

**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI**

**DİABETES MELLİTUS TIP 2 VE HİPERTRİGLİSERİDEMİSİ OLAN
METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA APO A5 VE APO C3
GEN POLİMORFİZMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. ABDULCELİL KAYABAŞ**

Samsun – 2011

**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI**

**TİP 2 DİABETES MELLİTUS VE HİPERTRİGLİSERİDEMİSİ OLAN
METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA APO A5 VE APO C3
GEN POLİMORFİZMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. ABDULCELİL KAYABAŞ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Tülay BAKIR**

Samsun – 2011

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER	I
TABLO LİSTESİ	III
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Metabolik sendrom	3
2.1.1 Tarihçe	3
2.1.2 Tanım	3
2.1.3 Epidemiyoloji	7
2.1.4 Etyopatogenez	8
2.2 Genetik polimorfizm	12
2.2.1 Kromozom	12
2.2.2 Genom ve Genler	12
2.2.3 Deoksiribonükleik asit (DNA)	13
2.2.4 Deoksiribonükleik asit Haritalanması ve İnsan	15
Gen Projesi	
2.2.5 Populasyonda Genlerin Dağılımı	16
2.2.6 Fenotip ve Genotip	16
2.2.7 Polimorfizm	17
3. MATERYAL METOD	21
3.1 Hasta ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması	21
3.2 Çalışmada Kullanılan Cihazlar ve Kimyasal Maddeler	21
3.3 DNA Eldesi	23
3.4 DNA Konsantrasyonunun Hesaplanması	25
3.5 Çözeltilerin Hazırlanması	25

3.6	Agaroz Jel Elektroforezinin Hazırlanması	26
3.7	Hasta ve Kontrol Kümelerindeki Bireylerin Genotiplerinin Belirlenmesi	26
3.8	APOC3 genindeki -482C>T polimorfizminde bireylerin genotiplerinin belirlenmesi:	28
3.9	APOC3 genindeki <i>SstI</i> polimorfizminde bireylerin genotiplerinin belirlenmesi	28
3.10	İstatistiksel değerlendirme	29
4.	BULGULAR	30
5.	TARTIŞMA	41
6.	SONUÇLAR VE ÖNERİLER	49
7.	KAYNAKLAR	50

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. WHO'ya göre metabolik sendrom tanımlaması	4
Tablo 2. NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	5
Tablo 3. Metabolik Sendrom için IDF Tanı Kriterleri	6
Tablo 4. MS ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı	30
Tablo 5. MS ve kontrol gruplarının yaş, BKİ ve lipid özelliklerinin karşılaştırılması	31
Tablo 6. Apo A5 c.56C>G genotiplerinin MS ve kontrol grubundaki dağılımları	32
Tablo 7. Apo A5 c.56C>G geninde homozigot normal bireyler ile Polimorfik G allel taşıyıcılarının MS ve kontrol grubundaki dağılımlarının karşılaştırması	32
Tablo 8. Apo A5 553 G>T genotiplerinin MS ve kontrol grubundaki dağılımları	33
Tablo 9. Apo A5 553 G>T geninde homozigot normal genotipe sahip bireyler ile polimorfik T allel taşıyıcılarının MS ve kontrol grubundaki dağılımlarının karşılaştırması	33
Tablo 10. Apo C3 -482C>T genotiplerinin MS ve kontrol grubundaki dağılımları	34

	Sayfa
Tablo 11. Apo C3 -482C>T geninde homozigot normal genotipe sahip bireyler ile polimorfik T allel taşıyıcılarının MS ve kontrol grubundaki dağılımlarının karşılaştırması	34
Tablo 12. Apo C3 SstI genotiplerinin MS ve kontrol grubundaki dağılımları	35
Tablo 13. Apo C3 SstI geninde homozigot normal genotipe sahip bireyler ile polimorfik allel taşıyıcılarının MS ve kontrol grubundaki dağılımlarının karşılaştırması	35
Tablo 14. Polimorfik allel taşıyıcıları ile homozigot normal genotipe sahip bireylerde BKİ ortalaması	36
Tablo 15. Apo A5 c.56C>G geninde polimorfik allel taşıyıcıları ile homozigot normal genotipe sahip bireylerde ortalama TG, LDL, TK, LDL-K ve HDL-K karşılaştırılması	37
Tablo 16. Apo A5 c.553G>T polimorfik allel taşıyıcıları ile homozigot normal genotipe sahip bireylerde ortalama TG, LDL, TK, LDL-K ve HDL-K karşılaştırılması	37
Tablo 17. Apo C3 -482C>T polimorfik allel taşıyıcıları ile homozigot normal genotipe sahip bireylerde ortalama TG, LDL, TK, LDL-K ve HDL-K karşılaştırılması	37
Tablo 18. SstI polimorfik allel taşıyıcıları ile homozigot normal genotipe sahip bireylerde ortalama TG, LDL, TK, LDL-K ve HDL-K karşılaştırılması	37

	Sayfa
Tablo 19. Homozigot normal genotipe sahip bireylerle polimorfik allel taşıyıcılarının HbA1c açısından karşılaştırılması	38
Tablo 20. Homozigot normal genotipe sahip bireylerle polimorfik allel taşıyıcılarının diyabet süreleri açısından karşılaştırılması	39
Tablo 21. Homozigot normal genotipe sahip bireylerle polimorfik allel taşıyıcılarının insülin kullanma durumuna göre karşılaştırılması	39
Tablo 22. Metabolik sendromlu hastalarda diyabetin süresi ortalaması	39
Tablo 23. Metabolik sendromlu hastalarda HbA1c ortalaması	40
Tablo 24. Metabolik hastalarda ortalama bel çevreleri	40

KISALTMALAR

D.Mellitus:	Diabetes mellitus
HDL-K:	Yüksek Dansiteli Kolesterol
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü
OGTT:	Oral Glukoz Tolerans Testi
DM:	Diabetes Mellitus
BKİ:	Beden Kitle İndeksi
E:	Erkek
K:	Kadın
NCEP ATPIII:	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli
IDF:	Uluslararası Diyabet Birliği
cm:	Santimetre
ADA:	Amerikan Diyabet Birliği
AKŞ:	Açlık Kan Şekeri
LDL-K:	Düşük Dansiteli Kolesterol
CRP:	C Reaktif Protein
TNF:	Tümör Nekrozis Faktör
IL-6:	İnterlökin 6
PAI-1:	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü 1
PROCAM:	Prospective and Cardiovascular Munster
NHANES:	Third National Health and Nutrition Examination Survey
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
MS:	Metabolik Sendrom
Co A:	Ko Enzim A
DNA:	Deoksinükleik Asit
RNA:	Ribonükleik Asit
A:	Adenin
C:	Sitozin
G:	Guanin
T:	Timidin

ÖZET

Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde rol alan, insülin direnci, obezite, dislipidemi, hipertansiyon gibi risk faktörlerinin bir arada bulunduğu bir hastalıktır. Ülkemizde ve tüm dünyada morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Metabolik sendrom bileşenleri tip 2 diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklar için kuvvetli birer risk faktörleri olma yanında; kolesterol safra kesesi taşları, uyku- apne sendromu, kadında polikistik over sendromu, erkekte hipogonadizm, yağlı karaciğer ve bazı kanser tipleri gibi ilave komplikasyonların gelişimine de sebep olabilir.

Metabolik sendromun gelişmesinde sedanter yaşam biçimi, fazla kalorili diyet gibi faktörlerin yanında genetik faktörler de önemli bir rol oynar. Son zamanlarda yapılan çalışmalar Apo A5 ve Apo C3 polimorfizmlerinin metabolik sendrom üzerinde etkili olduğunu göstermiştir.

Bu çalışmamızda Apo A5 ve Apo C3 polimorfizmleri ile metabolik sendrom ilişkisi araştırıldı. Apo A5 geninde c.56C>G, c.553G>T, Apo C3 geninde ise -482C>T ve SstI polimorfizmleri incelendi. Çalışmaya 103 metabolik sendromlu ve 70 sağlıklı kişi olmak üzere toplam 173 kişi alındı. Metabolik sendromlu (MS) grubun % 27,2'si erkek, % 72,8'si kadın, kontrol grubunun ise % 28,6'sı erkek, % 71,4'ü kadındı. Çalışmamızdaki metabolik sendromlu grupta hastaların yaşı 24 ile 80 arasında, kontrol grubunda ise 19 ile 73 yaş arasındaydı. Ortalama yaş; hasta grubunda 56, kontrol grubunda ise 33' tü.

Polimorfik allel sıklığına göre metabolik sendromlu grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, Apo C3 -482C>T polimorfizminde kontrol grubunda polimorfik T allel taşıyıcıları % 42 iken, metabolik sendrom grubunda % 60'tı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Apo C3 -482C>T ve apo C3 SstI polimorfizmlerinde, polimorfik allel taşıyıcılarının beden kitle indeksi ortalaması homozigot normal genotipe sahip kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (her ikisi için de $p<0,05$). Apo C3 -482 polimorfizminde homozigot normal genotipe sahip bireylere göre polimorfik T allel taşıyıcılarında ortalama TG değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, HDL-K değeri ise istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü (her ikisi için $p<0,05$). Apo C3 SstI polimorfizminin,

polimorfik G allel taşıyıcıları ile homozigot normal genotipe sahip kişiler karşılaştırıldığında, polimorfik G allel taşıyıcılarının TG ve HDL-K seviyeleri daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Sonuç olarak apo C3 -482 polimorfizminin metabolik sendromla, trigliserit yüksekliği ve HDL-K düşüklüğü ile anlamlı bir ilişkisi olduğu saptandı. Apo C3 Sstl polimorfizminin ise trigliserit yüksekliği ve HDL yüksekliği ile anlamlı bir ilişkisi saptandı ancak metabolik sendrom ile direk bir ilişkisi saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Tip 2 Diabetes mellitus, metabolik sendrom, Apo A5 Apo C3 gen polimorfizmi

ABSTRACT

Metabolic syndrome is a disease of combination of risk factors such as insulin resistance, obesity, dyslipidemia, and hypertension. It is an important cause of morbidity and mortality in our country and worldwide. Besides being strong risk factors for type II diabetes mellitus and cardiovascular disease; metabolic syndrome components may also cause additional complications like cholesterol stone of gallbladder, sleep-apnea syndrome, polycystic ovarian syndrome in women, hypogonadism in men, fatty liver and some types of cancer.

Besides the factors like sedentary lifestyle and more calorie diet, genetic factors also have an important role in the development of metabolic syndrome. Recent studies have shown that Apo A5 and Apo C3 polymorphisms are effective in metabolic syndrome.

In this study; Apo A5 and Apo C3 polymorphisms in patients with diabetes mellitus and hypertriglyceridemia who have metabolic syndrome were evaluated. C.56C>G and C.553G>T in Apo A5 gene, -482C>T and SstI polymorphisms in Apo C3 gene were examined. 173 patients were included in the study: 103 patients with metabolic syndrome and 70 healthy controls. While the group of metabolic syndrome (MS) consisted of 27.2 % male and 72.8 % female; control group contained 28.6 % male and 71.4 % female. In the study; range of age was 24-80 year in the metabolic syndrome group and 19-73 year in the control group. The average age was 56 year in the patient group and 33 year in the control group.

When metabolic syndrome and control group were compared according to the frequency of polymorphic alleles; in Apo-C3-482C>T polymorphisms, polymorphic T allele carrier was 42 % in control group and 60 % in metabolic syndrome group and the difference between two groups were statistically significant ($p < 0.05$). In Apo C3 - 482C>T and Apo C3 SstI polymorphisms; the average body mass index in polymorphic allele carriers were statistically significantly higher than patients who have homozygous normal genotype ($p < 0.05$ for both). In Apo C3-482 polymorphism; polymorphic T allele carriers had significantly higher mean triglyceride level and lower HDL-K level statistically significant ($p < 0.05$ for both) when compared with people having

homozygous normal genotype. In Apo C3 SstI polymorphism; when polymorphic G allele carriers and people with homozygous normal genotype were compared, triglyceride and HDL-K levels have been found higher in polymorphic G allele carriers ($p < 0.05$)

As a result; Apo C3-482 polymorphism has been detected to have a significant relationship with metabolic syndrome, triglyceride increase and HDL-K decrease while Apo C3 SstI polymorphism has found to be significantly related to triglyceride increase and HDL-K increase. However, Apo C3 SstI polymorphism had no direct relation with metabolic syndrome.

Key words: Type 2 Diabetes mellitus, metabolic syndrome, Apo A5, Apo C3 gene polymorphism

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Metabolik sendrom terimi ilk defa 1988 yılında kullanılmıştır (1). Bu sendrom çocukluk döneminde başlayan, genetik, çevresel faktörler ve D.Mellitus tip 2 ile güçlü fizyopatolojik bağlantıları olan uzun dönemli klinik bir antite olarak tanımlanabilir (2). Dünya genelinde ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde hatta son yıllarda gelişmekte olan ülkelerde ortalama yaşam süresinin uzaması, fazla beslenme, şişmanlık ve az hareketli yaşam gibi faktörler metabolik sendrom sıklığını ve yaygınlığını arttırmıştır. Metabolik sendromun başlıca öğeleri olarak obezite veya artmış bel çevresi, hipertansiyon, insülin direnci, plazma trigliserid (TG) düzeyinde artma, yüksek dansiteli kolesterol (HDL-K) düzeyinde azalma, serum ürik asit düzeyi yüksekliği, proinflamatuvar ve protrombotik durum sayılabilir (2). Bu öğeler sıklıkla eş zamanlı olarak ortaya çıkarlar ve öğe sayısı arttıkça sendromun morbidite ve mortalitesi yükselmektedir (3). Morbidite ve mortalite açısından yüksek risk oluşturan metabolik sendrom öğelerinin etyolojisinin araştırılması sendromdan korunma yöntemlerinin etkinliğini arttıracaktır (4).

Metabolik sendrom sıklıkla insülin direnci artmış bireylerde ortaya çıkmaktadır. İnsülin direnci metabolik sendromun diğer öğelerine etkisi ve hastalığın seyri üzerindeki kritik rolü nedeniyle problemin merkezinde yer aldığı kabul edilmektedir. İnsülin direncinin artmasına yol açan faktörler arasında karın bölgesinin şişmanlığı, aterojenik dislipidemi, fiziksel aktivite yetersizliği, karbonhidrat içeriği yüksek diyet, fazla yemek, hormonlar, yaş ve genetik faktörler sayılabilir. Metabolik sendromun bazı ailelerde fazla görülmesi etyolojisinde genetik faktörlerin rolünü desteklemektedir. Genetik olarak birkaç lokustaki farklılığın metabolik sendrom riskini arttırabileceği ileri sürülmüştür. Genetik çalışmalarda hipertrigliseridemi ve metabolik sendrom arasındaki yakın beraberlik nedeniyle trigliseridleri ilgilendiren genetik değişiklikler de dikkati çekmektedir. Bazı çalışmalarda trigliserid metabolizmasında önemli rol oynadığı kesinleşmiş ApoA5/A4/C3/A1 gen kümesindeki polimorfizmin metabolik sendrom riskini arttırdığı bildirilmiştir (5). Hipertrigliseridemi iyi kontrol edilmemiş Diabetes Mellitus tip 2' de sık görülen lipid bozukluğudur. Metabolik sendrom hem bozulmuş glukoz toleransı hem de hipertrigliseridemi ile yakın beraberlik içindedir. Erişkinlerde normal glukoz toleranslı bireylerin % 10'u, bozulmuş glukoz toleranslı bireylerin yaklaşık % 40' ı, ve D.Mellitus tip 2` li kişilerin yaklaşık % 85' i metabolik sendrom özellikleri taşımaktadır. Metabolik sendrom D.Mellitus tip 2 ve hipertrigliseridemi

arasındaki yakın beraberlik gözönüne alındığında hipertrigliserideminin genetik etkisinin değerlendirilmesi bu sendromun genetik temelini anlaşılmaya yardım edebileceği düşünülebilir. Biz de bu amaçla Orta Karadeniz Bölgesinde metabolik sendromlu D.Mellitus tip 2 ve hipertrigliseridemi ögeleri taşıyan hastalarda ApoA5/A4/C3/A1 gen kümesinde ApoA5 c.56C>G, c.553G>T ve ApoC3-482C>T ve SstI gen polimorfizmlerini inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 METABOLİK SENDROM

2.1.1 Tarihçe

İsveçli Doktor Kylin 80 yıl önce hipertansiyon, hiperglisemi ve gut hastalıklarının bir arada olduğu bir sendrom tanımlamıştır. Vague 1947’de erkek tipi obezitenin D.Mellitus tip 2 ve kardiyovasküler hastalıklarla seyreden metabolik anormalliklerle ilişkili olduğunu öne sürmüştür (6). Reaven 1988’de metabolik sendromu metabolik anormalliklerin birarada olduğu bir sendrom olarak tanımlamış ve “Sendrom X ”olarak adlandırmıştır. Reaven Sendrom X’in çeşitli risk faktörleri ile sık birlikteliğine dikkat çekmiş ve bu birlikteliğin kardiyovasküler hastalıkların gelişme riskini arttırdığını belirtmiştir. Reaven’ın tanımladığı Sendrom X; obezite, insülin direnci, hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı, diyabet, hiperinsülinemi ve dislipidemi (yüksek trigliserid, düşük HDL) kapsamaktadır (7).

Metabolik Sendrom için kullanılan diğer terimler arasında Plurimetabolik Sendrom, Yeni Dünya Sendromu, İnsülin Direnci Sendromu, Dismetabolik Sendrom, Sendrom X ve Ölümcül Dörtlü sayılabilir (8,9,10).

2.1.2 Tanım

Bu sendrom birden fazla kardiyovasküler risk faktörüne sahiptir. MS’ un başlıca öğeleri glukoz intoleransı, hipertansiyon, dislipidemi ve visseral obezite olarak sıralanabilir (9).

2.1.2.1 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Tanımlaması

Metabolik sendrom için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ilk evrensel tanımlamasını 1998’de yayınlamıştır. WHO tanımlamasında oral glukoz tolerans testi (OGTT) esas alınmıştır. Tanımlamaya göre normal OGTT varlığında insülin direnci ölçümü gerekmektedir. WHO tanımına göre metabolik sendrom da mutlaka insülin direncini gösteren Tip 2 DM veya glukoz tolerans bozukluğu buna ek olarak abdominal obezite, hipertrigliseridemi, HDL kolesterol düşüklüğü, albüminüri veya hipertansiyon öğelerinin en az ikisinin daha bulunması gereklidir. Tanımlama hem diyabeti olan hem de diyabeti olmayan bireyleri bir arada kapsamaktadır ve öğeler arasında mikroalbuminüri de yer almaktadır (11). WHO tanımlamasına göre Tip 2 diyabeti olmayan hastalarda insülin direncini göstermek için genellikle oral glukoz tolerans testi (OGTT) ya da hiperinsülinemik/öglisemik klemp testi gerekmektedir. Bu testler klinik kullanıma her zaman uygun olmayabilir ve maliyetleri yüksektir (12,13). Tablo 1 WHO’ya göre metabolik sendrom tanımlamasını göstermektedir.

Tablo 1. WHO 1998

Diyabetes mellitus, bozulmuş glukoz toleransı veya insülin direncine aşağıdakilerden ikisinin veya daha fazlasının eşlik etmesi gerekir.

- **Obezite:** BKİ $> 30 \text{ kg/m}^2$ veya
Bel/Kalça oranı: > 0.9 (E), > 0.85 (K)
- **Dislipidemi:** TG $\geq 150 \text{ mg/dl}$ (1.7mmol/L) veya
HDL $< 35 \text{ mg/dl}$ (0.9mmol/L) (E)
 $< 39 \text{ mg/dl}$ (1mmol/L) (K)
- **Hipertansiyon:** $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ veya
Hipertansiyon için ilaç kullanmak
- **Mikroalbuminüri:**
Albuminüri $\geq 20\text{mcg/dk}$ ya da
Albumin/Kreatinin $\geq 30\text{mg/gr}$

** BKİ: beden kitle indeksi E: erkek K: kadın

2.1.2.2 Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (NCEP ATP III Tanımlaması)

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) 2001'de erişkinlerde yüksek kan kolesterolü tespiti değerlendirme ve tedavisi raporunu hazırlamıştır. Bu rapor Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (ATP III) olarak adlandırılmıştır. Raporda Metabolik Sendrom tanısı için beş kriter belirlenmiştir. Hipertrigliseridemi, HDL kolesterol düşüklüğü, hipertansiyon, serum glukozunun $\geq 110 \text{ mg/dl}$ olması ve abdominal obezite kriterlerini içermektedir. Tanı için beş kriterden üçünün varlığı yeterli kabul edilmiştir. Yine obezite göstergesi olarak bel çevresi ölçümü kullanılmaktadır. Bu tanılamaya göre metabolik sendrom tanısı için insülin direncinin gösterilmesi gerekmemektedir. Bugün için ATP III tanımı daha yaygın olarak kabul görmekte ve kullanılmaktadır. Çünkü klinikte ve araştırma laboratuvarında kullanımı daha kolaydır (4,6,11,13).

Tablo 2. NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

ATPIII 2001
Aşağıdakilerden 3 ya da daha fazla bulgunun bir arada olması
<ul style="list-style-type: none">• Santral obezite: Bel çevresi > 102 cm (E) > 88 cm (K)• Hipertrigliseridemi: TG ≥ 150mg/dl (1.7 mmol/L)• Düşük HDL: < 40 mg/dl (1.03mmol/L) (E) < 50 mg/dl (1.29mmol/L) (K)• Hipertansiyon: ≥ 140/90 mmHg veya Hipertansiyon için ilaç kullanmak• Açlık kan şekeri: ≥ 110 mg/dl (6.1 mmol/L)

Tablo 2'deki 5 kriterden 3'ünün mevcut olması ile Metabolik Sendrom tanısı konulabilmektedir. Abdominal obezitenin de bu tabloya alınması sendromun patogenezindeki önemini bir kez daha ortaya koymaktadır. Özellikle genetik yatkınlığı olan gruplarda bel çevresindeki küçük bir artış dahi bir çok risk faktörünü tabloya dahil eden ve bir tetik görevi görebilmektedir. ATP III'e göre Metabolik Sendrom tanımını yapabilmek için yüksek açlık glukozunu göstermek yeterlidir. Tanıda insülin direncinin gösterilmesi gerekli değildir (4,13, 14).

2.1.2.3 Uluslararası Diyabet Birliği (IDF) Tanımlaması

Uluslararası Diyabet Birliği'ne (IDF) göre metabolik sendromun en iyi göstergesi olarak abdominal obezite kabul edilmiştir. Abdominal obezitenin Metabolik Sendromun diğer komponentleri ve kardiyovasküler hastalık riski arasında güçlü bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir. Abdominal obezitenin temel öge olduğu düşünülmektedir. IDF grup raporunda abdominal obezitenin değerlendirilmesinde farklı etnik toplumlarda kolay uygulanabilecek yöntem olarak bel çevresi ölçümünün kullanılması kabul edilmiştir. Yeni tanı kriterlerin de öncekine göre en çarpıcı değişiklik bel çevresinin erkeklerde belirtilen 102 cm ve kadınlarda 88 cm sınırının değişmesidir. Bel çevresinin sınırları toplumlar arasında farklılık göstermektedir. Bu nedenle her toplum için bel çevresi standartları ortaya konulmalıdır. Örneğin ülkemizde erkekler için bel çevresinin > 95 cm alınmasının daha doğru olacağı belirlenmiştir (15). Son olarak 2005 yılının Nisan ayında Uluslararası Diyabet Birliği tarafından Berlin'de düzenlenen "1.Uluslararası Metabolik Sendrom Kongresinde" Metabolik Sendrom tanı kriterlerine son şekli verilmiştir (Tablo3). Buna göre; bel çevresi etnik gruplara

göre yorumlanmış ve Avrupa toplumunda bel çevresi erkekte ≥ 94 cm, kadında ≥ 80 cm üzeri patolojik kabul edilmiştir. Metabolik sendrom tanısı için Tablo 3'deki kriterlerden en az ikisinin bulunması gerekmektedir.

Tablo 3. Metabolik Sendrom için IDF Tanı Kriterleri

Trigliserid	150 mg/dl veya lipid anormalliği için tedavi almak
HDL	Kadınlarda < 50 mg/dl Erkeklerde < 40 mg/dl
Kan basıncı	>130/85 mmHg veya hipertansiyon tanısıyla ilaç kullanmak
AKŞ	>100mg/dl veya tip 2 DM tanısı almak

İnsülin direncinin doğru olarak ölçümü pratikte zor olduğundan insülin ölçümü tanımlamadan çıkarılmıştır. Bel çevresi kalınlığı ve hipertrigliseridemi insülin direnci ile bağlantılı olarak kabul edilmektedir. Bu tanımlamanın diğer bileşenleri ATP III tanımlaması ile benzer özelliktedir. Son yıllarda Amerikan Diyabet Birliği (ADA)'nin önerisi ile AKŞ için sınır değer 100 mg/dl kabul edilmiş ve 100 mg/dl üzeri bozulmuş açlık glukozu olarak adlandırılmıştır. IDF grup raporu metabolik sendromun daha yeni tanımlamaları için araştırmalara devam edilmesini ve alınacak sonuçlara göre yeni öğelerin eklenebileceğini ileri sürmektedir. Bu öğelere örnek olarak visseral yağ dokusunun tomografik olarak değerlendirilmesi, karaciğer yağının belirlenmesi, adipoz doku belirteçlerinin (adiponektin, leptin) kullanılması, ApoB düzeyleri, LDL partikül boyutu, insülin direncinin ölçülmesi, oral glukoz tolerans testi, endotel disfonksiyon belirteçlerinin değerlendirilmesi, idrarda albümin düzeyi, inflamatuvar belirteçlerin durumu (CRP, TNF -alfa, IL-6) ve trombotik faktörler (PAI-1, fibrinojen) gösterilmektedir (4,11,16).

Metabolik Sendrom öğeleri sıklıkla eş zamanlı olarak birkaçı bir arada ortaya çıktığından hastalığın zarar boyutu artmaktadır. Bu konuda yapılan Prospective and Cardiovascular Munster (PROCAM) çalışması, metabolik sendromlu 40-65 yaş grubu erkeklerde 4 yıllık miyokard enfarktüsü riskinin hipertansiyon veya tip 2 diyabet varlığında 2.5 kat arttığını her iki risk faktörünün birlikte bulunması durumunda ise riskin 8 kat ve bunlara bozulmuş lipid profilinin de eklenmesi ile riskin 19 kat olduğunu göstermiştir (10, 17).

2.1.3 Epidemiyoloji

Metabolik sendrom prevalansı Amerika Birleşik Devletleri'nde 1988-1994 tarihleri arasında Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) çalışması ile 8814 erişkin kişide değerlendirilmiştir (18). Çalışmada genel prevalans % 22 olarak belirlenmiş ve prevalansın yaşla arttığı görülmüştür. Çalışmada prevalans 20-29 yaş aralığında 60-69 yaş aralığında ve 70 yaş üzerinde olanlar da sırası ile % 6.7, % 43.5 ve % 42 olarak bulunmuştur. Yaş ile ilgili en yüksek prevalans Meksika asıllı Amerikalılar arasında gözlenmiştir (% 31.9). Yaşa bağlı prevalansın Afrika asıllı Amerikalılar ve Meksika asıllı Amerikalılarda kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (sırası ile % 57 ve % 26 daha yüksek). NHANES'in 1999-2000 yılına ait verilerinde prevalansın artmaya devam ettiği ve özellikle kadınlarda bu artışın daha fazla olduğu bildirilmiştir (18).

Ülkemizde metabolik sendrom 30 yaş ve üzerindeki toplumda çok yaygın olup 5.3 milyonu kadın olmak üzere yaklaşık 9.2 milyon yetişkini etkilediği hesaplanmıştır. Ülkemizde erkeklerde en yüksek sıklık % 44'tür ve bu sıklığa 40-49 yaş aralığında ulaşır, sıklık daha sonra plato durumuna gelir. Ülkemizde kadınlarımızda 30-39 yaş aralığında % 24 olan prevalans 60-69 yaş grubunda % 56'ya ulaşmaktadır. Ülkemizde metabolik sendrom prevalansı genç erişkin yaş aralığında belli sıklığa ulaşmakta ve orta yaşlarda zirve yapmaktadır. Ülkemiz ve ABD'deki yaş ve cinsiyet ile ilgili prevalans karşılaştırıldığında da ülkemizde hem erkek ve hem kadınlarda prevalansın erişkinlerde daha sık olduğunu göstermektedir. Bu gözlem kadınlarımızdaki koroner morbidite ve mortalite riskinin erkeklerdekine göreceli yaklaştığı olgusunu açıklamakta yararlıdır (15).

Türkiye'de 1997- 1998 tarihleri arasında yapılan bir çalışmada metabolik sendrom kriteri olarak alınan 5 unsurun 30 yaşı aşkın kişilerdeki sıklığı konusunda denebilir ki, hipertansiyon ve HDL-K düşüklüğü MS'luların % 90 gibi ezici çoğunluğunda glukoz intoleransı dahil diyabet 1/6 oranda bulunmaktadır. Diğer iki unsur olan abdominal obezite kadınlarda ezici çoğunlukta iken, erkeklerde daha seyrek (% 57), hipertrigliseridemi kadınların % 59'unda, erkeklerin % 77'sinde bulundu. Başlıca unsurların bu yapısı ya da sıklığı Amerikan erişkinlerindekiinden hayli farklıdır. Glukoz tolerans bozukluğu ile erkeklerdeki abdominal obezite iki toplumda benzer sıklıkta iken, diğer unsurlar (yüksek trigliserid, düşük HDL-K ve hipertansiyon) Amerikan toplumunda % 30-40 sıklığında, bizde iki kat veya daha fazla siktir (15).

Ülkemizde erişkin toplumda, metabolik sendromlu erişkinlerde metabolik sendromu olmayan kişilere göre biraz daha yaşlı, bel çevreleri 10 cm kadar daha geniş, yani

göbeklidirler. Sistolik kan basınçları 20-25 mmHg daha fazladır. Kan trigliserid düzeyleri % 80 daha yüksek ve HDL-kolesterol düzeyi 6-8 mg/dl daha düşüktür. Ülkemizde LDL kolesterol düzeyinin sadece kadın hastalarda arttığı ileri sürülmüştür (15).

Ülkemizde metabolik sendromda çok önemli bir unsur olan insülin direncinin göstergesi olan açlık insülin düzeyinin sağlıklı kişilere göre kadın hastalarda 1/3 oranında erkeklerde 1 /2 oranında daha yüksek olduğu bildirilmiştir (15).

2.1.4 Etyopatogenez

Metabolik sendromun etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber insülin direncinin anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Metabolik sendromun bileşenlerinin birbirleriyle ve insülin direnciyle ilişkileri olduğu ileri sürülmektedir (19).

Metabolik sendromun fizyopatolojisi oldukça karmaşıktır ve henüz kısmen açıklanabilmiştir. Hastaların çoğunluğu yaşlı, obez, sedanter yaşayan ve insülin direnci olan kişilerdir. Yaşlanma, genetik yapı ve sedanter yaşam, fazla kalorili beslenme alışkanlığı metabolik sendrom için en önemli risk faktörleridir.

Obezitenin mi yoksa insülin direncinin mi metabolik sendromla daha çok ilgili olduğu hangisinin metabolik bozukluğa daha geniş kapsamlı sebep olduğu konusu henüz tartışmalıdır (20).

2.1.1.1 Obezite

Obezite D.Mellitus tip 2 ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Obezitenin ortaya çıkışında genetik yatkınlık, beslenme ve fiziksel inaktivite ile metabolizmanın karşılıklı etkileşimi söz konusudur.

Obezite aynı zamanda düşük dereceli bir inflamatuvar olay olarak da kabul edilmektedir (22). Obezitede C-reaktif protein (CRP), interlökin 6 (IL-6), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa), resistin, leptin ve adiponektin gibi sistemik inflamasyon belirteçleri sıklıkla yükselmektedir. Bu konuda daha önce yapılan çalışmalar adipoz dokunun endokrin, parakrin ve otokrin etkisi ile enerji regülasyonunda önemli bir rol oynadığını desteklemiştir (24). Örneğin adipositlerden salgılanan bazı adipokinler insülin direncine neden olmaktadır. Adiposit dokunun salgıladığı adipokinlerin bir kısmı insülin antagonisti gibi davranırken (TNF- α , IL-6 ve resistin gibi), bir kısmı ise insülin duyarlılığını arttırırlar (leptin ve adiponektin). Bu nedenle adipokinlerin obeziteyle ilişkili hastalıklar ve kısmen de diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı ileri sürülmektedir (21).

Visseral dokuda yağ birikimi ve metabolik değişiklikler arasında hem kadınlar ve hem erkeklerde ilişki olduğu gösterilmiştir. Visseral yağ birikiminin artması IL-6, TNF- α ve resistin gibi adipokinlerin üretimini artışına, ayrıca karaciğer ve kas dokusunda insülin etkisinin azalmasına yol açmaktadır. Visseral yağın artışı leptinlerin artışına yol açsa bile obezitede leptin direnci geliştiğinden yararlı etkisi sınırlı kalmaktadır. Visseral yağ birikiminin artması durumunda diğer adipokinlerin dolaşımdaki düzeyleri artarken adiponektin düzeyi azalmaktadır. Adipokin regülasyonunda bozulmanın obeziteye bağlı metabolik hastalıkların ve kardiyovasküler hastalıkların gelişmesinde rol oynadığı ileri sürülmektedir. Visseral yağ birikiminde artma esterifiye olmamış yağ asitlerinin serbestleşmesini hızlandırarak dolaşan kanda esterifiye olmamış yağ asitlerinin yükselmesine neden olur. Esterifiye olmamış yağ asitlerinin portal kanda yükselmesi karaciğerde glukoz üretimini uyarır, karaciğerden insülin klirensini azaltır, insülin direnci artar, hiperinsülinemi ve hiperglisemi ortaya çıkar (22). Obezite geliştiğinde visseral yağlanma ile üretimi artan adipokinler inflamasyonun başlamasına katkıda bulunur. İnflamasyon dislipidemi, insülin direnci ve aterosklerozis gibi obezite ile ilişkili problemlerin ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır. Visseral yağ birikiminin artması durumunda insülin duyarlılaştırıcı adiponektinin azalması düşük derecedeki sistemik inflamasyonun daha da kötüleşmesine neden olur (23). Adiponektin esterifiye olmayan yağ asitlerinin karaciğere girişini azaltarak yağ asiti oksidasyonunu arttırarak ve hepatik glukoneogenezi azaltarak insülin sensitivitesini arttırır (24). Visseral obezite nedeniyle değişen adipokin salınımı, sistemik inflamasyon, dislipidemi ve nihayetinde aterosklerozisi indükler. Aynı zamanda bu adipokinler hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkışına katkıda bulunabilirler (20).

Hipertansiyon insülin direnci ile bağlantılı metabolik bozukluğa sıklıkla eşlik etmektedir. Hiperinsülinemik-öglisemik klemp testi kullanılarak yapılan çalışmalar hipertansiyonun hiperinsülinemi ile yakından ilgili olduğunu düşündürmektedir (25,26). Adipositler kan basıncı kontrolünde rol oynayan adiponektin, leptin ve resistin benzeri faktörleri sentezleyip salgırlar. Obezitede bu faktörlerin anormal salınımı hipertansiyon oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Adipokinlerin metabolik sendromda insülin direncinden, endotel disfonksiyonundan ve hipertansiyondan sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (20).

2.1.1.2 İnsülin direnci

İnsülin direnci diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak ateroskleroz ve kardiyovasküler olayların gelişimini etkilemektedir. İnsülin direncinin metabolik sendromda oynadığı fizyopatolojik rolünde immünite ve inflamasyonun etkili olduğu düşünülmektedir (19).

Diabetes Mellitus tip 2'nin gelişme sürecinde öncelikle dokuların insülin etkisine karşı direnci ortaya çıkmaktadır. Hiperglisemi daha sonra gelişmektedir. Dokuların insülin duyarlılıkları birbirinden farklı olduğundan insülin direnci başladığında öncelikle kas dokusunda glukoz yıkımı azalmakta bu da postprandial hiperglisemiye yol açmaktadır. Daha sonra giderek artan insülin etkisizliği başlamakta ve karaciğerden glikoz çıkışı artmaktadır. Böylece hem açlık hiperglisemisi hem de 24 saat süresince hiperglisemi görülmektedir (27).

İnsülin direnci ve yağ dokusunda artış D.Mellitus tip 2 patogenezinde birlikte davranmaktadır. İnsülin direncinde plazma lipoprotein lipaz aktivitesi azalırken, plazma trigliseridleri artmakta, yine karaciğerde bu enzimin aktivitesinin artması nedeniyle HDL'nin yıkımı hızlanmaktadır. İnsülin direncinin diğer bir karakteristiği de artmış plazma serbest yağ asitleri konsantrasyonudur. Bu yağ asitleri karaciğerde trigliserid birikmesini uyarmaktadır. Serbest yağ asitlerinin insülin direnci oluşumundaki rolü bundan daha karmaşık mekanizmaları da kapsamaktadır. İnsülin direnci obezite ilişkisini değerlendirirken yağ dokusunun bir enerji deposu olmak dışında dolaşıma çeşitli peptidler, kompleman faktörü ve sitokin salgılayan bir endokrin organ görevi görmektedir. İnsülin normal olarak hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanıp reseptörün intrinsek tirozin kinaz aktivitesini başlatmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar serbest yağ asitlerinin insülin direnci patogenezindeki rolünü desteklemektedir. Serbest yağ asitleri hem kas dokusunda glikoz alımını azaltmakta hem de karaciğerden glikoz çıkışını arttırarak insülin karşıtı etki göstermektedir. Bu yağ asitleri kas ve karaciğer hücrelerinde Açıl koenzim A (CoA) türevlerini arttırırlar. Artan Açıl CoA da serin kinaz moleküllerinin etkisini arttır ki bu moleküller normal tirozin fosforilasyon kaskadına karşı çalışarak insülin direncinin gelişmesine neden olurlar (28). Obez insanlardaki "ektopik adipoz doku" (hedef organlarda biriken trigliserid) sözü edilen Açıl CoA moleküllerinin önemli bir kaynağıdır (29). Adipoz dokudan salınan interlokin (IL)-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF)- α gibi moleküllerin metabolizma üzerine olumsuz etkileri vardır. Adiponektin yağ dokusunun salgıladığı bir

plazma proteinidir. Sitokinlerden farklı olarak adiponektin plazmadan glikozun, trigliseridlerin ve serbest yağ asitlerinin temizlenmesini kolaylaştırır ve karaciğerde glikoz üretimini baskılar (30). Ayrıca hasarlı damarların duvarında birikerek aterogenez sürecinde önemli olan inflamatuvar mediatörlerin olumsuz etkilerini engeller. Adiponektin düzeyi obez bireylerde azalmıştır ve ilginç olarak adiponektin düzeyinin regülasyonu subkutan yağ dokusundan çok omental yağ dokusu ile yapılmaktadır (31). Bu durum visseral adipozitenin metabolik sendrom ve insülin direnci ile olan bağlantısı ile uyumludur. Vücut yağ dağılımı insülin direnci için önemli bir risk faktörüdür. Konuyla ilgili ilk sistematik değerlendirme 1956 yılında Vague ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Obezitenin “android” ve “jinekoid” tip olarak sınıflandırıldığı bu çalışmada android obezitenin diyabet ve koroner arter hastalığı ile jinekoid tip obeziteye kıyasla daha fazla ilişkili olduğu saptanmıştır (32). Daha sonra ki çalışmalarda bu bulguları desteklemiştir. Obez olan 5-16 yaşları arasındaki kız çocuklarının alındığı bir çalışmada bel çevresi ile plazma insülini ve insülin direnci arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur (33). Visseral obezitenin insülin direnci ile olan bağlantısı omental ve paraintestinal bölgede biriken yağ dokusunun metabolik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Visseral yağ dokusu insülin etkilerine daha dirençli ve lipolitik enzimlere daha duyarlı olduğundan portal sisteme daha çok serbest yağ asitlerinin geçmesine ve karaciğerde trigliserid sentezinin artmasına neden olduğu gibi insülinin karaciğerden ilk geçişindeki metabolizmasını bozmaktadır (34,35). Visseral yağ açıl CoA'nın önemli bir kaynağı olduğu kadar adiponektin düzeyinin ayarlanmasında da önemlidir.

Metabolik sendroma eşlik eden protrombotik durumla da insülin direncinin ilişkisi vardır. Hiperinsülinemi karaciğerde fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) yapımını uyarmaktadır bu ikisi de aterogenezde rolü olan protrombotik duruma yol açmaktadır (36).

Metabolik sendrom bileşenlerini taşıyan birçok insanda insülin aracılı glikoz metabolizması bozuklukları sık görülmele birlikte obezlerin tümünde insülin direnci olmaması veya insülin direnci olanlarda metabolik sendrom değişik fenotiplerle ortaya çıkması genetik faktörlerin rolü olabileceğini düşündürmüştür. Farklı etnik gruplarda yapılan çalışmalar bu düşünceyi desteklemiştir (37,38). Örneğin obezite ve insülin direncinin sık görüldüğü bir popülasyon olan Pima yerlilerinde D. Mellitus tip 2 sıklığı arttığı halde hiperlipidemi ve hipertansiyon prevalansı yüksek bulunmamıştır (39,40). Asyalı toplumlarda

Avrupalı toplumlara göre, metabolik sendrom prevalansının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (41,42).

2.2 GENETİK POLİMORFİZM

2.2.1 Kromozom

Kroma (color) ve soma (vücut) kelimelerinden oluşan kromozomlar bölünme esnasında nükleer materyalin kondanse olması ile ortaya çıkan çubuk şeklindeki yapılardır. Hücre çekirdeğinin içinde genler ve diğer DNA parçalarının sıkıştırılıp protein etrafına sarılmış halidir (43).

Her türün kromozom sayısı sabittir ve cinsiyet hücreleri dışında o türün bütün hücrelerinde aynıdır. Örneğin insanda 46, Drosofilada (meyve sineği) 8, bezelyede 14 kromozom bulunur. İnsanlardaki 46 kromozomun 44 tanesi vücut hücrelerine ait olup otozom adını alır, diğer iki tanesi ise cinsiyet hücrelerine ait kromozomlardır ve cinsiyet veya da seks kromozomları olarak adlandırılırlar. Kadınlarda cinsiyet kromozomları XX, erkeklerde ise XY dir. Bu kromozomlar üzerinde cinsiyeti belirleyen genler bulunmaktadır. Mitozun metafaz veya prometafaz (ya da geç profaz) evreleri kromozomların mikroskop altında incelenebildikleri en uygun dönemlerdir. Metafaz plağı adı verilen ve bir hücredeki tüm kromozomları içeren bu gruptaki kromozomların sayıları ve morfolojik özellikleri saptanabilmektedir (43).

2.2.2 Genom ve Genler

Organizmadaki tüm DNA'ya genom denir. İnsan genomunda 3 milyar baz çifti bulunmaktadır. Genomun içinde organizmanın yaşamı için gereken tüm proteinlerin sentezi hakkında bilgi taşıyan genler bulunmaktadır. Canlı organizmalarda proteinler önemli rol oynarlar. Proteinler hücre ve dokular için yapısal malzeme teşkil etmekle beraber kimyasal reaksiyonlar için de özel enzimler oluştururlar. Organizmanın karakteristiklerini, fonksiyonunu ve davranışını bu proteinler belirlerler. Proteinler 20 farklı aminoasitin değişik kombinasyonlarından oluşur ve her proteinde birkaç yüz aminoasit bulunmaktadır. Genlerin asıl görevi bu aminoasitlerin dizilimini belirleyip proteinleri oluşturmaktadır (44).

Bütün hücrelerimizde aynı genler olmakla beraber her hücrede her gen aktif değildir. Hücrelerdeki genlerin proteine dönüşmesi dokulara göre farklılıklar gösterir. Örneğin bir karaciğer dokusundaki hücrede de bir kemik hücresinde de tüm genler mevcuttur ama karaciğerdeki hücrelerde yalnızca karaciğerdeki proteinler sentezlenirken kemik dokusunda sentezlenen proteinler farklıdır (45).

Genler kalıtımın en basit ünitesidir. Gen ebeveynden çocuğa geçen fonksiyonel ve fiziksel karakteristikleri içerir. Çoğu zaman bu genetik malzeme 23 çift kromozom ve bunun içinde bulunan 80.000 - 100.000 genden oluşur ve insan vücudundaki 100 trilyon hücrenin her birinde bunlar mevcuttur. Hepimizde her genin iki kopyası bulunmaktadır. Birisi anneden diğeri babadan aldığımız kopyalardır (46).

Genomun sadece % 3'ü genlerden oluşur. Diğer kısmı daha görevini bilmediğimiz ve hiçbir proteini kodlamayan DNA'dır. Yaşayan varlıklar birbirlerinden çok farklı görünmekle beraber DNA seviyesinde hayret edilecek kadar benzerler. Tüm yaşayan varlıkların DNA'sının % 99'u aynıdır. Özellikleri belirleyen geri kalan % 1 DNA'dan ibarettir (47).

Genlerdeki dizin değişikliği aynı genin iki değişik formunun oluşmasına sebep olur ve buna da allel adı verilir. İnsanlar her gen için ya aynı ya da değişik allel taşıyabilirler. DNA dizimindeki çoğu değişiklikler yani mutasyonlar normal olmakla beraber bazıları hastalığa sebep olabilirler. Bu mutasyonlar ya ebeveynlerden çocuklarına geçer ya da yaşam esnasında oluşurlar. Yaşam esnasında oluşan mutasyonlar hücre bölünürken veya toksinler, radyasyon, hormonlar, beslenme gibi çevre stresleri ile oluşurlar. Hastalıkların çoğu yaşam esnasında oluşmuş mutasyonlara bağlıdır (48).

Vücudumuzda oluşabilecek DNA bozuklarını bulmak ve düzeltmek için çok iyi ayarlanmış enzim sistemleri bulunmakla beraber yaşlandıkça veya stresler arttıkça bu sistemlerin çalışması yavaşlamaktadır. Vücutta oluşan bu DNA bozuklukları eğer proteini kodlamayan bölgelerde ise varlıkları bile anlaşılmaz ama eğer proteinlerin yapımını veya fonksiyonlarını bozarsa kalp hastalıkları, polikistik böbrek, Tip 1 diyabet, meme ve over kanseri, frajil-X ve Down sendromları, Orak Hücre anemisi, Kistik fibroz, Hemofili A gibi birçok genetik hastalıklara sebep olabilir. Yaklaşık dört bin hastalığın ebeveynlerden gelen bir gendeki mutasyondan oluştuğu düşünülmektedir (48).

2.2.3 Deoksiribonükleik asit (DNA)

Deoksiribonükleik asit (DNA) tüm organizmalar ve bazı virüslerin canlılık işlevleri ve biyolojik gelişmeleri için gerekli olan genetik talimatları taşıyan bir nükleik asittir. DNA'nın başlıca rolü bilginin uzun süreli saklanmasıdır. Protein ve RNA gibi hücrenin diğer bileşenlerinin inşası için gerekli olan bilgileri içermesinden dolayı DNA bir kalıp, şablon veya reçeteye benzetilir. Bu genetik bilgileri içeren DNA parçaları gen olarak adlandırılır ama başka DNA dizilerinin yapısal işlevleri vardır, diğerleri ise bu genetik bilginin kullanılmasının düzenlenmesine yararlar.

Kimyasal olarak DNA nükleotit olarak adlandırılan basit birimlerden oluşan iki uzun polimerden oluşur. Bu polimerlerin omurgaları ester bağları ile birbirine bağlanmış şeker ve fosfat gruplarından oluşur. Bu iki iplik birbirlerine ters yönde giderler. Her bir şeker grubuna baz olarak adlandırılan dört tip molekülden biri bağlıdır. DNA'nın omurgası boyunca bu bazların oluşturduğu dizi genetik bilgiyi kodlar. Protein sentezi sırasında bu bilgi genetik kod aracılığıyla okununca proteinlerin aminoasit dizisini belirler.

Hücrelerde DNA kromozom olarak adlandırılan yapıların içinde yer alır. Hücre bölünmesinden evvel kromozomlar ikilenir, bu sırada DNA bölünmesi gerçekleşir. Kromozomlarda bulunan kromatin proteinleri (histonlar gibi), DNA'yı sıkıştırıp organize ederler. Bu sıkışık yapılar DNA ile diğer proteinler arasındaki etkileşimleri düzenleyerek DNA'nın hangi kısımlarının okunacağını kontrol ederler.

Canlılarda DNA genelde tek bir molekül değil, birbirine sıkıca sarılı bir çift molekülden oluşur (49). Bu iki uzun iplik sarmaşık gibi birbirine sarılarak bir çift sarmal oluşturur. Nükleotit birimler bir şeker, bir fosfat ve bir bazdan oluşurlar. Şeker ve fosfat DNA molekülünün omurgasını oluşturur baz ise çifte sarmaldaki öbür DNA ipliği ile etkileşir. Genel olarak bir şekere bağlı baza nükleozit, bir şeker ve bir veya daha çok fosfata bağlı baza ise nükleotit denir. Birden çok nükleotidin birbirine bağlı haline polinükleotid denir (48).

Çift sarmalı iki ipliğe bağlı bazlar arasındaki hidrojen bağları DNA'yı stabilize eder. DNA'a bulunan dört baz adenin (A olarak kısaltılır), sitozin (C), guanin (G) ve timin (T) olarak adlandırılır. Bu dört baz şeker-fosfata bağlanarak bir nükleotit oluşturur. Örneğin "adenozin monofosfat" bir nükleotittir.

Bazlar iki tip olarak sınıflandırılırlar; adenin ve guanin pürin türevleridir, bunlar beş ve altı üyeli halkaların kaynaşmasından oluşmuş heterosiklik bileşiklerdir. Sitozin ve timin ise pirimidin türevleridir, bunlar altı üyeli bir halkadan oluşur. Bir diğer baz olan urasil (U), sitozinin yıkımı sonucu seyrek olarak DNA'da bulunabilir. Kimyasal olarak DNA'ya benzeyen RNA'da timin yerine urasil bulunur.

Bir hücredeki kromozomlar kümesine onun genomu denir. İnsan genomu 46 kromozom içinde yer alan yaklaşık 3 milyar baz çiftinden oluşur (50). Protein ve diğer işlevsel RNA molekülleri kodlayan bilgi gen adı verilen DNA parçalarının dizisinde yer alır. Genlerdeki genetik bilginin aktarılması baz eşleşmesi ile gerçekleşir.

Genomu oluşturan DNA ökaryotlarda hücre çekirdeğinde ayrıca az miktarda mitokondrilerde bulunur (51). Genom tarafından kodlanan bilgi genlerde yer alır. Bir canlı birey tarafından taşınan bu bilginin tamamına onun genotipi denir. Gen bir polipeptidin oluşumundan sorumlu DNA bölgesi olarak tanımlanabilir. Gen kalıtsal bir birimdir ve organizmanın belli bir özelliğini belirleyen bir DNA dizisi ile tanımlanır.

Çoğu biyolojik türde genomdaki dizilerin ancak ufak bir bölümü protein kodlar. Örneğin insan genomunun ancak % 1'i protein eksonları kodlar, buna karşın insan DNA'sının % 50'si protein kodlamayan kendini tekrar eden dizilerden oluşur. Ökaryot genomlarında bu kadar çok protein kodlamayan DNA'nın bulunması ve türlerin genom büyüklüğündeki büyük farklılıkların nedeni henüz anlaşılamamıştır. Bazı kodlamayan DNA dizileri kromozomlar için yapısal rol oynarlar. Telomer ve sentromerler tipik olarak çok az sayıda gen içerir ama kromozomların işlev ve stabilitesi için önemlidir (52). İnsanlarda bulunan kodlamayan DNA'ların önemli bir türü psödogenlerdir, bunlar mutasyon sonucu çalışmaz hale gelmiş genlerin kopyalarıdır. Bu DNA dizileri genelde birer moleküler fosilden ibarettir ama bazen yeni genlerin oluşumuna ham madde olabilirler (53).

2.2.4 Deoksiribonükleik asit Haritalanması ve İnsan Gen Projesi

Deoksiribonükleik asit (DNA) haritalanması genlerin kromozom üzerinde olan yerlerinin belirlenmesi ve birbirleri arasında olan mesafenin saptanmasıdır. Sekuenslemek DNA'nın ana kimyasal ünitelerinin hangi sırada olduğunu belirlemektir. Bu ana ünitelerin sırası da var olan çeşitliliği belirler. Yani sadece göz rengi veya saç yapısı gibi şeyleri belirlemekle kalmayıp organizmanın insan, sinek veya fil olmasına neden olur (48).

İnsan Gen Projesi (Human Genome Project), Amerika Birleşik Devletleri Enerji Bakanlığı ve Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından planlanarak 1990 yılında yürütülmeye başlanarak 15 yılda bitirilmesi düşünülen 80.000-100.000 insan geninin bulunarak haritalanması sağlayacak büyük bir araştırma projesidir. Teknolojide beklenenden daha hızlı gelişmeler olması sebebiyle ilk bulgular 2000 senesinde açıklanmıştır ve daha sonra 2001 senesinin Ocak ayında bir dizi açıklamalar daha yapılmıştır. Bu proje özellikle ABD, İngiltere, Avustralya, Brezilya, Kanada, Çin, Danimarka, Fransa, Almanya, İsrail, İtalya, Japonya, Güney Kore, Meksika, Hollanda, Rusya ve İsviçre tarafından desteklenmektedir.

İnsan Gen Projesinin hedefleri aşağıda belirtildiği gibidir:

- İnsan DNA'sındaki yaklaşık 100.000 geni belirlemek.
- İnsan DNA'sını oluşturan yaklaşık 3 milyar kimyasal bazın sekuensini belirlemek.
- Oluşan bilgileri data bankalarında biriktirmek.
- Data analizi için gereken bilgileri geliştirmek.
- Projeden oluşabilecek etik, hukuki ve sosyal problem ve soruları yanıtlamak.

İnsan genleri hakkında elde edilecek bilgilerin önemi insanları etkileyen binlerce hastalığı bulacak, tedavi edecek ve hatta hastalanmayı önleyecek yeni metodların bulunmasıdır (48).

2.2.5 Populasyonda Genlerin Dağılımı

Bir toplum genlerin dağılımı yani farklı gen lokuslarındaki allel frekansları ile karakterize edilebilir. Populasyon genetiği bir populasyondaki farklı genotiplerin frekansları ile ilgilenir. Belirli bir populasyonda belli bir gen lokusunda bir allelin bulunma sıklığına allel frekansı veya gen frekansı denir.

Allel frekansı kavramı direkt olarak bireysel genotiplerin frekansı değil tamamen populasyondaki allel frekansını tanımlar. A ve a şeklindeki iki olası allele sahip bir gen lokusu için yegane olası genotipler AA, Aa veya aa'dır. İki allelin birlikte frekansı (A'nın frekansı p ve a'nın frekansı q) % 100 (1.0) olmalıdır. Eğer iki allel aynı derecede sık ise (her biri 0.5) A alleli için $p=0.5$ ve a alleli içinde $q=0.5$ frekansına sahiptirler, yani $p+q=1$ dir. Bir populasyonda iki allelin sıklık dağılımı basit bir binominal ilişkisi gösterir: $(p+q)^2=1$. Buna göre populasyondaki genotip dağılımı $p^2+2pq+q^2=1$ 'e uyar. p^2 sembol genotip frekansını $2pq$ Aa heterozigotların frekansını ve q^2 'de homozigot aa fekansını belirler. Tablo 1 bir populasyondaki allel dağılımı ve frekanslarını göstermektedir. Bir allelin sıklığı bilindiği takdirde genotip'inin populasyondaki sıklığı saptanabilir (48).

2.2.6 Fenotip ve Genotip

Gözlenen bir özelliğe fenotip denir. Bu bir hastalık bir protein çeşidi ya da gözlem ile belirlenebilen herhangi bir diğer nitelik olabilir. Fenotip büyük ölçüde gözlem yöntemine ve doğruluğuna bağlıdır. Genotip terimi fenotipin temelindeki genetik bilgiyi tanımlar. Genotip ve fenotip tanımları belirli bir gen lokusundaki genetik bilgiye ilişkindir.

Gen lokusu kromozom üzerinde belirli bir karaktere ait genetik bilginin yer aldığı bölgedir. Bir gen lokusundaki genetik bilginin farklı formları allel olarak adlandırılır. Diploid organizmalarda örneğin tüm hayvanlarda herhangi bir lokusda iki allel bulunması durumunda üç genotip olasılığı vardır. Bir allel için homozigotluk, iki farklı allel için heterozigotluk, diğer allel için homozigotluk. Alleller heterozigot durumunda görülebilmelerine veya

homozigot durumunda gözlenebilmelerine göre ayırt edilirler. Alleller heterozigot durumunda fark edilebiliyorsa dominant olarak nitelenirler. Eğer sadece homozigot durumunda görülebiliyorsa resesif olarak nitelenirler. Heterozigot durumunda iki allelde görülebiliyorsa bunlara ko-dominant denir (48).

2.2.7 Polimorfizm

Doğada aynı türde organizmalar genellikle bazı görünüşleri ile farklıdır. Bu farklılıklar genetik olarak belirlenmiştir ve polimorfizm olarak isimlendirilir. Birçok gen lokusunda iki ya da daha fazla allel yer alabilir ve buna genetik polimorfizm adı verilir. Genetik polimorfizm bir populasyonda farklı allellere bağlı olarak genetik olarak belirlenmiş iki veya daha çok alternatif fenotipin görülmesidir. Eğer bir lokustaki allel frekansı en az 0.01 ise ve bu alleli taşıyan heterozigotların frekansı % 2'den büyükse bu gen lokusuna polimorfik denebilir. Proteinleri kodlayan insana gen lokuslarının en az 1/3'ünün polimorfik olduğu saptanmıştır (48).

Polimorfizm tüm birey düzeyinde (fenotip) proteinlerin ve kan grubu bileşikliklerinin varyant formlarında (biyokimyasal polimorfizm), kromozomların morfolojik özelliklerinde (kromozomal polimorfizm) veya DNA düzeyinde nükleotid farklılıkları (DNA polimorfizm) şeklinde görülebilir (48).

Herhangi iki bireyin DNA dizisi % 99.9 aynıdır. Farklılığımızı % 0.1 = 3×10^6 nükleotid sağlar. Polimorfizm; bir populasyonda iki ya da daha fazla sayıda birbirinden ayrılmış ya da farklı fenotiplerin varlığı olarak tanımlanabilir. Toplumun en az % 1'inde görülmelidir. Mutasyon; DNA ya da kromozom yapısında bir değişiklik oluşturan olaydır.

Polimorfizmler mutasyonlardan populasyonda daha yüksek sıklıkta (% 1'den fazla) varyant aleller olarak bulunmalarıyla ayrılırlar. Mutasyonlar hastalık nedeni olabilir. Polimorfizmler hastalık nedeni değildir ancak hastalığa yatkınlık nedeni olabilirler. Kan grupları, Rh faktörü polimorfizme örnek olarak verilebilir.

En sık görülen polimorfizm tek nükleotid polimorfizmdir (SNP). Verilere göre SNP'ler: ortalama 1331 bazda 1 kez görülmektedir. Dolayısıyla bir kişi 3,2 milyar baz x 1 farklılık/1331 baz = 2,4 milyon baz oranında heterozigottur. Bu oranlar bireyler ve populasyonlar arasında değiştiği gibi kromozomlar ve lokuslar arasında da değişmektedir. Otozomal kromozomlarda 1/1307, X kromozomunda 1/2132, Y kromozomunda 1/6625 oranında SNP görülmektedir.

Sessiz SNP'ler: Gen fonksiyonlarını kalıtılan özellikleri etkilemezler. SNP'lerin çoğu bu gruba dahildir.

Protein fonksiyonunu etkileyen SNP'ler direkt etki edenler aminoasit dizisini değiştirirler. İndirekt etki edenler regülatör dizinin fonksiyonunu değiştirirler.

Epidemiyolojik ve biyomedikal araştırmalarda farklı popülasyonlardan hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında SNP tayini ve karşılaştırılması yapılmaktadır. Kanseri hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, Alzheimer, migren gibi.

Çeşitli hastalıklara özgü SNP profilleri çıkarılmıştır. Bu profiller kullanılarak hastalıklara yatkınlık taraması yapmak mümkündür (48).

2.2.7.1 Fenotip Polimorfizmi

Eğer belli bir allelin varlığı ya da yokluğu herhangi bir avantaj ya da dezavantaj sağlamıyorsa polimorfizm doğal olarak kabul edilir. Bir polimorfizm popülasyon için yarar sağlayabilir. Polimorfik bir popülasyonda genetik tek tip popülasyona kıyasla belirli çevre şartlarına ve değişikliklere daha iyi hazırlanmış bireylerin bulunma şansı vardır.

2.2.7.2 Biyokimyasal Polimorfizm

Genellikle polimorfizm fenotipten anlaşılır. Daha çok laboratuvar yöntemleri ile saptanır. DNA'nın nükleotid baz dizilerindeki bireysel farklılık belirlenebilir. Eğer dizideki bir değişiklik kodonda da bir değişikliğe neden oluyorsa ilgili bölgeye farklı bir aminoasit katılacaktır. Bu gen ürünü incelenmesiyle gösterilebilir.

2.2.7.3 Polimorfizmin Jel Elektrofrezisi ile Tanımlanması

Bir proteinin (gen ürünü) polimorfizmi varyant formun diğerinden farkının farklı elektrik yüklü bir aminoasit olması halinde jel elektrofrezisi ile gösterilebilir. Bu durumda gen ürününün allelik formları elektriksel bir alanda göç hızlarının farklılığı ile ayırt edilebilir (elektrofrezis). Elektriksel yük değişikliğine neden olmayan bir polimorfizm bu şekilde belirlenemez (48).

2.2.7.4 Apolipoprotein A5 ve Apolipoprotein C3

Apolipoprotein A5, Apolipoprotein gen familyasının yeni bir üyesidir. İnsan Apo A5 geni Pennachio ve arkadaşları tarafından 2001 yılında bulunmuştur. Pennachio ve arkadaşları sıçan ve insan genomlarını karşılaştırma yöntemiyle yaptıkları çalışmada bu genin 11q23 kromozomunda, Apo A1-ApoC3-ApoA4 gen kümesinin 30 kb aşağısında lokalize olduğunu göstermişlerdir (54).

Apo A5'in fonksiyonu tam olarak bilinmiyorsa da insan ve hayvanlarda yapılan çalışmalar Apo A5'in trigliserid metabolizmasında önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda Apo A5 seviyesindeki değişikliklerin trigliserid seviyelerini büyük ölçüde etkilediği gösterilmiştir. Apo A5 transgenik sıçanlarda kontrollere göre kan

trigliserid seviyelerinde üçte bir oranında düşme, Apo A5 knock-out sıçanlarda ise kontrollere göre trigliserid seviyelerinde 4 kat artış olduğu gözlenmiştir (54). Apo A5 gen transferi yapılan farelerde trigliserid seviyelerinin % 70 civarında düştüğü belirlenmiştir (55).

Apo A5'in trigliserid metabolizması üzerindeki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Apo A5 proteini karaciğerde sentezlenip trigliserid seviyesinin düzenlenmesi için plazmaya salınır. Apo A5 VLDL, HDL ve şilomikronların bir komponentidir. Najib ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Apo A5'in lipoprotein lipaz ile etkileşerek lipoprotein lipaz aktivitesini arttırdığını gösterdiler. Bu sonuç Apo A5'in hepatik VLDL sentezini azaltarak ve VLDL klirensini arttırarak trigliserid seviyesini düşürdüğünü destekler. Apo A5 geninin 5 tane polimorfizmi tanımlanmıştır. Özellikle de 2 tane polimorfizmin (-1131T>C ve c.56C>G) hipertrigliseridemi ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (56,57,58). Bu gen kümesindeki polimorfizmlerin metabolik sendrom ile ilişkisi kesin bilinmemekle beraber son yapılan çalışmalar Apo A5 genindeki -1131T>C ve c.56C>G polimorfizmlerin metabolik sendrom ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (59,60).

Apo C3 başlıca karaciğerde, çok az da ince barsaklarda sentezlenir. Apo C3 trigliseridten zengin lipoproteinlerin ve HDL'nin değişebilir bir komponentidir. Apo C3'ün in vivo rolü henüz tam olarak anlaşılamamıştır.

Apo C3 trigliseridten zengin lipoproteinlerin (şilomikron, VLDL) katabolizmasında rol oynar. İn vitro çalışmalara göre Apo C3 lipoprotein lipazın yarışmasız bir inhibitörüdür, dolayısıyla trigliseridten zengin lipoproteinlerin hidrolizinin kapasitesini düşürür. Ayrıca Apo C3 karaciğerde lipoproteinlerin spesifik reseptörlerine bağlanma süreciyle de ilgilidirler. Hepatik lipaz aktivitesini baskıladığıda in vitro olarak gösterilmiştir. Bu etki sonucunda bağırsak trigliserid absorpsiyonu artmakta, VLDL-trigliserid üretimi yükselmekte, lipolitik dönüşüm ve VLDL'nin hepatik olarak temizlenmesi bozulmaktadır (61). Transgenik farelerde Apo C3'ün artmış salınımının hipertrigliseridemiye yol açtığı görülmüştür (62).

Apo C3 genindeki SstI ve MspI gen polimorfizmlerinin hipertrigliseridemi ve artmış Apo C3 seviyeleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Hipertrigliseridemik hastalarda bu mutant allelin artışı saptanmıştır (62).

Apo CIII geninin promotor bölgesinde tanımlanan -482C>T polimorfizminin bulunduğu bölgede insülin yanıt elementi bulunmaktadır. İn-vitro deneylerde bu SNP oluşturulduğunda yanıt olmadığı gösterilmiştir. Oral glukoz tolerans testi yapılan sağlıklı genç kişilerde -482T alleli ve insüline yanıtındaki azalma arasında ilişki gösterilmiştir. Ayrıca Apo CIII genindeki bu polimorfizmin hem sağlıklı hemde hasta kişilerde trigliserid düzeyindeki

değişikliklerle ilişkili olduğu da gösterilmiştir (63).

TEKHARF popülasyonundan seçilen 1548 kişide -482C>T polimorfizmi genotiplendi ve MS komponentleri ile ilişkisi araştırıldı. Bu polimorfizmin genotip dağılımı CC, CT ve TT genotipleri için sırasıyla, % 44.7 (n=692), % 44.6 (n=690) ve % 10.7 (n=166) olarak bulundu. ApoC3 -482T allel sıklığı toplumumuzda % 33 olarak belirlendi.

TEKHARF çalışmasında Apo C3 geninin promotor bölgesinde yer alan - 482C>T değişimi incelendiğinde Apo C3-482TT genotipine sahip kişilerin bel/kalça oranının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte tüm grupta TT genotipini taşıyanlarda trigliserid düzeyide yüksek olarak belirlenmiştir. Araştırılan grubun obez erkeklerinde ise bu genotipin hem bel/kalça oranı hemde trigliserid düzeylerini etkilediği gözlenmiştir. Obez kadın grubunda ise TT genotipine sahip bireylerde beden kitle indeksinin yüksek olduğu gözlenmiştir, fakat istatistiksel olarak sınırdan bir anlam bulunmuştur. Bu sonuçlar Apo C3 - 482TT genotipine sahip olmanın metabolik sendrom riskini arttırabileceğini düşündürmüştür (64).

3. MATERYAL VE METOD

3.1 Hasta ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması

Bu alışmaya Ekim 2009 – Temmuz 2010 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi (OMÜ) İ Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran bireyler alındı. Metabolik sendrom tanısı konulan 28 erkek ve 75 kadın ile herhangi bir hastalığı olmayan 20 erkek ve 50 kadın olmak üzere toplam 173 birey çalışmaya alındı. Kontrol grubu chek up için Genel Dahiliye polikliniğine başvuran diyabet, hipertansiyon ve benzeri kronik bir hastalığı olmayan sağlıklı kişilerden oluşturuldu. Metabolik sendromlu hasta grubu retro spektif olarak bulundu. Rutin kontrolleri sırasında biyokimya tahlilleri için kan alınırken bizim genetik çalışmamız için de 5cc venöz kan alındı. Kan alınmadan önce katılımcılar yapılan çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan da çalışma için onay alındı. Metabolik sendrom tanısı NCEP III tanı kriterlerine göre konuldu. Hasta ve kontrol grubu benzer demografik özelliklere sahipti. Katılımcıların hepsi Orta Karadeniz Bölgesi'nde yaşamaktaydı. Hem hasta grubu hem de kontrol grubu seçilirken aralarında akrabalık bağı olanlar çalışmaya alınmadı.

Hasta ve kontrol grubundaki kişilerin antropometrik ölçümleri yapıldı. Vücut ağırlıkları hafif kıyafetlerle ve ayakkabısız bir şekilde, bel çevreleri alt kaburga ile iliak krest arasındaki mesafenin ortasından geçecek şekilde ölçüldü. Açlık kan şekeri ≥ 126 mg/dl olanlar veya anti diyabetik ilaç kullananlar diyabetik hasta olarak kabul edildi. Kan basıncı $>140/90$ mmHg olanlar veya antihipertansif ilaç kullananlar hipertansif hasta olarak kabul edildi.

Hastalardan alınan 5cc venöz kan OMÜ Tıbbi Biyoloji ABD. Genetik laboratuvarında çalışıldı.

3.2 Çalışmada Kullanılan Cihazlar ve Kimyasal Maddeler

Kandan DNA elde edilmesinde yeterli miktarda kan olduğu durumlarda 'tuzla çöktürme' yöntemi, bu yöntem için yeterli miktarda kan alınamayan durumlarda ise kit yöntemi kullanıldı.

1. Isı döngüleyici cihaz (Techne, İngiltere)
2. Yatay elektroforez cihazı (Scie-Plas, İngiltere)
3. Elektroforez Güç Kaynağı (Waaltec, Tayvan)
4. UV görüntüleyici (Vilber Laurmat, Fransa)

5. Bilgisayarlı UV görüntü çözümlene düzeni (Biolab, İngiltere)
6. Su Banyosu (Nüve, Türkiye)
7. Hassas Terazı (Mettler AJ 100, Almanya)
8. Etüv (Dedeoğlu, Türkiye)
9. Otomatik pipet takımı (Eppendorf, Almanya; Socorex, İsviçre; Capp, Danimarka)
10. Soğutmalı Santrifüj (Jouan, Fransa)
11. pH Metre (Hanna, Almanya)
12. Burgaç Karıştırıcı (Biosan, Litvanya)
13. Otoklav cihazı (Nüve, Türkiye)
14. Distile Su Cihazı (Nüve, Türkiye)
15. Çoğuz Zincir Tepkimesi (ÇZT, PCR) öncülleri (primer) (Iontek, Türkiye)
16. *Taq* DNA Çoğuz Özgeni (Bioron ve Fermentas)
17. Proteniaz-K (Sigma)
18. Triton X-100 (Sigma)
19. NaCl (Merck)
20. Borik Asit (Sigma)
21. Etidyum bromür (Sigma)
22. Sodyum hidroksit (Merck)
23. Mağnezyum klorür (Merck)
24. SDS, Sodyumdodesilsülfat (Sigma)
25. Etil alkol (Sigma)
26. 10X ÇZT tamponu (Bioron ve Fermentas)
27. Tris (Merck)
28. Sükroz (Merck)
29. Agaroz (Amresco ve Prona)
30. EDTA, sodyum tuzu (Merck)
31. Kesim Özgenleri (Bioron, Sib Enzyme, Fermentas, Promega)
32. Deoksiribonükleozit trifosfatlar (Larova)
33. Öncüller (Iontek ve varsa başka marka)

3.3 DNA Eldesi

DNA eldesinde kullanılan çözeltiler aşağıdaki gibidir.

TEN çözeltisi (tampon) :

- 2 mM EDTA (Merck)
- 10 mM tris (Merck) pH 8
- 400 mM NaCl (Merck)

%10 SDS (Sodyum Dodesil Sülfat) (Sigma):

-100 ml distile su içinde 10 gram (gr) SDS çözülerek elde edilmiştir.

Proteinaz K (Sigma) Solüsyonu :

Firmadan hazır olarak gelen proteinaz K şişesi içinde toz halinde 100 mg proteinaz K bulunur. Bu şişeye 10 ml 500 mM yoğunlukta pH 8 olan Tris ve 100 mM'lık CaCl₂'den 100 µl doğrudan eklendi. Böylece 10 mg/ml yoğunlukta proteinaz K çözeltisi hazırlandı.

Lizis Tamponu :

- 10 mM Tris (Merck)
- 4 mM MgCl₂ (Merck)
- 320 mM Sükroz (Merck)
- % 1 Triton X 100 (Merck)
- Bu kimyasallar 1000 ml distile su ile tamamlanarak otoklavlanarak kullanıldı.

%99.9 Etil Alkol :

Firmadan gelen % 99'luk etil alkol doğrudan kullanılmıştır.

%70 Etil Alkol :

Firmadan gelen % 99.9'luk etil alkol distile su ile seyreltilerek -20 °C'de muhafaza edilerek kullanılmıştır.

Doymuş 6M'lık NaCl çözeltisi :

35 gr toz NaCl tartılarak distile su ile 100 ml hacme tamamlanarak otoklavlandıktan sonra kullanılmıştır.

TE çözeltisi :

- 1 mM EDTA
- 10 mM pH 7.5 Tris
- pH 7.5 ve 500 mM Tris çözeltisinden 1 ml, 100 mM EDTA çözeltisinden 0.5 ml alınarak distile su ile 50 ml'ye tamamlanarak kullanıldı.

DNA eldesinde kullanılan yöntem aşağıdaki gibidir

- 50 ml.'lik polipropilen tüpler üzerlerine birey isim ya da numaraları yazılarak hazırlandı.
- EDTA'lı olarak laboratuvara gelen kanlardan 5'er ml'lik hacim 50 ml'lik polipropilen tüplere boşaltıldı.
- Kan örneklerinin üzerine kanların 3 katı hacimde 15 ml lizis çözeltisinden eklenerek tüpler alt üst edilerek karışması sağlandı.
- Tüpler dakikada 2200 devirde 15 dakika (dk.) 4°C'lik soğutmalı cihazda döndürüldü.
- Yüzen kısım atıldı.
- Bir kez daha lizis çözeltisi eklenerek döndürüldü ve yüzen kısım atıldı.
- Lizis çözeltisi eklenerek döndürme işlemi bir kez daha yapılarak tüpün dibinde temiz pelet elde edildi. Temiz pelet elde edilemediği durumlarda lizisi ile muamele işlemi bir kez daha yapıldı.
- Temiz pelet üzerine 3 ml TEN, 200 µl SDS ve 50 µl önceden hazırlanan proteinaz K eklenerek vortex ile karıştırıldı.
- Tüpler bir gece bekletilmek üzere 37°C'de çalkalamalı etüve kaldırıldı.
- Ertesi gün etüvden çıkarılan tüplere 1'er ml doymuş 6 M tuz çözeltisinden eklenerek vortex ile karıştırıldı.
- Tüpler 2700 devirde 4°C'lik soğutmalı cihazda 15 dk döndürüldü.
- Üstteki yüzen kısım 15 ml'lik tüplere aktarıldı.
- 15 ml'lik tüpler 30 dk 3300 devirde döndürülerek kalan tuzun da çökmesi sağlandı.
- Yüzen kısım yeni 15 ml'lik tüplere aktarıldı.
- Her bir tüpe içindeki hacmin 2 katı kadar saf etil alkol ilave edilerek DNA çöktürüldü.
- Her bir örnek için içinde 1 ml % 70'lik etil alkol bulunan ependorf tüpleri hazırlandı.
- 15 ml'lik tüplerdeki örnekler ependorf tüplerine aktarıldı.
- İçinde DNA bulunan tüpler 13000 devirde 10 dk döndürülerek DNA'nın çökmesi sağlandı.
- Döndürmenin ardından tüplerin içindeki alkol pipet ile alınarak atıldı.
- Daha sonra tüpler kapakları açık şekilde 37°C'lik etüve konarak 20 dakika bekletildi ve alkolleri uçuruldu.
- Alkolleri uçurulan tüplerin içine 150 ml TE çözeltisi eklenerek 2-3 saat 37°C'lik etüvde çözümleri sağlandı.

3.4 DNA Konsantrasyonunun Hesaplanması

Örnekler için ependorf tüpleri hazırlanarak üzerlerine ilgili numaralar yazıldı. Ependorf tüplerine 990'ar µl distile su konuldu. İlgili tüplere 10'ar DNA eklenerek karıştırıldı. Öncelikle spektrofotometrenin kalibrasyonu için kalibrasyonda kullanılan kuartz küvete 1 ml saf su konarak cihaz kalibre edildi. Ölçüm için her bir DNA tüpünün içeriği 1 ml hacimlik ölçüm için kullanılan kuartz küvetlere aktarıldı ve 260 nm dalga boyunda ölçüm yapıldı. Elde edilen bu ölçüm değeri aşağıdaki formülde yerine konarak DNA yoğunluk değerine ulaşıldı.

DNA konsantrasyonu = (OD)₂₆₀ x 50 (çift zincirli DNA için standart) x 100 (Sulandırma katsayısı).

Elde edilen ışımsal yoğunluk değeri 1.8 – 2.0 arasında ise bu DNA'nın ÇZT yöntemine uygun olduğuna karar verilerek gerekli seyreltme işlemi yapıldı.

3.5 Çözeltilerin Hazırlanması

10X TBE Çözeltisi :

- 0.9 M 108 g Tris.
- 0.9 M 55 g borik asit.
- pH 8.0 olan EDTA'dan 40 ml (0.5 M).
- Tris ve borik asit 700 ml distile su içinde çözüldü.
- EDTA eklendi.
- Distile su ile toplam hacim 1000 ml olacak şekilde tamamlandı.

Doymuş NaCl çözeltisi :

- 7 g NaCl tartıldı.
- 20 ml distile su içinde çözüldü.
- Otoklavlanarak kullanıldı.

1M Tris pH 7.5 :

- 12.11 g Tris tartıldı.
- 80 ml su içinde çözeltisi hazırlandı.
- Hidroklorik asit (HCL) ile pH 7.5'e ayarlandı.
- Toplam hacim distile su ile 100 ml'ye tamamlandı.

0.5 M, pH 8.0 EDTA:

- 18.61 gr disodyum EDTA tartıldı.

- 80 ml distile suda çözüldü.

DNA konsantrasyonu = (OD)₂₆₀ x 50 (çift zincirli DNA için standart) x 100
(Sulandırma katsayısı).

- Çözelti içine 2 g NaOH tableti atılarak eritildi.

- pH 8'e ayarlanarak distile su ile toplam hacim 100 ml'ye tamamlandı.

- Otoklavda steril edildi.

3.6 Agaroz Jel Elektroforezinin Hazırlanması

Standart %2'lik jel hazırlamak için 2 g standart agaroz tartıldı. Tampon sıvı olarak 1X TBE kullanıldı. 100 ml. TBE hazırlanarak tartılan 2 gr. agaroz erlen mayer'e kondu ve üzerine hazırlanan 100 ml. TBE konarak karıştırıldı. Erlen mayer mikrodalga fırına konarak 2 dakika kaynatıldı ve tamamen çözülmesi sağlandı. İlgili cihaza ait jel setinin küveti ve tarakları hazırlanarak, önceden su terazisi ile dengesi sağlanmış yüzeye kondu. Mikrodalga fırında kaynatılan jel, 75°C'ye kadar soğuması için beklemeye alındı. Bu sıcaklığa gelen jelin içerisine önceden hazırlanan etidyum bromit'den 100µl eklenerek erlen mayerin sallanarak tamamen karışması sağlandı. Etidyum bromiti jel küvete dökülerek içinde oluşan hava balonlarının giderilmesi sağlandı. Oda sıcaklığında 1-2 saat bekletildikten sonra donan jelin içinden taraklar dikkatlice çıkartılarak kuyuların sağlam olup olmadığı kontrol edildi. Sağlam olan jel kullanılmaya kadar +4°C'ye kaldırıldı. Tüm yürütme işlemlerinde tampon çözelti olarak 1x TBE kullanıldı. Yürütülecek örnek sayısı kadar 6x yükleme boyası parafilm üzerinde hazırlandı. Boya ile ÇZT ürünü karışımında 5 kısım boya 1 kısım ÇZT ürünü kullanıldı. Örnek DNA'ları yürütülmeden önce +4°C'den alınarak jel setine konan jel kuyularının içine, belirlenen miktar kadar DNA 6x boya ile karıştırılarak pipet ile konuldu. Örnekler 120 Volt'da 30-40 dakika süre ile yürütüldü.

3.7 Hasta ve Kontrol Kümelerindeki Bireylerin Genotiplerinin Belirlenmesi

3.7.1 APOA5 genindeki S19W polimorfizminde bireylerin genotiplerinin belirlenmesi:

11q23 bölgesinde bulunan APOA5 genindeki c.56C>G (S19W) polimorfizminin (dbTNP numarası = rs3135506) varlığının ya da yokluğunun tespit edilmesi için Çoğuz Zincir Tepkimesi – Kesim Parçası Uzunluk Polimorfizmi (ÇZT-KPUP) yöntemi kullanıldı (Hubacek ve ark., 2003). İleri öncül dizisi "5'-TGC TCA CCT GGG CTC TGG CTC TTC-3'", geri öncül dizisi ise "5'-CCA GAA GCC TTT CCG TGC CTG GGC GGC-3'"olarak seçildi. APOA5 geninin 19. kodonunun ilk nükleotiti olan c.56 pozisyonunda bulunan S19W polimorfizmi bölgesinden 178 bç'lik bir parça ÇZT yöntemi ile çoğaltıldı. Tepkime karışımı

ÇZT tüpü başına 25 µl olacak şekilde hazırlandı ve dağıtıldı. 25 µl'lik bu hacim i çerisinde 1x tepkime 2 mM MgCl₂, 0.2 mM dNTP, ileri ve geri öncüllerden 0.8'µM, 200 ng genomik DNA ve 1.5 birim *Taq çoğuz özgeni* (Fermentas UAB, Vilnius – Litvanya) kullanıldı. ÇZT'de kullanılan geri öncüldeki 24. nükleotit yanlış eşleşmeli nükleotit olarak kullanıldı. Bu sayede *Eco 52I* özgeni için kesim bölgesinin oluşması sağlandı. Isı döngüleme cihazı koşulları ise, başlangıç eritmesi 96°C'de 3 dakika, eritme 94°C'de 15 saniye, bağlanma 62.5°C'de 30 saniye ve uzama 72°C'de 30 saniye olarak belirlendi. ÇZT toplam döngü sayısı ise 32 döngü olarak belirlendi. ÇZT sonucunda çoğalan ve KPUP'ye alınacak olan örneklerin belirlenmesi amacıyla EtBr'li agaroz jelde yürütme ve UV ışıktta bilgisayarlı (Biolab, İngiltere) görüntüleme yapıldı. Jel olarak standart % 2'lik agaroz kullanıldı. Kesim işlemi için 12.5µl ÇZT ürünü üzerine 10U *Eco 52I* (Fermentas UAB, Vilnius – Litvanya) şirketin belirttiği şartlarda ilave edilerek 37°C'lik etüvde 1 gece sallamalı olarak bekletildi. Kesim sonucunda oluşan bantların görüntülenmesi ve genotiplerin belirlenmesi amacıyla EtBr'lü agaroz jelde yürütme yapıldı. % 2'lik nu mikropor veya % 3'lük standart agaroz jel kullanıldı. Tüm yürütme işlemlerinin sonuçları UV ışık altında görüntülendi ve fotoğrafları (ışıkçizgi) görüntü analiz sistemine kaydedildi. Kesim işlemi sonucunda homozigot yabanıl tip (CC) örneklerde 178 bç'lik tek bant, heterozigot (CG) örneklerde 178 ve 151 bç'lik iki bant, homozigot polimorfik (GG) bireylerde ise 151 bç'lik tek bant gözlendi.

3.7.2 APOA5 genindeki c.553G>T polimorfizminde bireylerin genotiplerinin belirlenmesi:

APOA5 c.553G>T polimorfizmi (rs2075291) 11q23 bölgesinde, genin 553. Nükleotiti noktasında bulunmaktadır (Tang ve ark., 2006). Bu bölgede yer alan 138 bç'lik polimorfik nükleotiti içeren parça ÇZT yöntemi ile çoğaltıldı (Tang ve ark., 2006). İleri öncül dizisi “5'-AGACACCAAGGCCAGTTGCTGGG-3'”, geri öncül dizisi ise “5'-ATGCCGCTCACCAGGCTCTCGGCG-5'” olarak seçildi. Tepkime karışımı ÇZT tüpü başına 25 µl olacak şekilde hazırlandı ve dağıtıldı. 25 µl'lik bu hacim içerisinde 1x tepkime tamponu, 2 mM MgCl₂, 0.2 mM dNTP, ileri ve geri öncüllerden 0.8'µM, 200 ng genomik DNA ve 1.5 birim *Taq çoğuz özgeni* (Fermentas UAB, Vilnius, Litvanya) kullanıldı. Isı döngüleme cihazı koşulları ise, başlangıç eritmesi 96°C'de 5 dakika, eritme 96°C'de 30 saniye, bağlanma 58°C'de 30 saniye ve uzama 72°C'de 30 saniye olarak belirlendi. ÇZT toplam döngü sayısı ise 35 döngü olarak belirlendi. ÇZT sonucunda çoğalan ve KPUP'ye alınacak olan örneklerin belirlenmesi amacıyla EtBr'li agazor jelde yürütme ve UV ışıktta görüntüleme yapıldı. % 2'lik agaroz jel kullanıldı. Kesim işlemi için 12µl ÇZT ürünü üzerine 10U *Tru9I* (Promega,

Madison, WI) şirketin belirttiği şartlarda ilave edilerek 37°C'lik etüvde 16 saat sallamalı olarak bekletildi. Kesim sonucunda oluşan bantların görüntülenmesi ve genotiplerin belirlenmesi amacıyla EtBr'li agaroz jelde yürütme yapıldı. Jel olarak %2'lik nu mikropor veya %3'lük standart agaroz kullanıldı. Tüm yürütme işlemlerinin sonuçları UV ışık altında görüntüldü ve ışıkçizgileri görüntü analiz sistemine kaydedildi. Kesim işlemi sonucunda homozigot vahşi tip (GG) örneklerde 51 ve 76 bç'lik iki bant, heterozigot (GT) örneklerde 51, 76 ve 127 bç'lik üç bant, homozigot polimorfik (TT) bireylerde ise 127 bç'lik tek bant gözlemlendi.

3.8 APOC3 genindeki -482C>T polimorfizminde bireylerin genotiplerinin belirlenmesi:

APOC3 -482C>T polimorfizmi (rs2854117) 11q23 bölgesinde, genin promotor dizisinde bulunmaktadır (Li ve ark. 2006). Bu bölgede yer alan 227 bç'lik polimorfik nükleotiti içeren parça ÇZT yöntemi ile çoğaltıldı (Li ve ark., 2006). İleri öncül dizisi olarak 5'- GGATTGAAACCCAGAGATGGAGGTG-3' geri öncül dizisi ise "5'- TCACACTGGAATTCAGGCC-3' olarak seçildi. Tepkime karışımı ÇZT tüpü başına 25 µl olacak şekilde hazırlandı ve dağıtıldı. 25 µl'lik bu hacim içerisinde 1x tepkime tamponu, 2 mM MgCl₂, 0.2 mM dNTP, ileri ve geri öncüllerden 0.8'er µM, 200 ng genomik DNA ve 1.5 birim *Taq* çoğuz özgeni (Fermentas UAB, Vilnius, Litvanya) kullanıldı. Isı döngüleme cihazı koşulları ise, başlangıç eritmesi 94°C'de 3 dakika, eritme 94°C'de 15 saniye, bağlanma 62°C'de 20 saniye ve uzama 72°C'de 20 saniye olarak belirlendi. ÇZT toplam döngü sayısı ise 30 döngü olarak belirlendi. ÇZT sonucunda çoğalan ve RFLP'ye alınacak olan örneklerin belirlenmesi amacıyla EtBr'li agaroz jelde yürütme ve UV ışıkta görüntüleme yapıldı, % 2'lik agaroz jel kullanıldı. Kesim işlemi için 125 µl ÇZT ürünü üzerine 10U *MspI* (Bioron, Ludwigshafen, Almanya) şirketin belirttiği şartlarda ilave edilerek 37°C'lik etüvde 16 saat sallamalı olarak bekletildi.

Kesim sonucunda oluşan bantların görüntülenmesi ve genotiplerin belirlenmesi amacıyla EtBr'li agaroz jelde yürütme yapıldı. Jel olarak % 2'lik nu mikropor veya % 3'lük standart agaroz kullanıldı. Tüm yürütme işlemlerinin sonuçları UV ışık altında görüntüldü ve ışıkçizgileri bilgisayara kaydedildi. Kesim işlemi sonucunda homozigot vahşi tip (CC) örneklerde 145 bç'lik tek bant, heterozigot (CT) örneklerde 145 ve 166 bç'lik iki bant, homozigot polimorfik (TT) bireylerde ise 166 bç'lik tek bant gözlemlendi.

3.9 APOC3 genindeki *SstI* polimorfizminde bireylerin genotiplerinin belirlenmesi:

APOC3 *SstI* polimorfizmi (rs5128) 11q23 bölgesinde, genin dördüncü ekzonunun 3' transle edilmeyen dizisinde bulunmaktadır (Chhabra ve ark., 2002). Bu bölgede yer alan 428

bç'lik polimorfik nükleotiti içeren parça ÇZT yöntemi ile çoğaltıldı. İleri öncül dizisi olarak "5'-CATGGTTGCCTACAGGAGTTC-3'" ve geri öncül dizisi olarak da "5'-TGTCGAAACACGCCTTCCAGT-3'" olarak seçildi. Tepkime karışımı ÇZT tüpü başına 25 µl olacak şekilde hazırlandı ve dağıtıldı. 25 µl'lik bu hacim içerisinde 1x tepkime tamponu 2 mM MgCl₂, 0.2 mM dNTP, ileri ve geri öncüllerden 0.8'er µM, 200 ng genomik DNA ve 1.5 birim *Taq* çoğuz özgeni (Fermentas UAB, Vilnius, Litvanya) kullanıldı. Isı döngüleme cihazı koşulları ise, başlangıç eritmesi 95°C'de 5 dakika, eritme 95°C'de 50 saniye, bağlanma 58°C'de 45 saniye ve uzama 72°C'de 60 saniye olarak belirlendi. ÇZT toplam döngü sayısı ise 30 döngü olarak belirlendi. ÇZT sonucunda çoğalan ve RFLP'ye alınacak olan örneklerin belirlenmesi amacıyla EtBr'li agaroz jelde yürütme ve UV ışıkta görüntüleme yapıldı. % 2'lik agaroz jel kullanıldı. Kesim işlemi için 12.5 µl ÇZT ürünü üzerine 10U *SstI* (Fermentas UAB, Vilnius, Litvanya) şirketin belirttiği şartlarda ilave edilerek 37°C'lik etüvde 16 saat sallamalı olarak bekletildi. Kesim sonucunda oluşan bantların görüntülenmesi ve genotiplerin belirlenmesi amacıyla EtBr'li agaroz jelde yürütme yapıldı. Jel olarak % 2'lik nu mikropor veya % 3'lük standart agaroz kullanıldı. Tüm yürütme işlemlerinin sonuçları UV ışık altında görüntüldü ve ışıkçizgileri bilgisayara kaydedildi. Kesim işlemi sonucunda homozigot yabancı tip (CC) örneklerde 428 tek bant, heterozigot (CG) örneklerde 428, 159 ve 269 bç'lik üç bant, homozigot polimorfik (GG) bireylerde ise 159 ve 269 bç'lik iki bant gözlemlendi.

3.10 İstatistiksel Değerlendirme

Araştırmadan elde edilen veriler kodlandıktan sonra SPSS 15.0 paket programında bilgisayara aktarıldı ve analiz edildi. Verileri değerlendirilirken normal dağılıma uyan sürekli değişkenler ortalama standart sapma ve diğerleri ortanca (en küçük-en büyük) ile frekans veriler ise sayı (%) ile ifade edilmiştir. İstatistiksel analizlerde Kruskal Wallis testi, Mann-Whitney U testi, t testi ve Ki kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm testler için p<0,05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 103 metabolik sendromlu ve 70 sağlıklı olmak üzere toplam 173 kişi alındı. Metabolik sendromlu (MS) grubun % 27,2'si erkek, % 72,8'si kadınlardan, kontrol grubunun ise % 28,6'sı erkek, % 71,4'ü kadınlardan oluşuyordu. Cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak her iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubundaki bireylerin cinsiyetlerine göre dağılımı tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. MS ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı

	Cinsiyet		Toplam	p=0.97
	E	K		
Kontrol Sayı	20	50	70	
%	%28,6	%71,4	%100	
MS Sayı	28	75	103	
%	%27,2	%72,8	%100	
Toplam Sayı	48	125	173	
%	%27	%72,3	%100	

Metabolik sendromlu grupta hastaların yaşları 24 ile 80 yaş arasındaydı. Kontrol grubunda ise 19 ile 73 yaş arasındaydı. Ortalama yaş; hasta grubunda 56, kontrol grubunda 33'tü ($p < 0,05$). Beden kitle indeksi (BKİ) hasta grubunda en düşük $23,2 \text{ kg/m}^2$, en yüksek 52 kg/m^2 'ydi. Kontrol grubunda en düşük BKİ 18 kg/m^2 , en yüksek BKİ 33 kg/m^2 'ydi. Ortalama BKİ hasta grubunda ve kontrol grubunda sırasıyla $33,5 \text{ kg/m}^2$ ve 23 kg/m^2 'di ($p < 0,05$). Total kolesterol (TK), trigliserit (TG), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (LDL-K) hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (HDL-K) ise hasta grubunda anlamlı derecede daha düşüktü (hepsinde $p < 0,05$). Metabolik sendromlu grup ile kontrol grubundaki bireylerin yaş, BKİ ve lipid özellikleri tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. MS ve kontrol gruplarının yaş, BKİ ve lipid özelliklerinin karşılaştırılması.

Grup		Yaş	BKİ Kg/m ²	TK mg/dl	TG mg/dl	LDL-K mg/dl	HDL-K mg/dl	p<0.05
Kontrol	Sayı	70	70	70	70	66	68	
	Ortalama	33,6	23	151	70,16	88,9	51,6	
	Ortanca	30,50	23	152	72	86,50	51	
	Std.deviasyon	11,11	2,9	41	17,16	34,8	16,4	
	Minimum	19	18	54	33	35	21	
	Maximum	73	33	337	99	251	99	
MS	Sayı	103	103	103	103	95	103	
	Ortalama	56	33,5	223	308	126,5	37,47	
	Ortanca	57	33,2	222	284	130	38	
	Std.deviasyon	11	5,6	35	97,5	32,72	6,6	
	Minimum	24	23,2	136	205	48	20	
	Maximum	80	52	304	833	183	55	

Std deviasyon: Standart deviasyon

Çalışılan her dört gen polimorfizminin hem genotip hem de polimorfik allel taşıyıcılığı bakımından gruplar arasındaki dağılımları karşılaştırıldı. Apo A5 c.56C>G genotiplerinin dağılımı açısından, MS ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0,05$). Aynı genin homozigot normal genotipe sahip bireyleri ile polimorfik allel taşıyıcıları karşılaştırıldı ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$). Her iki gruptaki olguların Apo A5 c.56C>G genotip dağılımları tablo 6'da, Apo A5 c.56C>G geninde homozigot normal bireyler ile polimorfik G allel taşıyıcılarının dağılımlarının karşılaştırması tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 6. Apo A5 c.56C>G genotiplerinin MS ve kontrol grubundaki dağılımları

	Apo A5 c.56C>G			Toplam	p = 0.81
	CC	CG	GG		
Kontrol Sayı	64	6	0	70	
%	%91,4	%8,6	-	%100	
MS Sayı	89	10	1	100	
%	%89	%10	%1	%100	
Toplam Sayı	153	16	1	170	
%	%90	9,4	%0,6	%100	

Tablo 7. Apo A5 c.56C>G geninde homozigot normal bireyler ile polimorfik G allel taşıyıcılarının MS ve kontrol grubundaki dağılımlarının karşılaştırması

		Apo A5 c.56C>G		Toplam	p>0.05
		CC	CG+GG		
Grup	MS Sayı	89	11	100	
	%	%89	%11	%100	
	Kontrol Sayı	64	6	70	
	%	%91	%8,6	%100	
Toplam	Sayı	153	17	170	
	%	%90	%10	%100	

Her iki grupta da Apo A5 553 G>T geninde polimorfik homozigot TT genotipi tespit edilemedi. Apo A5 553 G>T genotiplerinin dağılımı açısından, MS ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$). Aynı genin homozigot normal genotipine sahip bireyleri ile polimorfik allel taşıyıcıları karşılaştırıldı ve her iki grup arasında yine anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$). Apo A5 553 G>T genotiplerinin MS ve kontrol grubundaki dağılımları tablo 8’de, Apo A5 553 G>T geninde homozigot normal genotipe sahip bireyler ile polimorfik T allel taşıyıcılarının Metabolik Sendrom ve kontrol grubundaki dağılımlarının karşılaştırması Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 8. Apo A5 553 G>T genotiplerinin MS ve kontrol grubundaki dağılımları

	Apo A5 553 G>T			Toplam	p=0.51
	GG	GT	TT		
Kontrol Sayı	68	0	0	68	
%	%100			%100	
MS Sayı	96	2	0	98	
%	%98	%2		%100	
Toplam Sayı	164	2	0	166	
%	%98,8	%1,2		%100	

Tablo 9. Apo A5 553 G>T geninde homozigot normal genotipe sahip bireyler ile polimorfik T allel taşıyıcılarının MS ve kontrol grubundaki dağılımlarının karşılaştırması

		Apo A5 553 G>T		Toplam	p=0.51
		GG	GT+TT		
MS	Sayı	96	2	98	
	%	%98	%2	%100	
Kontrol	Sayı	68	0	68	
	%	%100	0	%100	
Toplam	Sayı	164	2	166	
	%	%98,8	%1,2	%100	

Apo C3 -482C>T genotiplerinin dağılımı açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Fakat homozigot normal bireyler ile polimorfik T allel taşıyıcıları karşılaştırıldığında metabolik sendrom grubunda polimorfik T allel taşıyıcılığı istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p < 0,05$). Apo C3 -482C>T geninde homozigot normal genotipe sahip bireyler ile polimorfik T allel taşıyıcılarının metabolik sendrom ve kontrol grubundaki dağılımlarının karşılaştırması tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 10. Apo C3 -482C>T genotiplerinin MS ve kontrol grubundaki dağılımları

	Apo C3 -482C>T			Toplam	p>0.05
	CC	CT	TT		
Kontrol Sayı	40	23	6	69	
%	%58	%33	%8,7	%100	
MS Sayı	46	37	13	96	
%	%47,9	%38,5	%13,5	%100	
Toplam Sayı	86	60	19	165	
%	%52,1	%36,4	%11,5	%100	

Tablo 11. Apo C3 -482C>T geninde homozigot normal genotipe sahip bireyler ile polimorfik T allel taşıyıcılarının MS ve kontrol grubundaki dağılımlarının karşılaştırması

		Apo C3 -482C>T		Toplam	p<0.05
		CC	CT+TT		
MS	Sayı	34	51	85	
	%	%40	%60	%100	
Kontrol	Sayı	40	29	69	
	%	%58	%42	%100	
Toplam	Sayı	74	80	154	
	%	%%48,1	%51,9	%100	

Apo C3 SstI genotiplerinin dağılımı açısından kontrol ve hasta grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Aynı şekilde her iki grupta, Apo C3 SstI geninde homozigot normal genotipe sahip bireyler ile polimorfik G allel taşıyıcıları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$). Apo C3 -482C>T genotiplerinin metabolik sendrom ve kontrol grubundaki dağılımları tablo 12’de, Apo C3 SstI geninde homozigot normal genotipe sahip bireyler ile polimorfik allel taşıyıcılarının metabolik sendrom ve kontrol grubundaki dağılımlarının karşılaştırması tablo 13’te gösterilmiştir.

Tablo 12. Apo C3 Sstl genotiplerinin MS ve kontrol grubundaki dağılımları

	Apo C3 Sstl			Toplam	p>0.05
	CC	CG	GG		
Kontrol Sayı	46	17	1	64	
%	%71	%26,6	%1,6	%100	
MS Sayı	65	29	3	97	
%	%67	%29,9	%3,1	%100	
Toplam Sayı	111	46	4	161	
%	%68,9	%28,6	%2,5	%100	

Tablo 13. Apo C3 Sstl geninde homozigot normal genotipe sahip bireyler ile polimorfik allel taşıyıcılarının MS ve kontrol grubundaki dağılımlarının karşılaştırması

		Apo C3 Sstl		Toplam	p>0.05
		CC	CG+GG		
MS	Sayı	65	32	97	
	%	%67	%33	%100	
Kontrol	Sayı	46	18	64	
	%	%71,9	%28,1	%100	
Toplam	Sayı	111	50	161	
	%	%68,9	%31,1	%100	

Her dört polimorfik gende, homozigot normal bireyler ile polimorfik allel taşıyıcıları; beden kitle indeksi, total kolesterol (TK), düşük dansiteli lipoprotein kolesterolü (LDL-K), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü (HDL-K), TG, HbA1c ve diyabet süreleri bakımından karşılaştırıldı. Apo A5 c.553G>T polimorfik geninde polimorfik TT geni hiç saptanmadığından ve heterozigot GT geninin sadece 2 kişide bulunması nedeniyle bu gende istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı.

Beden kitle indeksi bakımından homozigot normal genlere sahip bireyler ile polimorfik allel taşıyıcıları karşılaştırıldığında; Apo A5 c.56C>G geninde iki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p > 0,05$). Apo C3 -482C>T ve Apo C3 Sstl genlerinde BKİ

ortalaması polimorfik allel taşıyıcılarında ise istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). Polimorfik allel taşıyıcıları ile homozigot normal genotipe sahip bireylerde BKİ ortalaması tablo 14’te gösterilmiştir.

Tablo 14. Polimorfik allel taşıyıcıları ile homozigot normal genotipe sahip bireylerde BKİ ortalaması

Polimorfik gen		BKİ(ortalama)mg/m ²	
Apo A5 c.56C>G	CC	29,4	p = 0.25
	CG+GG	27,3	
Apo A5 c.553G>T	GG	29,2	-
	GT+TT	34,4	
Apo C3 -482C>T	CC	27,4	p = 0.06
	CT+TT	30,6	
Apo C3 SstI	CC	28,6	p = 0.06
	CG+GG	31	

Homozigot normal genotipe sahip bireylerle polimorfik allel taşıyıcıları TK, TG, LDL-K ve HDL-K açısından değerlendirildiğinde; TK ve LDL-K açısından her üç polimorfizm içinde istatistiksel olarak fark yoktu ($p > 0,05$). Apo A5 c.553G>T geninde ise polimorfik allel taşıyıcısı sadece 2 kişi olduğundan istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı. Apo C3 -482C>T ve Apo C3 SstI genlerinde ortalama TG ve HDL-K değerleri arasındaki fark polimorfik allel taşıyıcıları ve homozigot normal genotipe sahip bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). Apo A5 c.56C>G geninde polimorfik allel taşıyıcıları ile homozigot normal genotipe sahip bireyler de ortalama TG, LDL, TK, LDL-K ve HDL-K karşılaştırılması tablo 15’te, Apo A5 c.553G>T polimorfik allel taşıyıcıları ile homozigot normal genotipe sahip bireyler de ortalama TG, LDL, TK, LDL-K ve HDL-K karşılaştırılması tablo 16’da, Apo C3 -482C>T polimorfik allel taşıyıcıları ile homozigot normal genotipe sahip bireylerde ortalama TG, LDL, TK, LDL-K ve HDL-K karşılaştırılması tablo 17’de, SstI polimorfik allel taşıyıcıları ile homozigot normal genotipe sahip bireylerde ortalama TG, LDL, TK, LDL-K ve HDL-K karşılaştırılması tablo 18’de gösterilmiştir

Tablo 15. Apo A5 c.56C>G geninde polimorfik allel taşıyıcıları ile homozigot normal genotype sahip bireylerde ortalama TG, LDL, TK, LDL-K ve HDL-K karşılaştırılması

Apo A5 c.56C>G	TK(mg/dl)	TG(mg/dl)	LDL(mg/dl)	HDL(mg/dl)
CC (n=153)	193	210	111	42
CG+GG (n=17)	202	217	109	46
	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05

Tablo 16. Apo A5 c.553G>T polimorfik allel taşıyıcıları ile homozigot normal genotype sahip bireylerde ortalama TG, LDL, TK, LDL-K ve HDL-K karşılaştırılması

Apo A5 c.553G>T	TK(mg/dl)	TG(mg/dl)	LDL(mg/dl)	HDL(mg/dl)
GG (n=164)	195	164	111	43
GT+TT (n=2)	214	216	129	40

Tablo 17. Apo C3 -482C>T polimorfik allel taşıyıcıları ile homozigot normal genotype sahip bireylerde ortalama TG, LDL, TK, LDL-K ve HDL-K karşılaştırılması

Apo C3 -482C>T	TK(mg/dl)	TG(mg/dl)	LDL(mg/dl)	HDL(mg/dl)
CC (n=74)	183	173	105	45,9
CT+TT (n=80)	196	229	111	41,4
	p>0.05	p<0.05	p>0.05	p<0.05

Tablo 18. SstI polimorfik allel taşıyıcıları ile homozigot normal genotype sahip bireylerde ortalama TG, LDL, TK, LDL-K ve HDL-K karşılaştırılması

SstI	TK(mg/dl)	TG(mg/dl)	LDL(mg/dl)	HDL(mg/dl)
CC (n=111)	192	111	110	42,7
CG+GG (50)	201	222	113	43,4
	p>0.05	p<0.05	p>0.05	p<0.05

Homozigot normal genotipe sahip bireyler ile polimorfik allel taşıyıcıları HbA1c değeri, diyabet süreleri ve insülin kullanıp kullanmamalarına göre karşılaştırıldılar. Apo A5 c.553G>T geninde polimorfik allel taşıyıcıları 2 kişi olduğundan istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı. Diğer üç gende de her iki grup arasında, HbA1c değeri, diyabet süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Homozigot normal genotipe sahip bireylerle polimorfik allel taşıyıcılarının HbA1c açısından karşılaştırılması tablo 19’da, homozigot normal genotipe sahip bireylerle polimorfik allel taşıyıcılarının diyabet süreleri açısından karşılaştırılması tablo 20’de gösterilmiştir. Aynı şekilde, her üç gende insülin kullananlar ile kullanmayanlar açısından değerlendirildiğinde normal homozigot gene sahip bireyler ile polimorfik gen taşıyıcıları arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p > 0,05$). Homozigot normal genotipe sahip bireylerle polimorfik allel taşıyıcılarının insülin kullanma durumuna göre karşılaştırılması tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 19. Homozigot normal genotipe sahip bireylerle polimorfik allel taşıyıcılarının HbA1c açısından karşılaştırılması

Gen	Genotip	HbA1c(ortalama) %	
Apo A5 c.56C>G	CC	9,3	p = 0.31
	CG+GG	9,9	
Apo A5 c.553G>T	GG	9,4	-
	GT+TT	8,8	
Apo C3 -482C>T	CC	9,7	p = 0.16
	CC+TT	9,1	
Apo C3 SstI	CC	9,5	p = 0.22
	CG+GG	9,1	

Tablo 20. Homozigot normal genotipe sahip bireylerle polimorfik allel taşıyıcılarının diyabet süreleri açısından karşılaştırılması

Gen	Genotip	DM süresi (ortalama yıl)	
Apo A5 c.56CG	CC	10	p = 0.31
	CG+GG	9,5	
Apo A5 c.553G>T	GG	9,9	-
	GT+TT	10,5	
Apo C3 -482C>T	CC	10,4	p = 0.16
	CT+TT	10,1	
Pol5	CC	9,6	p = 0.22
	CG+GG	10,3	

Tablo 21. Homozigot normal genotipe sahip bireylerle polimorfik allel taşıyıcılarının insülin kullanma durumuna göre karşılaştırılması

Gen	Genotip	İnsülin kullanan(%)	İnsülin kullanmayan(%)	
Apo A5 c.56CG	CC	60,7	39,3	p = 0.69
	CG + GG	45,5	54,5	
Apo C3 -482C>T	CC	67,6	32,4	p = 0.24
	CT+ TT	45,1	54,9	
Apo C3 SstI	CC	64,6	35,4	p = 0.27
	CG + GG	53,1	46,9	

Tablo 22. Metabolik sendromlu hastalarda diyabetin süre ortalaması

	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart deviasyon
Diyabet süresi (yıl)	1	30	9,9	6,7

Tablo 23. Metabolik sendromlu hastalarda HbA1c ortalaması

	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart deviasyon
HbA1c	5,7	15	9,3	2,03

Tablo 24. Metabolik sendromlu hastalarda ortalama bel çevreleri

Cinsiyet	Minimum(cm)	Maksimum(cm)	Ortalama(cm)	Standart deviasyon
Erkek	80	137	107	11,3
Kadın	80	149	108	13,5

5. TARTIŞMA

Metabolik sendrom tanısında Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Uluslararası Diyabet Birliği (IDF) ve Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (NCEP-ATP III) kriterleri kullanılmaktadır (4,11,15). En yaygın kullanılan NCEP-ATP III tanı kriterleridir. Metabolik sendrom tanısı için NCEP-ATP III kriterlerine göre santral obezite, (bel çevresi erkeklerde $> 102\text{cm}$, kadınlarda $> 88\text{cm}$), hipertrigliseridemi ($\text{TG} \geq 150\text{mg/dl}$), düşük HDL-K (erkeklerde $< 40\text{mg/dl}$, kadınlarda $< 50\text{mg/dl}$), hipertansiyon ($140/90\text{mmHg}$) ve açlık kan şekeri yüksekliği ($\geq 110\text{mg/dl}$) kriterlerinden en az üçünün bir arada bulunmasıyla metabolik sendrom tanısı konulabilmektedir (4).

Metabolik sendrom çeşitli risk faktörlerinin ortak bir etyopatogenezi paylaştıkları kompleks bir klinik antitedir (19). MS dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de artık toplum sağlığını ciddi bir biçimde tehdit edecek kadar yaygınlaşmıştır. Metabolik sendromlu hasta sayısının ülkemizde 10 milyona yaklaştığı ileri sürülmektedir. Metabolik sendrom 30 yaşından sonra daha sık görülmektedir. Hastaların çoğunluğu üçüncü dekadı aşmış obez ve sedanter yaşam biçimine sahip kişilerdir (15,20).

Genetik faktörlerin metabolik sendrom etyopatogenezindeki rolü de son yıllarda yapılan çalışmalarla dikkat çekmeye başlamıştır. Sendromun önemli bir risk faktörü olan TG'lerle ilgili Apo A5 ve Apo C3 polimorfizmleri de bu konudaki çalışma alanlarından birisidir. Çalışmamızda ülkemizde yaygın ve toplum sağlığını ciddi tehdit eden metabolik sendromun etyopatogenezinde hipertrigliseridemide genetik faktörlerin rolünü incelemek amacıyla diabetes mellitus tip 2'li hastalarda Apo A5 ve Apo C3 polimorfizmleri değerlendirilmiştir.

Metabolik sendromlu hastalarda cinsiyet ve yaş dağılımını değerlendiren çalışmalarda cinsiyet dağılımı erkek oranının kadınlara göre biraz daha fazla olduğu bildirilmiştir. Japonya'da Yamada ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada metabolik sendromlu hastaların % 60'ı erkek, % 40'ı kadın olarak belirlenmiştir (5). Dallongeville ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada metabolik sendromlu hastaların % 59'u erkekti (70). Çalışmamızda kontrol grubumuzun % 71,4'ü, metabolik sendromlu grubumuzun % 72,8'i kadındı. Çalışmamızda literatürdeki iki çalışmanın aksine metabolik sendromda kadın hasta oranının erkeklere göre

daha fazla olduğunu saptadık. Fakat bu cinsiyet dağılımının literatürle uyumsuzluğunda hasta ve kontrol sayımızın az olmasıyla ilgili olabileceğini düşündük.

Metabolik sendromlu hastalardaki yaş ortalamaları konusunda yapılan çalışmalarda Yamada ve arkadaşları yaş ortalamalarını 66,5 olarak bildirmişlerdir. Bu yaş ortalamasının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir (5). Dallongeville ve arkadaşları da metabolik sendromlu hastalarda 52,4 olan yaş ortalamasının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişler (70). Bizim çalışmamızda hasta grubunda yaş ortalaması 52, kontrol grubunda 33'tü ve bu yaş ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Metabolik sendromlu hastalarda yaş ortalamasının kontrol kişilerine göre daha yüksek olması, metabolik sendromu gelişme riskinin yaşla bağlantılı olarak arttığını düşündürmektedir.

Metabolik sendrom etyopatogenezinde önemli bir risk faktörü olarak obezite de bulunmaktadır. Çalışmamızda BKİ'ni obeziteyi belirlemede kullandığımız için literatürde bu indeks üzerinden karşılaştırma yapıldı. Yamada ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada BKİ ortalamasının metabolik sendromlu hasta grubunda 25,5kg/m², kontrol grubunda ise 21,5kg/m² olarak bulmuşlardır (p<0,05) (5). Dallongeville ve arkadaşları metabolik sendromlu hasta grubunda BKİ ortalamasını 30kg/m², kontrol grubunda ise 24,8 kg/m² olarak bulmuşlardır (p<0,05) (70). Çalışmamızda metabolik sendromlu hastalarda BKİ ortalaması 33,5 kg/m², kontrol grubunda ortalama 23, kg/m² ölçüldü (p<0,05). BKİ'nin metabolik sendromlu hastalarda bu sendromu olmayan kişilere kıyasla anlamlı yüksek bulunması obezitenin metabolik sendrom etyopatogenezindeki önemini desteklemektedir.

İnsülin direnci metabolik sendromun etyopatogenezinde en önemli faktördür. Aşkar diyabeti olmayan metabolik sendromlu hastalarda da insülin direncinin olduğu görülmüştür (90). Diabetes mellitus tip 2'nin gelişme sürecinde öncelikle dokuların insülin etkisine karşı direnci ortaya çıkmaktadır. Hiperglisemi daha sonra gelişmektedir. Dokuların insülin duyarlılıkları birbirinden farklı olduğundan insülin direnci başladığında öncelikle kas dokusunda glukoz yıkımı azalmakta bu da postprandial hiperglisemiye yol açmaktadır. Daha sonra giderek artan insülin etkisizliği başlamakta ve karaciğerden glikoz çıkışı artmaktadır. Böylece hem açlık hiperglisemisi hem de 24 saat süresince hiperglisemi görülmektedir (27). Literatürde metabolik sendromdan D.Mellitus tip 2'ye geçişi değerlendiren prospektif bir çalışma bulamadık. Fakat diabetes mellitus tip 2'li hastalardaki metabolik sendrom sıklığı ile

ilgili çalışmalar oldukça fazla sayıda bulunmaktadır (66,67,68). Isomaa ve arkadaşlarının yaptığı bu konudaki çalışmada tip 2 diyabetli erkek ve kadınlarda metabolik sendrom prevalansını sırasıyla % 84 ve % 78 bulmuşlardır (65). Bizim alışmamızda metabolik sendrom tanısı koyduğumuz hastaların hepsinde tip 2 diabetes mellitus vardı. Hastalarımızda diyabet ortalama olarak 10 yıldan beri vardı. Diabetes mellituslu hastamızın % 60 kadarı insülin kullanıyordu. Buna rağmen hastalarımızın HbA1c ortalaması % 9,3'tü. Bizim alışmamızda hasta grubumuzun tümü diabetes mellitus tip 2'li olduğundan metabolik sendromda diabetes mellitus prevalansını literatürle karşılaştırma imkanımız olmadı. Ancak yapılan çalışmalarda metabolik sendromdaki yüksek diabetes mellitus sıklığı ve bizim çalışmamızda metabolik sendromlu hastalarımızın tümünün diabetes mellituslu olması yine bu hastaların kontrolsüz diabetlerinin olması metabolik sendrom ile diabetes mellitus arasındaki sıkı bağlantıyı doğrulamaktadır.

Metabolik sendromun önemli öğelerinden biri trigliserid (TG) yüksekliğidir. Metabolik sendromda hipertrigliseridemi ve düşük HDL-Kolesterol düzeyi beklenen bir durumdur. İnsülin karaciğerde çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) sentezini ve TG'lerin dolaşıma geçmesini baskılar. İnsüline rezistans olduğu için VLDL'nin hem sentezi hem de dolaşıma geçi hızlanır. İnsülin VLDL ve şilomikron katabolizmasındaki lipoprotein lipaz (LPL) enziminin aktivitesi üzerine de etkilidir. LPL aktivitesi düşük olduğu için şilomikronların klirensi azalır. Dolaşımda şilomikron ve şilomikron kalıntıları artar. Yine VLDL ve VLDL kalıntıları yetersiz LPL aktivitesi nedeniyle sistemik dolaşımda birikir. HDL, VLDL'nin yıkım ürünlerinden sentezlenir. LPL aktivitesinin azalmasına bağlı olarak VLDL yıkımının azalması HDL düzeyinin de düşmesine yol açar. LPL'nin VLDL yıkım ürünlerinden biri de LDL molekülüdür. LPL aktivitesinin az olmasına rağmen sistemik dolaşımda VLDL yüksek miktarlarda olduğu için LDL düzeyi yine de normal veya hafif artmış düzeydedir (71,72,73,74,75,76,90). Dallongeville ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada metabolik sendromlu grupta kontrol grubuna göre TK ve TG seviyeleri daha yüksek ve HDL-K seviyeleri daha düşüktü (70). Yamada ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da metabolik sendromlu grupta TK ve TG değerı kontrol grubuna göre daha yüksek, HDL-K değerı ise daha düşüktü ve istatistiksel olarak bu fark anlamlıydı ($p<0,05$) (5). Literatür alışmaları değerlendirildiğinde metabolik sendromlu hastalarda TG düzeylerinin yükek HDL düzeyleri düşük olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda metabolik sendromlu grup ile kontrol grubu total kolesterol (TK), trigliserit (TG), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (LDL-K) ve

yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (HDL-K) seviyeleri açısından karşılaştırıldı. Metabolik sendromlu grupta TK, TG ve LDL-K seviyeleri kontrol grubuna göre daha yüksek, HDL-K seviyeleri daha düşüktü. Çalışmamızda TK, TG, LDL-K ve HDL-K ortalaması; kontrol grubunda sırasıyla 151 mg/dl, 70 mg/dl, 89 mg/dl ve 51,6 mg/dl, metabolik sendromlu grupta ise sırasıyla 223 mg/dl, 308 mg/dl, 126 mg/dl ve 37,4 mg/dl olarak ölçüldü (hepsi için $p<0,05$).

Trigliserid metabolizmasında genetik faktörlerin rolü çeşitli çalışmalarla incelenmiştir. Literatür çalışmalarında trigliseridlerle ilgili genetik polimorfizm değerlendirilirken iki farklı çalışma bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda trigliseridlerle ilgili genetik polimorfizmin toplumsal sıklığı değerlendirilmiş bazı çalışmalarda ise hipertrigliseridemi olan hastalarda genetik polimorfizm değerlendirilmiştir. Trigliseridlerle ilgili genetik polimorfizmde en fazla incelenen polimorfizm apo A5 ve Apo C3'tür. Apo A5'in fonksiyonu tam olarak bilinmiyorsa da insan ve hayvanlarda yapılan çalışmalar Apo A5'in trigliserid metabolizmasında önemli rol oynadığını desteklemektedir. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, Apo A5 seviyesindeki değişikliklerin trigliserid seviyelerini büyük ölçüde etkilediği gösterilmiştir. Apo A5 transgenik sıçanlarda kontrollere göre kan trigliserit seviyelerinde üçte bir oranında düşme Apo A5 knock-out sıçanlarda ise kontrollere göre trigliserit seviyelerinde 4 kat artış olduğu gözlenmiştir (54). Apo A5 gen transferi yapılan farelerde, trigliserid seviyelerinin % 70 civarında düştüğü belirlenmiştir (55).

Apo A5 proteini karaciğerde sentezlenip trigliserit seviyesinin düzenlenmesi için plazmaya salınır. Apo A5 VLDL, HDL ve şilomikronların bir komponentidir. Najib ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Apo A5'in lipoprotein lipaz ile etkileşerek lipoprotein lipaz aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir. Bu sonuç Apo A5'in hepatik VLDL sentezini azaltarak ve VLDL klirensini artırarak trigliserid seviyesini düşürdüğünü destekler. Apo A5 polimorfizminin hipertrigliseridemi ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (56,57, 58). Bu gen kümesindeki polimorfizmlerin metabolik sendrom ile ilişkisi kesin bilinmemekle beraber son yapılan çalışmalar Apo A5 genindeki -1131T>C ve c.56C>G polimorfizmlerin metabolik sendrom ile ilişkili olduğu görüşüne yol açmıştır (59,60).

Apo C3 başlıca karaciğerde, çok az da ince barsaklarda sentezlenir. Apo C3 trigliseritten zengin lipoproteinlerin ve HDL'nin değişebilir bir komponentidir. Apo C3'ün in vivo rolü henüz tam olarak anlaşılamamıştır (62). Apo C3 trigliseritten zengin lipoproteinlerin

(şilomikron, VLDL) katabolizmasında rol oynar. In vitro çalışmalar Apo C3'ün lipoprotein lipazın yarışmasız bir inhibitörü olduğunu ve bu nedenle de VLDL yıkımını azalttığı kabul edilmektedir. İn vitro çalışmalarda Apo C3'ün karaciğerde lipoproteinlerin spesifik reseptörlerine bağlanmasını ve hepatik lipaz aktivitesini baskıladığı gösterilmiştir. Apo C3 etkisiyle VLDL-trigliserid üretimi yükselmekte, lipolitik dönüşüm ve VLDL'nin hepatik olarak temizlenmesi bozulmaktadır (61). Transgenik farelerde Apo C3'ün artmış salınımının hipertrigliseridemiye yol açması bu etkisini doğrulamaktadır (62).

Apo C3 genindeki SstI ve MspI gen polimorfizmlerinde hipertrigliseridemi ve Apo C3 seviyelerinde artış bulunmuştur. Hipertrigliseridemisi olan bazı hastalarda bu mutant allelin arttığı gösterilmiştir (62).

Apo C3 geni ile insülin reseptörü arasında fonksiyonel bir ilişki olduğu da ileri sürülmüştür. İn-vitro deneylerde bu gende tek nükleotid polimorfizmi (SNP) meydana getirildiğinde insüline direnç olduğu gösterilmiştir. Çalışmalarda -482T alleli taşıyan sağlıklı genç kişilerde oral glukoz testi yapıldığında insüline yanıtta azalma gösterilmiştir (63).

Çalışmamızda Apo A5 c.553G>T hariç, diğer 3 polimorfizmde polimorfik allel taşıyıcıları ile homozigot normal genotipe sahip bireyler TK, TG, LDL-K VE HDL-K bakımından değerlendirildi. Dallongeville ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Apo C3 - 482C>T polimorfizminin T allel taşıyıcılarında TG seviyelerinin daha yüksek olduğu bulunmuş ama HDL-K düşüklüğü ile bir ilişki saptanmamıştır (70). Çalışmamızda Apo C3 - 482 polimorfizminde homozigot normal genotipe (CC) sahip bireylerde ortalama TG değeri 173mg/dl, ortalama HDL-K değeri 45,9mg/dl, T allel taşıyıcılarında ortalama TG değeri 229mg/dl, ortalama HDL-K değeri ise 41,4mg/dl olarak ölçüldü. Polimorfik T allel taşıyıcılarında ortalama TG değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, HDL-K değeri ise istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü (her ikisi için $p<0,05$). Apo A5 c.56C>G polimorfizminde her iki grup arasında lipid ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Jean Dallongeville ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Apo C3 SstI polimorfizminin G allel taşıyıcılarında TG seviyesi daha yüksek bulunmuş ancak HDL-K ile bir ilişki bulunmamıştır (70). Dammerman M ve arkadaşları, Hoffer MJV ve arkadaşları, Zeng Q ve arkadaşları, Seung HH ve arkadaşları, Tas S ve arkadaşları Apo C3 SstI polimorfizmi ile TG yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır (80,81,82,83,84).

Bai H ve arkadaşları, Rees A ve arkadaşları, Price WH ve arkadaşları, Wu JH ve arkadaşları Apo C3 Sstl polimorfizmi ile TG yüksekliği arasında bir ilişki saptamamışlardır (85,86,87,88). Çalışmamızda Apo C3 Sstl polimorfizminin polimorfik G allel taşıyıcıları ile homozigot normal genotipe sahip kişiler karşılaştırıldığında polimorfik G allel taşıyıcılarının TG ve HDL-K seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Normal homozigot CC genotipinde TG: 111mg/dl, HDL-K: 42,7 mg/dl iken polimorfik G allel taşıyıcılarında TG: 222 mg/dl, HDL: 43,4 mg/dl bulundu (TG farkı için $p = 0,01$ iken HDL farkı için $p = 0,042$ ydi).

Metabolik sendrom çevresel ve genetik faktörlerin birlikte rol aldığı bir hastalıktır. Metabolik sendromun bazı toplumlarda daha fazla görülmesi, metabolik sendrom hastalarının ailelerinde bu sendromun daha sık görülmesi genetik yapının da bu hastalıkta önemli bir rol oynadığını göstermektedir (20). Apo A5 ve Apo C3 gen polimorfizmlerinin TG yüksekliği ve HDL-K düşüklüğü ile güçlü bir ilişkisi olduğu ileri sürülmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar ve Türkiye’de yapılan TEKHARF çalışması Apo A5/A1/C3/A4 gen bölgesindeki polimorfizmlerin metabolik sendromun etyolojisinde önemli rol oynadığını göstermiştir (5,64, 70,77). Jean Dallongeville ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Apo A5 c.56C>G polimorfizminin genotipik dağılımları; kontrol grubunda homozigot normal genotip CC % 88, heterozigot CG % 10,9 ve homozigot polimorfik GG % 0,2 iken metabolik sendrom grubunda sırasıyla % 86,6, % 12,9 ve % 0,5’ ti ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (70). Çalışmamızda metabolik sendromlu olan grup ile kontrol grubu arasında araştırdığımız dört polimorfizmin hem genotipik olarak hem de polimorfik allel taşıyıcılığı bakımından dağılımları karşılaştırıldı. Apo A5 c.56C>G polimorfizminin kontrol grubunda GG homozigot polimorfik genotipi hiç saptanmazken, metabolik sendrom grubunda sadece bir kişide görüldü (% 1). Homozigot CC genotipi (polimorfik olmayan genotip) ise; kontrol grubunda % 91,4, metabolik sendrom grubunda % 89 bulundu. Polimorfik G allel taşıyıcılarının sıklığı ise metabolik sendrom grubunda % 11, kontrol grubunda ise % 8,6 bulundu. Metabolik sendromlu ve kontrol grubu arasında Apo A5 c.56C>G polimorfizminin genotipik dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Metabolik sendromlu grupta ve kontrol grubunda Apo A5 c.553G>T polimorfizminin genotipik dağılımı ve polimorfik allel taşıyıcılığı bakımından dağılımı karşılaştırıldı. Her iki grupta da polimorfik homozigot TT genotipine rastlanmadı. Li Y. ve arkadaşlarının yaptığı toplam 1030 kişilik bir çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi polimorfik homozigot TT genotipine hiç rastlanmamıştı (78). Çalışmamızda polimorfik T allel taşıyıcısı 2 kişi vardı

ve ikisi de MS grubundaydı. İstatistiksel olarak anlamlı olmayacağından, diğer genlerde yapılan karşılaştırmaların hiçbiri bu gen için yapılamadı.

Jean Dallongeville ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Apo C3 -482 homozigot normal genotip CC, heterozigot CT ve homozigot polimorfik TT genotip dağılımları metabolik sendrom grubunda; sırayla % 54,5, % 37,4 ve % 8, kontrol grubunda sırayla % 52, % 40,5 ve % 7,4' tü. Metabolik sendrom ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (70). Loredan S. Niculescu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Apo C3 -482C>T polimorfizminin T allel taşıyıcılığı metabolik sendromda % 54,7, kontrol grubunda ise % 38,3' tü aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (60). Çalışmamızda apo C3 -482C>T polimorfizminin homozigot normal CC, heterozigot CT ve polimorfik TT genotiplerinin sıklığı kontrol grubunda sırasıyla % 58, % 33 ve % 8,7, metabolik sendrom grubunda % 47,9, % 38,5 ve % 13,5'ti. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Polimorfik allel sıklığına göre her iki grup karşılaştırıldığında kontrol grubunda polimorfik T allel taşıyıcıları % 42 iken, metabolik sendrom grubunda % 60'tı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

Jean Dallongeville ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada apo C3 SstI polimorfizminin homozigot normal CC genotipi, heterozigot CG genotipi ve polimorfik GG genotipi sıklığı kontrol grubunda sırayla % 81,5, % 17,6, ve % 0,86 iken metabolik sendrom grubunda sırayla % 80,5, % 18,4 ve % 1,1' di. Polimorfik G allel taşıyıcılığı kontrol grubunda % 18,5, metabolik sendrom grubunda ise % 19,5' ti ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) ve bizim çalışmamız ile uyumluydu (70). Çalışmamızda apo C3 SstI polimorfizminin genotipik dağılımı homozigot normal genotip CC, heterozigot CG ve homozigot polimorfik GG genotiplerinin sıklığı kontrol grubunda sırasıyla % 71, % 26,6 ve % 1,6, metabolik sendrom grubunda sırasıyla % 67, % 30 ve % 3'tü. Polimorfik G allel taşıyıcıları kontrol grubunda % 28, metabolik sendrom grubunda ise % 33'tü. Her iki grup arasında hem genotipik dağılım hem de polimorfik G allel taşıyıcıları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Niculescu LS ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Apo A5 c.56C>G polimorfizmi ile BKİ arasında bir ilişki saptanmamıştır (60). Çalışmamızda polimorfik allel taşıyıcıları ile homozigot normal genotipe sahip bireyler arasında beden kitle indeksi (BKİ) ortalamaları karşılaştırıldı. Apo A5 c.56C>G polimorfizminde homozigot normal CC genotipine sahip

bireylerin BKİ ortalaması 29,4 kg/m², polimorfik G allel taşıyıcıların BKİ ortalaması ise 27,3 kg/m² olarak ölçüldü. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0,05).

Michael Miller ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Apo C3 -482 T allel taşıyıcılarında obezite % 41 oranında bulunmuş, normal homozigot CC allelinde ise % 30 bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (p>0,05) (79). TEKHARF çalışmasında benzer şekilde Apo C3 -482 polimorfizminde T allel taşıyıcılarında BKİ daha yüksek bulunmuştur (77). Çalışmamızda Apo C3 -482C>T ve Apo C3 Sstl polimorfizmlerinde polimorfik allel taşıyıcılarının BKİ ortalaması homozigot normal CC genotipe sahip kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (her ikisi için de p<0,05). Apo C3 -482C>T polimorfizminin homozigot normal CC genotipine sahip bireylerin BKİ ortaması 27,4kg/m², polimorfik T allel taşıyıcılarının BKİ ortalaması 30,6 kg/m² olarak ölçüldü. Apo C3 Sstl polimorfizminin homozigot normal CC genotipine sahip bireylerinin BKİ ortalaması 28,6 kg/m², polimorfik allel taşıyıcılarının BKİ ortalaması 31 kg/m² olarak ölçüldü.

Zhai G ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Apo A5 polimorfizmi ile tip 2 diyabet arasındaki ilişki araştırılmış ve Apo A5 polimorfizminin diyabet ile ilişkili olmadığı görülmüştür (89). Jean Dallongeville ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da bu 4 polimorfizm ile diyabet arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (70). Çalışmamızda polimorfik allel taşıyıcıları HbA1c değeri, diyabet süreleri ve insülin kullanıp kullanmamalarına göre homozigot normal genotipe sahip bireylerle karşılaştırıldı. Hiçbir polimorfizmde polimorfik allel taşıyıcılığı ile HbA1c değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Her üç polimorfizmde allel taşıyıcılığı ile diyabet süresi arasındaki ilişki araştırıldı. Polimorfik allel taşıyıcıları ile normal genotipe sahip bireylerin diyabet süreleri benzerdi. Bu dört polimorfizmde, polimorfik allel taşıyıcıları ile homozigot normal bireyler arasında insülin kullanma oranları karşılaştırıldı ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi. Literatüre baktığımızda görebildiğimiz kadarıyla çalıştığımız polimorfizmlerin diyabet süresi ve insülin kullanımıyla ilişkisi çalışılmamıştı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Metabolik sendrom tüm dünyada ve ülkemizde morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden olup yaygınlığı gittikçe artmaktadır. Kardiyovasküler hastalıkların en önemli sebebidir. Metabolik sendrom tedavi edilmediği takdirde koroner arter hastalığı, uyku apne sendromu, serebrovasküler hastalıklar, meme kanseri, endometrium kanseri ve prostat kanseri benzeri komplikasyonlara sebep olabilir.

Metabolik sendromun etyolojisinde çevresel faktörlerle beraber genetik yatkınlık da önemli bir rol oynar. Metabolik sendrom ögelerinin (D.Mellitus tip2, obezite, hiperlipidemi, hipertansiyon) etyolojisinde genetik yatkınlık birçok çalışmada kanıtlanmıştır. Etyolojisinde genetiğin önemli bir faktör olduğu bu hastalıkların bir arada olduğu metabolik sendromun da genetik polimorfizmden etkilenmesi muhtemeldir.

Toplum sağlığını ve dolayısıyla ülke ekonomisini olumsuz etkileyen metabolik sendromun genetik polimorfizmler ile ilişkisinin araştırılması bu hastalığın etyopatogenezinin aydınlanmasına ve tedavi imkanlarının gelişmesine katkıda bulunabilir.

Çalışmamıza göre Apo C3 -482C>T geninin polimorfik T allel taşıyıcılığının metabolik sendroma yatkınlık oluşturabileceği, aynı T allel taşıyıcılarında BKİ ve TG seviyelerinde yüksekliğe, HDL-K seviyelerinde düşüklüğe katkıda bulunabileceği düşünüldü.

Apo C3 SstI geninin polimorfik G allel taşıyıcılığının artmış BKİ ve artmış TG seviyeleri ile ilişkili olması muhtemeldir. Ancak metabolik sendrom ile direk bir ilişkisi bu çalışmada görülmedi.

Apo A5 c.56C>G, apo C3 -482C>T ve apo C3 SstI polimorfizmlerinin polimorfik allel taşıyıcılarında diyabet süresi, normal homozigot bireyler ile benzerdi. Aynı polimorfizmlerin polimorfik gen taşıyıcıları ile homozigot normal genotipe sahip bireyleri arasında insülin kullanma oranı açısından fark yoktu. Yine aynı polimorfizmlerin HbA1c seviyeleri bakımından polimorfik allel taşıyıcıları normal homozigot bireyleri arasında fark görülmedi.

7. KAYNAKLAR

1. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. JE., Gerich. 1998, Endoc Rev, pp. 19: 499–503.
2. Definition of metabolic syndrome. Scott M, Grundy, PhD, H. Bryan Brewer, JR, MD and al., James I. Cleeman et. 2004, Circulation, pp. 109(3): 433-438.
3. Prevalance of the metabolic syndrome and its relation to all cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. Hu G, Qiao Q, Tuanilehto J et al. 2004, Arch Intern Med, pp. 164(10): 1066-76.
4. ATP3. National Institutes of Health: Third Repord of the on Detection,Evaluation treatmentof High Blood Cholesterol in Adults.Adults Treatment Panel III.Executive Summary Bethesda. MD National Institutes of Health. 2001.
5. Genetic risk for metabolic syndrome: examination of candidate gene polynorphisms related to lipid metabolism in Japanese people. Yamada Y, Ichihara S, Kato K, Yoshida T, Yokoi K, Matsuo H, Watanabe. 2008, J Med Genet, pp. 45:22-28.
6. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. 2005, J Atheroscler Thromb, pp. 12(6):295–300.
7. Role of Insulin resistance in human disease. Reaven GM. 1988, Diabetes, pp. 1595-1607.
8. Epidemic Obesity and the Metabolic Syndrome. Haffner S, Taegtmeier H. 2003, Circulation, pp. 108:1541–1545.
9. Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes :The Hong Kong Perspective. Chan N Norman, Kong PS Alice, Chan CN Juliana. 2005, Clin Biochem Rev, pp. 26(3):51–57.
10. Yüzyılın Salgını: Metobolik Sendrom,. Özbakkaloğlu M, Demirci C. 2003, SSK Tepecik Hastanesi Dergisi, pp. 13(3):21–127.
11. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Provisional Report of a WHO Consultation. Alberti KG, Zimmet PZ. 1998, Diabet Med, pp. 15: 539–553.

- 12.** Definitions of the Insulin resistance syndrome: The 1st World Congress on the Insulin resistance Syndrome. ZT., Bloomgarden. 2004, *Diabetes Care*, pp. 2004; 27:824–830.
- 13.** Definition of Metabolic Syndrom: Report of The National Heart, Lung Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. 2004, *Circulation*, pp. 109:433–438.
- 14.** NCEP -defined Metabolic Syndrom, Diabetes and Prevalence of Coronary Heart Disease Among NHANES III Participants Age 50 Years and Older. Alexander CM, Landsmann PB , Teutsch SM , Haffner SM. 2003, *Diabetes*, pp. 52:1210–1214.
- 15.** Metabolik Sendrom: Hekimlerimiz için Odak. Altan O, Hüsniye Y. 2002, *Türk Kardiyoloji Derneği Araştırması*, pp. 30(1):8–15.
- 16.** Prevalence of the Metabolic Syndrome Defined by the IDF (International Diabetes Federation Among Adults in the U.S. Ford Earl S. 2005, *Diabetes Care*, pp. 28:2745–2749.
- 17.** Insulin resistance, metabolic syndrome and vascular disease: Update on mechanistic linkages. Mather K, Lteif A. 2004, *Can J Cardiol*, pp. 120-124.
- 18.** Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. ES, Ford, WH, Giles and AH, Mokdad. 2004, *Diabetes Care*, pp. 27 (10): 2444-9.
- 19.** Aytekin., Oğuz. metabolik sendrom. [book auth.] Özata M. *Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet*. İstanbul : İstanbul medikal yayıncılık, 2006, pp. 552-553.
- 20.** Metabolic syndrome: What are the risks for humans? Abhishek G., Vani G. 2010, *BioScience Trends*, pp. 4(5):204-212.
- 21.** Adipocytokines and Insulin Resistance. Anastassios GP, Nandini AJ, Greenberg AS. 2004, *J Clin Endocrinol Metab*, pp. 89:447-452.
- 22.** Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease. Duvnjak M, Lerotić I, Barsić N, Tomasić V, Virović Jukić L, Velagić V. 2007, *World J Gastroenterol.*, pp. 13:4539-4550.

- 23.** Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. 2002, *Circulation.*, pp. 105:2893-2898.
- 24.** Adiponectin: More than just another fat cell hormone? Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. 2003, *Diabetes Care*, pp. 26:2442-2450.
- 25.** Hypertension and overweight associated with hyperinsulinaemia and glucose tolerance: A longitudinal study of the Finnish and Dutch cohorts of the Seven Countries Study. Feskens EJ, Tuomilehto J, Stengård JH, Pekkanen J, Nissinen A, Kromhout D. 1995, *Diabetologia*, pp. 38:839-847.
- 26.** Prevalence of insulin resistance in essential hypertension. Lind L, Berne C, Lithell H. 1995, *J Hypertens*, pp. 13:1457-1462.
- 27.** Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. RA, DeFronzo. 1998, *Diabetes Reviews*, pp. 5:177-269.
- 28.** Cellular mechanisms of insulin resistance. GI., Shulman. 2000, *J Clin Invest*, pp. 106:171-6.
- 29.** Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. Ravussin E, Smith SR. 2002, *Ann N Y Acad Sci*, pp. 967:363-78.
- 30.** ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. Berg AH, Coombs TP, Scherer PE. 2002, *Trends Endocrinol Metab*, pp. 13:84-9.
- 31.** Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. Motoshima H, Wu XD, Sinha MK, et al. 2002, *J Clin Endocrinol Metab*, pp. 87:5662-7.
- 32.** The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. J, Vague. 1956, *Am J Clin Nutr*, pp. 4:20-34.

- 33.** Waist circumference as a predictor of cardiovascular and metabolic risk factors in obese girls. Maffeis C, Corciulo N, Livieri C, et al. 2003, *European Journal of Clinical Nutrition*, pp. 57:566-72.
- 34.** The dense LDL phenotype: association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity and hyperinsulinemia in men. Tchernof A, Lamarchi B, Prud'homme A. 1996, *Diabetes Care*, pp. 19:629-37.
- 35.** Relationships of visceral adipose tissue and glucose disposal independent of sex in black NIDDM subjects. Banerji MA, Lebowitz J, Chaiken RL, Gordon D, Kral J, Lebowitz H. 1997, *Am J Physiol*, pp. 273:425-32.
- 36.** Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis study. Haffner SM, D'Agostino Jr R, Mykkanen L, et al. 1999, *Diabetes Care*, pp. 22:562-8.
- 37.** An inconsistent relationship between insulin and blood pressure in three Pacific island populations . Collins V, Dowse G, Finch C, Zimmet P. 1990, *J Clin Epidemiol*, pp. 43:1369-78.
- 38.** Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance. Saad MF, Lillioja S, Nyomba B, et al. 1991, *N Engl J Med*, pp. 324:733-9.
- 39.** Diabetes mellitus in Pima Indians. PH, Bennett. 1971, *Lancet*, pp. 2:488-9.
- 40.** Plasma and lipoprotein cholesterol and triglyceride concentrations in the Pima Indians: distributions differing from those of Caucasians. Howard BV, Lee ET, Pettit DJ, Knowler WC, Bennet PH. 1983, *Circulation*, pp. 68:714-24.
- 41.** A genome-wide association study of the metabolic Indian Asian men. Delilah Z, David J. Balding. 2010, *Journal list*.
- 42.** APOA5 variants and metabolic syndrome in Caucasians. Herald G, Eva-Maria S. 2007, *J Lipid Res*, pp. 48(12): 2614-21.
- 43.** Tekşen, Prof.Dr.Fulya. *Tıbbi biyoloji ve genetik*. Ankara : Ankara üniversitesi, 2006.
- 44.** Fristrom JW., Clegg MT. *Principles of genetics*. . San Francisco : WH Freeman, 1998.

45. Gardener EJ., Simmons MJ., Snustad DP. Principles of genetics. . New York : Jonh Wiley, 1991.
46. TA., Brown. Genetics: a molecular approach. . London : Chapman&Hall , 1992.
47. Passarge M., Passarge E.:. Color Atlas of Genetics. . New York : TMP, 1995.
48. Eberhard, Passarge. Color Atlas of Genetics. 2007.
49. Watson J, Crick F. Moleküler structure of nucleic acids: a structure for DNA. s.l. : Nature, 1953.
50. The sequence of the human genome. Venter J, et al. 2001, Science , pp. 1304–51.
51. The bacterial nucleoid: a highly organized and dynamic structure. Thanbichler M, Wang S, Shapiro L. 2005, J Cell Biochem , pp. 96 (3): 506–21.
52. The rol of heterochromatin in centromere function. Pidoux A, Allshire R. 2005, Philos trans soc Lond B biol sci, pp. 360 (1455): 569–79.
53. Studying genomes through the aeons: protein families, pseudogenes and proteome evolution. Harrison P, Gerstein M. 2002, J Mol Biol , pp. 318 (5): 1155–74.
54. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. Pennachio LA, Olivier M, Hubacek JA, Cohen JC, Cox DR, Bruchart JC, Krauss RM, Rubin EM. 2001, Science, pp. 294: 169-73.
55. Adenoviral overexpression of apolipoprotein A-V reduces serum levels of triglycerides and cholesterol in mice. . van der Vliet HN, Schaap FG, Levels JH, Ottenhoff R, Looije N, Wesseling JG, Groen AK, Chamuleau RA. 2002, Biochem Biophys Res Commun , pp. 295(5): 1156-9.
56. Relative contribution of variation within the APOC3/A4/A5 gene cluster in determining plasma triglycerides. P.J. Talmud, E. Hawe, S. Martin, et al. 2002, Hum. Mol. Genet., pp. 3039–3046.
57. Influence of the APOA5 locus on plasma triglyceride, lipoprotein subclasses, and CVD risk in the Framingham Heart Study. C.Q. Lai, S. Demissie, L.A. Cupples, et al. 2004, J. Lipid Res, pp. 2096–2105.

- 58.** APOA5 gene variants, lipoprotein particle distribution, and progression of coronary heart disease: results from the LOCAT study. P.J. Talmud, S. Martin, M.R. Taskinen, et al. 2004, *J. Lipid Res*, pp. 750–756.
- 59.** Apolipoprotein A5 T-1131C variant confers risk for metabolic syndrome. A. Maasz, P. Kisfali, K. Horvatovich, et al. 2007, *Pathol. Oncol. Res.* , pp. 243-247.
- 60.** Apolipoprotein A-V gene polymorphisms in subjects with metabolic syndrome, . L.S. Niculescu, J. Fruchart-Najib, J.C. Fruchart, et al., 2007, *Clin. Chem. Lab. Med*, pp. 1133-1139.
- 61.** Targeted disruption of the apolipoprotein C-III gene in mice results in hypotriglyceridemia and protection from postprandial hypertriglyceridemia. Maeda N, Li H, Lee D, et al. 1994, *J Biol Chem*, pp. 269:23610–6.
- 62.** The apoAI-CIII-AIV gene cluster. Groenendijk M, Cantor RM, de Bruin TW, Dallinga-Thie GM. 2001, *Atherosclerosis*, pp. 157(1):1-11. .
- 63.** Common genetic variation in the promoter of the human apo CIII gene abolishes regulation by insulin and may contribute to hypertriglyceridemia. Li WW, Dammerman MM, Smith JD, et al. 1995, *J Clin Invest*, pp. 96:2601–5.
- 64.** Gender-modulated impact of apolipoprotein A5 gene (APOA5) -1131T>C and c.56C>G polymorphisms on lipids, dyslipidemia and metabolic syndrome in Turkish adults. Komurcu-Bayrak E, Onat A, Poda M, Humphries SE, Palmén J, Guclu F, Can G, Erginel-Unaltuna N. 2008, *Clin Chem Lab Med*, pp. 46:778-84.
- 65.** Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. 2001, *Diabetes Care*, pp. 24:683-9.
- 66.** NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, et al. 2003, *Diabetes*, pp. 52:1210-4.
- 67.** Prevalence and treatment of metabolic syndrome in adolescents with type 2 diabetes. Sanders BH, Lubsch LM, West DS. 2006, *Ann Pharmacother*, pp. 40:1517-21.

- 68.** Metabolic syndrome components in Indian migrants with type 2 diabetes. Foucan L, Deloumeaux J, Donnet JP et al. 2006, *Diabetes Metab*, pp. 32:337-42.
- 69.** Metabolic syndrome as a cardiovascular risk factor in patients with type 2 diabetes. Orna JAG, Arnal LML, Herguedas EM et al. 2004, *Rev Esp Cardiol*, pp. 57(6):507-13.
- 70.** The APOA5 Trp19 allele is associated with metabolic syndrome via its association with plasma triglycerides. al, Dallongeville et. 2008, *BMC Medical Genetics* , pp. 2-9.
- 71.** Lipoprotein physiology in nondiabetic and diabetic states. Relationship to atherogenesis. HN., Ginsberg. 1991, *Diabetes Care*, pp. 45: 1609-1616.
- 72.** Cytosolic triglycerides and oxidative stress in central obesity: the missing link between excessive atherosclerosis, endothelial dysfunction and beta-cell failure? Bakker SJL, Ijzerman RG, Teerlink T et al. 2000, *Atherosclerosis*, pp. 148: 17-21.
- 73.** Diabetic dyslipidemia: basic mechanisms underlying the common hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol levels . HN., Ginsberg. 1996, *Diabetes*, pp. 45: S27- S30.
- 74.** Why do low-fat high carbohydrate diets accentuate postprandial lipemia in patients with NIDDM? Chen YD, Coulston AM, Zhou MY et al. 1995, *Diabetes Care*, pp. 18: 10-16.
- 75.** Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA et al. 2002, *Endocrinol Rev*, pp. 23: 599-622.
- 76.** Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin dependent diabetes mellitus. Syvanne M, Taskinen MR., 1997, *Lancet*, pp. 350: S120-S123.
- 77.** Erginel, Ünaltuna Nihan. TEKHARF Genetik Kanadı Koroner kalp hastalığı ve metabolik sendrom genetik risk faktörleri. İstanbul : İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, 2009.
- 78.** Association of apolipoprotein A5 gene polymorphisms and serum lipid levels. Y.-Y. Li a, b, R.-X. Yin a., C.-Q. Lai c, M. Li d, X.-J. Long a, K.-L. Li a, W.-Y. Liu a., 2009, *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, pp. 1-10.

- 79.** APOC3 Promoter Polymorphisms C-482T and T-455C Are Associated with the Metabolic Syndrome. Michael Miller, a Jeffrey Rhyne, a Hegang Chen, a Valerie Beach, a Richard Ericson, Kalpana Luthra, b Manjari Dwivedi, b and Anoop Misra. 2006, Elsevier, pp. 06-00279).
- 80.** An apolipoprotein CIII haplotype protective against hypertriglyceridemia is specified by promoter and 3' untranslated region polymorphisms. Dammerman M., Sandkuijl LA., Halaas JL., Chung W., Breslow JL. 1993, PNAS, pp. 4562-4566.
- 81.** Increased risk for endogenous hypertriglyceridaemia is associated with an apolipoprotein C haplotype specified by the SstI polymorphism. Hoffer MJV., Sijbrands EJGM., Man Fhaf., Havekes LM., Smelt AHM., Frants RR. 1998, European Journal of Clinical Investigation., pp. 28(10), 807-812.
- 82.** An apolipoprotein CIII marker associated with hypertriglyceridemia in Caucasians also confers. Zeng Q., Dammerman M., Takada Y., Matsunaga A., Breslow JL., Sasaki J. 1994, increased risk in a west Japanese population. Human Genetics, pp. 95(4), 371-375.
- 83.** Association between genetic variations of apo AI-CIII-AIV cluster gene and hypertriglyceridemic subjects. . Seung HH., Woo HP., Chung CL., Jung HS., Jin QK. 1997, Clinical Chemistry., pp. 43. 13-17.
- 84.** Strong association of a single nucleotide substitution in the 3'- untranslated region of the apolipoprotein-CIII gene with common hypertriglyceridemia in Arabs. Tas S. 1989, clinical, p. chemistry.
- 85.** Association between coronary heart disease and the apolipoprotein A-I/C-III/A-IV complex in a Japanese population. Bai H., Saku K., Liu R., Imamura M., Arakawa K. 1994, Human Genetics, pp. 95(1), 102-104.
- 86.** Haplotypes identified by DNA polymorphisms at the apolipoprotein A-1 and C-III loci and hypertriglyceridaemia. Rees A., Stocks J., Paul H., Ohuchi Y., Galton D. 1985, Human genetics, pp. 168-171.
- 87.** Apolipoprotein CIII polymorphism and coronary heart disease. Price WH., Morris SW., Burgon R., Donald PM., Kitchin AH. 1986, Lancet, pp. 2-1041.

- 88.** DNA polymorphisms at the apolipoprotein A1-CIII loci in Taiwanese: correlation of plasma APOCIII with triglyceride level and body mass index. Wu JH., Kao JT., Wen MS., Lo SK. 2000, J Formos Med Assoc, pp. 99(5), 367-374.
- 89.** Assosiation of Apo A5 polymorphism with type 2 diabetes mellitus in a Chinese population. Zhai G, Wen P, Guo L, Chen L. 2006, Clin Chem Lab Med, pp. 44(11): 1313-6.
- 90.** Görpe U.,Metabolik sendrom, Diabetes Mellitus Sempozyumu, İstanbul, 1997, 41- 51