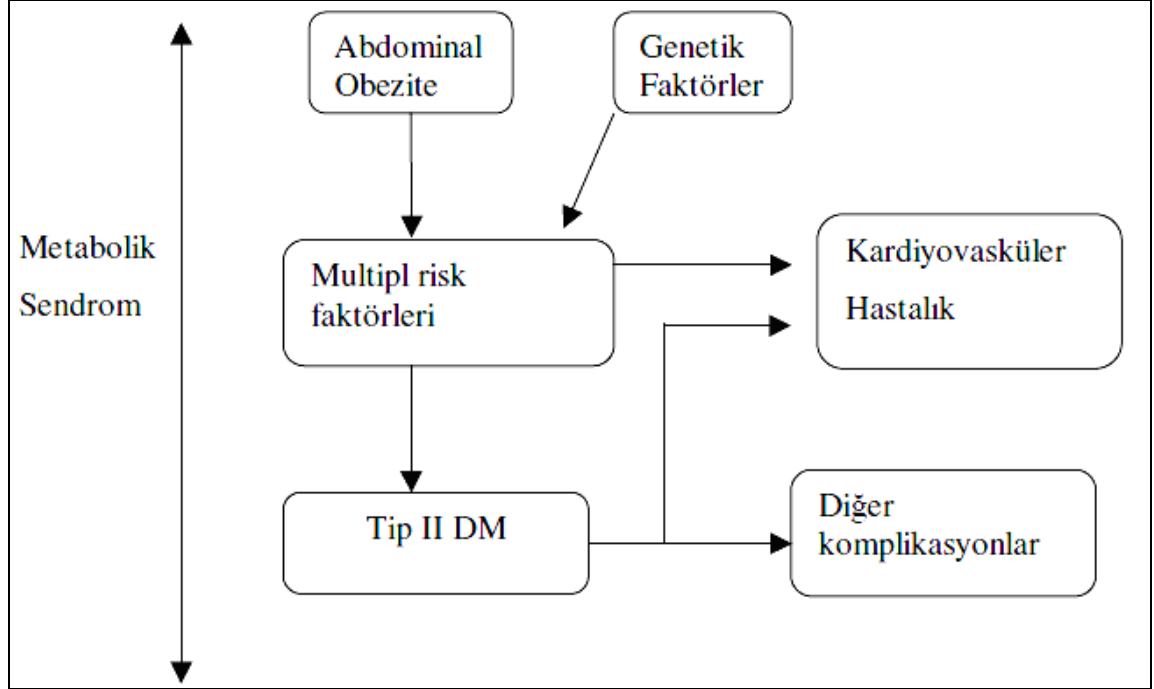
#### 2.1.4. Metabolik Sendrom Bileşenleri ve Etyopatogenezi

MS'nin tüm bileşenlerinin etyopatogenezinde genetik, çevresel veya enfeksiyöz tek bir faktör sorumlu tutulmamaktadır. Çeşitli risk faktörlerinin tesadüfi birlikteliği ya da ortak fizyopatolojik bir süreç sonucu oluştuğu halen tartışmalı bir konudur (şekil 2.1). MS patogenezi ile ilgili birkaç olası mekanizma öne sürülmektedir (24).

1. İnsülin direnci
2. Obezite
3. Dislipidemi
4. Hipertansiyon



## 5. Prokoagülasyon ve proinflamasyon



Şekil 2.1. Metabolik sendrom patogenezi. (25)

### 1. İnsülin Direnci

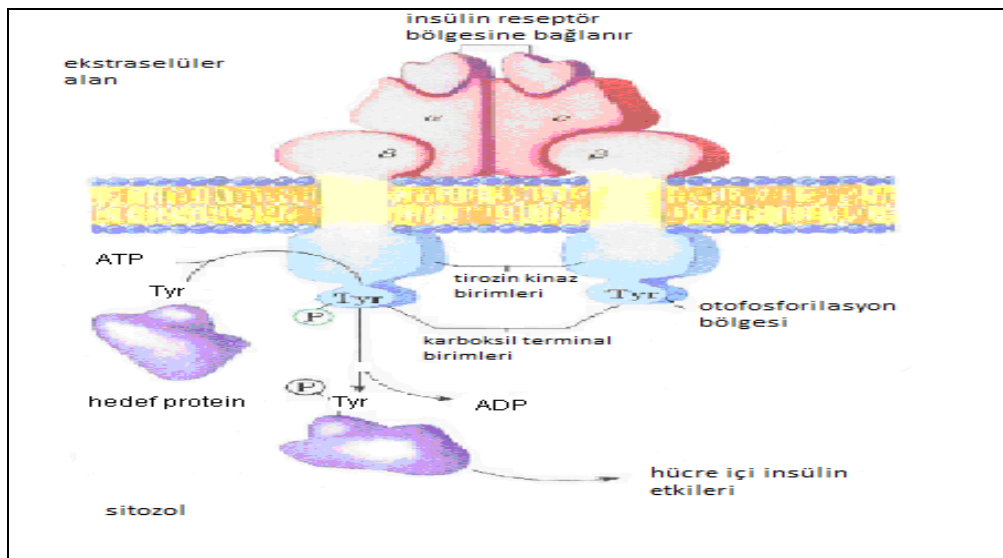
İnsülin direnci, insülinin yapım yeri olan pankreasın  $\beta$ -hücrelerinden salınmasından, hedef hücrelerde beklenen etkilerini oluşturuncaya kadar olan aşamalarda ortaya çıkabilecek herhangi bir aksama olarak tanımlanabilir (26). İnsülin pankreastaki Langerhans adacıklarının beta-hücreleri tarafından üretilen polipeptit yapıda 6000 dalton molekül ağırlığında bir hormondur. Kısa (A) ve uzun (B) iki amino asit zincirinden oluşmaktadır. A zinciri 21, B zinciri 30 amino asit içerir. Bu iki zincir birbirlerine sistein rezidüleri arasında yer alan iki adet disülfür köprüsü ile bağlıdır. A zincirinde ise zincir içi bir disülfür köprüsü daha bulunur.

Beta hücrelerindeki ribozomlarda önce prepro-insülin adı verilen tek zincirli, 110 aminoasitli bir öncü molekül sentezlenir. Prepro-insülin granüllü endoplazmik retikulum membranını geçip lümene ulaştığında 24 aminoasitlik N terminali kopar ve proinsülin meydana gelir. Bu molekül kendi içinde kıvrılır ve üç disülfür köprüsü oluşur. Sonra bu molekül golgi aygıtına transfer olur ve burada yer alan proteazların

etkisiyle 35 amino asitlik bir segmentinden (C peptid) daha ayrılır ve veziküller içinde insülin olarak depolanır. C peptidin ayrılmasıyla oluşan insülin proinsülininden daha insoluble bir molekül haline gelir ve  $Zn^{+2}$  iyonu ile birlikte hekzamerik kristaller halinde çöker. Ekzositozla insülin salgılanırken  $Zn^{+2}$ , C peptid ve az bir miktarda proinsülin de salgılanır (27).

İnsülinin glukoz metabolizması üzerine etkileri, en belirgin olarak üç dokuda gözlenir: Karaciğer, kas ve yağ dokusu. Karaciğerde glikoneogenez ve glikojen yıkımını inhibe ederek, glukoz üretimini azaltır, kas ve karaciğerde glikojen sentezini artırır. Kas ve yağ dokusunda, hücre membranlarındaki glukoz taşıyıcılarını artırarak glukoz alımını çoğaltır. İnsülin verilmesinden birkaç dakika sonra, yağ dokusundan yağ asidi salınmasında belirgin düşme görülür. İnsülin yağ dokusunda hormona duyarlı lipaz'ın aktivitesini inhibe ederek dolaşımdaki yağ asitlerini azaltır. Çoğu dokuda aminoasitlerin hücre içine girişini ve protein sentezini uyarır.

İnsülin reseptörü, disülfid köprüleri ile birbirine bağlı, hücre dışında bulunan iki alfa subünit ile hücre membranına lokalize iki beta subünitten oluşan transmembran bir proteindir (28). İki  $\alpha$  alt birimi reseptörün hücre dışı bağlanma bölgesini oluştururken,  $\beta$  alt birimlerinin membran ve sitoplazmaya uzanım gösteren kısmı tirozin kinaz aktivitesi gösterir. İnsülin, reseptörün  $\alpha$  alt birimine bağlanınca,  $\beta$  biriminde otofosforilasyon gerçekleşir. Oto-fosforilasyon tirozin kinaz aktivitesini artırır (şekil 2.2).



Şekil 2.2. İnsülin reseptörü. (29)



arttırmaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde 1.5-2 kat, hatta bazen daha fazla bir artış oluşur (31).

Genetik ve çevresel faktörlerce ortaya çıkabilen insülin direnci hücre yapısı bazında; pre-reseptör, reseptör ve post reseptör olarak üç şekilde sınıflandırılır.

İnsülin genindeki yapısal mutasyonlar sonucu anormal defektif insülin molekülleri oluşumu prereseptör düzeyde insülin direncine neden olmaktadır. Bunun sonucunda proinsülin molekülündeki proteolitik parçalanma bölgesinin yapısal bozukluğuna bağlı olarak proinsülinin insüline dönüşümü tam olamaz. Tüm bu nedenlerle endojen insüline karşı doku yanıtı azalarak direnç oluşur. Bu düzeydeki defektler insülin direnci oluşumunda daha az rol oynamaktadır.

İnsan insülin reseptör geninin klonlanması ile çok sayıda nokta mutasyonları tanımlanmıştır. Bu mutasyonların her biri, insülin reseptör fonksiyonlarındaki spesifik defekt ile ilişkilidir.

Son yıllarda insülin direnci oluşmasında en büyük katkıyı postreseptör düzeydeki defektlerin sağladığı ileri sürülmektedir. İnsülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesinde azalma, glukoz transportunda azalma, glikojen sentaz aktivitesinde azalma, insülin reseptör sinyal ileti sisteminde anormallikler, glukoz fosforilasyonunda azalma, glikolizis/glukoz oksidasyonunda defektler ve pirüvat dehidrogenaz stimülasyonunda azalma, insülinin reseptöre bağlanmasından sonra gerçekleşen aksaklıklar arasında sayılabilir (32,33).

İnsülin direncinin oluştuğu başlıca dokular karaciğer , iskelet kası ve yağ dokusudur. Tip II diyabetlilerde ve obezitede insülinin antilipolitik etkisine karşı direnç gelişmektedir. Bundan dolayı insülin direnci veya insülin eksikliği hormona duyarlı lipaz aktivitesinde artışa yol açarak serbest yağ asidi salınımını artırır. Karaciğere gelen artmış serbest yağ asidi düzeyleri, hem hepatik serbest yağ asidi oksidasyonunu, hem de hepatik glukoz üretimini uyarmaktadır. Yağ dokusunda da insülin direncinin kesin nedeni tam olarak belli olmamakla beraber, postreseptör düzeyde olduğu düşünülmektedir.

İnsülin direncinin MS'nin temelini oluşturduğuna inanan birçok araştırmacı bulunmakta ve yapılan çalışmalar, insülin direnci derecesi ile MS sıklığı arasında korelasyon olduğunu göstermektedir. Obeziteye insülin direnci eşlik etmekte, fakat MS hastalarında obeziteden bağımsız olarak, insülin direnci temel patofizyolojik

mekanizmayı oluşturmaktadır. Bu hastalarda obezitenin insülin direncine bağlı olması daha olası gözükmemektedir. Yağ dokusu (özellikle de visseral) artışı ile insülin direnci arasındaki yakın ilişkinin yanı sıra, kas hücreleri içindeki yağ birikiminin insüline duyarlılığın değiştiği durumlarda önemli rolünün olduğu bilinmektedir (33). Doku spesifik insülin reseptörlerinin yok edildiği sıçanlarda tip II diyabet oluşumu sürecinde kas, yağ ve karaciğer gibi dokuların yanında beta hücresi ve nöronal doku insülin reseptörlerindeki direncin birleşik etkisinin olduğu görülmektedir (34). MS, insülin direnci ve buna bağlı artmış insülin salgılanması sonucu birçok doku ve organda kronik değişikliklere neden olmaktadır. Santral obezite, deri çatlakları, akne ve akantozis nigrikans gibi deri bulguları, astım gibi allerjik sorunlar, hipertansiyon, dislipidemi (VLDL-K ve TG yüksekliği, HDL-K düşüklüğü), fokal segmental glomeruloskleroz, hepatosteatoz, hirsutizm, over ve adrenal bezlerde aşırı androjen salgılanması görülmektedir. Obez ve obez olmayan kişilerde insülin duyarlılığı açlık kan glukozu ve insülin değerlerine veya OGTT sırasında ölçülen insülin değerlerine göre değerlendirilmektedir. Bu amaçla insülin sensitivite indeksi ve Homeostasis Model Assesment (HOMA) insülin direnci indeksi kullanılmaktadır (35). İnsülin sensitivite indeksi, AKŞ'nin açlık insülin düzeyine bölünmesiyle hesaplanmakta olup, bu oranın 6'nın üzerinde olması beklenmektedir. HOMA ise;  $AKŞ \text{ (mmol/L)} \times \text{açlık insülin } (\mu\text{IU/ml}) / 22.5$  formülüyle hesaplanmakta ve oranın 2-2.5 üzerinde olması insülin direnci olarak yorumlanmaktadır.

## 2. Obezite

Visseral obezite, insülin direncinin en önemli göstergelerinden biridir. Obezite derecesi ile MS sıklığı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir araştırmada orta derece obezlerde %38.7, şiddetli obezlerde %49.7 oranında MS saptanmıştır (36). Vücut yağ dağılımı, insülin direnci için önemli bir risk faktörüdür. İlk sistematik değerlendirme 1956 yılında Vague ve arkadaşları tarafından obeziteyi 'android' ve 'jinoid' tip olarak sınıflandırdıkları çalışmada, android obezitenin diyabet ve koroner arter hastalığı ile jinoid tip obeziteye kıyasla daha fazla ilişkili olduğu saptanmıştır (37). MS sıklığı obezite derecesi ile artmakta ve şiddetli obezlerde %50'ye kadar ulaşmaktadır. Etnik köken ve obezite derecesine göre düzeltme yapıldığında insülin direnci arttıkça MS sıklığında belirgin artış olduğu gösterilmiştir. Visseral obezitenin

insülin direnci ile olan bağlantısı omental ve paraintestinal bölgede biriken yağ dokusunun metabolik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Serbest yağ asitleri vücuttaki tüm yağ dokularından lipoliz sonucu ortaya çıkar. Ancak yağ dokuları arasında lipoliz hızları ve metabolizmaları açısından farklılıklar vardır. Serbest yağ asidi ortaya çıkışı adiposit boyutu ile doğru orantılıdır, visseral yağ dokusu da büyük adipositlerden oluşmuştur. Temelde, visseral yağ dokusu insülin etkilerine daha dirençli ve lipolitik enzimlere daha duyarlı olduğundan; portal sisteme daha fazla serbest yağ asidi geçer ve karaciğerde artan TG sentezi, insülinin ilk geçiş metabolizmasını bozabilir (38). Serbest yağ asitleri protein kinaz-C sistemi üzerinden etki yaparak insülin direncine yol açar.

Bel çevresi ölçümü; bel kalça oranı ve VKİ'den daha iyi bir gösterge olup abdominal yağlanma, VKİ'den bağımsız olarak koroner kalp hastalığı riskini arttırmaktadır (39). Visseral obezite; kan basıncı, AKŞ ve insülin değerleri ile pozitif, HDL-K düzeyleri ile negatif ilişki göstermektedir. Ayrıca serbest yağ asitleri düzeyleri ile insülin direncinin doğru orantılı olduğu da gösterilmiştir (40).

### 3. Dislipidemi

MS'li hastalarda dislipidemi; HDL-K düşüklüğü ve TG yüksekliği ile karakterizedir. LDL-K genellikle normal düzeylerde dir. İnsülin direncinde omentumda ve barsak çevresinde biriken visseral yağ dokusu, periferik yağ dokusuna göre insülinin metabolik etkilerine karşı daha dirençlidir. Fazla miktarda ortaya çıkan serbest yağ asitleri portal sistem yoluyla karaciğere ulaşarak TG sentezinde kullanılır.

İnsülin direnci ile Lipoprotein Lipaz (LPL) enzim aktivitesi azalır. LPL enzimi VLDL-K klerensinde rol oynar. İnsülin direncinde TG'den zengin VLDL-K partiküllerinin artması anormal HDL-K metabolizmasına neden olur. Kolesterol Ester Transfer Proteini (CETP) VLDL-K deki TG'lerin HDL-K'deki kolesterol esterleri ile değişimini sağlayarak kolesterol esterinden zengin VLDL-K ve TG'den zengin HDL-K oluşumuna neden olur. Sonuçta TG'den zengin lipoproteinlerin (VLDL-K, VLDL kalıntıları, LDL-K kalıntıları, şilomikron kalıntıları) düzeylerinde artış meydana gelir. Artık lipoproteinler damar endotelinde köpük hücre oluşumuna, lokal enflamasyona, plak oluşumuna sebep olur. Bu yüzden artık lipoproteinler de

aterojeniktir. Artan metabolizma nedeni ile HDL-K seviyelerinde normalin altında değerler görülür (41).

HDL-K antiaterojenik aktiviteye sahiptir. Antiinflamatuvar, antitrombotik etki ile beraber ters kolesterol transport işlevi görür. HDL-K partikülleri güçlü antioksidan aktiviteye sahiptir. Gerçekte HDL-K'nin antioksidan etkisi kardiyoprotektif etkisinde yer alan temel mekanizmasıdır.

Bu sendromda LDL-K seviyelerinde artış gözlenmez ancak LDL-K partikülleri daha küçük ve yoğundur. Tüm bu değişiklikler aterojenik potansiyeli arttırmaktadır (42).

#### 4. Hipertansiyon

Esansiyel hipertansiyonu olan, karbonhidrat metabolizması normal kişilerde yapılan araştırmalarda, insülin direnci saptanmıştır. Yine hipertansiyonlu hastaların %50 kadarında hiperinsülinemi bulunduğu belirtilmiştir (43). MS'li kişilerde primer olarak insülin direnci ve hiperinsülinemi vardır. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi varlığında hipertansiyonun oluşumu temel olarak beş mekanizma ile açıklanmaktadır (44):

1. Sempatik sinir sistemi aktivitesinin artması: İnsülin, hipotalamustaki ventromedial nükleusla anatomik olarak bağlantılı regülatör hücrelerde, glukoz alımı ve metabolizmasını uyarır. Bu nöronlardaki glukoz alımı ve metabolizması regülatör hücrelerle beyin arasında bulunan inhibitör yolu baskılar. Sonuçta beyin korteksinde tonik yolla aktive olan sempatik regülatör merkezler inhibisyonundan kurtulur ve sempatik aktivite artar.
2. Böbreklerde proksimal tübüllerden sodyum ve su reabsorbsiyonunun artması: İnsülin distal tübül içinde sodyum reabsorbsiyonunu arttırarak diürez boyunca idrar sodyum atılımını azaltır. Aynı zamanda insülin proksimal tübül içinde su reabsorbsiyonunu arttırır. Bu durumda toplam vücut sodyumu ve hücre dışı sıvı hacmi artar.
3. Düz kas hipertrofisi: İnsülinin insanlarda, aort düz kas hücrelerinin proliferasyonunu, glikojen sentezini, glukoz oksidasyonunu ve glukoz alınımını uyardığı bilinmektedir.
4. Zar iyon transport anormallikleri: Bazı hipertansif kişilerde hücre zarındaki  $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$  değişimindeki bozuluktan dolayı hücre içi serbest  $\text{Ca}^{++}$  düzeyi artar. Hücre içindeki serbest  $\text{Ca}^{++}$  ile cAMP düzeyleri arasındaki dinamik denge, düz kas

hücresindeki vazokonstrüksiyonu belirler. İnsülin salınımı da bu dinamik dengeye bağlıdır . Hücre zarındaki  $K^+$  giriş çıkışı da hücre içindeki  $Ca^{++}$  ve diğer iyonları etkiler. İnsülin direkt olarak ATPazı etkileyerek hücrede  $K^+$  tutulmasını artırır. Böylece  $K^+$ 'un hücreye giriş çıkışındaki anormallikler teorik olarak insülin direnci ve hipertansiyonla ilişkili olabilir.

5. Prostatiklin ve Prostaglandin  $E_2$  sentezinin inhibisyonu: Her ikisinde de var olan vazodilatör etki prostasiklinde daha belirgindir. Sentezleri için katekolaminlerin uyarılmasına gerek vardır. İnsülin fizyolojik koşullarda prostaglandin sentezini azaltabilir. Hiperinsülinemi ve insülin direnci olduğunda inhibitör etki artar ve sonuçta katekolaminler daha fazla oluşur.

Kan basıncı uygun farmakolojik ilaçlarla düşürüldüğünde insülin direncinin gerilediği görülmüştür. Ayrıca insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), damar düz kas hücrelerinin proliferasyonunu artırır.

### **5. Prokoagulasyon ve proinflamasyon**

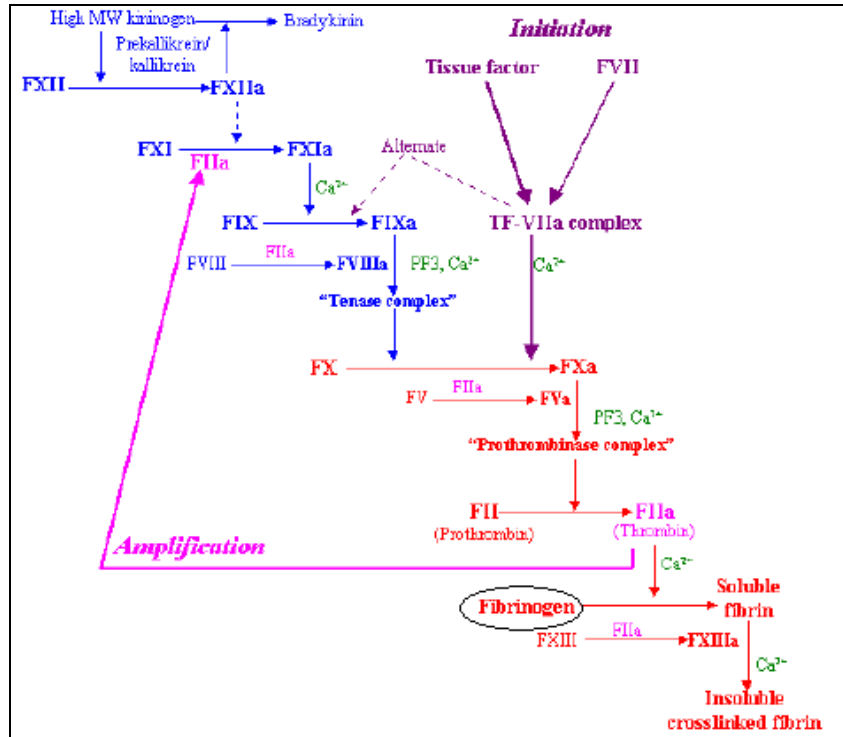
İnsülin direnci olan hastalarda arteriyel trombozis ve inflamasyonu uyaran koagülasyon faktörlerinde değişiklikler meydana gelir. Endotel hücrelerinin aktivasyonu, LDL-K oksidasyonu uyarımı, protrombin, faktör VII, IX, X ve PAI-1 düzeylerindeki artış metabolik sendromdaki protrombotik durumun başlıca nedenlerindedir. İnsülin düzeyleri ile fibrinojen ve PAI-1 düzeyleri doğru orantılı olup MS'lilerde artmaktadır. Yüksek PAI-1 düzeyi fibrinolitik aktivitenin azalmasına neden olup, damar çeperinde oluşan aterosklerotik plağın büyümesine yol açabilir. Önemli bir kardiyovasküler risk belirleyici olan CRP, MS komponentleri sayısına paralel olarak artış göstermektedir.

Yağ dokusu pasif bir enerji deposu olarak düşünülmekteydi ancak, şimdi yağ dokusunun endokrin bir organ olduğu ve ateroskleroz gelişimini hızlandıran, koagülasyon ve fibrinoliz olaylarını etkileyen çeşitli inflamatuvar sitokin ve mediyatörlerin aktif kaynağı olduğu kesinlik kazanmıştır (45). MS'li kişilerde sıklıkla, yükselmiş sitokinler (interlökin-6 ve TNF- $\alpha$ ) ve akut faz reaktanları (CRP, fibrinojen) ile gösterilen proinflamatuvar bir durum bulunmaktadır. Hassas CRP (hs-CRP) ölçümleri, akut faz reaktanlarından olan CRP ile koroner arter hastalığı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (46).



## 2.2. Fibrinojen

Fibrinojen, koagülasyon mekanizmasında rol oynayan akut faz reaktandır. Koagülasyon kaskadında trombin ve kalsiyum aracılığıyla fibrine dönüşür (şekil 2.4). Molekül ağırlığı 340.000 dalton olup birbirine benzeyen iki subüniteden oluşmuştur. Herbirinde  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  polipeptid zinciri mevcut olup birbirlerine disülfid bağı ile bağlıdır. Plazmadaki düzeyi 200-400 mg/dl arasındadır. Hemostazda, doku onarımı ve yara iyileşmesinde önemli işlevleri vardır.



Şekil 2.4. Koagülasyon kaskadında fibrinojenin rolü. (47)

Üç farklı polipeptid zincirinden oluşur. Stabil olmayan yapısı sebebiyle saklanmış plazmada ölçülemez. Akut faz cevabı esnasında oluşan fibrinojen seviyelerindeki artışın pik yapması 3-5 gün sürer ve inflamasyonun çözülmesi ile birlikte yavaşça normal seviyeye düşer (48). Plazma fibrinojeni, bir trombüsün yapısını oluşturan başta protein olan fibrinin kaynağıdır. Üretim yeri karaciğerdir. Üretimi tıpkı CRP gibi IL-6 tarafından kontrol edilmektedir. Sentezin inhibisyonunu ise TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  yapar. Fibrinojen düzeyleri popülasyonlar arasında değişiklik gösterir. Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında da batılı popülasyonlara oranla

ılımlı veya biraz yüksek fibrinojen düzeyleri saptanmıştır (49). Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) çalışması fibrinojen düzeyinin normal plazma değerini aşağıdaki gibi tanımlamıştır (50).

Düşük:<2.36g/l (236 mg/dl)

İlımlı:2.36-2.77g/l (236-277 mg/dl)

Yüksek:>2.77g/l (277 mg/dl)

Yüksek plazma fibrinojeni, çeşitli prospektif çalışmalarda inme ve koroner arter hastalığı riskinin bir prediktörü olarak ortaya çıkmıştır. Sigara ve yüksek plazma TG düzeyleri, plazma fibrinojenindeki yükselmeye eşlik ederlerse de, fibrinojenin prediktif değeri bu risk faktörlerinden kısmen bağımsız gibi görünmektedir. Fibrinojenin yüksek seviyeleri, CRP gibi aterosklerozdaki inflamasyonla ilişkili değişikliklerde saptanmaktadır. Yapılan birçok çalışmada fibrinojenin erkekte ve kadında KVH riski ile anlamlı derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir (51).

Plazma fibrinojen değerleri yeni tanımlanmış risk faktörlerinden olup artmış düzeyleri aterosklerotik iskemik inme riskini arttırmaktadır. Fibrinojen düzeyleri sıkı genetik kontrol altında olmasına rağmen, çevresel faktörler de plazma düzeyini çok etkiler. Sigaranın bırakılması, egzersiz, hormon replasman tedavisi ve fibrat tedavisi plazma fibrinojen düzeylerini düşüren girişimlerdir.

### **2.3. Diabetes Mellitus**

Diabetes mellitus insülin eksikliğinden, insülinin etkisinin bozulmasından veya her ikisinden kaynaklanan hiperglisemi ile seyreden bir grup metabolik ve endokrinolojik bozukluktur. Bozukluklar karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmalarının tümünü ilgilendirmektedir. Diyabet, kronik hiperglisemi sonucu gözlerde, böbreklerde, sinirlerde, kalpte ve kan damar sisteminde kronik komplikasyonlara yol açan, bu organların fonksiyonlarını bozan ve sakatlıklara yol açabilen bir hastalıktır. Diyabetin ortaya çıkmasında değişik patogenetik mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Tip I diyabetin oluşmasında primer olay otoimmün mekanizma ile veya bilinmeyen bir şekilde beta hücrelerinin harabiyeti ile insülin eksikliğinin ağır bir şekilde ortaya çıkması; tip II diyabette ise beta hücre

yetersizliğine bağlı insülin sekresyonunda bozulma ve hedef dokulardaki insülin direnci nedeniyle insülin etkisindeki azalmadır.

### **2.3.1. Tip 2 Diabetes Mellitus Etyopatogenezi**

Tip II diyabet poligenik kalıtmı, başlamasında sıklıkla obeziteye ilişkin veya obezite olmadan da varolan insülin rezistansı bulunan, beta hücresinin bu rezistansı kompanse etmek için rölatif fazla insülin salgıladığı ve hastalık ilerledikçe insülin salgılama fonksiyonunda zaten bozukluk olan beta hücresinin insülin salgılama kapasitesinin daha da azalıp, hipergliseminin artıp kısır bir döngü yarattığı durumdur (52). Klinikte yaygın olarak görülen Tip II diyabetin genetiği henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Poligenik kalıtım gösterir ve hastalık olarak ortaya çıkmasında çevre faktörlerinin özellikle obezite ve sedanter yaşamın neden olduğu insülin rezistansının tetik çekici faktör olduğu kabul edilir. Hastalığın ortaya çıkması için predispozan faktörler dışında pankreas beta hücresinde genetik bir defektin varolması gerektiği görüşü de yaygın olarak kabul edilir. İnsülin dokuya geldiği zaman spesifik reseptörüne bağlanır. Reseptörün hücre içindeki parçası, insülinin hücre içinde etkisini göstermesi için ilk basamak olan fosforilizasyon kaskadını başlatır. Bu fosforilizasyondan sonra insülin sinyalinin hücre içinde ulaşması gereken yerlere iletilmesinde belli bir düzeyde zayıflama, hem obez hem de nonobez diyabetiklerde saptanmıştır. Bu durum diyabetiklerde insülin etkisinin postreseptör düzeyde bozukluk göstermesi diye adlandırılır. Hücre içinde insülin sinyalinin tüm iletim mekanizmaları ve diyabette hangi düzeyde ne tür bir bozukluk olduğu günümüzde halen tam olarak bilinmemektedir. İnsülinin kas hücresindeki en önemli görevi glukoz taşıyıcılarından biri olan ve iskelet kasında fazla miktarda bulunan GLUT-4 (Glukoz transporter 4) üzerindedir. GLUT-4 hücre içinden hücre membranına transloke olur, ortamdaki glukozu alıp hücre içine sokar. Hücre içine yeterli sinyali gönderemeyen insülin, gerekli miktarda GLUT-4 translokasyonunu da sağlayamaz. Dolayısı ile kapillerlerdeki glukoz yeterli miktarda hücre içine giremez (53).

### **2.4. Serbest Radikaller Ve Oksidatif Stres**

Serbest oksijen radikalleri, oksijenin belirli koşullarda kısmen indirgenmesi sonucu oluşan, çok kısa ömürlü ve güçlü oksidan nitelikli metabolitlerdir. Bu reaktif maddeler bazı biyolojik molekülleri hasara uğratabilirler. Etraflarındaki moleküller

ile reaksiyona girerek onlardan elektron alıp kararlı hale gelirler (Tablo 2.5). ROS, maruz kalınan miktar ve süreye bağlı olarak hücre fonksiyonlarını bozar. Oksidatif stres, ROS'un konsantrasyonu ile vücudun antioksidatif savunma mekanizmalarının konsantrasyonu arasındaki dengesizliği göstermekte kullanılan bir terimdir. Bu dengesizlik birçok patolojik durumda önemli rol oynamaktadır (54).

Tablo 2.5. Reaktif oksijen türevleri. (55)

BİLEŞİK		ÖZELLİKLERİ
$O_2^-$	Süperoksid anyonu	Bir elektron indirgenmiş form, birçok otooksidasyon reaksiyonunda oluşur
$HO_2$	Perhidroksi radikali	$O_2^-$ nin protonlanmış formu, lipide çözünür
$H_2O_2$	Hidrojen peroksit	İki elektron indirgenmiş form $O_2^-$ , $HO_2$ radikalinden dismutasyonla veya direk $O_2$ 'den oluşur
$HO\bullet$	Hidroksil radikali	Üç elektron indirgenmiş form. Fenton reaksiyonu, Haber-Weiss reaksiyonu ile oluşur, çok reaktiftir.
$RO\bullet$	Alkoksil radikali	Oksijen merkezli organik radikal, lipid alkoksil radikali
$ROO\bullet$	Peroksil radikali	Organik(ör.Lipid) hidroperoksitlerden; hidrojen ayrılmasından $ROOH$ 'tan oluşur
$ROOH$	Organik hidroperoksit	Lipid hidroperoksit, timin hidroperoksit
$O_2 (O_2^1)$	Singlet oksijen	İlk uyarılmış form
$RO (RO^*)$	Uyarılmış karbonil	Mavi-yeşil fotoemiyon sırasında oluşur

Reaktif oksijen türevleri; nükleik asitler, serbest amino asitler, proteinler, lipidler, lipoproteinler, karbonhidratlar ve bağ dokusu makromolekülleri de dahil olmak üzere, canlı organizmaların yapısında bulunan hemen hemen bütün sınıflara dahil bileşiklerle reaksiyona girerek tersinir veya tersinmez hasar meydana getirebilmektedirler. Bunların inflamasyon, iskemi ve reperfüzyon, kanser gelişiminde, yaşlanma gibi temel hastalık süreçlerinde çok büyük öneme sahip oldukları bu konulardaki çalışmalar ilerledikçe daha iyi anlaşılmaktadır (56).

#### **2.4.1. Serbest Radikallerin Oluşturduğu Hasarlar**

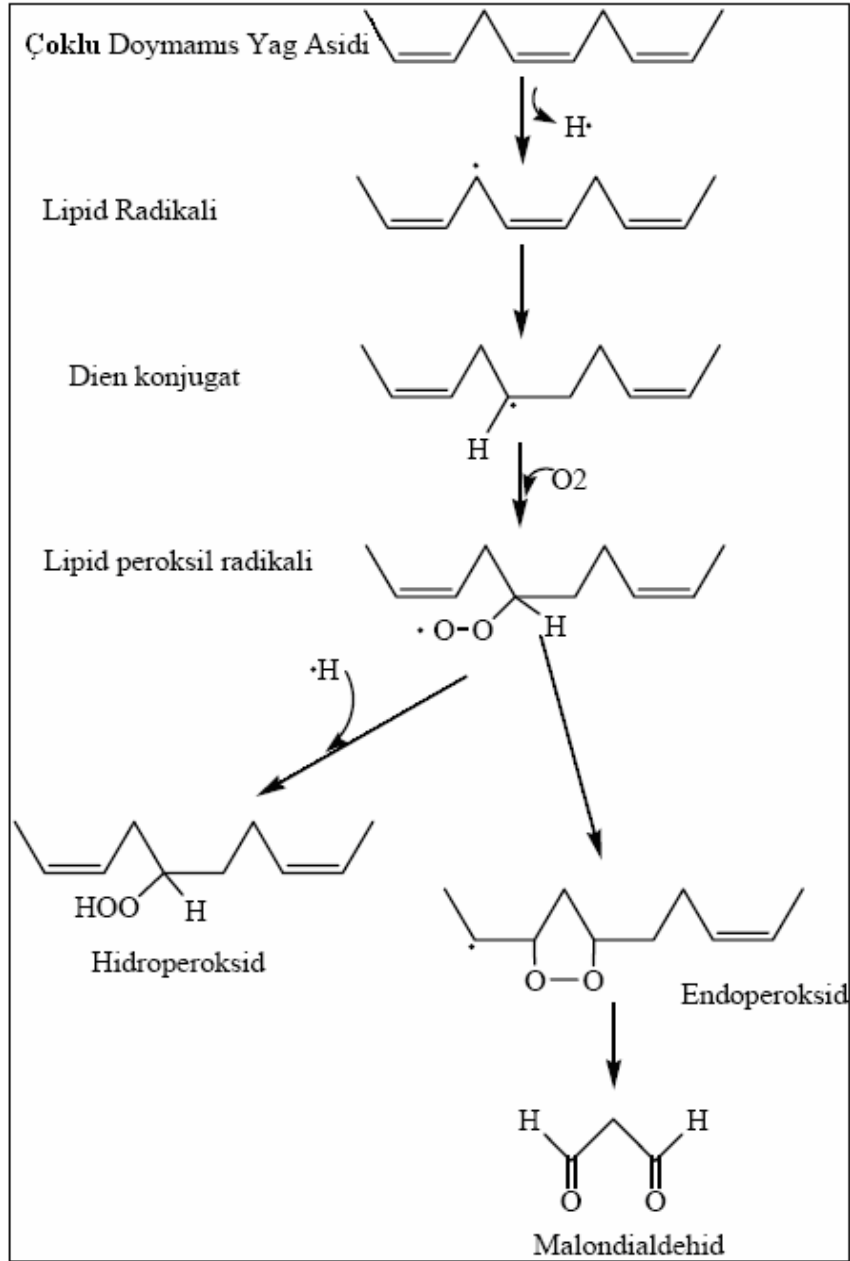
Serbest radikaller vücutta antioksidan savunma mekanizmasının kapasitesini aştıkları zaman çeşitli bozukluklara yol açarlar. Karbonhidrat, lipid, protein ve DNA gibi biyomoleküllerin tüm sınıfları ve tüm hücre komponentleri ile etkileşme özelliği göstererek hücrede yapısal ve metabolik değişikliklere neden olurlar (57).

#### **2.4.2. Membran Lipidleri Üzerine Serbest Radikallerin Etkisi**

Biyomoleküllerin tüm büyük sınıfları serbest radikaller tarafından etkilenirler; fakat lipidler en hassas olanlarıdır. Membrandaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar. Poliansature yağ asitlerinin oksidatif yıkımı, lipid peroksidasyonu olarak bilinir ve oldukça zararlıdır.  $O_2 \bullet-$ ,  $\bullet OH$ , singlet oksijen ve  $H_2O_2$  gibi aktif oksijen türleri kolesterol esterlerine, membran fosfolipidlerine saldırırlar ve lipid peroksidasyonuna neden olurlar (57).

Lipid peroksidasyonu, organizmada oluşan bir serbest radikal etkisi sonucu membran yapısında bulunan poliansature yağ asidi zincirinden bir hidrojen atomu uzaklaştırılması ile başlar. Bunun sonucunda yağ asidi zinciri bir lipid radikali niteliği kazanır. Oluşan lipid radikali dayanıksız bir bileşiktir ve bir dizi değişikliğe uğrar. Molekül içi çift bağların pozisyonlarının değişmesiyle dien konjugantları ve daha sonra lipid radikalinin moleküler oksijenle etkileşmesi sonucu lipid peroksil radikali meydana gelir. Lipid peroksil radikalleri, membran yapısındaki diğer poliansature yağ asitlerini etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşumuna yol açarken, kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid hidroperoksitlerine dönüşürler. Böylece olay kendi kendine katalizlenerek devam eder (57).

Lipid peroksidasyonu, lipid hidroperoksitlerinin aldehit ve diğer karbonil bileşiklere dönüşmesiyle sonlanır. Bu ürünlerin başlıcaları MDA ve 4-hidroksinonenal'dir (şekil 2.5). MDA lipid peroksidasyonunun değerlendirilmesinde sık olarak kullanılır (58).



Şekil 2.5. Lipid peroksidasyon reaksiyonları. (59)

### 2.4.3. Malondialdehit (MDA)

Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda meydana gelir. Oluşan MDA, hücre membranlarından iyon alışverişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar ve iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olur. MDA bu özelliği nedeniyle, DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı mutajenik, hücre kültürleri için genotoksik ve karsinojeniktir (60). Günümüzde birçok hastalığın ortaya çıkmasında serbest radikallerin önemli rolü olduğu ileri sürülmektedir. Serbest radikallerin membran reseptörlerine kovalent bağlanması çoklu doymamış yağ asidi/protein oranını değiştirir ve lipid peroksidasyonunu başlatır. Lipid peroksidasyonuna bağlı olarak da organellerde fonksiyon bozukluğu oluşur. Bu şekilde oluşan lipid peroksiditleri kolaylıkla yıkılarak en önemlisi MDA olan reaktif karbon bileşiklerini meydana getirirler. Bu nedenle MDA miktarı ölçümü dokulardaki lipid peroksidasyon derecesini yansıtmaktadır. Lipid peroksidasyon yıkım ürünü olan MDA, molekül oksijen azalması yaparak süperoksit anyonu ve hidrojen peroksit oluşumuna neden olur bu ürünler de hücre ve dokulara hasarlayıcı etki yaparlar (61). İnsanlarda prooksidan-antioksidan dengelyi incelemek için genellikle kan örnekleri kullanılır. Bu amaçla serumda MDA ve dien konjugat düzeyleri ayrıca protein karbonil grupları, serum toplam antioksidan aktivitesi, vitamin A ve C gibi antioksidan moleküllerin düzeyleri ölçülmektedir (62).

### 2.4.4. Serbest Radikallerin Proteinler Üzerine Etkisi

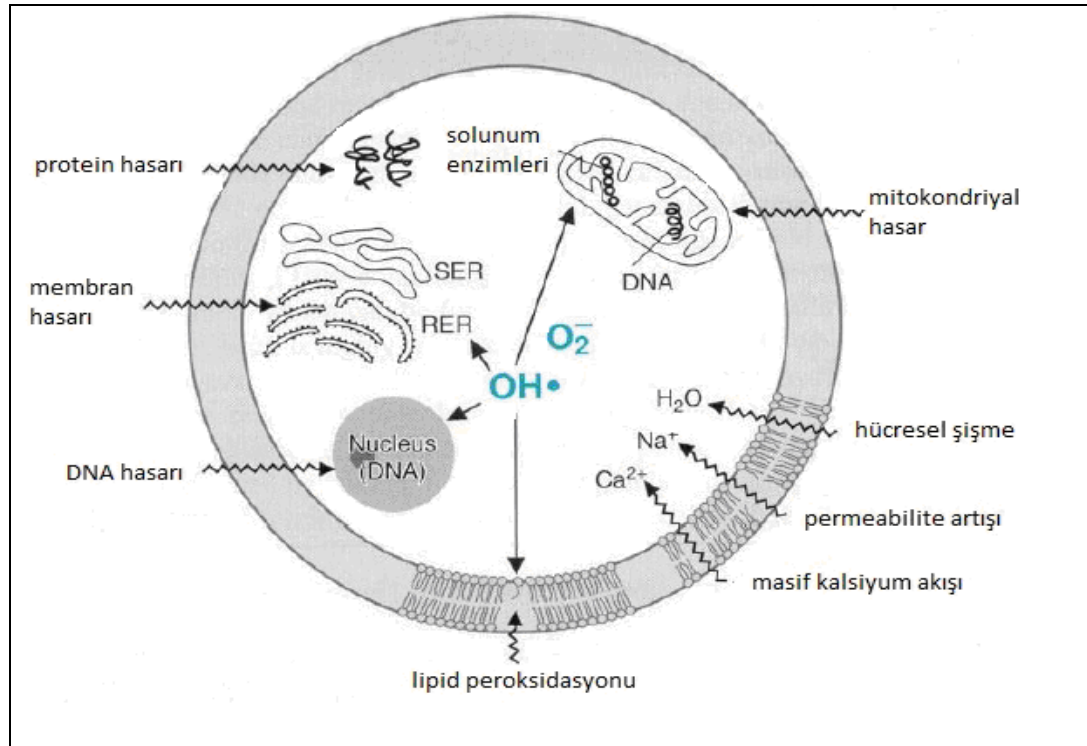
Proteinler serbest radikal etkilerine lipidlere oranla daha az hassastır. Proteinlerin, serbest radikal harabiyetinden ne derece etkileneceği amino asit kompozisyonlarına bağlıdır. Doymamış bağ ve kükürt ihtiva eden moleküllerin serbest radikaller ile reaktivitesi yüksek olduğundan triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, sistein gibi amino asitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Serbest radikaller amino asitlerin oksidasyonu yanında, peptid bağlarının hidrolizi, disülfit bağları oluşumu ve çapraz bağlanmalara yol açabilirler Protein hasarının boyutları, proteinin hücresel yerleşimine ve radikalın toksisite gücüne göre değişebilir (63).

#### 2.4.5. Serbest Radikallerin Karbonhidratlar Üzerine Etkisi

Serbest radikallerin karbonhidratlar üzerine de önemli etkileri vardır. Monosakkaridlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve oksoaldehitler oluşurlar. Bunlar diabetes mellitus gibi kronik hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynarlar. Oksoaldehitler DNA, RNA ve proteinlere bağlanabilme ve aralarında çapraz bağlar oluşturma özelliklerinden dolayı antimitotik etki gösterirler. Böylece, kanser ve yaşlanma olaylarında rol oynarlar (63).

#### 2.4.6. Serbest Radikallerin Nükleik Asitler Üzerine Etkisi

Serbest radikaller, DNA'yı etkileyerek hücrede lezyonlara, mutasyona ve ölüme yol açarlar (şekil 2.6). Sitotoksisite, büyük oranda, ya nükleik asit baz modifikasyonlarından doğan kromozom değişikliklerine, ya da DNA'daki diğer bozukluklara bağlıdır. Sonuçta sitotoksisite, mutasyon ve malign değişim potansiyeli oluşur (84).



Şekil 2.6. Serbest radikallerin hücreye etkileri. (65)



## 2.5. Serbest Radikallerin Kaynakları

Biyolojik sistemlerde serbest radikal oluşumu, normal metabolik olayların seyri sırasında olabildiği gibi, organizmada yabancı maddelerin metabolize edilmesi sırasında ve organizmanın dış etkenlere maruz kalması sonucunda da oluşabilir. Bu nedenle serbest radikal oluşturan mekanizmalar endojen ve ekzojen olarak ikiye ayrılmaktadır:

Endojen kaynaklar

Mitokondrial elektron transport zinciri

Mikrozomal zar elektron transport zinciri

Oksidan enzimler: Ksantin oksidaz, galaktoz oksidaz, siklooksijenaz, lipooksijenaz, monoamin oksidaz gibi

Fagositik hücreler: Nötrofil, makrofaj , monosit, endotelial hücreler vb

Oto oksidasyon reaksiyonları ( $Fe^{+2}$ , Epinefrin)

Ekzojen kaynaklar

İlaçlar (parasetamol,  $CCl_4$  )

İyonize radyasyon

Güneş ışığı

X ışınları , UV ışınları

Isı şoku

Ozon

Glutatyonu okside eden maddeler

Sigara dumanı, egzoz gazları vb

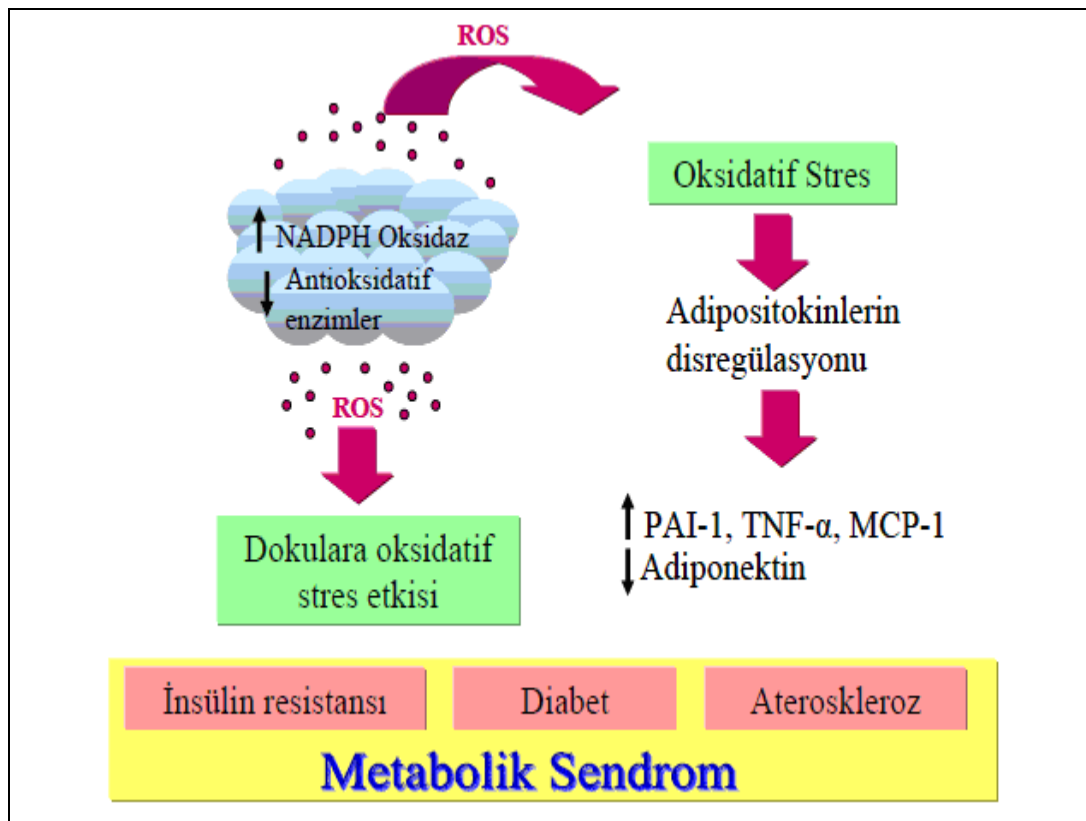
## 2.6. Metabolik Sendrom Ve Oksidatif Stres İlişkisi

Birikmiş yağda artmış oksidatif stres obezite ile ilişkili MS'nin en önemli patojenik mekanizmasını oluşturmaktadır. Oksidatif stres prooksidan ve antioksidan faktörlerin prooksidanlardan yana dengesizliği şeklinde tanımlanmıştır. Obezitede birikmiş yağdan periferal kana ROS sekresyonu artmıştır. Birikmiş yağda artan oksidatif stres sistemik oksidatif stresi indüklemektedir. Bu durum iskelet kasında ve adipoz dokuda insülin direncine neden olmaktadır (Şekil 2.7) (66).

Oksidatif stres pankreas beta hücrelerinden insülin sekresyonunu ve hücre içine glukoz alınımını bozar. Hipertansiyon ve aterosklerozis damar duvarının artmış

oksidatif stres ile etkilenmesinden kaynaklanmaktadır. Sistemik oksidatif stres vücut kitle indeksi (VKİ) ile orantılı olarak artmaktadır (67).

Oksidatif stres niçin birikmiş yağda artmıştır? Obez farelerin beyaz yağ dokusunda NADPH oksidaz alt birimlerinin mRNA sentezi artmıştır. Antioksidan enzimlerin aktiviteleri ve mRNA sentezi ise azalmıştır (68).

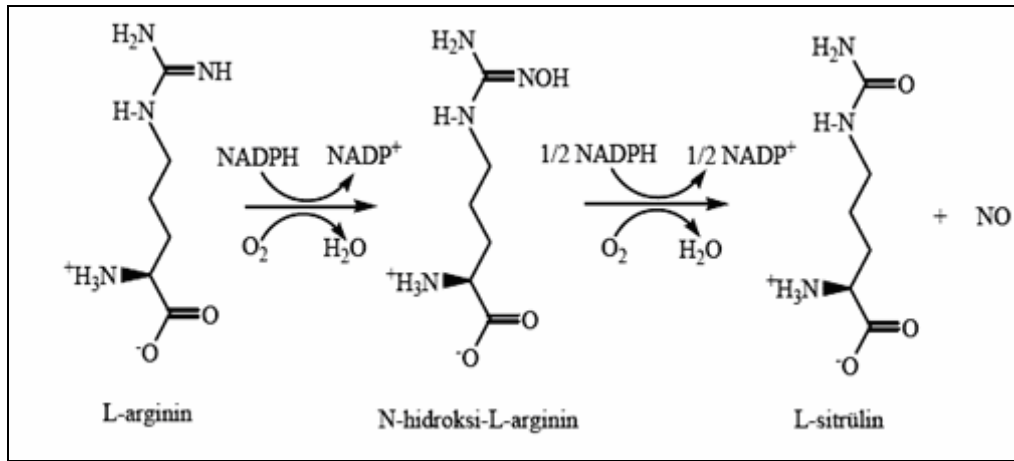


Şekil 2.7. Yağ dokusundaki ROS üretiminin metabolik sendroma etkisi. (66)

## 2.7. Nitrik Oksit

Endotelial gevşetici bir faktörün varlığı ve bu faktörün NO olduğu ilk kez Palmer ve arkadaşları tarafından 1987 yılında gösterilmiştir. 1988 yılında NO'nun vücutta haberci bir molekül olarak fonksiyon gördüğü merkezi sinir sisteminde gösterilmiştir. Bir yıl sonra NO'yu sentezleyen enzimin varlığı gösterilmiş ve 1990 yılında enzim beyin homojenatlarından saflaştırılmıştır. NO sentezi için kullanılan öncül molekül L-arjinin amino asididir. NO'nun arjininden sentezi Nitrik Oksit Sentaz (NOS) enzimi ile iki basamakta gerçekleşir. Tepkimenin ilk basamağında L-

arjinin aminoasidi guanidin-nitrojen terminalinden NOS enzimi tarafından hidroksillenir. Bu ara ürün oldukça stabildir. Enzime sıkı bağlı olan ara ürün ikinci aşamada sitrülin ve NO'ya çevrilir (Şekil 2.8). NO endotel hücre yüzeyine etki eden uyarıcılara yanıt olarak üretilir. L-arjininden NO sentezi için NOS ve kofaktörleri (BH<sub>4</sub>, FAD, FMN ve NADPH) gereklidir (69).



Şekil 2.8. Nitrik oksit sentezi. (70)

### 2.7.1. NO Salınımına Neden Olan Uyarıcılar

Asetilkolin, Katekolaminler

Kan akımı (shear stress)

Bradikininler

Serotonin, ADP, ATP

Histamin, platelet aktive edici faktör

Trombin

Kan damarlarında kanın akış hızının artması endotel hücreleri üzerinde mekanik bir kuvvet (shear stres) oluşturarak NO'nun sentez ve salınımını artırır (70). Shear stres potasyum kanallarının aktivasyonuna neden olarak hiperpolarizasyona, hiperpolarizasyon ise Ca<sup>+2</sup> girişine neden olarak NO sentezini artırır. Bunun yanında epinefrin, norepinefrin, histamin, vazopressin, asetilkolin, bradikinin, ADP, ATP, trombin, insülin, endotelin ve 5-hidroksitriptamin gibi moleküller endotel hücre reseptörlerine bağlanarak fosfolipaz C enzimini aktive

ederek sonunda  $Ca^{+2}$  aracılığı ile eNOS enzim aktivasyonuna yol açarak NO sentezini arttırlar.

NO renksiz bir gaz olup serbest radikal özelliğine sahip bir moleküldür. Dış orbitalinde paylaşılmamış tek elektron bu moleküle radikal özelliği kazandırır. NO diğer radikaller aksine kendi reaktivitesini baskılar bu nedenle reaktivitesi son derece düşüktür, stabildir ve sentezlendiği yerden daha uzak mesafelere difüzyonu kolaydır. Fizyolojik koşullarda dayanıksız olup hızla nitrit ya da nitrata oksitlenerek ortamdan kaybedilir (69).

### 2.7.2. Nitrik Oksit Sentaz Enziminin İzofomları

Nitrik oksit sentezini katalizleyen NOS enzimlerinin a) Konstitütif (cNOS) b) İndüklenebilir (iNOS) olmak üzere iki temel izoformu bulunur. İki çeşit konstitütif enzim bulunmaktadır. Bunlardan birisi endotelial NOS (eNOS), diğeri nöronal NOS (nNOS)' tur. eNOS ağırlıklı olarak zarsal bir enzimdir ve endotel kaynaklı gevşeme faktörünün (EDRF) sentezinden sorumludur. eNOS, iki globuler protein molekülünden oluşmaktadır (redüktaz ve oksijenaz segmentleri). Bu iki segment esnek protein yapı ile birbirine bağlanmıştır. Oksijenaz segmenti, NO üretimi için gerekli olan katalitik merkezden oluşur. L-arjinin, tetrahidrobiopterini ( $BH_4$ ) bağlar. Redüktaz segmenti, NO sentezi için NADPH'a bağlanarak dehidrojenasyonu katalize etmek için gerekli olan elektronları üretir. Elektronlar esnek protein yapıdan oksijenaz segmentine transfer edilir. Bu elektron transferi kalmodulinin, esnek protein parçasındaki spesifik bağlanma bölgesine kalsiyum aracılığıyla bağlanmasıyla aktive edilir.

nNOS, merkezi sinir sistemi ve nöronlarda haberci molekül olarak kullanılan NO sentezinden sorumludur. Konstitütif enzimlerin aktiviteleri mutlak olarak  $Ca^{+2}$  /kalmodulin bağımlıdır. NOS enzimlerinin indüklenebilir olan izoformu (iNOS, NOS III) alt birim olarak kalmoduline ihtiyaç duyar. Aktivitesi için  $Ca^{+2}$ 'a ihtiyaç yoktur. iNOS enziminin sentezini lipopolisakkaritler gibi çeşitli bakteriyel ürünler ile inflamatuvar sitokinler indükler (INF- $\gamma$ , IL-1,IL-2,TNF- $\alpha$  gibi). iNOS sadece fagositik lökositlere özgü olmayıp uygun indüksiyonla tüm çekirdekli hücreler tarafından sentezlenebilir. NOS enzimlerinin aktiviteleri tamamıyla koenzimlere bağımlıdır ve

NO sentezini katalizlemeleri için dimer yapı oluşturmaları gerekir. Bu enzimler alt birim başına FAD, FMN ve BH<sub>4</sub>'e gereksinim duyarlar (69).

### 2.7.3. Nitrik Oksit Fonksiyonları

Endotel hücresi tarafından sentezlenen NO, difüzyonla düz kas hücrelerine geçerek guanilat siklazı aktive edip cGMP seviyesini artırır. cGMP düz kas hücresi içindeki cGMP bağımlı protein kinazı aktive eder. Bunun sonucunda potasyum kanalları fosforile, Ca<sup>+2</sup> kanalları hiperpolarize olur. Hücre içi Ca<sup>+2</sup> miktarı azalır ve bu da düz kas hücresinde gevşemeye yol açar. NO, cGMP yolundan başka sodyum ve potasyum kanallarını doğrudan aktive ederek de vazodilatasyona katkıda bulunur. Endotel disfonksiyonunun esas göstergesi, NO tarafından sağlanan, endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasıdır. Endotelden elde edilen NO vasküler tonüsü etkiler, vazodilatasyona sebep olur. Nitrik oksit endotel bağımlı vazodilatasyonu; Anjiyotensin II ve endotelin gibi endotel kaynaklı vazokonstriktörlerin etkisine karşı koyarak sağlar. Trombosit aktivasyonunu, nörotransmisyonu, savunma mekanizmasını düzenler. Vasküler duvara hücrel adezyonu önler, platelet agregasyonunu inhibe eder.

NO, lökosit endotel hücre adezyonunu inhibe eder. NO'nun adezyon moleküllerinin sentezini baskılamasının, nükleer transkripsiyon faktörü olan NFkB üzerindeki inhibitör etkisi aracılığı ile gerçekleştiği kabul edilmektedir. NO mast hücrelerinden degranülasyon ile histamin salınımını ve PAF sentezini, platelet aktivasyonu ve agregasyonunu inhibe eder. Bu etki hücre içinde cGMP ve 'cGMP bağımlı protein kinaz aktivite kontrolü' ile olmaktadır. NO LDL-K modifikasyonunda değişme, platelet ve lökosit fonksiyonları, düz kas hücre proliferasyonu ve vasküler hemostazisin devam ettirilmesinde rol alır. NO vasküler düz kas hücre proliferasyonunu (neointimal hiperplazi gelişimi) inhibe eder. Bu etkisini düz kas hücrelerinin apoptozisini indükleyerek yapar.

NO, yukarıda sayılan tüm bu etkilerinden dolayı güçlü antiaterojenik özelliklere sahiptir (69).

#### 2.7.4. Nitrik Oksit Regülasyonu

Tetrahidrobiopterin (BH<sub>4</sub>) eNOS aktivitesini düzenleyen bir kofaktördür. Sağlıklı insanlarda bu kofaktörün uygulanması herhangi bir etki oluşturmaz, fakat hiperkolesterolemik veya sigara içen kişilerde bozulmuş olan NO aktivitesini düzelttiği gösterilmiştir. NO sentezi için BH<sub>4</sub> kofaktör olarak gereklidir. NOS substratı olan L-arjinin ve BH<sub>4</sub> yetmezliği; eNOS'un ayrışmasına yol açar. Reaksiyon NO yerine süperoksit (O<sub>2</sub><sup>·</sup>) üretimiyle sonuçlanır. Bu etki 'NOS uncouplingi' olarak adlandırılır.

NO aktivitesinin en önemli düzenleyicilerinden biri O<sub>2</sub><sup>·</sup> anyonudur. O<sub>2</sub><sup>·</sup> anyonları çoğunlukla NADPH oksidaz ile sentezlenir. NO'nun kararsızlığına neden olurlar. O<sub>2</sub><sup>·</sup> ve NO unstabil moleküllerdir ve reaksiyona girerek peroksinitrit bileşimini oluştururlar. Peroksinitritten diğer serbest oksijen radikali türleri oluşur. NO bu durumdan antioksidan özellikteki endotele bağlı süperoksid dismutaz (eSOD) enzimi ile korunmaktadır. Normal metabolizmanın bir ürünü olarak tüm hücrelerde devamlı sentezlenen süperoksit anyonu diğer serbest radikallerle reaksiyona girebilir veya süperoksit dismutaz tarafından hidrojen peroksit ve oksijene dönüştürülebilir (70).

#### 2.8. İnflamasyon

İnflamasyon, hücreler ve vasküler dokuların hasara karşı yanıtını içeren kompleks bir reaksiyondur. Herhangi bir uyarın, plazmada bulunan ve hücrelerden serbestleşen bazı kimyasal mediyatörleri tetikleyerek inflamasyonu başlatır (71). Lökositler, enfeksiyon veya inflamasyon alanına toplandıktan sonra diğer hücrelerin aktivasyonunu ve inflamasyon alanında birikmesini kontrol eden mediyatörler salgılamaya başlarlar. Bu inflamatuvar mediyatörler ekzojen ve endojen mediyatörler olarak ikiye ayrılır. Ekzojen mediyatörler bakteri ürünleri ve toksinler olup bunlar endojen mediyatörlerin salınımını tetikler. Bazı endojen mediyatörler normalde plazmada inaktif halde bulunur (kompleman, koagülasyon, kinin sistemi gibi). Bir kısmı ise ya hücreden önce sentezlenip granüller içinde depolanır (histamin, serotonin ve lizozomal enzimler) ya da gerektiğinde membran fosfolipidlerinden sentezlenir (sitokinler, prostoglandinler, lökotrienler, trombosit aktive edici faktör, nitrik oksit gibi) (72).

### 2.8.1. İnflamasyonda Akut Faz Yanıtı

Enfeksiyon, travma, inflamatuvar hastalıklar ve benzeri durumlarda inflamasyon alanında veya uzağında nöroendokrin, hematopoetik, metabolik olarak gelişen bir dizi değişikliğe akut faz yanıtı denir. Bu yanıt, organizmayı koruyucu ve inflamasyonu kolaylaştırıcı bir süreçtir. Bu olayların gelişiminde bazı sitokinler rol oynamaktadır (72).

### 2.8.2. Sitokinler

Sitokinler; immün cevabın programlanması ve yönetilmesinde merkezi rol oynarlar. Bu maddeler immün sistem hücreleri arasında veya immün sistem ile diğer organlar arasındaki iletişim ağında haberci görevi görürler. Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar olarak ikiye ayrılırlar. Proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ ) inflamatuvar reaksiyonları arttırmaları. Antiinflamatuvar sitokinler (IL-4, IL-10, IL-13) ise inflamatuvar reaksiyonları baskırlar (73).

Sitokinler başlıca aktive makrofajlardan ve T lenfositlerden üretilir. Yakın zamanda sitokinlerin ayrıca yağ hücrelerinden de salgılandığı bildirilmiştir. Yağ hücresi ekstrasellüler sıvıya sitokin ve hormon salgılayan bir hücredir. Yağ hücresinden leptin, resistin, TNF- $\alpha$ , adiponektin, adipsin, IL-6, PAI-1, transforme edici büyüme faktörü- $\alpha$ , anjiotensinojen, açılasyon stimüle edici protein ve IGF-I (İnsüline benzer büyüme faktörü-1) gibi çok sayıda mediatör salgılandığı saptanmıştır (74).

### 2.8.3. Akut Faz Reaktanları

Akut faz proteinleri, herhangi bir inflamatuvar süreçte en az %25 kadar plazma miktarları artan (pozitif akut faz reaktanı) veya azalan (negatif akut faz reaktanı) proteinlerdir. Karaciğerden sentezlenen bu proteinlerin normal koşullarda plazma konsantrasyonları sabittir. İnflamasyon durumunda bu proteinlerin pek çoğu normalin birkaç katı kadar artarken CRP ve serum amiloid A gibi major akut faz reaktanları normal düzeylerinin 1000 katı kadar artabilir. Akut faz reaktanlarının bir kısmı monosit, endotel hücreleri, fibroblast ve yağ hücrelerinden üretilir. Akut faz reaktanlarının listesi Tablo 2.6.'da gösterilmiştir.

Organik hastalık varlığının, hastalığın aktivitesinin ve yaygınlığının belirlenmesi ve hastalığın progresyonunun takibinde akut faz yanıtının değerlendirilmesi gereklidir. Akut faz yanıtının laboratuvar değerlendirmesinde; eritrosit sedimentasyon hızı, plazma viskozitesi ve akut faz proteinlerinin düzeyi ölçülür.

Tablo 2.6. Akut Faz Reaktanları.

<b>Pozitif akut faz reaktanları</b>	
Major akut faz reaktanları	Serum amiloid A, CRP, serum amiloid B komponentleri
Kompleman proteinleri	C2, C3, C4, C5, C9, B, C1 inhibitör, C4 bağlayıcı protein
Koagülasyon proteinleri	Fibrinojen, von Willebrand faktör
Proteinaz inhibitörleri	$\alpha$ 1 antitripsin, $\alpha$ 1 antikimotripsin, $\alpha$ 2 antiplazmin, heparin, kofaktör II, PAI-1
Metal bağlayıcı proteinler	Haptoglobülin, hemopeksin, seruloplazmin, manganez süperoksid dismutaz
Diğer proteinler	$\alpha$ 1 asit glikoprotein, hem oksijenaz, mannoz bağlayıcı protein, lökosit protein I, lipoprotein a, lipopolisakkarid bağlayıcı protein
<b>Negatif akut faz reaktanları</b>	
	Albümin, prealbümin, transferrin, APO AI, APO AII, inter $\alpha$ tripsin inhibitör, histidinden zengin glikoprotein

#### 2.8.4. Yüksek Duyarlılık C-Reaktif Protein

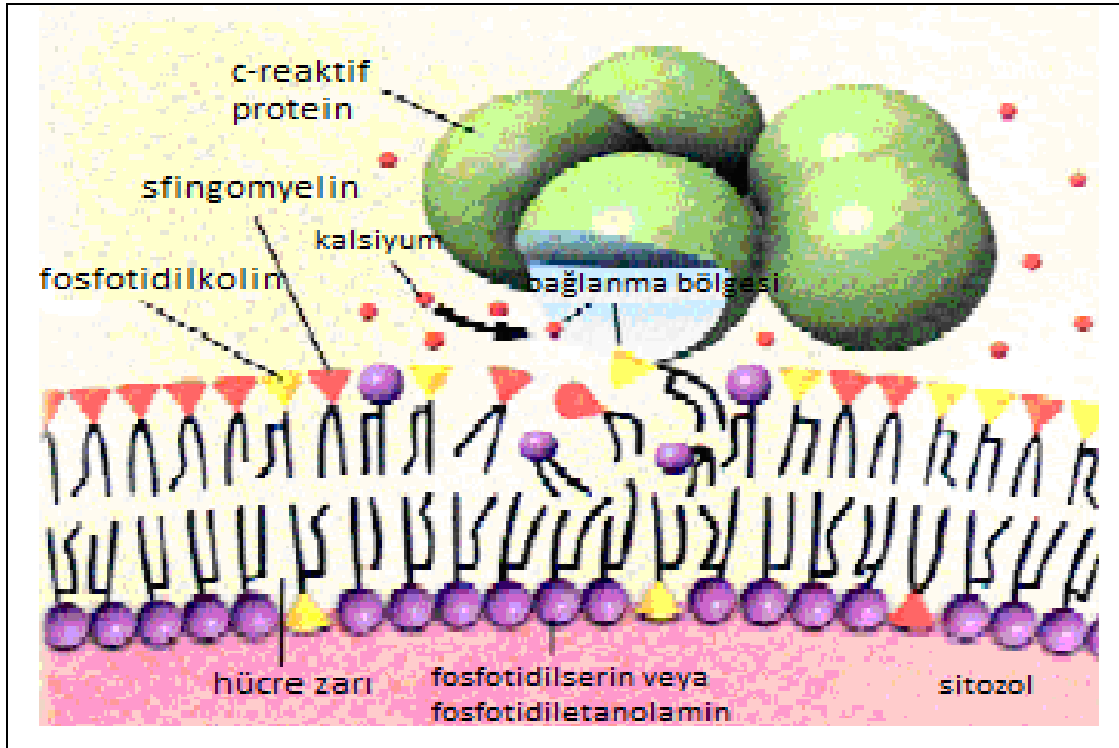
Akut faz cevabı; ateş, lökositöz ve bazı plazma proteinlerinin düzeylerinde belirgin artışla karakterizedir. Hastaların klinik değerlendirmesinde akut faz cevabı; alttaki patolojinin varlığını, aktivitesini ve yaygınlığını yansıtır. Bu nedenle akut faz reaktanlarının monitörizasyonu, hastalığın ciddiyeti ve tedavinin etkinliği için objektif bir kriter sağlar (75). C-reaktif protein (CRP), akut faz reaktanı gibi



davrandığı tespit edilen ilk proteindir. İlk kez pnömokokların somatik C-polisakkaridlerine bağlanıp presipite ettiği tespit edildiği için bu isim verilmiştir.

CRP karaciğer tarafından sentezlenir ve IL-6, TNF- $\alpha$  gibi sitokinler aracılığı ile sentezi uyarılır. CRP inflamasyonun en önemli belirteçidir. Artmış CRP düzeyleri, inflamasyonun varlığını ve şiddetini belirlemektedir. Doku hasarı, inflamasyon ve infeksiyon, sitokin aracılığı ile CRP'nin dolaşımdaki düzeyini 1000 kata kadar arttırabilir. Artan CRP değerleri 7-12 gün içerisinde bazal düzeylere tekrar inebilmektedir (76).

CRP düzeyi; yaş, günlük içilen sigara miktarı, vücut kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, total kolesterol, trigliserid, homosistein, fibrinojen ve fibrin yıkım ürünü D-dimer miktarı ile istatistik anlamda pozitif korelasyon; HDL-K, egzersiz miktarı ile anlamlı negatif korelasyon göstermektedir. CRP'nin konak immün savunmasında rol oynadığı bilinmekle birlikte, özellikle uzun süren ve sık tekrarlayan yüksek CRP düzeylerinin bazı zararlı etkileri de son yıllarda gösterilmiştir. CRP, aterosklerotik plaklarda selektif olarak LDL-K'ye bağlanmakta ve kompleman sistemini aktive ederek mevcut inflamasyonun artmasına neden olmaktadır. Kalsiyum iyonlarının varlığında CRP membrandaki fosfotidilkoline bağlanarak klasik kompleman yolunu aktive etmekte ve inflamasyonda rol almaktadır (şekil 2.9). CRP'nin bu nitelikleri ile aterotromboz patogenezinde katkı olarak iskemik hasarı arttırdığı sanılmaktadır (77).



Şekil 2.9. CRP'nin membrana bağlanması. (78)

Temelkova Kurktschiev ve arkadaşlarının 2002 yılında yapmış oldukları çalışmada; tip 2 diyabet patogenezinde düşük grade'li kronik inflamasyonun önemli olduğu ve CRP düzeyindeki artışın, tip II diyabet gelişimi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (79).

CRP değerlerini ölçmek için kullanılan geleneksel metodların alt ölçüm sınırı normal popülasyonun 90. persantili olan 3 mg/L düzeyindedir. Bu metodlarla sağlıklı bireylerde CRP ölçüldüğü zaman birçok kişinin CRP değeri <3 mg/L olarak bulunmaktadır. Sağlıklı kişilerin CRP mutlak değerlerini saptayabilmek için yüksek duyarlıklı (hs-CRP) yöntemler geliştirilmiştir. hs-CRP ölçümlerinde alt ölçme düzeyi 0,15 mg/L düzeyidir ki, bu değer normal popülasyonun 2,5' inci persantili civarına karşı gelmektedir (80).

CRP artışı; obezite, insülin direnci, dislipidemi gibi MS'nin bileşenleri ile ilişkilidir. Bu ilişkilerin fizyopatolojisi açık değildir; fakat insülin direnci ve diyabetin bir başka inflamatuvar markırı olan PAI-1 ile CRP artışının ilişkili olduğu bildirilmiştir ve MS'nin uzun dönemde aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu gelişebileceği düşünülmektedir (81). İnsülin karaciğerde hs-CRP sentezini azaltıcı

etkiye sahiptir. İnsülin direncinde bu etkinin ortadan kalktığı düşünülebilir. İnsülin direnci ile ilişkili bozuklukların patogeneğinde kronik subklinik inflamasyonun rolü bilinmektedir (82).

Bütün bu çalışmaların sonucunda hs-CRP ölçümleri klinik laboratuvarlar tarafından güvenilir ve doğru bir şekilde yapılabilmekte ve kardiyovasküler hastalıkların global risk değerlendirmesinde ve MS olgularının tanısında yarar sağlayabilmektedir (83).

hs-CRP'nin normal değerleri:

- < 1mg/L= KVH gelişimi için düşük risk,
- 1-3 mg/L= Orta risk,
- >3 mg/L= Yüksek risk olarak kabul edilmektedir.

Gelecekteki riski belirlemek amacı ile ölçülen hs-CRP değeri, klinik çalışmalar ile tespit edilmiş sınır değer (cut-off) kullanılarak yorumlanabilir. hs-CRP için sınır değer 2,5 mg/L olarak tespit edilmiştir (84). İnflamasyonun, hipofibrinoliz ve insülin rezistansının biyolojik özelliklerini de yansıtan bazı biyomarkırların tersine, hsCRP ölçümü ucuzdur, standardize edilmiştir ve oldukça geniş kullanıma sahiptir.

## **2.9. Metabolik Sendrom ile İnflamasyonun İlişkisi**

Metabolik sendrom kronik inflamatuvar bir süreçtir. Abdominal obezitede yağ dokusu kökenli metabolik ürünler, hormonlar ve sitokinler aracılığıyla protrombotik ve inflamatuvar yanıtlar tetiklenmektedir. Sonuçta insülin direnci ve endotel disfonksiyonuyla kardiyovasküler mortalite ve morbiditede artış meydana gelir. İnsülin direnci durumunda endotel disfonksiyonu geliştiği ve bu durumun ateroskleroz gelişiminin erken evresi olduğu bilinmektedir (85).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Gereçler

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniğine başvuran 40-65 yaş arası 52 kadın hasta 3 grup halinde ve 41-62 yaş arası 20 sağlıklı kadın kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. 1. Grup 40-65 yaş arası tip II diyabetli ve metabolik sendromlu 20 hastadan, 2. Grup 46-63 yaş arası diyabeti olmayan 13 metabolik sendromlu hastadan, 3. Grup 48-63 yaş arası 19 tip II diyabetli hastadan ve 4. Grup da 41-62 yaş arası 20 sağlıklı kontrolden oluşmaktaydı. Tez çalışması ile ilgili olarak Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 24/12/2010 tarih 2010/305 sayılı kararı ile çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna dair onay alındı.

Metabolik sendrom tanısı NCEP-ATP III kriterlerine uygun olarak konuldu (5). Bu kriterler;

Abdominal obezite (bel çevresi; erkeklerde >102, kadınlarda >88 cm)

Hipertrigliseridemi ( $\geq 150$  mg/dl)

Düşük HDL-K (erkeklerde <40 mg/dl , kadınlarda <50 mg/dl)

Hipertansiyon (kan basıncı  $\geq 130/85$  mmHg)

Hiperglisemi (açlık kan glukozu  $\geq 110$  mg/dl) bulunmasıdır.

Yukarıda sayılan beş kriterden en az üçüne sahip olanlar metabolik sendrom olarak tanımlandı. Sigara içen, aktif enfeksiyonu, onkolojik veya renal hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Önce anamnezleri alınan tüm hastaların, fizik muayeneleri ve antropometrik ölçümleri yapıldı. Bel çevresi ölçümü hastalar ayakta iken, en alt kosta kenarı ile iliak çıkıntı arasındaki orta mesafeden yapıldı.

Hastalardan ve kontrol grubundan 8-12 saat açlık sonrası alınan venöz kan örnekleri  $3000 \times g$ 'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra ayrılan serum örneklerinden, AKŞ, TG, HDL-K, LDL-K, hs-CRP ve insülin düzeyleri aynı gün çalışıldı. Sitrathlı tüplere alınan venöz kan örnekleri de  $3000 \times g$ 'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra ayrılan plazma örneklerinden fibrinojen düzeyleri çalışıldı. Diğer parametreler; MDA ve NO düzeylerini çalışmak için ayrılan serum örnekleri -  $80^{\circ}C$ 'de analiz yapılacak zamana kadar saklandı.

Açlık kan şekeri glukoz oksidaz yöntemiyle kolorimetrik olarak, trigliserid, LDL-K ve HDL-K enzimatik kolorimetrik metotla, hs-CRP immüno-türbidimetrik yöntemle Roche/Hitachi Moduler cihazında çalışıldı. İnsulin düzeyleri Immulite 2000 (Siemens) cihazında kemiluminesans immunometrik (solid-faz) yöntem ile ölçüldü.

### 3.1.1. İnsülin Rezistansının Belirlenmesi

İnsülin rezistansının belirlenmesinde homeostaz model değerlendirmesi (HOMA) kullanıldı (Matthews ve ark 1985). HOMA-IR indeksinin hesaplanmasında şu formülden faydalanıldı:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Açlık insülini } (\mu\text{IU/ml}) \times \text{açlık kan şekeri (mmol/L)}}{22,5}$$

### 3.1.2. Vücut Kitle İndeksi Hesaplanması

Çalışmaya katılan bireylerin; boyları metre olarak, vücut ağırlığı ise kg olarak ölçüldü. Obezite ölçütü olarak, vücut ağırlığının (kg) boyun karesine (m<sup>2</sup>) bölünmesiyle elde edilen vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılmıştır. Çalışmaya alınanlarda VKİ > 30 kg/m<sup>2</sup> olanlar obez olarak, VKİ=18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup> olanlar ise normal kabul edilmiştir.

$$\text{Vücut Kitle indeksi (kg/m}^2\text{)} = \text{Vücut ağırlığı (kg)} / \text{boy}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

## 3.2. Yöntemler

### 3.2.1. Serum Nitrit Tayini

#### Prensip

Serum nitrit düzeyleri Cortas ve arkadaşlarının yöntemine göre belirlendi (86). Deproteinizasyon işlemi ile ortamdaki proteinler uzaklaştırıldıktan sonra ölçüm nitratın bakır kaplı kadmiyum granülleri ile indirgenmesi ve oluşan nitritin ölçülmesi esasına dayanır.

## **Kullanılan çözeltiler**

### **Kadmiyum granüllerinin aktive edilmesi**

Kadmiyum granülleri 20-40 mg ağırlığında tartıldı ve küçük parçalara bölündükten sonra bir erlenmayerde 0,1 mol/L H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> içerisinde depolandı. Kadmiyum granülleri bu şekilde 9 ay stabildir. Çalışma anında kadmiyum granülleri asitten çıkarıldı distile su içerisinde üç defa yıkandı. Granüller glisin-NaOH tamponu içindeki 5 mol/L CuSO<sub>4</sub>'ta iki dakika bekletildikten sonra glisin-NaOH tamponu ile üç defa yıkandı ve bakır kaplanmış granüller 10 dakika içerisinde kullanıldı.

### **Glisin-NaOH tamponu**

15 g glisin deiyonize suda çözüldü. 2 mol/L NaOH ile pH 9,7'ye ayarlandı ve 1 L'ye tamamlandı. Bu tampon 0-8°C'de bir ay stabildir.

### **Sülfanilamid çözeltisi**

5 g sülfanilamid ılık 3 mol/L HCl solüsyonunun 500 ml' si içinde çözüldü, sonra hemen soğutuldu. Bu çözelti oda ısısında 1 yıl stabildir.

### **N-Naftiletilen diamin çözeltisi**

50 mg N-Naftiletilen diamin 250 ml distile suda çözüldü. Bu tampon 0-8°C'de iki ay stabildir.

### **Standartlar**

0,1 mol/L'lik stok NaNO<sub>3</sub> çözeltisi 10mmol/L Na<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub> içinde çözülerek hazırlandı. Bu çözelti 9 ay stabildir. Çalışma standartları stok solüsyonun dilüsyonu ile kullanılacağı gün hazırlandı.

### **Deneyin Yapılışı**

Bu çalışma 2 aşamada gerçekleşir.

#### **A-Deproteinizasyon**

2,0 ml 75 mmol/L ZnSO<sub>4</sub> solüsyonu üzerine

0,5 ml serum ilave edildi

2,5 ml 55 mmol/L NaOH reaktifi ile karıştırıldı

10 dakika santrifüj edildi.

Santrifüj sonucu elde edilen süpernatant numune olarak kullanıldı.

### **B-Nitrit ölçümü**

1. Kör, standart ve numune tüpleri hazırlandı
2. Her bir tüpe 1ml glisin tamponu eklendi.
3. Numune tüplerine 1ml deproteinize numune eklendi.
4. Standartlar 4 adet hazırlandı: 1  $\mu\text{mol/L}$   $\text{NaNO}_3$  ' ten  
Standart 1'e 0,5 ml  
Standart 2'ye 1,0 ml  
Standart 3'e 1,5 ml  
Standart 4'e 4 ml ilave edildi.
5. Bütün tüpler deiyonize su ile 4 ml'ye tamamlandı.
6. Spatula ile 2,5–3 g bakır kaplı kadmiyum granüllerinin ilavesi ile reaksiyon başlatıldı.
7. Tüm tüpler oda ısısında 90 dakika inkübe edildi.
8. İnkübasyon sonunda reaksiyon karışımından 2 ml alınıp diğer tüplere aktarıldı
9. Tüm tüplere 2,5 ml deiyonize su ve sırasıyla 1 ml sülfanilamid ve 1 ml N-naftiletilediamin çözeltileri ilave edilerek karıştırıldı.
10. Oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildikten sonra absorbans 545 nm'de köre karşı okundu.
11. Nitrit değerleri kalibrasyon grafiğinden değerlendirildi.

### **3.2.2. Serum Malondialdehit (MDA) Tayini**

Serum MDA düzeyleri Ohkawa ve arkadaşlarının yöntemine göre belirlendi (87).

#### **Kimyasallar:**

#### **1) Sodyum dodesil sülfat (SDS): %8.1**

8.1 gr SDS tartıp 100ml distile suda eritildi.

#### **2) Asetat tamponu: %20 pH: 3.5**

20ml asetik asit distile suyla 100 ml'ye tamamlandı.

(pH ayarı volüm yükselmemesi için konsantre NaOH ile yapıldı).

### 3) Thiobarbütirik asit (TBA): pH: 5.5-7

0.8 gr TBA tartıldı. 100 ml distile suda eritildi.Kolay çözünmediği için birkaç damla NaOH ilavesi yapıldı.pH, NaOH azar azar eklenerek ayarlandı.

#### Çalışma Prosedürü

	KÖR	NUMUNE
Serum	-	0.5ml
SDS	0.2ml	0.2ml
Asetik Asit	1.5ml	1.5ml
TBA	1.5ml	1.5ml
Distile Su	0.8ml	0.4ml

95 derecede 60 dk inkübasyona bırakıldı.Renk hafifçe pembeleşti.

Sonra musluk suyu ile soğutulup, karıştırıldı.

4000 rpm’de 10 dk santrifüj edildi.

532 nm ‘de spektrofotometrede okutuldu.

#### Standartlar:

Absorbans	Konsantrasyon
0.052	2.201 nmol/ml
0.137	4.403nmol/ml
0.295	8.806nmol/ml
0.580	32.8nmol/ml

Çalışma sonucu elde edilen absorbanslar standartlara göre hesaplandı.

### 3.3. İstatistiksel Analiz

Toplanan veriler “SPSS for Windows 17.0” paket programı kullanılarak değerlendirildi. Çalışma verilerini değerlendirmek için normalite testleri yapıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin karşılaştırılmasında independent-Student-t testi ve ANOVA, normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırılmalarında



Mann-Whitney U testi ve non-parametrik Kruskal- Wallis testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırma testi olarak, ANOVA analizlerinde TUKEY HSD, Kruskal –Wallis analizlerinde Dunn's method testi uygulandı.

Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde normal dağılım gösteren parametreler için Pearson korelasyon testi, normal dağılım göstermeyen parametreler için Spearman korelasyon testi kullanıldı.  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamızda G1: Tip II diyabetli metabolik sendrom hastaları (n=20)

G2: Diyabeti olmayan metabolik sendrom hastaları (n=13)

G3: Tip II Diyabetli hastalar (n=19)

G4: Kontrol grubu (n=20)

Olmak üzere 4 grubun serum ve plazma örnekleri incelendi. Hasta ve kontrol grubundan elde edilen demografik özellikler ve gruplara ait örneklerde çalışılan parametreler ve istatistiksel anlamlılık olup olmadığını gösteren p değerleri aşağıdaki tablolarda yer almaktadır.

Tablo 4.1. Çalışma gruplarının demografik ve biyokimyasal bulguları.

	G1 N=20	G2 n=13	G3 n=19	Kontrol n=20	p değeri
Yaş (yıl) *	55±7	54±5	55±4	52±5	p>0,05
Bel çevresi (cm)**	103 (100-115)	102 (94-117)	85 (80-86)	85 (77-95)	p<0,001
SB (mmHg)**	150 (120-160)	140 (127-152)	120 (110-130)	110 (110-120)	p<0,001
DB (mmHg)*	88±15	92±14	77±9	75±12	p<0,001
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )**	34 (30-38)	34 (28-38)	30 (30-32)	27 (24-28)	p<0,001
HOMA-IR**	5,8 (3,1-11,7)	2,7 (1,2-3,1)	3,0 (2,5-4,0)	1,3 (0,7-2,3)	p<0,001
Statin kullanımı	5 /20	1 /13	2 /19	0 /20	
Oral antidiyabetik	10 /20	0 /13	8 /19	0 /20	
İnsülin	4 /20	0 /13	5 /19	0 /20	
Antihipertansif	5 /20	6 /13	5 /19	3 /20	

\* ANOVA testi uygulanan veriler ortalama ± SD olarak verilmiştir.

\*\* Kruskal – Wallis testi uygulanan veriler ortanca (%25-%75) olarak verilmiştir.

**Yaş:**

Gruplar arasında anlamlı yaş farkı bulunmadı ( $p>0,05$ )

**Bel çevresi:**

Bel çevresi grup 1 ve 2'de grup 3 ve 4'e oranla anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p<0,001$ ).

**Sistolik basınç:**

1. Grupta, 3. ve 4. gruba oranla yüksek bulundu ( $p<0,001$ ), 1. ve 2. Grup arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Diyastolik basınç:**

Diyastolik basınç grup 2'de grup 3 ve 4'e oranla anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p<0,001$ ) grup 1'le arasında fark bulunmadı ( $p=0,413$ ).

**VKİ:**

1., 2. ve 3. Grupta kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulundu ( $p<0,001$ ).

**HOMA-IR:**

Grup 1'de grup 2 ve 4'e göre anlamlı oranda yüksek bulundu ( $p<0,001$ ), 1. Grupla 3. Grup arasında fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubuna ait biyokimyasal bulgular.

	G1 n=20	G2 n=13	G3 n=19	Kontrol n=20	P değeri
AKŞ** (mg/dl)	137 (129-174)	99 (83-110)	140 (134-148)	90 (82-92)	P<0,001
İnsülin** ( $\mu$ IU/ml)	18 (11-27)	10 (5-13)	11 (10-13)	6 (3-9)	P<0,001
HDL-K* (mg/dl)	42 $\pm$ 7	44 $\pm$ 8	48 $\pm$ 8	53 $\pm$ 11	P<0,01
LDL-K* (mg/dl)	121 $\pm$ 33	140 $\pm$ 39	105 $\pm$ 18	135 $\pm$ 31	P<0,01
TG(mg/dl)**	177 (143-221)	178 (159-225)	130 (100-143)	94 (81-121)	P<0,001

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubuna ait biyokimyasal bulgular (devamı)

hs-CRP** (mg/L)	4,7 (0,1-12,6)	6,7 (0,1-9,0)	3,1 (1,2-4,0)	0,1 (0,1-0,1)	P<0,001
MDA** (nmol/ml)	6,3 (4,8-8,2)	4,1 (3,6-4,9)	5,8 (5,5-6,0)	3,7 (3,0-4,6))	P<0,001
Nitrit** (µmol/L)	0,36 (0,30-0,41)	0,43 (0,32-0,56)	0,39 (0,38-0,4)	0,54 (0,45-0,61)	P<0,001
Fibrinojen* (mg/dl)	341±54	345±53	344±25	291±32	P<0,001

\* ANOVA testi uygulanan veriler ortalama ± SD olarak verilmiştir.

\*\* Kruskal – Wallis testi uygulanan veriler ortanca (%25-%75) olarak verilmiştir.

### **Glukoz:**

En yüksek değerler 1. ve 3. Grupta tespit edildi, 1. ve 3. Grupla 2. grup ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunurken ( $p<0,001$ ), 2. Grup'la kontrol grubu arasında fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

### **İnsülin:**

En yüksek insülin düzeyi 1. ve 3. Grupta tespit edildi, 1. Grupla 2 ve 4 arasında anlamlı fark bulunurken ( $p<0,001$ ) 3. Grupla anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). 2. grupla 3. grup arasında da fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

### **HDL-K:**

En düşük HDL-K 1. Grupta bulundu, 1. Grupla 3 ve 4. Grup arasında anlamlı fark bulunurken ( $p<0,01$ ), 2. Grupla fark bulunmadı ( $p=0,426$ ). En yüksek HDL-K ise kontrol grubunda tespit edildi.

### **LDL-K:**

En yüksek LDL-K 2. Grupta bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi, 2 ile 3. Grup arasında fark bulunurken ( $p=0,002$ ) diğer gruplarla fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

### **TG:**

Grup 1 ve 2'de diğer gruplardan anlamlı oranda yüksek bulundu ( $p<0,001$ ).

## Kontrol grubu ile hasta alt gruplarında hs-CRP, MDA, NO ve Fibrinojen düzeylerinin karşılaştırılması

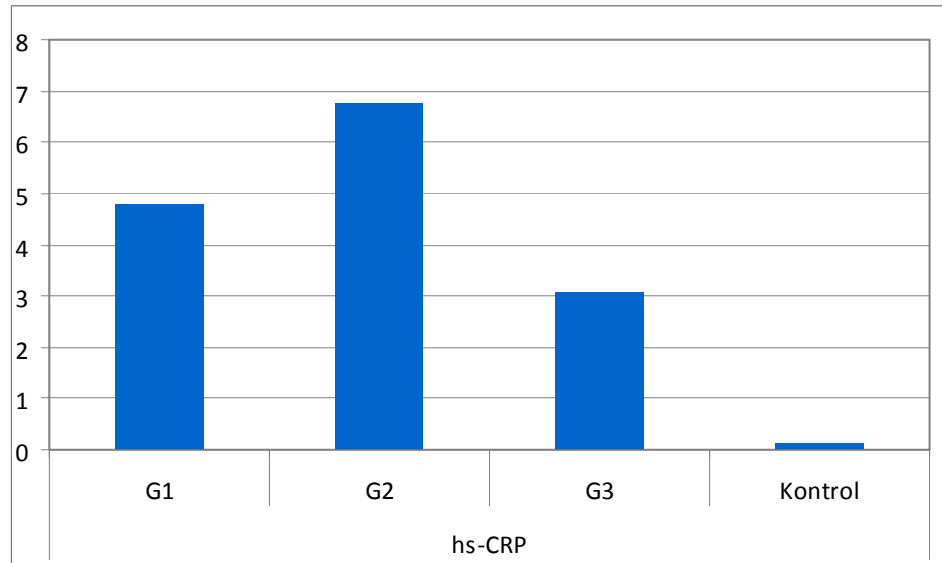
### hs-CRP düzeyleri;

Kontrol ve hasta gruplarında hs-CRP düzeylerinin istatistiksel incelenmesi Tablo 4.3'te ve Şekil 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Çalışma gruplarının hsCRP düzeyleri (ortanca %25-%75).

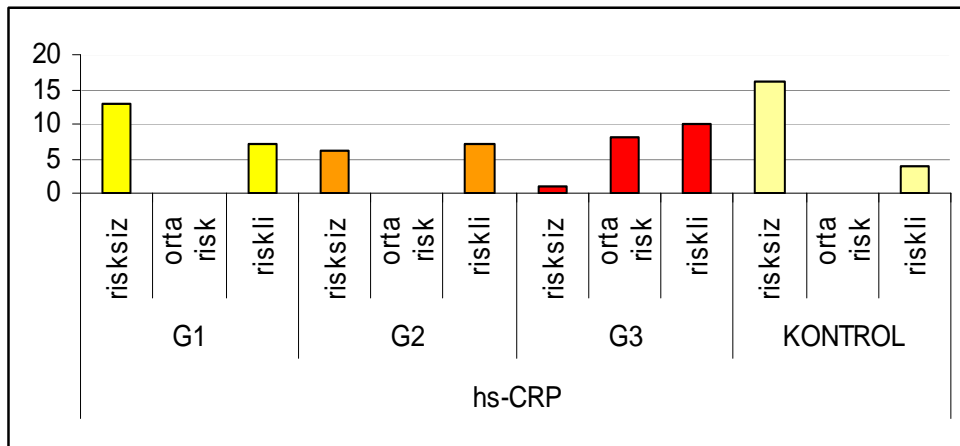
	G1(n=20)	G2(n=13)	G3(n=19)	Kontrol(n=20)
HsCRP (mg/L)	4,7 (0,1-12,6)	6,7 (0,1-9,0)	3,1 (1,2-4,0)	0,1 (0,1-0,1)

Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks ( $p < 0,001$ )



Şekil 4.1. Çalışma gruplarının hsCRP düzeyleri (ortanca %25-%75).

En yüksek hs-CRP düzeyi Grup 2'de tespit edildi fakat G1 ve G3 ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmezken ( $p > 0,05$ ), kontrol grubuna göre ise anlamlı oranda yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ).



Şekil 4.2. Çalışma gruplarına göre hs-CRP düzeylerinin dağılımı.

Orta ve yüksek riskli hs-CRP düzeyleri açısından G3 en fazla risk taşıyan grup olarak tespit edildi ( $p=0,00$ ).

- $< 1\text{ mg/L}$ = KVH gelişimi için düşük risk,
- $1-3\text{ mg/L}$ = Orta risk,
- $>3\text{ mg/L}$ = Yüksek risk olarak kabul edilmektedir.

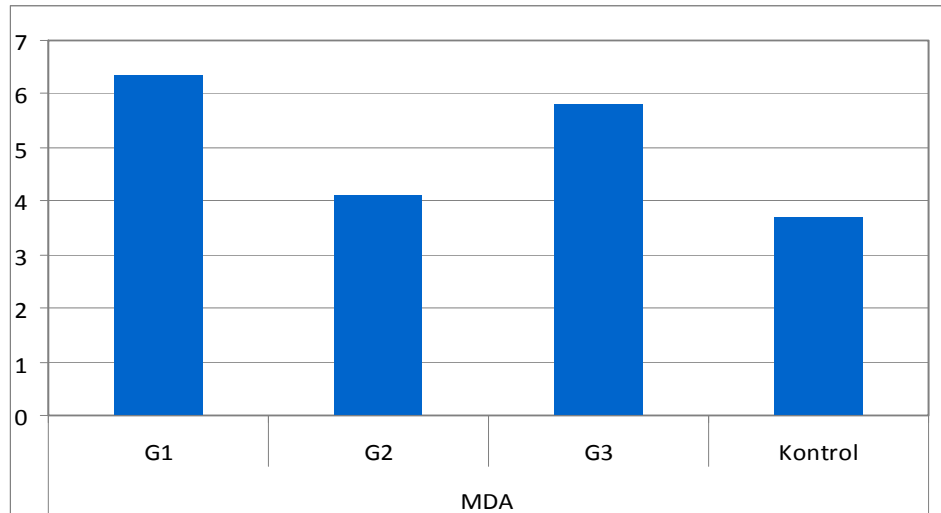
#### MDA düzeyleri;

Kontrol ve hasta gruplarında MDA düzeylerinin istatistiksel incelenmesi Tablo 4.4'te ve Şekil 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Çalışma gruplarının MDA düzeyleri (ortanca %25-%75).

	G1(n=20)	G2(n=13)	G3(n=19)	Kontrol(n=20)
MDA(nmol/ml)	6,3 (4,8-8,2)	4,1 (3,6-4,9)	5,8 (5,5-6,0)	3,7 (3,0-4,6)

Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks ( $p<0,001$ )



Şekil 4.3. Çalışma gruplarının MDA düzeyleri (ortanca %25-%75).

En yüksek MDA düzeyleri G1 ve G3'te saptandı ve kontrol grubuyla anlamlı fark bulundu ( $p < 0.001$ ). G2'yle kontrol grubu arasında fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

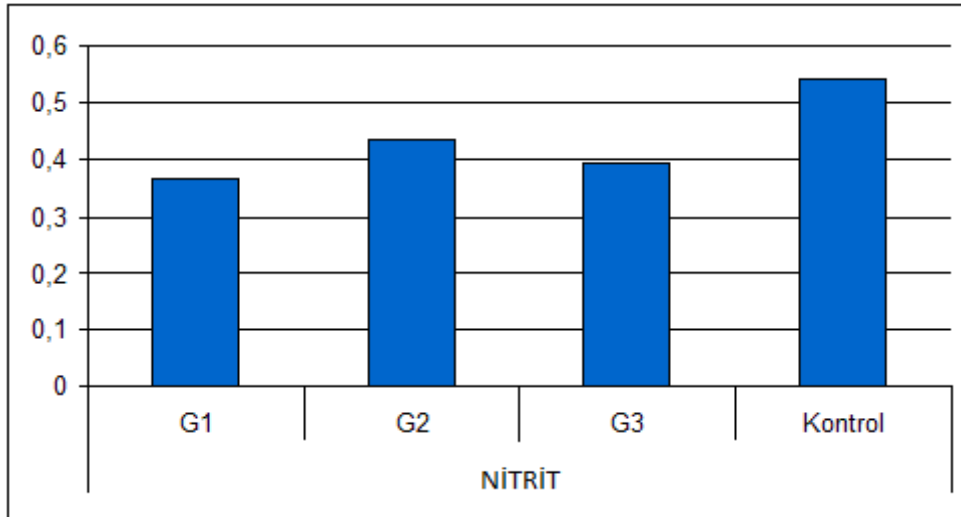
#### Nitrit düzeyleri;

Kontrol ve hasta gruplarında Nitrit düzeylerinin istatistiksel incelenmesi Tablo 4.5'te ve Şekil 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Çalışma gruplarının Nitrit düzeyleri (ortanca %25-%75).

	G1(n=20)	G2(n=13)	G3(n=19)	Kontrol(n=20)
Nitrit( $\mu\text{mol/L}$ )	0,36 (0,30-0,41)	0,43 (0,32-0,56)	0,39 (0,38-0,4)	0,54 (0,45-0,61)

Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks ( $p < 0,001$ )



Şekil 4.4. Çalışma gruplarının Nitrit düzeyleri (ortanca %25-%75).

Nitrit düzeyleri kontrol grubuna göre tüm hasta gruplarında düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak sadece kontrol grubuyla G1 ( $p < 0.05$ ) ve G3 ( $p < 0.05$ ) arasında anlamlı farklılık bulundu. G1, G2, G3 arasında da fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

#### **Fibrinojen düzeyleri;**

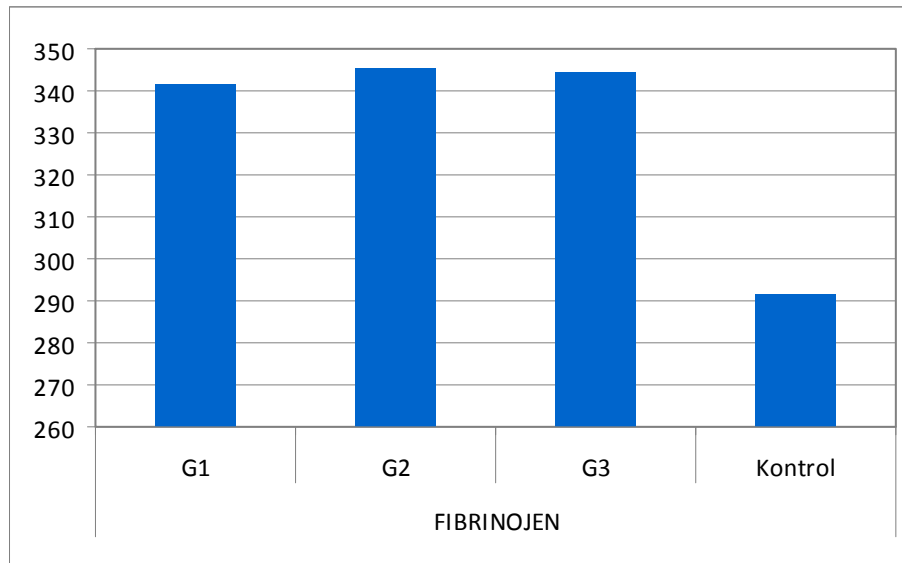
Kontrol ve hasta gruplarında fibrinojen düzeylerinin istatistiksel incelenmesi Tablo 4.6'da ve Şekil 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Çalışma gruplarının Fibrinojen düzeyleri (ortalama $\pm$ SD).

	G1(n=20)	G2(n=13)	G3(n=19)	Kontrol(n=20)
Fibrinojen (mg/dl)	341 $\pm$ 54	345 $\pm$ 53	344 $\pm$ 25	291 $\pm$ 32

One Way Analysis of Variance ( $p < 0,001$ )





Şekil 4.5. Çalışma gruplarının Fibrinojen düzeyleri (ortalama±SD).

Fibrinojen G1, G2, G3'te Kontrol grubundan anlamlı oranda yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ), G1, G2, G3 arasında ise fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

**Parametreler arasındaki ilişkiler Spearman nonparametrik korelasyon analizi ile değerlendirildi.**

		YAŞ	SB	DB	BEL ÇEV R.	GLU KOZ	TG	HDL- K	FİBR İNOJ EN	HOM A-IR	MDA	NO	İNSÜ LİN	LDL- K	VKİ
hs- CRP	r	-.126	.284 *	.288 *	.327* *	.198	.456* **	-.218	.412* **	.257*	.201	- * .366*	.222	-.132	.483* **
	p	.293	.016	.014	.005	.096	.000	.066	.000	.030	.090	.002	.061	.267	.000

\*\*\*  $p < 0,001$       \*\*  $p < 0,01$       \*  $p < 0,05$

hs-CRP ile SB, DB, Bel çevresi, TG, Fibrinojen, HOMA-IR ve VKİ arasında pozitif korelasyon saptanırken, NO ile negatif korelasyon saptandı.

		YAŞ	SB	DB	BEL ÇEVRE VR.	GLUKOZ	TG	HDL- K	HOMA- IR	MDA	NO	İNSÜLİN	LDL- K	VKİ
FİBRİNOJEN	r	.102	.260*	.132	.316**	.376**	.232	-.163	.330*	.258*	-.228	.224	.039	.475**
	p	.394	.027	.267	.007	.001	.050	.171	.005	.029	.054	.058	.747	.000

\*\*\* p<0,001      \*\* p<0,01      \* p<0,05

Fibrinojen ile SB, Bel çevresi, Glukoz, hs-CRP, HOMA-IR, MDA, VKİ arasında pozitif korelasyon saptandı.

		YAŞ	SB	DB	BEL ÇEVRE VR.	GLUKOZ	TG	HDL- K	HOMA- IR	NO	İNSÜLİN	LDL- K	VKİ
MDA	r	.099	.081	-.066	.033	.572***	.084	-.101	.288*	-.216	.226	-.141	.322**
	p	.410	.501	.581	.785	.000	.482	.399	.014	.068	.056	.237	.006

\*\*\* p<0,001      \*\* p<0,01      \* p<0,05

MDA ile Glukoz, Fibrinojen, HOMA-IR ve VKİ arasında pozitif korelasyon saptandı.

		YAŞ	SB	DB	BEL ÇEVRE VR.	GLUKOZ	TG	HDL- K	HOMA- IR	İNSÜLİN	LDL- K	VKİ
NO	r	-.145	-.177	-.156	-.212	-.485***	-.300*	.215	-.472***	-.376**	.016	-.363**
	p	.224	.137	.192	.075	.000	.011	.069	.000	.001	.892	.002

\*\*\* p<0,001      \*\* p<0,01      \* p<0,05

NO ile Glukoz, TG, hs-CRP, HOMA-IR, İnsülin ve VKİ arasında negatif korelasyon saptandı.

### Hasta gruplarında çalışılan parametreler arasındaki ilişkiler

**G1:** Tip II diyabetli metabolik sendrom grubunda (n= 20); hs-CRP ile Fibrinojen arasında pozitif korelasyon bulundu ( $r= 0.453^*$ ,  $p= 0.045$ ). MDA ile Glukoz arasında pozitif korelasyon bulundu ( $r= 0.464^*$ ,  $p= 0.039$ ) Bel çevresi; SB ( $r= 0.444^*$ ,  $p= 0.05$ ), DB ( $r=0.539^*$ ,  $p= 0.014$ ) ve VKİ ( $r= 0.708^*$ ,  $p= 0.00$ ) ile pozitif korelasyon gösterdi. TG ile İnsülin arasında pozitif korelasyon bulundu ( $r= 0.476$ ,  $p= 0.034$ ) HDL-K ile HOMA-IR arasında negatif korelasyon bulundu ( $r= -0.458^*$ ,  $p= 0.042$ )

**G2:** Diyabeti olmayan metabolik sendrom grubunda (n= 13); hs-CRP ile DB arasında pozitif korelasyon saptandı ( $r= 0.655^*$ ,  $p= 0.015$ )

**G3:** Tip II Diyabet hastalarında (n= 19); TG ile hs-CRP ( $r= 0.462^*$ ,  $p= 0.047$ ) ve İnsülin ( $r= 0.487^*$ ,  $p= 0.034$ ) arasında pozitif korelasyon saptandı. Fibrinojen ile Glukoz ( $r= 0.523^*$ ,  $p=0.021$ ), HOMA-IR ( $r=0.492^*$ ,  $p= 0.032$ ) ve MDA ( $r= 0.589^{**}$ ,  $p= 0.008$ ) arasında pozitif korelasyon saptandı. İnsülin düzeyiyle Yaş ( $r= 0.638^{**}$ ,  $p= 0.003$ ) ve TG ( $r= 0.487^*$ ,  $p= 0.034$ ) arasında pozitif korelasyon saptandı. MDA ile Fibrinojen ( $r=0.589$ ,  $p=0.008$ ) ve HOMA-IR ( $r=0.615$ ,  $p=0.005$ ) arasında pozitif korelasyon saptandı

## 5. TARTIŞMA

Metabolik sendrom, temelinde insülin direncinin yer aldığı, visseral obezite, hipertansiyon, HDL-K düşüklüğü, trigliserid yüksekliği ve hiperglisemi ile karakterize metabolik bir düzensizliktir. MS'nin tüm bileşenlerinin etyopatogenezinde herediter faktörler, sedanter yaşam, yüksek kalorili beslenme ve inflamatuvar faktörlerin yanı sıra oksidatif stresin de rol oynadığı düşünülmektedir (88). Serbest radikal oluşumu ve antioksidan koruyucu sistemler arasındaki dengesizlik sonucu oluşan oksidatif stresin, lipidler, proteinler ve nükleik asitler başta olmak üzere çeşitli biyomoleküller üzerinde geniş kapsamlı bir hasara yol açtığı bilinmektedir. Oksidatif stresin birçok önemli patolojik süreçte rol oynadığı, son zamanlarda yapılan araştırma ve yayınlarda gösterilmiştir. Oksidatif stresin yol açtığı hasar; hiperglisemi, hipertrigliseridemi, obezite ve hipertansiyon gibi MS'yi oluşturan kriterlerin patogenezinde de önemli rol oynamaktadır (89). Hiperglisemi; protein glikasyonu ve glukoz oksidasyonuna yol açarak serbest oksijen radikallerinin artışına neden olmaktadır. Serbest radikaller pankreatik beta hücre fonksiyon bozukluğuna ve GLUT4 reseptörleri etkileyerek insülin duyarlılığında azalmaya neden olarak tip II diyabet patogenezine katkıda bulunurlar (90).

MS'de ROS'un üretiminden sorumlu enzimatik kaynaklar arasında NADPH oksidaz, eNOS ve ksantin oksidaz da bulunmaktadır. Bu enzimlerin aktivitelerindeki değişiklikler sonucu süperoksit ve hidroksil radikalleri artarken, NO düzeyleri azalmaktadır. Obezitenin neden olduğu oksidatif stres; diyabet, ateroskleroz ve hipertansiyon gibi obezite ile ilişkili hastalıklara katkıda bulunmaktadır. Yağ dokusunda ROS artışının NADPH oksidaz artışı ve antioksidan enzimlerden SOD ve katalaz ekspresyonunun azalması ile ilgili olduğu bilinmektedir. Hiperlipidemi endotelial süperoksit üretimini arttırmakta ve artmış ROS obezitenin kardiyovasküler ve metabolik etkilerinin fizyopatolojisinde rol oynamaktadır (66). Oksidatif stresin neden olduğu lipid peroksidasyonu sonucu oluşan reaktif metabolik ürünlerden birisi de MDA'dır. Sistemik oksidatif stres abdominal obezite (visseral yağ birikmesi) ile orantılı olarak artmaktadır. Kültür ortamındaki adipositlerde yağ asitlerinin yükselmesi NADPH oksidaz aktivasyonu yolu ile oksidatif stresi arttırmakta, antioksidatif enzim sentezini azaltmaktadır.

Oksidatif stres yağ dokusundan adipositokinlerin ( adiponektin, PAI-1, IL-6 ve monosit kemotaktik protein ) düzensiz üretimine sebep olmaktadır.

Obez farelerde NADPH oksidaz inhibitörü ile tedavi adipoz dokudan ROS üretimini azaltmıştır. Bununla birlikte adipositokinlerin düzensiz salınımı azalmış, diabet, hiperlipidemi ve hepatik yağlanma düzelmiştir (67).

Obezitedeki birikmiş yağ mı sistemik oksidatif stresi indükler oksidatif stres mi obesiteyi indükler tam olarak altta yatan mekanizma anlaşılamamıştır.

Serbest radikaller hücre membranlarındaki kolesterole, araşidonik asite bağlanır ve lipid peroksidasyonunu başlatır. Bu sürecin başladığının en iyi göstergelerinden olan MDA seviyelerinde artış olmakta ve artan MDA renal harabiyete ve kardiyovasküler bozukluklara neden olmaktadır (91).

Bizim çalışmamızda da, serbest radikallerin reaktif yapıları ve kısa ömürlü oluşları direkt tayinlerini güçleştirdiği için oksidatif stres belirteci olarak serum MDA değerleri incelendi. G1 ve G3 hastalarında sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde MDA seviyelerinin yüksek olduğu saptandı ( $p<0,001$ ).

Furukawa ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda visseral yağ birikiminin sistemik oksidatif stres belirteçleri ile doğru orantılı olduğunu göstermişlerdir. Obez farelerin yağ dokusunda  $H_2O_2$  üretimi artmıştır. Bu artış iskelet kasında ve adipoz dokuda insülin direncini indüklemektedir (66).

Iwaki ve arkadaşlarına göre birikmiş yağdaki oksidatif stres adipositokinlerin düzensiz salınımına neden olmakta ve sistemik oksidatif stresi arttırarak obesiteyle ilişkili MS'ye aracılık etmektedir (92). Keaney ve arkadaşlarının çalışmalarında MS'li abdominal obeziteye sahip kişilerde serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonunun arttığı gösterilmiş ve oksidatif stresin MS'ye neden olduğu bildirilmiştir (67).

Holvoet ve arkadaşlarına göre bel çevresi ve VKİ, sirkülasyondaki okside LDL-K konsantrasyonlarını tahmin ettiren en güçlü göstergelerdir (93).

Bizim çalışmamızda da MDA ile VKİ ( $r=0.322$   $p=0.006$ ) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır .

Diyetle, cerrahi müdahale veya farmakolojik ajanlarla total vücut yağında azalma sağlandığında oksidatif stres belirteçlerinde de azalma gözlenmiştir. Bir hipoteze göre oksidatif stres düşük dereceli sistemik inflamasyonu indükler.

İnflamasyon serbest radikal üretimine ve artmış lipid peroksidasyonuna yol açar. Burada oksidatif stresin bir sebep mi yoksa MS'nin bir sonucu mu olduğu sorusuna hala cevap aranmaktadır. Bizim çalışmamızda da MDA ile fibrinojen arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ( $r=0.258$ ,  $p= 0.029$ ).

Weisberg ve arkadaşları obez farelerin adipoz dokularında makrofajların infiltre olduğunu saptamışlardır. Makrofajlar inflamatuvar sitokinlerin en önemli kaynağı olup aynı zamanda ROS üretmektedirler. İnfiltre makrofajlar artmış NADPH oksidaz ile artmış ROS üretimine neden olmaktadır (94). Sorescu ve arkadaşları ise adipositlerde  $H_2O_2$  üretiminin arttığını bulmuşlardır. Bu çalışma sonuçlarına göre adipoz dokuda NADPH oksidaz enzim sentezi ve aktivitesi yüksektir, yağ asitleri artmıştır, ROS üretimi indüklenmektedir. Tüm bu sonuçlar oksidatif stresin birikmiş yağda neden arttığının cevabı olabilir (95).

Biz de bu çalışmamızda ayrıca tip II diyabetli metabolik sendrom (G1) ve tip II diyabet grubunda (G3) MDA düzeylerini kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulduk ( $p<0.001$ ). Diyabetsiz metabolik sendrom grubuyla kontrol grubu arasında ise anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Glukoz düzeyleriyle MDA arasında pozitif korelasyon olması ( $r=0.572$ ,  $p=0.00$ ) bu durumun nedeni olarak düşünüldü.

Fujita ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada metabolik sendromu olanlarda sistemik oksidatif stres markırları kontrol grubuna göre önemli oranda yüksek bulunmuştur. Visseral yağ oranı ile sistemik oksidatif stres göstergeleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (67). Biz de çalışmamızda MDA artışı ile HOMA-IR arasında pozitif ilişki saptadık ( $r= 0.288$ ,  $p= 0.014$ ).

Son yıllarda, metabolik sendrom ve ateroskleroz gelişiminde adipoz dokunun endokrin ve immün fonksiyonlarına yönelik adipositokinler, inflamatuvar faktörler ve akut faz reaktanları ile ilgili araştırmalara ağırlık verilmiştir (96). Akut faz reaktanları arasında çalışmalara en çok konu olan molekül CRP' dir. CRP'nin konak immün savunmasında rol oynadığı bilinmekle birlikte, özellikle uzun süren ve sık tekrarlayan yüksek CRP düzeylerinin bazı zararlı etkileri de son yıllarda gösterilmiştir. CRP, aterosklerotik plaklarda selektif olarak LDL-K'ye bağlanmakta ve kompleman sistemini aktive ederek mevcut inflamasyonun artmasına neden olmaktadır. CRP'nin bu nitelikleri ile aterotromboz patogenezine katılarak iskemik hasarı arttırdığı sanılmaktadır (77).

Çalışmalarda CRP, tanısal değerinin güçlendirilmesi için yüksek duyarlılıklı (hs-CRP) olarak çalışılmıştır. hs-CRP'nin metabolik sendrom gelişimi için prediktif değeri olduğu gösterilmiştir (97). Öyle ki, Ridker ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucunda hs-CRP' nin metabolik sendrom kriterleri içerisine dahil edilebileceği bildirilmektedir (98).

Laaksonen ve arkadaşları düşük dereceli inflamasyonun tip II diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde etkili olduğu fikrinden yola çıkarak metabolik sendromlu hastalar arasında yaptıkları çalışmalarında CRP düzeyiyle metabolik sendrom ve diyabet gelişimi arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçlamışlardır. Çalışmanın sonucunda CRP konsantrasyonları 3 mg/L'nin üzerinde olan olguların metabolik sendrom gelişimi için yüksek riske sahip oldukları gözlenmiştir (99). Lao ve arkadaşları 2007' de Çin halkında metabolik sendrom ve hs-CRP ilişkisini değerlendirmişlerdir. Çalışmaya, yaşları 50-85 arasında değişen 3014 erkek ve 7275 kadın hasta alınmış, IDF kriterlerine göre metabolik sendrom tanımlaması yapılarak hastalardan temel ölçümler ile beraber hs-CRP seviyesi bakılmış, metabolik sendrom olan grupta metabolik sendrom olmayan gruba göre hs- CRP düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (100). Çalışmamızda, daha önce yapılmış bu araştırmalarla uyumlu olarak G1 ve G2 hastalarında sağlıklı kontrollere göre hs- CRP istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p < 0,001$ ), fakat G1, G2 ve G3 arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

Temelkova Kurktschiev ve arkadaşlarının 2002 yılında yapmış oldukları çalışmada; tip 2 diyabet patogenezinde düşük grade'li kronik inflamasyonun önemli olduğu ve CRP düzeyindeki artışın, tip II diyabet gelişimi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (79).

Çalışmamızda, hs-CRP değerleri düşük ( $< 1$  mg/L), orta (1-3 mg/L) ve yüksek risk (3-10 mg/L) düzeylerine göre sınıflandırıldığında tip II diyabet grubunda (G3), diğer gruplara göre orta ve yüksek riskli hasta sayısı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p = 0,00$ ). Grundy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HT ve inflamasyon arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir (101). Sesso ve arkadaşları tarafından 2003'te yapılan kadın sağlığı çalışmasında, hs-CRP' nin HT gelişim riski ile ilişkisi kanıtlanmıştır (102). Bizim çalışmamızda da hs-CRP ile SB ( $r = 0.284$ ,  $p = 0.016$ ) ve DB ( $r = 0.288$ ,  $p = 0.014$ ) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Yüksek kan basıncı değerleri ile ilişkili olduğundan, hsCRP düzeyleri hipertansiyon gelişiminin de bir belirleyicisidir (103).

Obezite ile yüksek hsCRP düzeyleri arasında ilişki olduğu saptanmıştır ki, bu bulgu adipositlerin IL-6 sentezlediği bilgisi ile uyumludur (104). NHANES çalışmasının serum örneklerinde hsCRP düzeyleri incelendiğinde, hsCRP değerinin 2.2 mg/l üzerinde olma riski, normal vücut ağırlığına (vücut kitle indeksi - VKİ <25 kg/m<sup>2</sup>) sahip bireylere göre, obez erkeklerde ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) 2.1 kat, obez kadınlarda ise 6.2 kat yüksek bulunmuştur (105). Bizim çalışmamızda da hs-CRP ile bel çevresi ( $r= 0.327$ ,  $p= 0.005$ ) ve VKİ ( $r= 0.483$ ,  $p= 0.00$ ) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. NHANES çalışması verilerinin ek analizi, hsCRP değerlerinin diyabet ile de ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (106). Ortalama hsCRP değeri diyabet tanısı olmayanlarda 2.8 mg/l, bozulmuş glukoz toleransı olanlarda 3.2 mg/l, yeni tanı diyabetiklerde 4.6 mg/l ve bilinen diyabeti olanlarda 4.2 mg/l bulunmuştur. Bu çalışmayla uyumlu olarak biz de tip II diyabet grubunda orta ve yüksek riskli hs-CRP düzeylerini yüksek tespit ettik.

Fröhlich ve arkadaşları ise hsCRP değerlerinin sadece VKİ veya glukoz değerleri ile değil, trigliserid, total kolesterol ve ürik asit düzeyleri ile de korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (107). Bu veriler ile uyumlu olarak, obezite dışında sağlık sorunu bulunmayan kadınlarda kalori alımının kısıtlanması ve kilo verilmesi ile hsCRP değerlerinde anlamlı azalma görülmüş, bu azalma verilen kilo miktarı ile ilişkili bulunmuştur (108). Benzer bir çalışmada, obez postmenopozal kadınlarda (VKİ 35.6 kg/m<sup>2</sup>) kilo verme ile hsCRP değerlerinde 14 ayda %32.3 azalma (3.06 mg/l'den 1.63 mg/l'ye) görülmüştür (109). Dolayısıyla, majör kardiyovasküler risk faktörlerinin önemli bir kısmı ile ilişkili olduğu saptanan hsCRP düzeyleri, risk faktörlerinin azalması veya ortadan kaldırılması ile düşüş gösterebilmektedir. Bizim çalışmamızda da daha önce yapılmış çalışmalar ile uyumlu olarak hs-CRP ile Fibrinojen ( $r= 0.412$ ,  $p= 0.00$ ) arasında pozitif korelasyon saptanırken, NO ile negatif korelasyon saptanmıştır ( $r= -0.366$ ,  $p= 0.002$ ).

Won-Young Lee ve arkadaşları çalışmalarında CRP ile insülin direnci ve ATPIII kriterlerine göre tanımlanan MS arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçlamışlardır. Bir ay boyunca bir üniversite hastanesi check-up ünitesine başvuran 20-84 yaş arası 760 hastayı çalışmalarına dahil etmişlerdir. Bu hastalarda ATP III



raporunda tarif edilen MS komponentleri ve hs-CRP düzeyleri analiz edilmiştir. Bunun yanı sıra HOMA-IR değerleri hesaplanmıştır; sonuç olarak CRP konsantrasyonlarının, yüksek insülin direncine sahip olgularda düşük insülin direncine sahip olgulara göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Ayrıca CRP ve VKİ, bel çevresi, trigliserid, kan basıncı, glukoz ve HOMA indeksi arasında net bir pozitif korelasyon, CRP konsantrasyonları ile HDL-K arasında ise negatif korelasyon tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hs-CRP ile SB ( $r= 0.284$ ,  $p= 0.016$ ), DB ( $r= 0.288$ ,  $p= 0.014$ ), VKİ ( $r= 0.483$ ,  $p= 0.00$ ), Bel çevresi ( $r= 0.327$ ,  $p= 0.005$ ), TG ( $r= 0.456$ ,  $p= 0.00$ ) ve HOMA-IR ( $r= 0.257$ ,  $p= 0.03$ ) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu sonuçlar ışığında metabolik sendrom ve insülin direncinin aterosklerozda önemli bir patojenik rol oynayan sistemik inflamatuvar cevap ile ilgili olduğu düşünülebilir (110).

Pickup ve arkadaşları IL-6 ve CRP seviyelerinin tip II diyabetik hastalarda metabolik sendromun bir özelliği olarak arttığını göstermişlerdir (111). Aynı zamanda CRP'nin salınımını arttıran IL-6, diyabetik hastalardaki monositlerde artmıştır (112).

2003 yılında yapılmış olan bir çalışmada NHANES kriterlerine göre metabolik sendrom olduğu kabul edilen hastalarda metabolik sendrom ile CRP, fibrinojen, ve lökosit sayısı arasındaki ilişki incelenmiş ve sonuç olarak sağlıklı insanlarla kıyaslandığında metabolik sendromlu hastalarda fibrinojen ve lökosit sayısının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonucu da metabolik sendrom ve inflamasyon birlikteliğini ortaya koymaktadır (113).

Yapılan başka bir çalışmada dahiliye polikliniğine başvuran ve bilinen bir hastalığı olmayıp rutin kontrollerinde tesadüfen metabolik sendrom saptanan 50 hastada CRP ve Fibrinojen düzeyleri yüksek tespit edilmiş, metabolik sendrom değişkenleri ile de CRP ve fibrinojen düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur. Özellikle CRP düzeyleri ile bel çevresi arasında, fibrinojen düzeyleri ile açlık kan şekeri arasında kuvvetli derecede anlamlı korelasyon saptanmıştır (114). Bizim çalışmamızda da Fibrinojen ile Glukoz ( $r=0.376$ ,  $p=0.001$ ) ve hs-CRP ( $r=0.412$ ,  $p=0.00$ ) arasında pozitif korelasyon saptandı.

Plazma fibrinojen düzeyi koroner kalp hastalığı için önemli bir risk faktörüdür.

Birçok çalışma plazma fibrinojeni ile metabolik sendromu oluşturan hiperglisemi, hipertansiyon, hipertrigliseridemi gibi faktörler arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur (115). Gui Seppina Imperatore ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 35-64 yaşları arasında 1252 sağlıklı erkekte, metabolik sendrom kriterlerini ve bunların fibrinojenle ilişkisini incelemişler, metabolik sendrom kriterleri taşıyan kişilerde fibrinojen düzeyi belirgin olarak yüksek tespit edilmiştir (116). Bizim çalışmamızda da fibrinojen G1, G2 ve G3'te kontrol grubundan anlamlı oranda yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ), G1, G2, G3 arasında ise fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Ayrıca fibrinojenle SB ( $r = 0.260$ ,  $p = 0.027$ ), Bel çevresi ( $r = 0.316$ ,  $p = 0.007$ ), HOMA-IR ( $r = 0.330$ ,  $p = 0.005$ ), MDA ( $r = 0.258$ ,  $p = 0.029$ ) ve VKİ ( $r = 0.475$ ,  $p = 0.00$ ) arasında pozitif korelasyon saptandı.

TEKHARF çalışmasının Marmara kohortu 1997 yılı yazında eskiden bakılmış bazı risk faktörleri ve kanda HDL-K, fibrinojen ve bel/kalça oranı açılarından incelendi. Toplam 730 kişi bu amaçla muayene edildi. HDL-K ortalama düzeyleri yaşa bağımlı olmaksızın erkekte 38 mg/dl, kadında 45 mg/dl olarak saptandı. Düzeyler her iki cinsiyette de düşük olup daha önce Türk Kalp Çalışması'nda elde edilen değerlerle uyumlu idi. Erkeklerde bel/kalça oranı ve beden kitle indeksi ile HDL-K konsantrasyonu arasında anlamlı ilişki ( $r = 0.37$  ve  $0.34$ ) bulundu; kadınlarda HDL-K ile plazma trigliseridi ve sistolik kan basıncı arasında ters, diyastolik basınç ile doğrusal ilişki görüldü. Plazma fibrinojeni kadında yaşa bağımlı olmayıp ortalama 2.59 g/l düzeyinde ve 70 yaşına kadar erkektekinden yüksek bulundu. Erkekte yaşla artan fibrinojen değerleri, bel/kalça oranı ile anlamlı ilişki içinde idi ( $r = 0.40$ ), kadında ise kanda trigliserid ve sigara içimi ile doğrusal ilişki ( $r = 0.45$  ve  $0.13$ ) sergiledi (117).

Cook ve arkadaşları artmış yağ dokusunun artmış CRP düzeyleriyle birlikte olduğunu göstermişlerdir (118). Artmış CRP düzeyleriyle birlikte kardiyovasküler risk faktörleri, fibrinojen ve HDL-K düzeyi arasında sıkı bir ilişki gözlenmiş olup bunun da yaşam boyunca ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık gelişiminden sorumlu olacağı düşünülmüştür.

Coban ve arkadaşları bozulmuş açlık glukozu olan hastaların plazma fibrinojen ve d-Dimer düzeylerini, tip II diyabetli ve normal grupla karşılaştırmışlardır. En yüksek düzeyin tip II diyabetli grupta olduğu, bozulmuş açlık

glukoza olan hastaların plazma fibrinojen ve d-Dimer düzeylerinin ise tip II diyabetli gruba oranla düşük, normal gruba oranla oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir (119).

Erem ve arkadaşları vasküler komplikasyonu olan, tip II diyabetli hastaların plazma fibrinojen ve PAI-1 düzeylerini incelemişler, hastaların hiperkoagüle ve hipofibrinolitik durumda olduğunu ve nöropatisi olan diyabetli hastalarda fibrinojen ve PAI-1 düzeylerinin oldukça yükseldiğini göstermişlerdir (120).

Kalinowski ve arkadaşlarına göre endotel disfonksiyonu oksidatif stres ile ilişkilidir. Endotel hücrelerinde esas süperoksit üretim kaynağı NADPH oksidaz yoludur. ROS sentezi endotel disfonksiyonun başlamasını ve ilerlemesini etkiler (121). Cai ve arkadaşları ile Mohazzab ve arkadaşları yaptığı çalışmalarda kan damarlarının tüm tabakalarında süperoksit anyonu içeren ROS üretiminin olduğunu ve endotelin oksidatif stresin ana kaynağı olduğunu göstermişlerdir (122). Lteif ve arkadaşlarına göre oksidatif stres, endotel fonksiyonuna direkt zarar vererek aterogenezi etkili olmaktadır. Bunun yanısıra NO'nun direkt tüketimine neden olarak ve BH<sub>4</sub> elde edilebilirliğini azaltarak da etki göstermektedir (123).

Çalışmamızda artmış lipid peroksidasyon ürünü MDA ve azalmış NO düzeyleri metabolik sendromlu hastalarda endotel disfonksiyonu ve artmış oksidatif stresin bir arada olduğuna işaret etmektedir.

MS'li ratlarda NO'nun kardiyoprotektif etkisini araştırmak için bir çalışma yapılmış. 16 hafta yüksek yağlı diyetle beslenerek metabolik sendromlu rat modeli oluşturulmuş. 4 hafta sonra kan şekeri ve lipidler, sol ventrikül sistolik basıncı, sol ventrikül end diastolik basıncı bakılmış. Plazma ve miyokarddaki NO düzeyleri ölçülmüş. MS grubunda glukoz ve lipidler yüksek, NO ve miyokard fonksiyonları düşük bulunmuş. NO'nun MS'li ratlarda miyokarda down regülasyon etkisi olduğu düşünülmüş. Bununla birlikte eksojen NO desteğinin MS'li rat modelinde kardiyoprotektif etkisinin olduğu görülmüştür (124).

Başka bir çalışmada kemirgenlerdeki Tip 2 DM ve MS'de NO'nun neointimal hiperplaziden koruyucu etkisi araştırılmış. Aortik vasküler düz kas hücreleri Tip 2 DM'li, MS'li ve kontrol grubunda çıkarılıp incelenmiş. NO'nun vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyonu önlediği ve hücre siklusunun G0/G1 fazında durmasını indüklediği görülmüş. NO sürpriz olarak Tip 2 DM ve MS'de kontrollerle karşılaştırıldığında arter hasarını takip eden neointimal hiperplazide daha

etkili bir inhibitör olmuştur. Bu artmış etkinin vasküler düz kas hücre proliferasyonunun inhibisyonuna (hücre siklusunun durdurulması ve ROS ekspresyonunun regülasyonu yoluyla) sekonder olabileceği düşünülmüştür (125).

İsviçre’de yapılan bir çalışmada 10-12 haftalık eNOS negatif farelerde çeşitli parametrelere bakılmış. Kontrollerle karşılaştırıldığında bu fareler hipertansif, insülin rezistan ve tokluk hiperglisemisi göstermiş. Kolesterol, TG ve serbest yağ asitleri 1,5-2 kat yüksek çıkmış. Ürik asit ve fibrinojen yüksek bulunmuş. Yüksek yağlı diyet sonrası bu farelerde glukoz intoleransı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş. Bir tek gen defekti nedeniyle oluşan eNOS eksikliğinin genç farelerde kardiyovasküler risk faktörlerinde artışa neden olduğu, defektif nitrik oksit sentezinin insanlarda metabolik sendroma neden olan birçok anormalliği tetiklediği düşünülmüştür (126). Bizim çalışmamızda da en yüksek NO düzeyi kontrol grubunda tespit edilmiştir. Kontrol grubuyla 1. ve 3. Grup arasında fark bulunurken ( $p<0,001$ ), 2. Grupla fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). 1. ve 3. grupla kontrol grubu arasında bu farkın oluşup 2. grupla kontrol grubu arasında oluşmamasında glukoz düzeylerinin etkili olabileceği düşünülmüştür.

NO ile Glukoz ( $r= -0.485$ ,  $p=0.00$ ), TG ( $r= -0.300$ ,  $p=0.011$ ), hs-CRP ( $r= -0.366$ ,  $p=0.002$ ), HOMA-IR ( $r= -0.472$ ,  $p=0.00$ ), İnsülin ( $r=-0.376$ ,  $p=0.001$ ) ve VKİ ( $r= -0.363$ ,  $p=0.002$ ) arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Nitrik oksit (NO), vasküler endotelde endotelyal nitrik oksit sentetaz (eNOS) enzimi tarafından L-argininden sentezlenen vazoaktif bir maddedir ve vasküler düz kas gevşetici etkisi ile endotel bağımlı vazodilatasyonun ana mediyatörüdür. Nitrik oksit difüzyonla vasküler düz kas hücrelerine geçer, guanil siklazı stimüle ederek cGMP sentezini artırır. Artan cGMP vasküler düz kas relaksasyonu ve vazodilatasyonuna neden olur (127). Bazal NO salınımının bazal vasküler tonusun sağlanmasında ve kan basıncının düzenlenmesindeki rolü çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (128). Bu açıdan NO anahtar rol oynar. Nitrik oksidin vasküler endotelde ateroskleroz gelişimini önleyici çeşitli etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Trombosit ve lökositlerin endotele yapışmasını önler, vasküler düz kas hücrelerinin migrasyonunu ve proliferasyonunu azaltır; LDL-K oksidasyonunu kısıtlayarak LDL-K’nin aterojenik LDL-K’ye dönüşümünü engeller. Endotelyal nitrik oksit sentetaz enziminin kronik inhibisyonunun aterosklerozu hızlandırdığı ve kan basıncında yükselmeye neden

olduđu hayvan deneyleriyle ortaya konmuřtur (129). Vazospastik anjinalı hastaların koroner arterlerinde NO aktivitesinin dűřük olduđu gűsterilmiřtir (130). Bu bulgular, azalmıř NO salınımının ateroskleroz geliřimi izerindeki etkisini desteklemektedir. Gelecekte yapılacak birűok deney ve klinik űalıřma ateroskleroz, iskemik kalp hastalıđı, hipertansiyon, trombosit fonksiyon bozukluđu ve diđer birűok hastalıđın tedavisinde yer alacak olan yeni NO-vericileri ve NO-sentez inhibitűrlerini belirleyecektir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniğine başvuran metabolik sendromlu ve tip II diyabetli hastaların biyokimyasal parametreler ile MDA, NO, hs-CRP ve Fibrinojen düzeylerinin değerlendirildiği bu tez çalışmasında aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı.

1. Hasta gruplarıyla kontrol grubu arasında yaş farkı bulunmadı ( $p>0.05$ ).
2. Bel çevresi, sistolik basınç, diyastolik basınç ve trigliserit değerleri G1 ve G2'de diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu ( $p<0.001$ ), HDL-K ise düşük tespit edildi ( $p<0.01$ ).
3. Glukoz, insülin ve HOMA-IR değerleri G1 ve G3'te diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu ( $p<0.001$ ).
4. Kontrol grubunda HDL-K hasta gruplarından yüksek ( $p<0,01$ ) VKİ ise düşük tespit edildi ( $p<0.001$ ).
5. Fibrinojen düzeyi hasta gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edildi ( $p<0.001$ ). Hasta grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).
6. En yüksek hs-CRP düzeyi Grup 2'de tespit edildi fakat G1 ve G3 ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmezken ( $p>0,05$ ), kontrol grubuna göre ise anlamlı oranda yüksek bulundu ( $p<0,001$ ).
7. hs-CRP düzeyleri; düşük risk:  $<1\text{mg/L}$ , orta risk:  $1-3\text{ mg/L}$ , yüksek risk:  $3 - 10\text{ mg/L}$  olarak sınıflandırıldığında orta ve yüksek risk oranı en yüksek olan grup, G3 olarak tespit edildi ( $p=0.00$ ). Tip II diyabetin hs-CRP'nin yükselmesinde metabolik sendroma göre daha etkili olduğu düşünüldü.
8. NO düzeyi G1 ve G3'te diğer gruplara göre düşük tespit edildi. G1 ve G3 ile Kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.001$ ). Bu farkın oluşmasında yüksek glukoz düzeyleriyle NO arasındaki negatif korelasyonun etkili olduğu düşünüldü.
9. MDA düzeyi G1 ve G3'te diğer gruplara göre yüksek tespit edildi. G1 ve G3 ile Kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.001$ ).

Glukoz düzeyiyle MDA arasındaki pozitif korelasyonun bu farkın oluşmasında etkili olduğu düşünüldü.

10. hs-CRP ile SB ( $r= 0.284$ ,  $p= 0.016$ ), DB ( $r= 0.288$ ,  $p= 0.014$ ), Bel çevresi ( $r= 0.327$ ,  $r= 0.005$ ), TG ( $r= 0.456$ ,  $p= 0.00$ ), Fibrinojen ( $r= 0.412$ ,  $p= 0.00$ ), HOMA-IR ( $r= 0.257$ ,  $p= 0.03$ ) ve VKİ ( $r= 0.483$ ,  $p= 0.00$ ) arasında pozitif korelasyon saptanırken, NO ile negatif korelasyon saptandı ( $r= -0.366$ ,  $p= 0.002$ ).
11. MDA ile Glukoz ( $r=0.572$   $p=0.00$ ), Fibrinojen ( $r=0.258$   $p=0.029$ ), HOMA-IR ( $r=0.288$   $p=0.014$ ) ve VKİ ( $r=0.322$   $p=0.006$ ) arasında pozitif korelasyon saptandı .
12. Fibrinojen ile SB ( $r=0.260$ ,  $p=0.027$ ) , Bel çevresi ( $r=0.316$ ,  $p=0.007$ ), Glukoz ( $r=0.376$ ,  $p=0.001$ ), hs-CRP ( $r=0.412$ ,  $p=0.00$ ), HOMA-IR ( $r=0.330$ ,  $p=0.005$ ), MDA ( $r=0.258$ ,  $p=0.029$ ) ve VKİ ( $r=0.475$ ,  $p=0.00$ ) arasında pozitif korelasyon saptandı.
13. NO ile Glukoz ( $r= -0.485$ ,  $p=0.00$ ), TG ( $r= -0.300$ ,  $p=0.011$ ), hs-CRP ( $r= -0.366$ ,  $p=0.002$ ), HOMA-IR ( $r= -0.472$ ,  $p=0.00$ ), İnsülin ( $r=-0.376$ ,  $p=0.001$ ) ve VKİ ( $r= -0.363$ ,  $p=0.002$ ) arasında negatif korelasyon saptandı.

Sonuç olarak hasta gruplarımızın tümünde fibrinojen düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunması; hem metabolik sendromun hem de tip II diyabetin inflamasyon ve trombotik eğilimde artışa neden olduğunu göstermektedir. hs-CRP düzeylerinin ise KVH gelişimi açısından risk sınıflaması yapıldığında G3 (tip II diyabetli hastalar)'te orta ve yüksek riskli hastaların yoğunlaşması tip II diyabetin inflamasyonla yakın ilişkisinin metabolik sendromdan fazla olabileceğini düşündürmüştür. Fakat hs-CRP'nin bazı metabolik sendrom komponentleri (SB, DB, Bel çevresi, TG) ve fibrinojen, HOMA-IR ve VKİ gibi metabolik sendromda etkili olabilecek parametrelerle pozitif korelasyon göstermesi bu görüşü desteklemekte o nedenle bu konu üzerinde daha geniş ölçekli çalışmaların yapılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır. MDA'nın G1 ve G3'te yüksek olması aynı zamanda NO'nun G1 ve G3'te düşük olması, VKİ ve glukoz düzeyleriyle de MDA'nın pozitif, NO'nun da negatif korelasyon göstermesi tip II diyabet ve tip II diyabeti olan metabolik sendrom hastalarında glukoz yüksekliği ve obezitenin oksidatif strese predispozisyon

yarattığını göstermiştir ya da oksidatif stres bu hastalıkları tetiklemektedir. Bu konu henüz netlik kazanmamıştır. Daha geniş çaplı araştırmalar ve biyokimyasal, proinflatuar, protrombotik ve oksidatif stres belirteçlerinin kombine kullanımının neden sonuç ilişkisinin netlik kazanmasına fayda sağlayacağını düşünmekteyiz.



## KAYNAKLAR

1. Kendall DM, Harmel AP. The metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. Understanding the role of insulin resistance. *Am J Manag Care*. 2002; 8: 635-653.
2. Dongfeng Gu, Kristi Reynolds, Xigui Wu, Jing Chen, Xiufang Duan, Robert F Reynolds, Paul K Whelton, Jiang He. Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. *The Lancet*, Volume 365, issue 9468, 16 April 2005-22 April 2005. 1398-1405.
3. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001; 24: 683-689.
4. Yip P, Facchini FS, Reaven GM. Resistance to insulin mediated glucose disposal as a predictor of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83: 2773-2776.
5. 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: 2486-97.
6. Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A, Erol Ç, Öngen Z, Temizhan A, Çelik S. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutrition*. 2007;61:548-53.
7. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın baş suçlusunu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arş*. 2002; 30:8-15.
8. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). 2000; 102: 42-47.
9. Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition*. 2001; 17: 953-966.
10. Oğuz, A. Kardiyovasküler Hastalıkların Patogenezinde, Önlenmesinde ve Tedavisinde Doku Renin Anjiyotensin Sistemi, Mas Matbaacılık, 2002, İstanbul.

11. Miller, GJ. Lipoproteins and the haemostatic system in atherotrombotic disorders. *Baillieres ClinHaematol.* 1994; 7: 713-732.
12. Bülbul, A SM. Nitrik Oksitin kalp damar sistemi üzerine etkileri *Vet Hekim Der Derg.* 2008:49-54.
13. Romero MJ, Platt DH, Tawfik HE, Labazi M, El-Remessy AB, Bartoli M, et al. Diabetes-induced coronary vascular dysfunction involves increased arginase activity. *Circ Res.* 2008;102(1):95-102.
14. Erol, Ç (editör). *Klinik Kardiyoloji.* Ankara MN Medikal ve Nobel Tıp Kitap Sarayı; 2004: 20-5.
15. Reaven, G. Role of İnsulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
16. Sencer, E (editör). *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları.* Nobel Tıp Kitabevi; 2001: 726-33.
17. Reaven, G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106(3): 286-8.
18. 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;287:356-9.
19. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, et al. European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab.* 2002; 28:364-76.
20. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Report of a WHO Consultation. Geneva, Switzerland: Department of Noncommunicable Disease Surveillance, World Health Organization; 1999.

21. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report of the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med.* 1999;16:442- 443.
22. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH ve ark. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract.* 2003; 9: 237-252.
23. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet.* 2005; 366:1059-1062.
24. Özbakkaloglu M, Demirci A. Epidemic of the Century: Metabolic Syndrome. *SSK Tepecik Hast.Dergisi.* 2003; 13(3), 121-127.
25. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet.* 2005; 366: 1197-209.
26. Ginsberg HN, Stalenhoef AF. The metabolic syndrome: targeting dyslipidaemia to reduce coronary risk. *J Cardiovasc Risk.* 2003;10(2):121-8
27. Schinner S SW, Bornstein SR, et al. Molecular mechanism of insulin resistance. *Diabet Med.* 2005;22:674-82.
28. Mlinar B, Marc J, Janez A, Pfeifer M. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. *Clin Chim Acta.* 2007;375(1-2):20-35.
29. Lehninger Principles of Biochemistry. Signal transduction.2000; 3.rd edition,chapter 13.
30. <http://www.belgeler.com/blg/vxm/nonalkolik-yagli-karaciger-hastaliklarinda-glukoz-metabolizmasi-ve-insulin-direnci-glucose-metabolism-and-insulin-resistance-in-nonalcoholic-fatty-liver-disease>.
31. Kocabalkan F BY, Bulucu F. The effect of Age on insulin resistance and secretion. *Turkish Journal of Geriatrics.* 1999;2(3):132-6.
32. Bloomgarden, ZT. The 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care.* 2004;27(2):602-9.
33. Shulman, GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000 ; 106(2): 171-6.

34. Saitiel AR. , Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001; 414: 799-806.
35. Matthews DR , Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homestasis model assesment : insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28: 412-419.
36. Weiss R, Dziura J, Burgert TS. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2362-2374.
37. Vague, J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr*. 1956; 4: 20-34.
38. Tchernof A, Lamarchi B, Prud'homme A. The dense LDL phenotype: association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care*. 1996; 19: 629-637.
39. Rexrode, KM. Abdominal adiposity and coronery heart disease in women. *JAMA*. 1998; 280: 1843-1848.
40. Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, Freund J, Chisholm DJ. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: Direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes*. 1996; 45: 633-638.
41. Van Oostrom AJ, Cabezas MC, Rabelink TJ. Insulin resistance and vessel endothelial function. *J R Soc Med*. 2002; 95(Suppl 42):54–61
42. Semenkovich F. Clay. Insulin resistance and atherosclerosis. *The Journal of Clinical Investigation*. 2006; 116:1813-1822
43. Mc Laughlin T, Reaven G. Insulin resistance and hypertension. Patients in double jeopardy for cardiovascular disease. *Geriatrics*. 2000; 55: 28-35.
44. Okan V, Araz M. Primer hipertansiyon ve insül in direnci. *Arsiv*. 9. 2000; 181-191.

45. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrin organ. *Endocrinol Metab.* 2000; 11: 327-332.
46. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J. For the MRFIT Research Group: Relation of C reactive protein and coronary heart disease in MRFIT nested case-control study. *Am J Epidemiol.* 1996; 144: 537-547.
47. Merc Manuel. Hemostasis and Coagulation Disorders. Section 11, Chapter 131,
48. Green F, Humpries S, Control of plasma fibrinogen levels. *Baillieres Clin Haematol* 1989; 2: 945.
49. Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, Keleş İ, Erer B, Uysal Ö: Erişkinlerimizin yarısında bulunan dislipidemi ve metabolik sendromun özellikleri ve kombine hiperlipidemi ile ilişkisi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2001; 29: 274-285.
50. Ma J, Hennekens CH, Ridker PM, et al. A prospective study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the Physicians Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33: 1347.
51. Kannel, WB. Influence of fibrinogen on cardiovascular disease. *Drugs.* 1997; 54: 32-40.
52. Jaevinen H.Y, Pickup J.C, Williams G ( Ed ). *Insulin Resistance in Type 2 Diabetes. Textbook of Diabetes Volume 1.* Blackwell Science. 2003; S:22.1-22.19.
53. Gerich, J.E. The Genetic Basis of Type 2 Diabetes Mellitus: Impaired Insulin Secretion versus Impaired Insulin Sensitivity. *Endocrine Reviews.* 1998; 19: 491-503.
54. Lee SH, Blair IA. Oxidative DNA damage and cardiovascular disease. *Trends Cardiovas Med.* 2001; 11: 148-155.
55. Frei, B. Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: Mechanisms of Action. *The American Journal of Medicine.* 1994; 97: 26,3A.
56. Cross CE, Halliwell B, Borish ET. Oxygen radicals and human disease. *Ann intern Med.* 1987; 107: 526-545.

57. Akkus İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri.Konya. Mimoza Yayınları, Kuzucular Ofset;1995.
58. Uysal, M. Serbest radikaller, lipit peroksitleri ve organizmada prooksidan-antioksidan dengeyi etkileyen koşullar. Klinik Gelişim.1998;11:336-341.
59. Murray RK, Granner DK, Mayes RA, Rodwell VW. Fizyolojik öneme sahip lipidler. N. Dikmen, T. Özgünen. Harper'ın Biyokimyası. 24. baskı. Barış Kitabevi. İstanbul. 1996; s913.
60. Placer CA, Cushman LL, Johnson BC. Estimation of Product of Lipid Peroxidation (Malondy Dialdehyde) in Biochemical Systems. Anal. Biochem. 1990; 16: 259–264.
61. Fisun Ü, Tahan V, Akaya A. ve ark. Primer akciğer kanserinde lipid peroksidasyonu ve eritrosit antioksidan enzim aktivitesi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 1999; 47:31-35.
62. Stocker R, Frei B. Endogeneous antioxidant defences in human blood plasma oxidative stres : Oxidants and Antioxidants. Editör: Sieslt, Academic Pres, London. 1991; 213.
63. Kavas, G. Serbest radikaller ve organizma uzerine etkileri. Turkiye Klinikleri. 1989;9(1).
64. Erenel G, Erbaş D, Arıcioğlu A. Serbest radikaller ve antioksidan sistemler. Gazi Tıp Dergisi.1992;3:243-250.
65. Altınışik M. Serbest oksijen radikalleri ve antioksidanlar, ADÜ Tıp Fak. 2000.
66. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. J. Clin. Invest. 2004; 114: 1752-1761
67. Keaney JF Jr, Larson MG, Vasan RS, Wilson Pw, Lipinska I, Corey D,et al. Obesity and systemic oxidative stres:Clinical correlates of oxidative stres in the Framingham Study. Arterioscler Thromb Vasc biol 2003;23:434-439

68. Maxwell SR, Thomason H, Sandler D, LeGuen C, Baxter MA, Thorpe GH, Jones AF, Barnett AH. Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin-dependent and noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1997; 27:484-490
69. Kılınç A, Kılınç K. Nitrik Oksit Biyolojik Fonksiyonları ve Toksik Etkileri. Palme yayıncılık. 2003
70. Rosselli M, Keller PJ, Dubey RK. Role of nitric oxide in the biology, physiology and pathophysiology of reproduction. *Hum Reprod Update*. 1998;4(1):3-24.
71. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins pathologic basis of disease. In: Collins T, editors. Acute and chronic inflammation. 6 th ed. Philadelphia, W.B.Saunders Company. 1999;50-74.
72. Rubin E, Farber JL. Pathology. In: Fantone JC, Ward PA, editors. Inflammation. 3 th ed. Philadelphia, Lippincot-Raven. 1998; 37-65.
73. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci*. 2002; 966:290-303.
74. Guzik TJ, Mangalat D, Korbust R. Adipocytokines-novel link between inflammation and vascular function. *J Physiol and Pharmacol*. 2006;57:505-28.
75. Baumann H. The acute phase response. *Immunol Today* 1994; 15(2): 74-80.
76. Buğdaycı G, Polat Düzgün A, Koca Y, Sezer S, Turhan T. Metabolik Sendromu olan ve Olmayan Yaşlı Bireylerde hs-CRP'nin Önemi. *Türk Geriatri Dergisi*. 2005; 8(2): 57-60.
77. Rohde LE, Hennekens CH, Ridker PM. Survey of C-reactive protein and cardiovascular risk factors in apparently healthy men. *Am J Cardiol* 1999; 84(9): 1018-22.
78. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: A novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem*. 2001; 47:403-411

79. Temelkova-Kurktschiev T, Henkel E, Koehler C, Karrei K, Hanefeld M. Subclinical inflammation in newly detected Type II diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetologia*. 2002; 45(1): 151.
80. Roberts WL, Moulton L, Law TC, Farrow G, Cooper-Anderson M, Savory J, Rifai N. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *Clin Chem*. 2001; 47(3): 418-25.
81. González AS, Guerrero DB, Soto MB, Díaz SP, Martínez-Olmos M, Vidal O. Metabolic syndrome, insulin resistance and the inflammation markers C reactive protein and ferritin. *Eur J Clin Nutr*. 2006; 60(6): 802-9.
82. Festa A, Hanley AJ, Tracy RP, D'Agostino R Jr, Haffner SM. Inflammation in the prediabetic state is related to increased insulin resistance rather than decreased insulin secretion. *Circulation*. 2003; 108(15): 1822-30.
83. Rifai N. High-sensitivity C-reactive protein: a useful marker for cardiovascular disease risk prediction and the metabolic syndrome. *Clin Chem*. 2005; 51(3): 504-5.
84. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol*. 2004; 29(8): 439-93.
85. Caglayan E, Blaschke F, Takata Y, Hsueh W. A Metabolic syndrome interdependence of the cardiovascular and metabolic pathways. *Curr Opin Pharmacol*. 2005;5:135-42.
86. Cortas NK, Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin Chem*. 1990;36(8):1440-3.
87. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for Lipid Peroxides in Animal Tissues by Thiobarbituric Acid Reaction. *Anal. Biochem*. 1979; 95: 351-358
88. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A. Metabolic Syndrome: A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes and inflammation. *Circulation*. 2005;111: 1448-54.
89. Laka HM, Laaksonen DE, Laka TA. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middleaged men. *JAMA*. 2002; 288: 2709-16.



90. Rosen P, Nawroth PP, King G. The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society. *Diabetes Metab Res Rev.* 2001; 17: 189–212.
91. Mutlu Türkoğlu U, Öztezcan S, Telci A, et al. An increase in lipoprotein oxidation and endogenous lipid peroxides in serum of obese women. *Clin Exp Med.* 2003;2:171-4
92. Iwaki, M., et al. Induction of adiponectin a fat derived antidiabetic and anti atherogenic factor, by nuclear receptors. *Diabetes.* 2003; 52:1655-1663.
93. Holvoet P, Haris T B, Tracy RP, Kritchevsky S B. Oxidized LDL and the Metabolic Syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2006;26:e31.
94. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003 Dec;112(12):1796-808.
95. Sorescu, D., et al. Superoxide production and expression of Nox family proteins in human atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105:1429-435
96. Türkoglu Ç. [Editorial] Metabolik sendrom ve Koroner Kalp Hastalığı. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2004; 4 :17-8
97. Chapidze et al. Metabolic Syndrome and C-reactive Protein among Cardiology Patients *Archives of Medical Research.* 2007; 38: 783-8
98. Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation.* 2004 ; 109: 2818-25.
99. Laaksonen DE, Niskanen L, Nyysönen K, Punnonen K, Tuomainen PT. et al. C Reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetologia.* 2004; 47: 1403-10
100. Lao XQ, Thomas NG, et al. C-Reactive protein and the metabolic syndrome in older Chinese: Guangzhou Biobank Cohort Study *Atherosclerosis* 2007; 194: 483-9

101. Grundy, SM: Inflammation, hypertension, and the metabolic syndrome. *JAMA*. 2003; 290(22): 3000-2
102. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003; 290: 2945-51.
103. Blake GJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. *Circulation*. 2003;108:2993-9.
104. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.1999;19:972-8.
105. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*. 1999;282: 2131-5.
106. Ford, ES. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among US adults. *Diabetes Care* .1999;22:1971-7.
107. Frohlich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB, Boeing H, et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care* .2000;23:1835-9.
108. Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM. Energy restriction and weight loss on very-low-fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese, healthy women. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol*.2001;21:968-70.
109. Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Poehlman ET. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation*. 2002;105:564-9.
110. Won- Young Lee, Jeong- Sik Park, Song-Young Noh, Eun-Jung Rhee, Ki-Chul Sung, Bum-Soo Kim, Jin-Ho Kong, Sun-Woo Kim, Man-Ho Lee and Jung-Ro Park. C-reactive protein concentrations are related to insulin resistance and metabolic syndrome as defined by the ATP III report. *International Journal of Cardiology*. 2004;97(1): 101-6.

111. Pickup J, Mattock M, Chusney G., et al. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia*. 1997; 40:1286-92.
112. Deveraj S, Lopez SV, Jialal I. Oxidative stres, Inflammation and metabolic activity of antioxidant in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes and Cardiovascular Disease*. 2004; 2:17-26.
113. Ford, ES. The Metabolic Syndrome and C-reactive protein, fibrinogen and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Science Direct- Atherosclerosis*. 2003;168(2):351-358.
114. Eren ES, Öner FA, Gül R, Orçun Öner A, Pişkinpaşa ME, Ergüney M . Metabolik Sendrom, C- Reaktif Protein ve Fibrinojen ilişkisi. *Nobel Medicus*. 31.10.2006.
115. Raynoud E, Brun JF, Perez Martin A, Mercier J. Association between fibrinogen levels and insulin resistance . *Diabetes Care*. 2000; 21: 2040-1
116. Imperatore G, Riccardi G, Iovine C, et al. Plasma fibrinogen: a new factor of the metabolic syndrome. A population-based study. *Diabetes Care*. 1998; 21: 649-54.
117. Onat A, Büyükbeşe MA, Ural E, Keleş İ, Ural D, İnce E, Kurban B, Sansoy V. Marmara bölgesi hakkında HDL-kolesterol ile fibrinojen düzeyleri ve bazı etkenlerle ilişkileri. *Türk Kardiyol Dern Arş*. 1997; 25: 520-25.
118. Cook DG, Mendall MA, et al. C-reactive protein concentration in children: relation ship to adiposity and other cardiovascular rick factors. *Atherosclerosis*. 2000; 149 :139-150.
119. Coban E, Sari R, Ozdogan M, Akcıt F. Levels of plasma fibrinogen and D-dimer in patients with impaired fasting glucose. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005;113(1):35-7.
120. Erem C, Hacıhasanoglu A, Celik S, Ovali E, Ersoz HO, Ukinc K, Deger O, Telatar M. Coagulation and fibrinolysis parameters in type 2 diabetic patients with and without diabetic vascular complications. *Med Princ Pract*. 2005;14(1):22-30.

121. Kalinowski L, Malinski T. Endothelial NADH/NADPH-dependent enzymatic sources of superoxide production; Relationship to endothelial dysfunction. *Acta Biochim, Pol.* 2004 ;51:459-469
122. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ. Res.* 2000; 87:840-4.
123. Mather K, Lteif A. Insulin resistance, metabolic syndrome and vascular disease: Update on mechanistic linkages. *Can J Cardiol.* August 2004; Vol 20 Suppl B.
124. Rong-na L, Xiang-jun Z, Yu-han C, Ling-qiao L, Gang H. Interaction between hydrogen sulfide and nitric oxide on cardiac protection in rats with metabolic syndrome. Department of Pathophysiology, Capital Medical University, Beijing 100069, China. 2011 *Fe*;33(1):25-32.
125. Sadaf S, Ahanchi Vinit, N Varu, Nick D Tsihlis, Janet Martinez, Charles G Pearce, Muneera R Kapadia, Qun Jiang, Joseph E Saavedra, Larry K Keefer, Joseph A Hrabie, and Melina R Kibbe. Heightened efficacy of nitric oxide-based therapies in type II diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008 December; 295(6): 2388-98.
126. Cook S, Hugli O, Egli M, Vollenweider P, Burcelin R, Nicod P, Thorens B, Scherrer U. Clustering of cardiovascular risk factors mimicking the human metabolic syndrome X in eNOS null mice. *Swiss Med Wkly* 2003;133:360-3.
127. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med.* 1993;329:2002-12.
128. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet.* 1989;2:997-1000.
129. Huang PL, Huang Z, Mashimo H, Bloch KD, Moskowitz MA, Bevan JA, et al. Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase. *Nature.* 1995;377:239-42.
130. Kugiyama K, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Fujimoto K, Nakao K, et al. Nitric oxide activity is deficient in spasm arteries of patients with coronary spastic angina. *Circulation.* 1996;94:266-71.

