

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

METABOLİK SENDROMDA OKSİDATİF DURUMUN
LABORATUVAR İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ILGIN HOŞVER

TRABZON-2005

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

METABOLİK SENDROMDA OKSİDATİF DURUMUN
LABORATUVAR İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ilgın HOŞVER



Tez Danışmanı
Prof. Dr. Orhan DEĞER

TRABZON-2005

ÖNSÖZ

Çalışmalarımdaki katkılarından dolayı başta tez danışmanım, Sayın Prof. Dr. Orhan DEĞER olmak üzere Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. E.Edip KEHA, Sayın Prof. Dr. Ekin ÖNDER, Sayın Prof. Dr. Asım ÖREM, Sayın Doç. Dr. S.Caner KARAHAN ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Birgül KURAL'a, Araştırma Görevlileri ve Biyokimya Laboratuvarında çalışan arkadaşlarıma, İç Hastalıkları ABD Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Cihangir EREM ve Araştırma Görevlisi Uzman Dr. Arif HACIHASANOĞLU'na, Halk Sağlığı Anabilim Dalı Öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Sayın Murat TOPBAŞ'a ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

ILGIN HOŞVER

Bu çalışma KTÜ Bilimsel Araştırma Komisyonu tarafından
(Kod No: 2003.114.003.5) desteklenmiştir

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	i
KISALTMALAR	iv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Metabolik Sendrom	3
2.2. Metabolik Sendromun Sınıflandırılması	3
2.3. Metabolik Sendromun Gelişimi	5
2.4. Metabolik Sendromun Kriterleri	6
2.4.1. İnsülin Direnci	6
2.4.2. Dislipidemi	10
2.4.3. Obezite	13
2.4.4. Hipertansiyon	14
2.5. Metabolik Sendrom ve Mikroalbuminüri	16
2.6. Metabolik Sendromda İnflamasyon, Koagülasyon ve Damar Değişiklikleri	16
2.7. Metabolik Sendrom ve Çeşitli Sitokinlerle İlişkisi	18
2.7.1. Tümör Nekroz Faktör α	18
2.7.2. İnterlökin 6	19
2.7.3. Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1	19
2.7.4. Adiponektin	19
2.8. Lipidler ve Lipoproteinler	20
2.8.1. Şilomikronlar	20
2.8.2. Çok Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler	20
2.8.3. Ara Yoğunluklu Lipoproteinler	21
2.8.4. Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler	21
2.8.5. Yüksek Yoğunluklu Lipoproteinler	21
2.8.6. Lipoprotein(a)	22

2.9. Oksidatif Stres	22
2.10. Antioksidanlar	22
2.11. LDL Oksidasyonu	23
2.11.1. LDL Oksidasyonunu Etkileyen Faktörler	25
2.11.2. İn Vivo Okside LDL Varlığını Gösteren Bulgular	25
2.11.3. Aterosklerozda Okside LDL'nin Rolü	25
2.11.4. Okside LDL Antikoru	27
2.12. Ateroskleroz ve Metabolik Sendrom	29
3. MATERYAL VE METOD	31
3.1. Kullanılan Cihaz ve Malzemeler	31
3.2. Deneyin Planlaması ve Numunelerin Toplanması	31
3.3. Otoanalizörde Çalışılan Parametreler	33
3.4. ELISA ile Çalışılan Parametreler	33
3.4.1. Anti-oxLDL Antikorları	33
3.4.2. Total Lipid Peroksidleri	35
3.4.3. Total antioksidatif kapasite	35
3.5. İstatistikî Analizler	36
3.5.1. Lipid Oksidasyon Testlerinin Performans Analizleri	36
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	60
7. TÜRKÇE ÖZET	61
8. İNGİLİZCE ÖZET	62
9. KAYNAKLAR	63
ÖZGEÇMİŞ	71

KISALTMALAR

ApoA-I	: Apolipoprotein A-I
Apo C-III	: Apolipoprotein C-III
ACTH	: Adrenokortikotropin
ATP	: Adenozin Trifosfat
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
CETP	: Kolesterol Ester Transfer Protein
CRH	: ACTH Salgılanmasını Uyarıcı Hormon
CRP	: C Reaktif Protein
ERK	: Hücre Dışı Sinyal Düzenleyici Kinaz
FFA	: Serbest Yağ Asiti
GLUT4	: Glukoz Taşıyıcı Tip 4 Protein
Grb2	: Growth Factor Receptor Bound Protein 2
11 β HSD ₁	: 11 β Hidroksisteroid Dehidrogenaz Tip 1
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HOMA _{IR}	: İnsülin Direncinin Değerlendirilmesi İçin Kullanılan Bir Model
IDL	: Orta Dansiteli Lipoprotein
IL-6	: İnterlökin 6
IRS	: İnsülin Reseptör Substrat
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MAP	: Mitojen Aktivelevli Protein
M-CSF	: Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
MCP	: Monosit Kemotaktik Protein
MEK	: Mitojen Aktivelevli Protein Kinaz Kinaz
MM-LDL	: Minimal Modifiye LDL
NAD	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NO	: Nitrik Oksit

Ox-LDL	: Okside LDL
Ox-LDL Ab.	: Okside LDL Antikoru
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör1
PI-3K	: Fosfotidilinositol 3 Kinaz
PIP ₃	: Fosfotidilinositol 3,4,5 Fosfat
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SHC	: Src Benzeri Protein
ŞM	: Şilomikron
TNF α	: Tümör Nekroz Faktör α
TG	: Trigliserid
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

1. GİRİŞ

Günümüzde kriterleri daha iyi anlaşılmış olan metabolik sendrom ilk olarak 1960'lı yıllarda tanınmaya başlamış ve patogenezinde insülin direnci sorumlu tutulmuştur.

İlk kez 1988 yılında Reaven, abdominal obezite, insülin direnci, hipertansiyon, hipertrigliseridemi ve düşük HDL kolesterol düzeyi, bozuk karbonhidrat toleransı ve/veya tip 2 diyabetes mellitus ile karakterli semptomlar kompleksini tanımlamış ve patogenezi tam açıklanamayan bu tabloyu "Sendrom X" olarak adlandırmıştır (1). Ayrıca Reaven insülin direncinin tip 2 diyabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığının etyolojisinde önemli bir rol oynadığını ileri sürmüştür (1).

Bir yıl sonra, Kaplan ve arkadaşları, obezite, hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci veya tip 2 diyabetes mellitus'tan oluşan benzer bulguları taşıyan hastalardaki bu klinik durumu "Öldüren Dörtlü" veya orijinal adıyla "Deadly Quartet" olarak tanımlamışlardır (2).

İlerleyen yıllarda sendromun komponentleri daha iyi anlaşıldıkça, bilinmeyen belirtmek üzere ilk tanımlamada kullanılan "X" terk edilmiş ve günümüzde artık metabolik sendrom, polimetabolik sendrom, insülin rezistans sendromu gibi isimlerle adlandırılmaya başlanmıştır (3).

Metabolik sendromda görülen başlıca kriterler arasında insülin direnci sonucu oluşan glukoz tolerans bozukluğu, dislipidemi, hipertansiyon, abdominal obezite sayılabilir. Bu ana kriterlerin yanında yağ dokusu disfonksiyonu, plazminojen aktivatör inhibitör 1'in artması ve hiperfibrinojenemi sonucu görülen hiperkoagülabilitate, endotel fonksiyon bozuklukları, nefropati, hiperürisemi, mikroalbüminüri, polikistik over sendromu, leptin artışı, inflamasyon, hücrelerde iyon değişimindeki anormallikler gibi durumlar da hastalığa eşlik edebilir (4).

Yağ, kas, karaciğer ve pankreas β hücrelerinde oluşan fonksiyon bozukluğunun hepsi metabolik sendroma katkıda bulunur. Seks, ırk, genetik ve çevresel faktörler de insülin direncini etkileyerek sendromun gelişiminde rol oynar.

Metabolik sendromun prevalansı obezite ve sedanter yaşam nedeniyle tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de giderek artmaktadır. Türkiye’de yapılan bir çalışmada 30 yaş ve üzerindeki erkeklerin %27’sinde, kadınların %38’inde metabolik sendrom tespit edilmiştir (5). Başlama yaşı hızla düşmekte olup, çocuklar da risk altındadır.

Bilindiği gibi koroner kalp hastalığı tüm dünyada ve Türkiye’de çok önemli morbidite ve mortaliteye sahip bir hastalıktır. Türkiye’de yapılan bir çalışmada koroner kalp hastaları içinde metabolik sendromun payı erkeklerde %43 iken kadınlarda %64 olarak tespit edilmiştir. Metabolik sendromun halkımızdaki koroner kalp hastalığı oluşumunda özel bir yeri olduğunun bilincine giderek artan bir şekilde varılmaktadır (5).

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) 2001 Erişkin Tedavi Paneli (ATP) III’de metabolik sendromun kardiyovasküler hastalıklarla ilgili altı bileşeni tanımlanmıştır (6): Abdominal obezite, aterojenik dislipidemi, kan basıncı artışı, insülin direnci veya glukoz intoleransı, proinflamatuvar durum, protrombotik durum.

Koroner kalp hastalığı için belirlenmiş risk faktörlerinden korunma ve bu risk faktörlerinin tedavi edilmesi büyük önem taşımaktadır. Hastalar tüm risk faktörleri açısından detaylı bir şekilde değerlendirilmelidir. Metabolik sendrom koroner kalp hastalığı için majör bir risk faktörüdür ve birbiriyle bağlantılı bir çok risk faktörünü içeren kompleks bir hastalıktır.

Son zamanlarda elde edilen veriler oksidatif stresin metabolik sendromun etyopatogenezinde rol oynadığı yönündedir. Vücut sıvılarında ve hücrelerinde oksidatif işlemlerin ve antioksidatif savunma mekanizmalarının arasındaki dengenin bozulması metabolik sendromun kriterleri ile bir çok açıdan ilişkilidir (7).

Metabolik sendromda oksidatif durumun laboratuvar incelenmesindeki amaç, bu doğrultuda ne tür önlemler alınabileceği ve tedavi hedeflerinin ne olması gerektiği hususunda yeni bilgiler elde etmektir. Elde edilen sonuçlar bu konudaki çabaları etkileyebileceği gibi konuyla ilgili daha ileri araştırmalara yönlendirecektir. Metabolik sendrom tedavisiyle ilgili girişimlere dayanak sağlayan bilgilerin elde edilmesiyle, ekonomik, sosyal, psikolojik ve tıbbi sorunları fazla olan bu yüzyılın hastalığıyla ilgili risk faktörleri öğrenilip neler yapılabileceği konusunda daha verimli kararlar alınabilecektir. Ateroskleroz dolayısıyla koroner kalp hastalıkları ve tip 2 diyabetes mellitus gelişiminde oksidatif mekanizmaların rol oynadığı (8) ve metabolik sendromun da bunların gelişmesindeki katkısı göz önüne alınacak olursa tedavi hedeflerinde elde edilecek gelişmeler, bu hastalıkların riskini ve komplikasyonlarını azaltacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom bir çok metabolik anormalliklerin aynı bireyde toplanması ile ortaya çıkan bir hastalıktır. Bu hastalık koroner kalp hastalığı, inme ve kardiyovasküler mortalite ile yakından ilişkilidir (9).

2.2. Metabolik Sendromun Sınıflandırılması

Metabolik sendromun giderek artan prevalansı, onun klinik olarak daha iyi anlaşılması ve tedavi edilebilmesi için tanımlanması ihtiyacını doğurmuştur. Metabolik sendrom çeşitli organizasyonlar tarafından tanımlanmıştır.

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) 2001 Erişkin Tedavi Paneli (ATP) III raporuna göre; metabolik sendrom tanı kriterlerinden en az üçünün bulunması ile tanı konur (6), (Tablo 1).

Tablo 1. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (NCEP)

Risk Faktörleri	Tanımlayıcı Düzeyler
1. Hiperglisemi: Açlık kan şekeri Glukoz düşürücü ilaç kullanımı	≥ 110mg/dL veya
2. Yüksek trigliserid düzeyi:	≥ 150mg/dL
3. Düşük HDL kolesterol düzeyi: Erkeklerde Kadınlarda	< 40mg/dL < 50mg/dL
4. Abdominal obezite: Bel çevresi Erkeklerde Kadınlarda	> 102cm > 88cm
5. Yüksek kan basıncı: Kan basıncı Tedavi altında olan hipertansiyon	≥ 130/85 mmHg veya

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) raporuna göre; metabolik sendrom tanı kriterleri olarak HOMA_{IR} ile tespit edilmiş bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık glukozu, tip 2 diyabet veya bozulmuş glukoz toleransı ile normal açlık glukozu, kriterlerinden birine ek olarak aşağıdaki tanı kriterlerinden en az ikisinin bulunması tanı koydurucudur (10).

Tablo 2. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (WHO)

Risk Faktörleri	Tanımlayıcı Düzeyler
1. Hipertansiyon Kan basıncı Tedavi altında olan hipertansiyon	≥ 140/90 veya
2. Dislipidemi Trigliserid seviyesi HDL kolesterol seviyesi Erkeklerde Kadınlarda	≥ 150mg/dL < 35mg/dL < 39mg/dL
3. BKİ Bel/kalça oranı Erkeklerde Kadınlarda	≥ 30kg/m ² veya > 0.90 > 0.85
4. Mikroalbuminüri Albüminin idrarla atılım hızı Albümin/kreatinin oranı	≥ 20µg/dakika veya ≥ 30mg/g)

2.3. Metabolik Sendromun Gelişimi

Metabolik sendromun gelişiminde genetik etkiler tartışmalıdır. Yapılan çeşitli çalışmalarda 2. kromozomun (240cM), 3. kromozomun (180-250cM), 10. kromozomun (30-40cM) ve 19. kromozomun (60cM) metabolik sendromla bağlantısı ortaya konulmuştur (11).

Hem epidemiyolojik hem klinik kanıtlar metabolik sendrom ile hipertansiyon, insülin direnci, abdominal obezite ve dislipidemi gibi kriterlerin ilk orjininde prenatal faktörlerin rol oynadığını göstermiştir. Deneysel çalışmalar sonucunda; uygun olmayan embriyonik ve fetal çevrenin pankreatik adacık hücrelerinde fonksiyonel ve yapısal anormalliklere neden olduğu ve bunun da insülin duyarlılığında kalıcı değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir (12).

Bir çok epidemiyolojik çalışmalar orta yaşta tip 2 diyabet ve metabolik sendromun gelişme riskinin, doğum ağırlığı ve boyu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. İnsülin direnci gelişme riski küçük ve zayıf bebeklerde ya da rölatif postnatal obezite gelişen çocuklarda en fazladır. Bu kişiler erken prepubertal yağlanma riskine ve geç prepubertal dönemde daha hızlı kilo alma riskine sahiptir (13,14).

Epidemiyolojik çalışmalarda, yeni doğanın boyu fetal yaşam sırasında genomik ve çevresel etkilerin etkileşiminin birlikteliği olarak ele alınabilir. Yetersiz bir intrauterin çevre fetal büyümeyi güçleştirir. Çevresel faktörler fetal büyüme üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak metabolik ve kardiyovasküler gelişmedeki değişiklikleri etkiler (12).

Deneysel çalışmalar annenin beslenmesi ve sentetik glukokortikoid kullanımının da insülin direnci ve metabolik sendromun diğer göstergelerini etkilediğini göstermiştir.

Bu konuda önerilen birkaç model vardır:

“Thrifty (idareli) genotip” hipotezinde modern insanların insülin direncini artıran selektif genlerle evrim geçirdiği ileri sürülür (15). İnsülin önemli bir fetal büyüme hormonudur. Bu, doğum büyüklüğü ile hastalık riski arasındaki bağlantıyı açıklayabilir.

“Thrifty (idareli) fenotip” hipotezi de çevresel faktörler üzerine odaklanmıştır. Bu modelde intrauterin beslenme azlığında fetus büyümesini yavaşlatarak adaptif değişiklikler yapar ve insülin direnci veya insülin eksikliğini indükler (16).

Bu iki hipotez ortak olarak daha önce ileri sürülen doğum ağırlığı ve insülin direnci arasındaki ilişkinin PPAR gama 2 polimorfizmine bağlı olduğuna dair bulgularla ilgili olarak açıklayıcı değildir (17).

Bu yüzden bu iki hipotezden yararlanılarak daha genel bir model geliştirilmiştir. Bu modelde fetusun plasenta ve anne tarafından oluşturulan ortama uyum sağladığı ileri sürülür. Bazı fetal cevaplar homeostatik olup, hemen adaptasyonu sağlar. Diğer cevapların adaptasyonu daha az olup, postnatal çevre için metabolik fizyolojiyi sağlayarak avantaj sağlar. Bu cevaplar gelişim sırasındaki bozulmayı yansıtır. Eğer fetus beslenme için zayıf bir postnatal çevre belirlerse, düşük postnatal beslenme durumuna uygun gelişimsel bir yol seçer. Eğer zengin bir postnatal çevre varsa adaptasyonu ona göre değişir. Fetusun belirlediği çevre ile gerçek postnatal çevrenin uygun olması gerekir. Böylece hastalık riski olmaksızın tolere edilmiş maternal ve plasental fizyolojiye bağlı postnatal beslenme çevresi tolere edilir ve bu da fetusun belirlemesine bağlıdır. Gerek maternal sebeplerden dolayı gerekse maternal ve plasental hastalıkların sonucu olarak gerçek ve belirlenen postnatal çevre arasındaki uyumsuzluk için büyük bir potansiyel vardır. Bu da hastalıkların gelişiminde temel oluşturmaktadır (12).

Sonuç olarak prenatal gen ve çevresel etkileşimler postnatal fenotipin tanımlanmasında rol oynar. Bu durum da metabolik sendromun gelişmesine zemin hazırlar. Bu fetal ve postnatal çevre arasındaki uygunsuzluğun gelişim hızı uygun olmayan adaptif cevapların riskini artırır ve tip 2 diyabet ile obezite epidemisine katkıda bulunur. Prenatal çevrenin düzenlenmesi, postnatal olarak ortaya çıkabilecek “yaşam biçimi ile ilişkili hastalık” riskini önemli ölçüde düzeltebilir.

2.4. Metabolik Sendromun Kriterleri

2.4.1. İnsülin Direnci

Metabolik sendrom insülin direnci ile ilişkili olup, ne sadece insülin direncinin sonucu, ne de sadece insülin etkisinin kaybı sonucudur. İnsülin reseptörlerinde mutasyon veya insülin reseptör antikoru hastalarda dolaşımdaki insülin düzeyleri yüz kat veya daha fazla artmış olabilir. Eğer metabolik sendrom insülin etkisinin kaybindan kaynaklanmaz ise insülin direnci sendromun diğer özelliklerini oluşturmada üç farklı mekanizma ile etki gösterir. 1) Orta derecedeki hiperglisemiye karşı etkiler, 2) Kompansatuar hipergliseminin etkileri, 3) İnsülinin etki gösterdiği mekanizmalardaki bozukluk

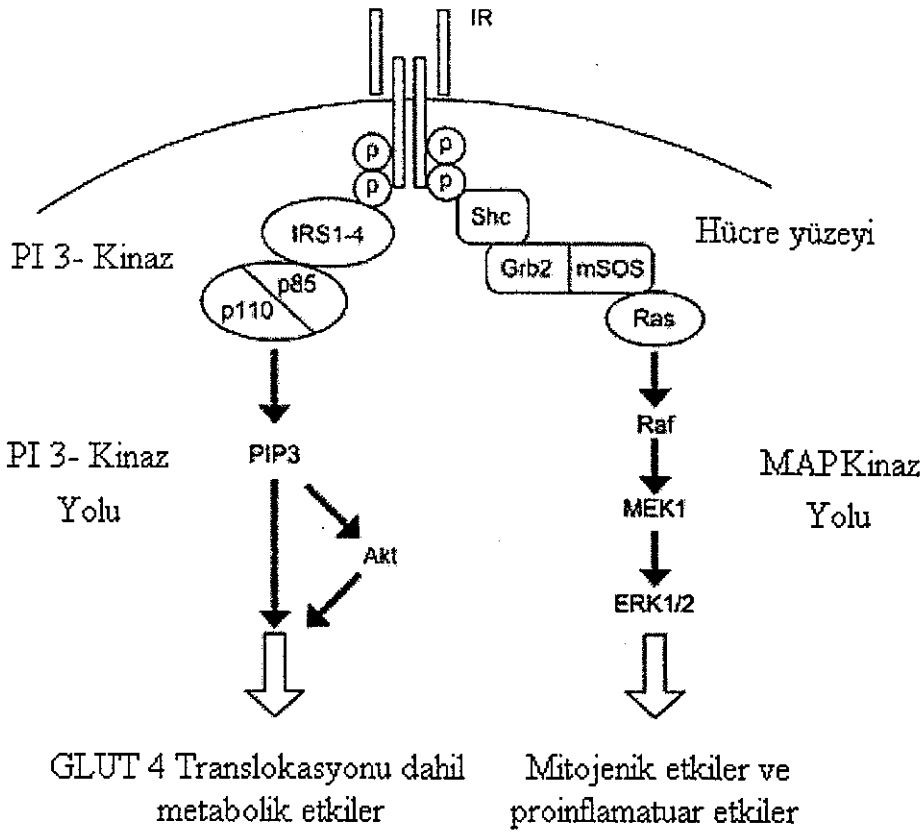
1) Yemek sonrası yüksek fakat diyabetik düzeylerin altında olan hiperglisemi, diyabet ile ilişkili çeşitli etkilere yol açar. Orta derecede olan bir hiperglisemi artmış

glikozillenme veya artmış kollajen formasyonu ile aterogenezin ilerlemesine neden olur (4).

2) Kompansatuar hiperglisemi daha önemli bir mekanizmadır. Normalde postprandial glukoz dengesinin sürdürülebilmesi için hiperglisemiye cevap olarak insülinin normal miktarlarda salınması gerekir. Hiperinsülinemi sonucunda ya kas dokusu tarafından glukoz alımı uyarılır ya da %80'den fazlası karaciğer tarafından karşılanan endojen glukoz üretimi baskılanır.

İnsülin direnci durumunda insülinin, glukoz alımını artırma ve karaciğer glukoz üretimini baskılama yeteneği bozulmuştur. Hiperglisemi sonucunda pankreas beta hücrelerinden insülin salınımı uyarılır. Bazı doku ve organların karaciğer ve iskelet kasına göre daha az insülin direncine sahip olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle insülinin etkisi artar. Örneğin iskelet kasına normal glukoz alımını sağlayan yüksek insülin miktarı arter duvarı hücrelerinin aşırı uyarılmasına neden olabilir.

3) İnsülinin reseptöre bağlanması ile tirozin kinaz aktivasyonu ve reseptörün spesifik tirozin rezidülerinin otofosforilasyonu meydana gelir. Fosforile tirozin rezidülerine sahip aktive olmuş insülin reseptörü hücre içi sinyal kaskadını başlatır. İnsülin sinyali için iki ana yol vardır. Fosfotidilinositol 3 kinaz (PI-3K) ve mitojen aktiveli protein (MAP) kinaz yolu. PI-3K yolu insülin reseptör substrat ailesinin (IRS-1,2,3,4) üyelerinin tirozin fosforilasyonu ile başlar. Bu aile PI-3K'nın düzenleyici ünitesi olan p85 ile ilişkidir. PI-3K, fosfotidilinositol 3,4,5 fosfat (PIP₃) artışını sağlar. Bu da act'in aktivasyonu ve GLUT4'ün membrana taşınmasını da içine alan insülinin metabolik etkilerine aracı olan downstream efektör moleküllerin salınmasına yol açar. MAP kinaz yolu SHC'nin fosforilasyonu ile başlar. SHC Grb 2'ye bağlıdır ve mSOS aracılığı ile Ras uyarılmasını sağlar. Ras'ın bağlanması ile Raf, daha sonra MEK-1 aktive olur. MEK-1 hücre dışı sinyal düzenleyici kinazı (ERK-1 ve 2) uyarır. Bunlar da insülinin mitojenik ve proinflamatuvar cevabından sorumludur (18). Metabolik sendromda PI-3K yolunun uyarılması, muhtemelen insülin reseptörünün veya IRS proteininin serin fosforilasyonu aracılığı ile engellenmişken, MAP kinaz yolu açık hatta aşırı duyarlıdır (19). Böylece uygun serin kinaz antagonistlerinin kullanımı MAPK ve PI-3K sinyal yolu arasındaki dengeyi düzenler. Şekil 1'de insülin sinyalinin iki ana yolu gösterilmektedir.



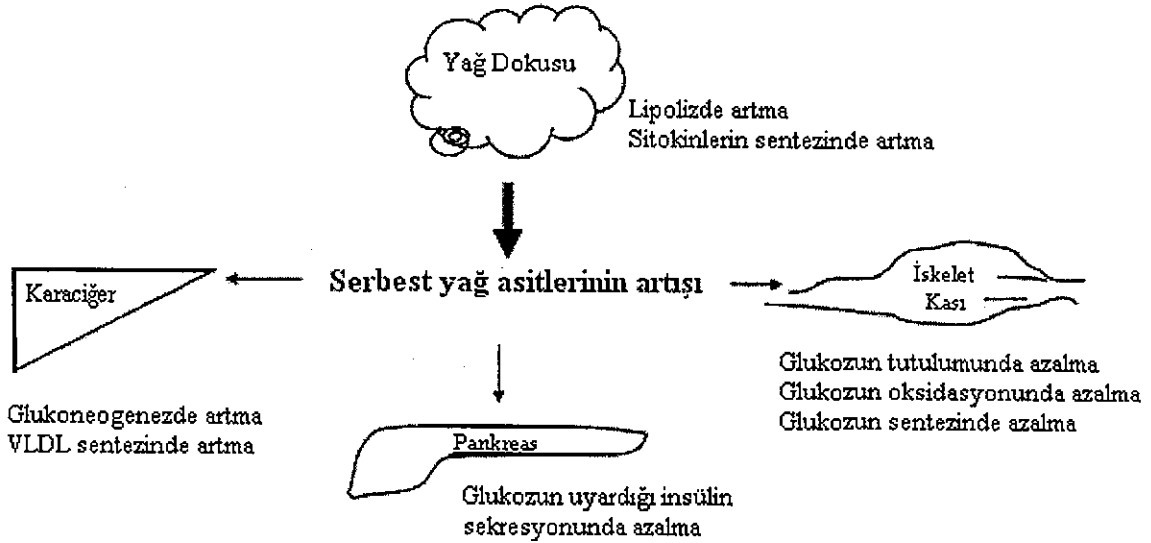
Şekil 1. İnsülin Sinyalinin İki Ana Yolu

Yağ dokusundan salınan artan serbest yağ asitlerinin iskelet kasına gelmesi, buradaki yağ asitlerinin oksidasyonuna katkıda bulunurken, hücrenin redoks potansiyelinin değişmesi, glikoliz ve sitrik asit siklusu düzenleyici enzimlerinin inhibisyonu sonucu glukoz oksidasyonunun azalmasına neden olur (20,21,22). Serbest yağ asitleri düzeyinin artışı glukoz tutulması ve oksidasyonunu inhibe ederek insülin direncini uyarmaktadır. Serbest yağ asitlerinin artışı ile karaciğerde serbest yağ asitleri oksidasyonu ile oluşan asetil CoA birikimi, pirüvat karboksilaz aktivasyonu veya NADH ve ATP artışı ile glukoneogenezi artırır (23), hepatik glukoz çıkışının insülin aracılıklı inhibisyonunu azaltır (20,21,22).

Serbest yağ asitleri ile insülin direnci arasındaki ilişki tam aydınlatılmamış olup, serbest yağ asitlerinin artışının pankreatik β hücrelerine direkt toksik etkili olduğu çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur (24,25,26).

İnsülin direncinde yağ dokusunun etkileri son zamanlarda önem kazanmaya başlamıştır (Şekil 2). Yağ dokusundan salınan serbest yağ asitlerinin, TNF- α , IL-6 gibi sitokinlerin insülin direncini direkt veya indirekt etkilediği ortaya atılmıştır. Bu ilişkilerin

sebebi mi sonuç mu olduğu tam anlaşılamamıştır (27). Obezlerde kanda artan TNF- α hücre içi kalsiyum seviyesini artırır. Bu durumda GLUT-4 ekspresyonu inhibe olur. Dolayısıyla glukozun tutulması bozulur. Ayrıca TNF- α 'nın insülin reseptör tirozin kinaz ve bunu izleyen fosforilasyon ile IRS-1 seviyesinde insülin etkisini inhibe ettiği gösterilmiştir.



Şekil 2. Yağ Dokusundan Salınan Serbest Yağ Asitlerin İnsülin Direncinin Oluşumuna Katkılarını İçeren Potansiyel Mekanizmalar

PI-3K yolu nitrik oksit (NO) artışına da yol açar. NO, vasküler düz kas hücre gelişiminin en güçlü inhibitörlerindedir. PI-3K yolundaki bozukluk vasküler endotel işlevinin bozulmasına neden olur. Aksine ERK-MAPK yolu ile düz kas hücresi büyüme ve proliferasyonunun artışı söz konusudur. Bunlar da aterosklerozun artışına katkıda bulunur (19,28).

Kas dokusundaki insülin direncine yükselmiş serbest yağ asiti düzeylerinin etkilerini inceleyen insan çalışmalarında, plazma serbest yağ asiti miktarını yükselten lipid infüzyonu, IRS-1 ve PI-3K'ın etkilenmesine neden olmuştur. Metabolik sendromun anahtar özelliği yağ hücrelerinden serbest yağ asitlerinin üretimi ve salınımının normal insülin düzeyleri ile baskılanamamasıdır. İnsülinin antilipolitik etkilerine yağ dokusunun direnci ve yükselmiş plazma serbest yağ asitleri, kas ve diğer hedef dokularda insülin direncinin gelişmesine yol açar (4).

2.4.2. Dislipidemi

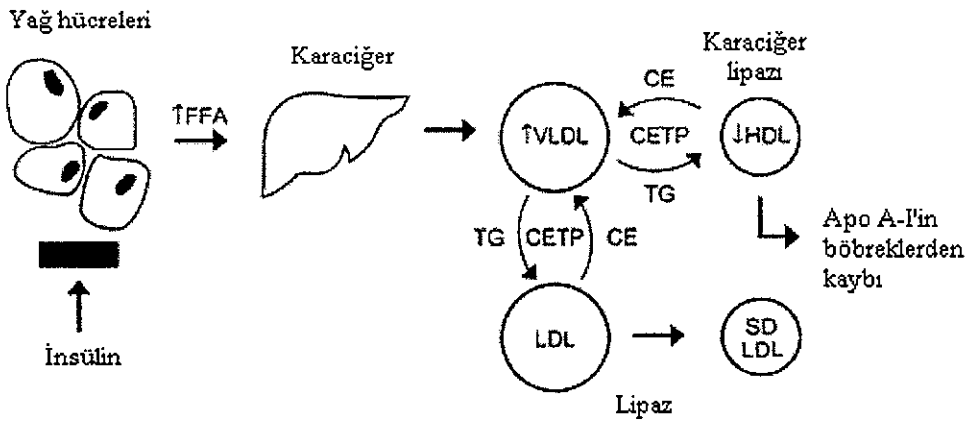
İnsülin direnci ile ilişkili olan dislipideminin, yağ hücrelerinin insülinin etkilerine direnci ile ortaya çıktığı düşünülüyor (3). Metabolik sendromda görülen dislipideminin özellikleri:

- 1) Trigliserid düzeyinde artma
- 2) HDL-kolesterol düzeyinde azalma
- 3) Küçük ve yoğun LDL-kolesterol düzeyinde artma

Bu triad “aterojenik lipoprotein fenotipi” olarak isimlendirilir (30).

Yapılan çalışmalarda yüksek trigliserid ve düşük HDL-kolesterol düzeylerinin birlikte olmasının, yüksek LDL-kolesterol düzeylerine nazaran iskemik kalp hastalıkları için daha riskli olduğu gösterilmiştir (4).

İnsülin direnci ile dislipidemi arasındaki ilişki şekil 3’de gösterilmiştir. Yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin artışı ve karaciğerde trigliserid sentezinin artışı metabolik sendromdaki lipid anormalliklerinin en başında gelir (4).



Şekil 3. Dislipidemi ve İnsülin Direnci

Yağ hücrelerinden dolaşıma salınan serbest yağ asitleri, karaciğer ve kas dokusuna gönderilir. Karaciğerde serbest yağ asitleri sınırlı miktarda oksidasyona uğrarken, çoğu trigliseridleri oluşturmak için reesterifiye olur. Böylece, yağ asitleri ve trigliseridler karaciğer ve yağ dokusu arasında sürekli taşınmaya başlar. Eğer adipoz dokuya doğru taşınma yeterli derecede değilse, o zaman trigliseridler karaciğerde birikir. Bu durum

genel olarak yağlı karaciğer olarak bilinir. Trigliseridler yetersiz oksidasyon ve serbest yağ asitlerinin kasa transportunun artışıdan dolayı kas hücresinde de birikirler (4).

İnsülin direncinin varlığında yağ dokusunda lipoliz artar, plazma serbest yağ asitlerinin miktarı artar, daha fazla serbest yağ asiti karaciğer ve kasa taşınır. Aynı zamanda insülin karaciğerde direkt olarak lipogeneze neden olur. Yükselen plazma glukoz miktarı gliserolden karbon iskeletini sağlayarak karaciğer trigliserid sentezini arttırır. Karaciğerde artan trigliserid düzeyi VLDL sekresyonunun artışıında ana rolü oynar. TNF- α artışı ve adiponektin azalması da hepatik VLDL artışına ve periferel temizlenmesinin azalmasına neden olur.

Serbest yağ asitlerinin fazlalığı ve insülin direnci karaciğerde VLDL üretiminin artması ve VLDL'lerin dolaşımdan temizlenmesinin azalmasının yanı sıra intestinal şilomikronların da temizlenmesinin azalmasına neden olur (31).

VLDL trigliserid CETP'nin etkisi ile HDL ve LDL kolesterol esteri ile değişime uğrar. Ateroskleroz için bu değişimin sonucu komplekstir. VLDL TG lipoprotein lipaz ile hidrolize olduktan sonra, VLDL'ye dağıtılmış kolesterol esterinin çoğu remnant partiküller olarak karaciğere döner. Bu tersine kolesterol transfer yolunun bir kısmıdır, remnant partiküllerdeki ester kolesterolün bir kısmı da arter duvarında sonlanır.

Metabolik sendromda CETP aktivitesinin diğer ana sonucu HDL ve IDL'nin trigliseridden zenginleşmesiyle ilişkilidir. Trigliseridden zengin bu lipoproteinler hepatik lipaz ile lipolize uğrar. Lipoliz sonucu HDL ve LDL küçülür. Lipolize uğramış HDL hızla dolaşımdan temizlenir ve HDL-kolesterol ve apo A-1 miktarında azalmayla sonuçlanır. HDL ve apoA-1 ters kolesterol taşınımı ve antioksidan mekanizmalarla antiaterogenik özellik gösterir. Böylece VLDL trigliseridin artışı ile başlayan bu metabolik bozukluk HDL azalması ile aterogenik özelliğe dönüşür (4). Trigliseridden zengin VLDL, VLDL₁ olup, aterogenik özelliği fazladır.

Trigliseridden zengin VLDL'nin lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz aracılığı ile lipolizi ve trigliseridden zengin IDL ve LDL'nin hepatik lipaz aracılığı ile lipolizinden sonra küçük ve yoğun LDL'ler oluşur. CETP'nin genetik defekti olan hastalarda küçük ve yoğun LDL gösterilmiştir. Bunların tercihen scavenger reseptörler tarafından damar duvarında temizlenmesi ve karaciğer tarafından daha az temizlenmesi, arter intimasına penetrasyonun daha fazla olması, daha kolay oksidasyona ve glikozilasyona uğraması, antioksidan kapasiteyi azaltması veya diğer özellikleri nedeniyle daha aterogenik oldukları öne sürülmektedir. Bu LDL'ler kolay okside olur, okside LDL vasküler scavenger LDL

reseptörleri ile temizlenir ve vasküler damar duvarında uzun zaman kalır. Bunun sonucu damar duvarı lipid kompozisyonu değişir. Okside LDL endotel hücreleri için toksik olup nitrik oksit salımında azalma, sitokin ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunda değişikliklerle sonuçlanır. Bunlar vasküler inflamasyona yol açarlar. Arter duvarında oluşan inflamatuvar ve hücresele proliferasyon ateroskleroz için başlangıçtır (29).

İnsülin direncinde serum trigliserid düzeylerinin yükselmesinin diğer bir nedeni Apo C-III'ün sentezinde artış olmasıdır (32). Apo C-III VLDL'de bulunur. Trigliserid birikimine hem lipoprotein lipazın etkilerini azaltarak (35) hem de trigliseridden zengin lipoproteinlerin ve onların lipolitik remnantlarının apo E reseptör aracılığıyla karaciğere alımını bozarak neden olur (34). Metabolik sendromlu bireylerde diyet yolu ile alınan lipidlerin yemek sonrası temizlenmesinin azalması hem şilomikronların katabolizmasının azalmasına hem de lipoprotein lipaz için LDL ile yarışmasına bağlıdır (31).

HDL metabolik sendromlu bireylerde normalden küçük ve yoğundur. Bunun metabolik sendromun sonucu mu yoksa miktarının azalmasının sonucu mu olduğu bilinmiyor. Bununla beraber HDL partikülünün büyüklüğü plazma trigliserid konsantrasyonu ile ters orantılıdır (35).

Kinetik çalışmalar metabolik sendromlu bireylerde düşük HDL düzeyinin katabolizmasındaki hızın artmasından (36,37) veya trigliseridden zengin partiküllerin artışına sekonder olduğunu düşündürüyor. Metabolik sendromda HDL'nin trigliserid içeriğinin artışı CETP aktivitesinin artışının göstergesidir.

CETP, HDL'den trigliseridden zengin lipoproteinlere ester kolesterol ve trigliserid değişimini sağlar. Böylece trigliseridden zengin ester kolesterolden fakir HDL üretilir. Trigliseridden zengin HDL hepatik lipaz için substrattır. Bu da HDL'nin partikül büyüklüğünün azalmasına ve yüzeyinden lipidden fakir apo A-I'in ayrılmasına yol açar. Lipidden fakir apo A-I'in ayrılmasına trigliseridden zengin partiküllerin artışı ve lipidden fakir apo A-I'in idrarla artışı eklenmiştir. Artan yağ asitleride CETP aracılığıyla HDL oluşumunun artışına neden olur.

Metabolik sendromda HDL'nin konsantrasyonunun azalması ile makrofajlarda kolesterol birikimi, küçük ve yoğun LDL'nin oksidasyondan korunamaması, aterojenik endotelial adezyon proteinlerinin ve sitokinlerin ekspresyonunun baskılanmasında azalma aterojenik zemini hazırlar ve kardiyovasküler hastalıkların gelişmesine neden olur (38).

2.4.3. Obezite

Bazı araştıncılar insülin direncinin metabolik sendromda etkili olabileceğini, fakat asıl sebep olmadığını düşünmektedirler. Bu kişiler enerji depolanmasındaki dengesizliğe dikkati çeker ve insülin direncinin yağ asiti ve trigliseridlerin depolanması ve işlenmesindeki bozukluktan kaynaklandığı düşünülür.

Trigliseridler önce küçük periferel yağ hücrelerinde depolanırken, kapasitesi dolduğunda karaciğer hücreleri, iskelet kası hücreleri ve visseral yağ hücrelerinde depolanır. Anormal trigliserid birikimi kas ve karaciğerin insüline direnç geliştirmesine neden olur. Bu “aşırı akım hipotezi” olarak adlandırılır.

Trigliserid artışı kas, karaciğer ve visseral yağa ilave olarak anormal periferel yağ dokusu gelişmesine de neden olur. Yapılan çalışmalar genişlemiş subkutanöz yağ dokusunun insülin direnci ile daha fazla ilişkili olduğunu göstermiştir (4).

Bunun yanı sıra metabolik sendromda görülen abdominal obezite, periferik obeziteden daha güçlü kardiyovasküler ve metabolik komplikasyonlarla ilişkilidir (27).

Obezitede görülen insülin direncinin:

-İnsülin reseptörlerinin down regülasyonu

-Glukoz taşıyıcılarının azalması

-Lipoprotein lipaz gibi insülin bağımlı enzimlerin duyarlılığında azalma

-Reseptör ve enzim yapısındaki proteinlerin glikozilasyonu gibi faktörlere bağı olduğu düşünölmektedir.

Son yapılan çalışmalarda beyaz yağ dokusunun otokrin, parakrin ve endokrin fonksiyonları olduğu gösterilmiştir. Sadece glukoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde değil, aynı zamanda inflamasyon, koagülasyon, kan basıncı ve iştahın düzenlenmesine de katkıda bulunduğı ortaya konmuştur (27).

Beyaz yağ dokusu bir çok protein ve hormon salgılar. Bunlar metabolik sendromun ortaya çıkışında rol alır. CETP (Kolesterol ester transfer protein), TNF- α (Tümör nekroz faktör α), IL-6 (İnterlökin 6), ASP (Açılasyonu uyaran protein), RBP (Retinol bağlayıcı protein), PAI-1 (Plazminojen aktivatör inhibitör 1), leptin, anjiotensinojen, östrojen bunlardan bazılarıdır (27).

Yağ dokusundaki değişikliklerin metabolik sendromun gelişimine mi katkıda bulunduğı, yoksa bir sonucu olarak mı ortaya çıktığı tartışma konusudur. Epidemiyolojik

çalışmalar göstermiştir ki obezite, insülin direnci ve damar hastalıkları arasındaki ilişki güçlüdür. Obez bireylerde tip 2 diyabet gelişme riski artmıştır (27).

Yapılan çalışmalar her iki yağ dokusunun metabolik farklılığını göstermiştir. Örneğin katekolaminlerle lipolizin uyarılması, IL-6 gibi sitokinlerin salgılanması omental yağ dokusunda, subkutanöz yağ dokusundan daha fazladır. Lipoprotein lipaz aktivitesinin insülinle uyarılması subkutanöz yağ dokusunda, omental yağ dokusundan daha fazladır (27).

Glukokortikoidler yağ hücrelerinin metabolizması ve gelişimi için önemlidir (27). Glukokortikoid reseptörlerin varlığı ve yoğunluğu omental yağ dokusunda daha fazladır (39). Kortizol yağ dokusunda lipoprotein lipaz aktivitesini uyararak trigliserid depolanmasına yol açar (40). Kortizolun bu etkisi glukokortikoid reseptörler vasıtası ile oluşur. Abdominal obezitesi olan bireylerde CRH'a ve fiziksel -mental stres testlerine karşı kortizol cevabı yüksektir. Bu bireylerde hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın duyarlılığı artmıştır.

İnsanlarda yağ dokusu stroma hücreleri 11β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 ile inaktif kortizondan aktif kortizol oluşturur. Bu reaksiyon omental yağ dokusunda daha fazladır. 11β -HSD₁'in dehidrogenaz aktivitesinden ziyade oksidoredüktaz aktivitesi baskındır.

Omental yağ dokusunda PAI-1 ekspresyonu daha fazladır.

Sonuç olarak mekanizmalar tam açık olmamasına rağmen, hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın aktivitesinin artışı, 11β -HSD₁'in doku regülasyonu, glukokortikoid reseptör aktivitesinin artışı da potansiyel olarak abdominal obezite nedeni olabilir (27).

2.4.4. Hipertansiyon

Kan basıncı yüksekliği metabolik sendromun bir çok tanımlanmasında yer alır ve sendromla ilişkisi karmaşıktır (4). Yükselmiş kan basıncı lipid ve lipidlerle ilgili olmayan kriterlerle yakından ilişkilidir (41). Böbrekler kan basıncının kontrolünde ana role sahiptir. Hipertansiyonun nörohormonal aracılı ve anjiotensinojen böbrek içi hemodinamik ve elektrolit tutulumu üzerinde etkilere sahiptir ve bu faktörler uzun dönem kan basıncı kontrolünü tanımlar (4).

Yapılan çalışmalarda hipertansif hastaların %50'sinden daha fazlasında insülin direnci veya hiperinsülinemi bulunmuştur. Metabolik sendromlu hastalarda oluşan hipertansiyon için üç hipotez öne sürülmüştür (42):

Birinci hipotez; insülin direnci, hücrenin enerji gereksinimlerini değiştirerek, glukozdan lipid metabolizmasına bir kaymaya neden olur ve henüz tanımlanmamış bazı mekanizmalarla hipertansiyon gelişiminden sorumlu olabilir.

İkinci hipotez; hiperinsülineminin doğrudan damar yapısını etkileyerek kan basıncında artışa neden olduğu öne sürülür.

Üçüncü hipotez; insülinin böbrekten sodyum geri emilimini artırdığı, sempatik sinir sistemini uyardığı ve damar düz kaslarını da içerecek şekilde, tüm hücre zarında bulunan sodyum pompalarının bir kısmını uyardığı gösterilmiştir.

Yukarda bahsi geçen bu hipotezlerin bazılarının birlikteliği periferik damar direncini artırır ve hipertansiyon gelişimine yol açar.

Sonuçta metabolik sendromda hipertansiyona neden olan mekanizmaları sıralayacak olursak;

1. Böbreklerden sodyum tutulması (42,11)

İnsülinin bu etkisini hem proksimal hem de distal tubuluslarda gösterdiği ortaya çıkarılmıştır.

2. Sempatik sinir sisteminin aktivitesinde artış (43)

Sempatik sinir sisteminin uyarılması kalp debisinin artması, kardiyopulmoner kan hacminin artması, arteriyoler damarların vazokonstrüksiyonu ve böbrek sodyum tutulumunun artışını uyararak kan basıncını artırır.

3. Damar düz kas hücrelerinin proliferasyonu (44)

Protein kinaz C veya insülin benzeri büyüme faktörü proliferasyonu uyarmada etkilidir.

4. Endotel fonksiyon bozuklukları ve nitrik oksit üretiminin ve salımının azalması (4,11).

5. Hücre membranında iyon transferinin değişmesi (45).

Sitozolde kalsiyum miktarı artarken, magnezyum miktarı azalır. Magnezyum damarlarda dilatasyon, kalsiyum ise kasılma yapar. Kalsiyum/magnezyum oranının kalsiyum lehine artışı hem kontraksiyonu arttırırken, hem de adrenalini uyarımına neden olur. Bu da hipertansiyona neden olabilir.

6. Plazma renin-anjiotensin sisteminde artış (46).

Bu sistemin aktivasyonu ile renin-aldosteron-anjiyotensin düzeyleri artar. Abdominal yağ dokusundan anjiyotensinojen ekspresyonu artar. Ayrıca artan serbest yağ asitleri ve kortikosteroidler de anjiyotensinojen gen ekspresyonu artırırlar.

7. Koagülasyon sisteminde oluşan değişiklikler.

Özellikle fibrinolitik aktivitenin azalması ve trombotik aktivitenin artışı sonucu oluşan damar değişiklikleri direnci artırır ve tansiyonda rol alabilir.

Adiposit renin-anjiyotensin sisteminde aktivite artışı tespit edilmiş ve buna bağlı anjiyotensinojen, ACE ve tip 1 anjiyotensin yağ dokusunda eksprese edilmiştir. Renin anjiyotensin sistemi aktivite artışı metabolik sendromda obezite ilişkili hipertansiyonda önemli rol almaktadır. Glukokortikoidler ve uzun zincirli yağ asitleri anjiyotensinojen gen ekspresyonu ve sekresyonunu upregüle ederler. Anjiyotensinojen gen ekspresyonu omental yağ dokusunda daha fazladır (27).

2.5. Metabolik Sendrom ve Mikroalbüminüri

Mikroalbüminüri, idrarda normalin üzerinde albümin atılımı olarak tanımlanıp, 30-300 mg/gün'dür. Renal glomerul vasküler endoteli içerdiği için, glomeruler fonksiyonun endotel fonksiyonuna ışık tutabileceği ve vasküler hastalıkların belirlenmesinde rol oynayabileceği hipotezi ortaya atılmıştır.

Diyabetli hastalarda görülen mikroalbüminüri koroner arter hastalığı ve ilerleyici renal hastalık için risk faktörüdür. Mikroalbüminürisi olan bireylerde insülin direnci sıklıkla bulunurken, insülin direnci olan bireylerde mikroalbüminüri nadir olarak görülür. Diyabeti olmayan normal tansiyonlu bireyler için mikroalbüminürinin koroner arter hastalığı için risk faktörü olduğu veya metabolik sendromun önemli bileşenlerinden olduğu yeterince desteklenmemiştir (4).

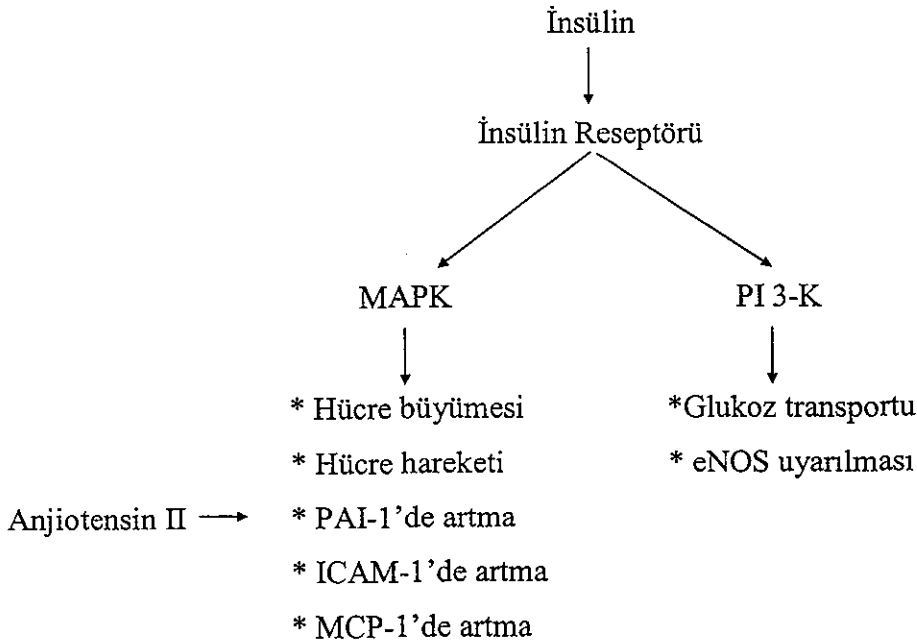
2.6. Metabolik Sendromda İnflamasyon, Koagülasyon ve Damar Değişiklikleri

Son yıllarda sistemik inflamasyon markörleri ve hemostatik sistemin bileşenleri aterosklerotik risk faktörü olarak düşünülmektedir (47). Bu faktörlerin bazıları insülin direnci ve metabolik sendromun diğer bileşenleri ile ilişkilidir. CRP, HDL-kolesterol oranının tahmin edilen gücü ile kıyaslandığında güçlü bir aterosklerotik risk faktörü olarak

ortaya çıkmıştır. Multi-etnik insülin dirençli ateroskleroz çalışmasında CRP'nin BKI, insülin direnci ve sistolik kan basıncı ile bağımsız ilişkili olduğu bulunmuştur (4).

Metabolik sendromlu hastalarda tromboza neden olan faktörlerin artışı ve engelleyen faktörlerin azalması protrombotik durum olarak adlandırılmıştır (48,49). Protrombotik durum ile diğer metabolik sendrom risk faktörlerinin arasındaki ilişki tam olarak anlaşılacak kadar beraber insüline dirençli hastalarda karaciğerin lipid ile yüklenmesinin bir çok koagülasyon faktörünün sentezini uyarmakta olduğu düşünülmektedir (41).

İnsülin normal şartlar altında damarda vazodilatasyon yapar ve antiinflamatuvar etkiye sahiptir. Metabolik sendromda insülinin hücresel cevabından olan MAP kinaz yolu korunmuştur. MAP kinaz yolu mitojenik etkilerden sorumlu olup, hücre büyümesine ve proliferasyona neden olur. Adezyon moleküllerinin ekspresyonu artar. PI3 kinaz yolunun etkinliği azalmıştır. Nitrik oksit sentezi ve antiinflamatuvar etki bu yol aracılığı ile olur. Bu yolun etkinliğinin azalması vazodilatasyon etkinliğini de bozar.



Şekil 4. Vasküler Düz Kas ve Endotelde MAP Kinaz Yolunun Etkileri

Metabolik sendromda oluşan iyon dengesinin değişmesi, örneğin magnezyum iyonunun hücre içi düzeyinin azalması trombositlerin trombinle agregasyonunu artırır. Bu etki trombüs gelişiminde ve vasküler lezyonların oluşumunda rol oynar.

Metabolik sendromda damarlarda görülen değişiklikleri şöyle özetleyebiliriz (29,50,51).

1. Plazminojen aktivator inhibitör 1'in (PAI-1) artışı
2. Endotel hücrelerin aktivasyonu sonucu fibrin ve trombin üretiminde artış
3. Arteriyal düz kas hücreleri ve makrofajların migrasyonu ve proliferasyonunda artma
4. Arteriyal lipid bileşiminde değişiklikler, LDL oksidasyonunda artma
5. Bağ dokusu matriksinin sentezinde artma
6. Trombositlerin agregasyonunda artma
7. Koagülasyon faktörlerinden faktör VII, IX, X ve protrombin aktivasyonu
8. Arter düz kas hücreleri ve makrofajlarda LDL reseptör aktivitesinde artma

2.7. Metabolik Sendrom ve Çeşitli Sitokinlerle İlişkisi

2.7.1. Tümör Nekroz Faktör- α

TNF- α adiposit farklılaşması için önemli transkripsiyon faktörlerini down regülasyon ile inhibe eder (27,52). Metabolik sendromda TNF- α 'nın arttığı gösterilmiştir. TNF- α glukoz ve lipid metabolizmasını etkilemektedir. Bu etkisini; lipoprotein lipaz, gliserol 3 fosfat dehidrogenaz ve GLUT4 içeren yağ dokusuna spesifik genlerin inhibisyonu ile yapar (53). TNF- α insülin direncini de uyarır. Bunu insülin sinyalini direkt etkileyerek yapar. IRS-1'in serin fosforilasyonunu uyararak, insülin reseptör tirozin kinazın inhibisyonuna neden olur (54). Ayrıca indirekt olarak lipolizi uyararak, plazma serbest yağ asiti miktarını artırır (27,51). Kasta glikojen sentazın aktivitesini azalttığı gösterilmiştir.

Obez bireylerde TNF- α 'nın mRNA'sı fazla miktarda eksprese edilir. TNF- α yağ dokusunda insülin sinyalinde defekte neden olurken, iskelet kasında bunu yapmamaktadır.

Yapılan çalışmalarda, hücre kültürlerinde TNF- α glukoz ve lipid metabolizmasını etkilerken, plazma düzeylerinin gerçek endokrin fonksiyonlarını göstermesi için düşük olduğu saptanmıştır. TNF- α 'nın insülin direncindeki rolü tam bilinmemektedir. Hiçbir etkisi olmadığını düşündüren çalışmalar da vardır.

TNF- α düzeyleri obezite, insülin direnci, hipertrigliseridemi, glukoz tolerans bozukluğu ve hiperleptinemi ile pozitif ilişkiliyken, HDL-kolesterol düzeyleri ile negatif ilişkilidir (27).

2.7.2. İnterlökin 6

IL-6 akut faz cevabının major sitokin mediyatörü olup, makrofaj ve lenfositlerden salgılanır. Bunun yanı sıra dolaşımdaki IL-6 düzeylerinin üçte biri yağ dokusundan kaynaklanır (27). IL-6 ekspresyonu, visseral yağ dokusunda subkutanöz yağ dokusundan daha fazladır. Metabolik sendromda IL-6 düzeylerinin artışı, karaciğerde CRP artışına neden olur (55). IL-6'nın metabolik sendroma olan katkısı tam aydınlatılamamıştır.

IL-6; Hipotalamo-adrenal aksı direkt uyararak (56),

CRH sekresyonunu, ACTH ve kortizol üretimini artırarak (57),

Açlık kan glukoz ve plazma glukagon düzeylerini artırarak (58),

Lipolizi indirekt olarak uyararak sonucu insülin direncini arttırarak metabolik sendroma katkıda bulunur (59).

2.7.3. Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1

Fibrinolitik sistem ve trombüs oluşumunda düzenleyici role sahip olup, vasküler hastalıkların artışından sorumludur (60). PAI-1, tPA ile kovalent bağlanarak fibrinolizin inhibisyonuna neden olur ve PAI-1 düzeylerinin artışı trombüsün gelişimine yol açar (29).

İnsülin artışı karaciğer, yağ ve endotel hücrelerinden PAI-1 salınmasını uyarır. Doymamış yağ asitlerinin artışı da endotel hücrelerinden PAI-1 üretimini artırır. Anjiotensinojen 2 ve 4 PAI-1 ekspresyonunu artırır. TNF- α , TGF- β , PAI-1'in ekspresyonunu arttırmaktadır (61). PAI-1 düzeylerinin yüksekliği ile metabolik sendrom arasında ilişki, hastalığın parametreleri ile genelde pozitif yöndedir (29).

2.7.4. Adiponektin

Yağ dokusundan salgılanan ve antiaterogenik özellik gösteren kollajen ailesinden bir moleküldür. Adiponektin, endotele monosit adezyonunu ve makrofajların köpük hücrelere transformasyonunu inhibe eder (62). Monositlerden TNF- α salınımını, vasküler

düz kas hücre proliferasyonunu ve lipid birikimini engeller. Böylece ateroskleroz oluşumundan korur. İnsülin artışı ve glukokortikoidler adiponektini regüle eden gen (apM₁) üzerinde bozukluğa neden olur. Metabolik sendromlu bireylerde serum adiponektin düzeyleri azalır (51).

2.8. Lipidler ve Lipoproteinler

Lipidler, suda çözünmeyen kloroform ve eter gibi organik çözücülerde çözünen hidrofobik yapılardır. Kanda taşınmaları için protein yapılara ihtiyaç duyarlar. Vücut lipidleri lipoprotein adı verilen kompleks yapılar tarafından taşınırlar (63).

Elektroforetik hareketliliklerine, yoğunluklarına ve içerdikleri apolipoproteinlere göre başlıca altı farklı lipoprotein sınıfı lipid taşınmasında çeşitli roller üstlenir. Bunlar şilomikronlar (ŞM), çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), orta dansiteli lipoproteinler (IDL), düşük dansiteli lipoproteinler (LDL), yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) ve lipoprotein(a) 'dır (64).

2.8.1. Şilomikronlar

Plazma lipoproteinlerinin en büyük olanıdır. Elektroforezde hareket etmezler ve başlangıç bölgesinde kalırlar. Bileşiminin %88'i trigliserid, %8'i fosfolipid, %4'ü kolesterol ve %1-2'i proteindir. Yoğunluğu <0.96g/mL'dir. En belirgin apolipoproteini apo B-48'dir. Bunun dışında diğer apolipoproteinleri apo A-I, A-II, C-II, C-III ve E'dir (65).

2.8.2. Çok Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler

VLDL, endojen trigliseridlerin taşınmasından sorumludur ve karaciğere gelen yağ asidi miktarındaki artışa VLDL sentezi de eşlik eder. Bileşiminin %56'sı trigliserid, %20'si fosfolipid, %23'ü kolesterol ve %7'si proteindir. Yoğunluğu 0,95-1006g/mL'dir. Başlıca apolipoproteinleri arasında apo B-100, C-I, C-II, C-III ve E bulunur (66).

2.8.3. Ara Yoğunluklu Lipoproteinler

IDL, lipazların etkisiyle plazmada meydana gelen VLDL katabolizmasının ürünlerini temsil eder ve LDL'nin yapı taşıdır. Büyüklük ve kompozisyon bakımından VLDL ve LDL arasında yer almaktadır. Başlıca protein yapı taşları apo B-100 ve apo E'dir. Bileşiminin %29'u trigliserid, %26'sı fosfolipid, %43'ü kolesterol ve %11'i proteindir. Yoğunluğu 1006-1019g/mL'dir (66).

2.8.4. Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler

LDL, plazma kolesterolünün yaklaşık olarak %70'ini taşıyan kolesterolce zengin ana lipoproteindir. Yoğunluğu 1.019-1.063g/mL'dir. Küreye benzer yapıda hidrofobik bölgede az miktarda trigliseridler ile kolesterol esterlerini içeren çoklu kompleks moleküldür. Polar yüzeyde fosfolipidler, serbest kolesterol ve tek bir geniş protein olan apolipoprotein B-100 yer alır. Bileşiminin %45'i kolesterol, %10'u trigliserid, %20'i fosfolipid ve %25'i proteindir. Apolipoprotein B-100 4536 amino asit içerir ve LDL'nin ana yapısını oluşturur. LDL küçük miktarda günlük antioksidan olarak rol oynayabilen maddeler içerir. Bunlar α -tokoferol, karotenoidler, ubiquinol-10 ve diğer lipofilik antioksidanlardır.

LDL partikül boyu, moleküler ağırlığı, dansitesi gibi fiziksel özellikleri ile ve lipit alt sınıfları, içerdiği yağ asitleri, proteinler, elektiriksel yüzey ve hidrodinamik özellikler gibi kimyasal özellikleri bakımından heterojen olan bir moleküldür (67).

2.8.5. Yüksek Yoğunluklu Lipoproteinler

Temel fonksiyonu kolesterolü periferik hücrelerden karaciğere taşımaktır. Diğer lipoproteinlere apoprotein kaynağıdır. En küçük ve en yoğun lipoproteindir. Bileşiminin %50'si protein, %25'i fosfolipid, %20'si kolesterol ve %5'i trigliseriddir. Apo A-I ve A-II başta olmak üzere C, D, E ve J apoproteinlerini içerir. Yapısında bulunan proteinlerin antioksidan özelliği vardır. Dokuların yanı sıra makrofajlardan kolesterol alımına katkıda bulunması, endotelial hücrelerde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu inhibe etmesi, endotelde nitrik oksit salınımını uyarması, doku faktörlerini inhibe etmesi, antiinflamatuvar ve antitrombotik etki göstermesi ile antiaterojenik özellik gösterir (38).

2.8.6. Lipoprotein(a)

Karaciğer tarafından sentezlenir ve yapısında apo B-100 ve apo(a) taşır. Lipid bileşimi LDL'ye benzeyen bir lipoproteindir. Diğer lipoproteinlerden farklı olarak içerdiği apo(a), plazminojen ile yapısal benzerlik gösterir. Artan plazma seviyeleri, aterosklerotik kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür (68).

2.9. Oksidatif Stres

Serbest radikal üretimi ve antioksidan savunma iyi bir şekilde dengelenir. Bu dengenin serbest radikaller ve oksidatif stres durumunun yaratılması lehine bozulması çok kolaydır. Oksidatif stres diyetle alınan antioksidan kaynakların eksikliği ve oksijen konsantrasyonunun artması sonucu serbest radikal aşırı üretimi ve serbest radikal üretmek üzere metabolize edilen toksinlerin varlığından kaynaklanır.

Son zamanlarda gelişen kanıtlar oksidatif stresin metabolik sendromun etyopatogenezinde rol oynadığıdır. Vücut sıvılarında ve hücrelerinde oksidatif işlemlerin ve antioksidatif savunma arasındaki dengesizlik metabolik sendromun kriterleri ile bir çok yoldan ilişkilidir.

Aerobik organizmalarda mitokondrial solunum zincirinde oksijen suya indirgenir. Tek elektronun ayrılması oksijenin superoksit anyonuna kısmi indirgenmesine yol açar. Serbest bir radikal olarak süperoksit bir çiftleşmemiş elektron taşır. Bu yüzden ROS'un bir türüdür. Süperoksit daha sonra hidrojen peroksite indirgenir. Daha sonraki elektron ilavesi daha reaktif olan hidroksil radikale yol açar. Normal metabolik koşullar altında vücutta üretilen süperoksit 0,15mol/gün miktarındadır. Serbest radikaller sabit bir şekilde vücutta oluşurken, ilave olarak vücut hava kirliliği, egzos, sigara dumanı v.b. oksidanlarada maruz kalır. Enzim içeren antioksidan koruyucuların bir çoğu ROS'a karşı korunmada kullanılır, fakat bu korunma yeterince etkili değildir. Bu yüzden DNA, lipid ve proteinlerde oksidatif hasar devam eder (69).

2.10. Antioksidanlar

Hücrelerde oksidatif hasarı önleyen, yok eden veya kısmen azaltan bazı mekanizmalar bulunmaktadır. Direkt etki ile oksidanları inaktif hale getiren maddelere

antioksidanlar adı verilmektedir. Tüm antioksidanlar etkilerini başlıca dört şekilde gerçekleştirmektedir.

Enzimler oksidanları tutarak daha zayıf bir moleküle dönüştürmektedirler. Vitaminler ve flavanoidler gibi bileşikler, oksidanlara bir hidrojen aktararak etkisiz hale getirebilmektedirler. Oksidanların oluşturduğu hasarı onaran antioksidanlar bulunmaktadır. Ağır metaller, hemoglobin, seruloplazmin, E vitamini oksidanları bağlayarak fonksiyonlarını engellemektedirler.

Süperoksid dismutaz, katalaz, glutatyon redüktaz ve peroksidaz antioksidan özellik gösteren enzimlerden bazılarıdır. Antioksidan sistemin enzimatik olmayan kısmını ise A, E, C gibi bazı vitaminler, ferritin, transferin ve haptoglobin gibi spesifik proteinler, karotenoid ve fenolik yapılar oluşturur (70).

2.11. LDL Oksidasyonu

Lipoproteinlerin yapı ve fonksiyonlarını etkileyebilen çeşitli modifikasyonlara maruz kalabildikleri bildirilmiştir. Modifiye proteinlerden okside LDL en yaygın incelenmiş olanıdır. İnsanlardaki aterosklerotik lezyonlarda bulunan LDL fizikokimyasal özellikleri ve makrofajlar tarafından alınıp yıkılması bakımından kimyasal olarak modifiye edilmiş okside LDL'ye benzer. Bu bulgu LDL değişikliğinin ateroskleroz ile ilgili olabileceğini gösterir.

Steinberg ve arkadaşları LDL'nin endotel veya düz kas hücre kültürüyle inkübe edildiğinde veya bakır gibi ağır metal iyonu ile inkübe edildiğinde modifiye olduğunu ve bu şekilde makrofajlar tarafından daha hızlı alındığını göstermişlerdir. LDL'deki modifikasyonlar şunlardır (67) ;

Asetilasyon, malondialdehit ilavesi, asetoasetilasyon, karbamilasyon, LDL-dekstran sülfat kompleks oluşumu, oksidasyon, glikasyon, desialilasyon.

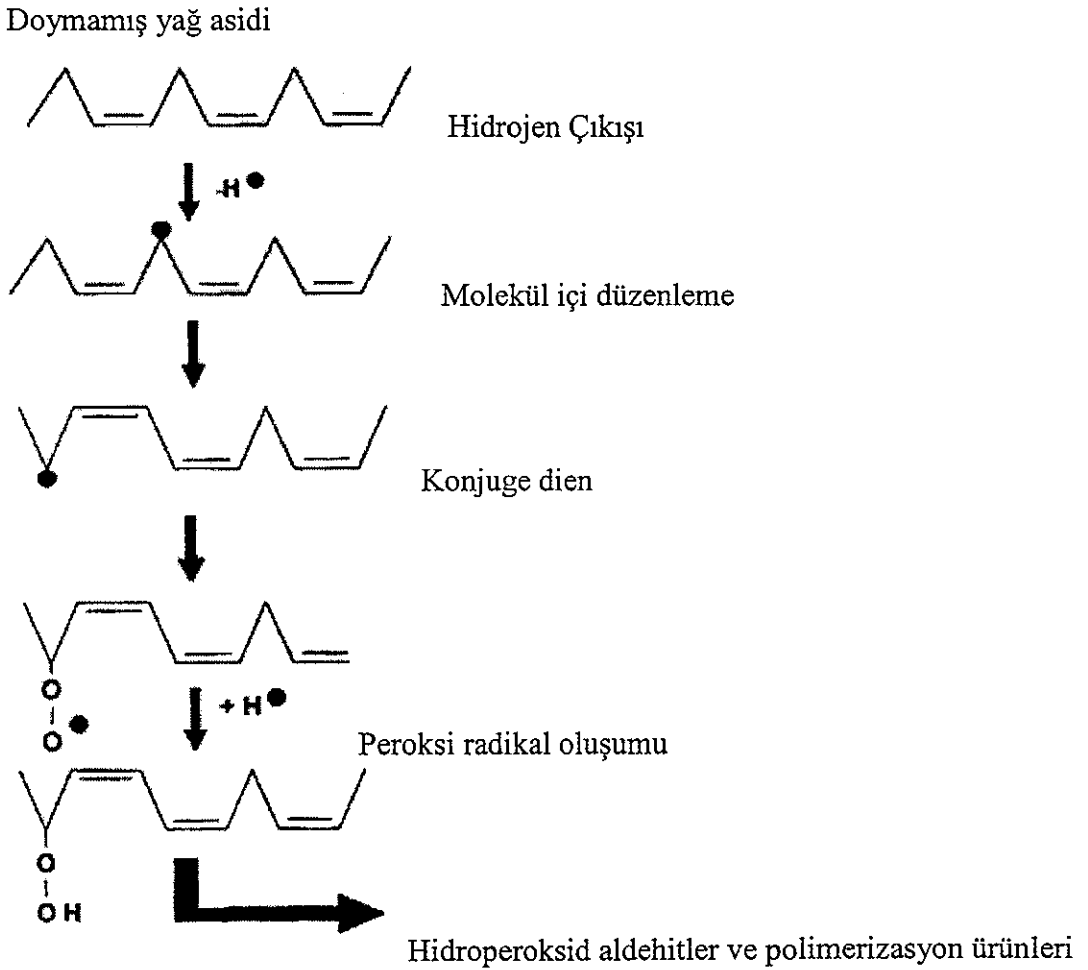
Oksidatif olarak modifiye olmuş hücre tipleri ise;

Endotel hücreleri, düz kas hücreleri, monositler, makrofaj içeren köpük hücreleri, fibroblastlar, U937 gibi monosit hücre tipi.

Steinbrecher 1984'de bu hücrelerin LDL'de lipid peroksidasyonunu başlatma yetenekleri olduğunu, bunun sonucunda da LDL'nin modifiye olarak makrofajlardan alındığını belirtmiştir. Lipid peroksidasyonu herhangi bir serbest radikal ile başlatılabilir. Serbest radikal doymamış bir yağ asidinin reaktif bir metilen grubundan bir hidrojen atomu

çekme yeteneğindedir. Ortamdaki bakır iyonları gibi çift değerlikli metallerin de etkisiyle peroksil radikalleri oluşur ve bu durum zincirleme reaksiyonlara neden olarak ortamda çok fazla miktarda lipid peroksidlerin oluşmasına neden olur (Şekil 4).

Ardından bağ düzenlemesi gerçekleşir ve konjuge dien oluşumu gözlenir. Peroksi radikalleri birbirleriyle birleşebilir, proteinlere etki edebilir veya bir başka yağ asidinden hidrojen çekerek lipid peroksidasyonunu ilerletebilir. Lipid peroksidasyonunun başlıca ürünleri lipid hidroperoksitlerdir. Lipid hidroperoksitleri oldukça stabil moleküllerdir. Plazma lipid hidroperoksitlerinin ana taşıyıcısı düşük dansiteli lipoproteinlerdir. İn vitro olarak yapılan çalışmalarda LDL fraksiyonunda hidroperoksit miktarı tayin edilmiştir (67).



Şekil 4. Bir Poliansatüre Yağ Asidinin Peroksidasyonu

2.11.1. LDL Oksidasyonunu Etkileyen Faktörler

Yağ asidi bileşimi, LDL'nin antioksidan içeriği, fosfolipaz A₂ aktivitesi, LDL partikül büyüklüğü ve yoğunluğu intrinsik faktörler arasında sayılabilir.

Hücrel prooksidan aktivitedeki potansiyel değişiklikler, plazma ve hücre dışı sıvıdaki bazı metallerin konsantrasyonu veya bu metalleri bağlayan proteinlerin konsantrasyonu, plazma ve hücre dışı sıvıdaki antioksidanların konsantrasyonu, HDL konsantrasyonu, LDL'nin intimada bulunma süresi ekstrinsik faktörler arasında sayılabilir (67).

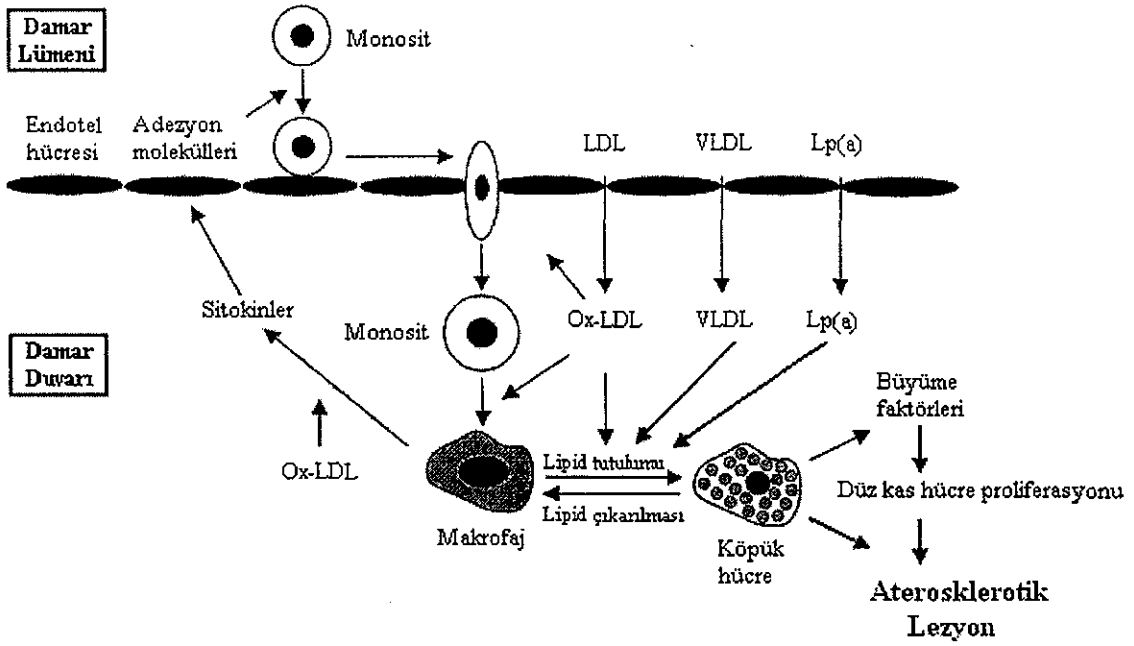
2.11.2. İn vivo Okside LDL Varlığını Gösteren Bulgular

Aterosklerozun patogeneğinde LDL oksidasyonunun önemli olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır. Bazı mekanizmalar in vivo oksitlenmiş LDL'nin varlığını desteklemektedirler. LDL'nin modifiye olmuş şekli arter lezyonlarında görülen ox-LDL'nin pek çok fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerine sahiptir. Örneğin oksidatif olarak modifiye ve fragmente edilmiş apo B aterosklerozlu hastaların ve normal hastaların plazmasında izole edilmiştir. Daima okside LDL üzerinde epitoplara karşı antikorlar aterosklerotik lezyonlarda tanınırken, normal arterlerde gözlenmemiştir. Dolaşımda okside LDL'nin epitoplarına karşı antikorlar insanlarda gösterilmiştir. Ox-LDL'ye karşı otoantikorların varlığı aterosklerozun ilerlemesiyle pozitif olarak ilişkilidir.

Besinlerle alınan antioksidan miktarı veya plazma antioksidan düzeyleri ile koroner arter hastalığı gelişim riski arasında ters ilişki vardır. Bundan başka tekli doymamış yağ asiti tüketiminin fazla olduğu yerlerde koroner arter hastalığı daha az görülmektedir. Bu yağ asitleri PUFA'ya göre oksidatif modifikasyona dirençlidirler (67).

2.11.3. Aterosklerozda Okside LDL'nin Rolü

Aterosklerozu başlatan mekanizma kesin olarak bilinmemektedir. Zedelenmeye yanıt hipotezi yaygın olarak kabul edilmektedir (71,72). Zedelenmeye yol açan faktörler arasında fiziksel (hipertansiyon), kimyasal (sigara, artmış LDL-K, ox-LDL vs.) veya dejeneratif değişiklikler sayabiliriz. Lipid peroksidlerinin endotel hücrelerinde zedelenmeye yol açtığı saptanmıştır (73), (Şekil 5).



Şekil 5. Okside LDL'nin Aterogenezdeki Rolü

Oksidasyonun ilk basamağında orta derecede LDL oksidasyonu subendotelial yüzeyde orta derecede modifiye olmuş LDL oluşumu olarak sonuçlanır. Önce MM-LDL endotele monosit kemotaktik protein 1 (MCP-1) ve monosit koloni stimüle edici faktör (M-CSF) gibi adezyon moleküllerini sevk ve sekrete eder. Bu olaylar monositlerin endotele bağlanması ile sonuçlanır ve subendotelial yüzeye monositlerin göçünü artırır. MM-LDL, M-CSF yoluyla makrofajlara farklılaşır, modifiye MM-LDL daha okside hale döner. Bu ox-LDL scavenger reseptör yoluyla kolesterol ester birikimine yol açar. Ox-LDL makrofaj hareketi için güçlü bir inhibitör durumundadır, daima arter duvarında makrofajların tutulmasını sağlar.

P selektinin MM-LDL vasıtasıyla hücre içinde miktarı artar ve yüksek miktarda ox-LDL içeren çeşitli maddeler salgılamasına neden olur. İn vivo çalışmalarda, P selektinin hücrelerden salgılanan ox-LDL tarafından uyarıldığı ve insan lezyonlarında arttığı gösterilmiştir. Vasküler hücre adezyon molekülü-I (VCAM-I) diğer bir adezyon molekülü olup tavşanlarda yağ çizgilerinde geliştiği gösterilmiştir. M-CSF ve MCP-I suda çözünebilen moleküller olup, endotelial hücre yüzeyinde heparin- benzeri molekül olan GRO (Growth-regulated oncogene) bulunmuştur.

Tüm bu moleküllerin ateroskleroz oluşumunda rol oynadığı kanıtlanmıştır. Rajavashisth ve arkadaşları M-CSF'yi tavşan aterosklerotik lezyonlardan, Cushing ve

Fogelman farklılaşan monositlerde MCP-I üretimini, Neiken ve arkadaşları, monositlerin yoğun olduğu bölgelerde MCP-I'nın eksprese edildiğini göstermişlerdir. Parhami ve arkadaşları MM-LDL'nin G protein aracılıklı mekanizmayla siklik adenozin monofosfat (cAMP)'in artan seviyelerini indüklediğini cAMP'nin bu yüksek seviyelerinin endotel adezyon molekül-1 (ELAM-1) ekspresyonunu azaltarak bu adezyon moleküllerinin arttığını belirlemişlerdir. MM-LDL'nin gen transkripsiyonunun artmış hızını indükleme yoluyla ve diğer genler için mesenger ribonükleik asitin stabilizasyonunu sağlayarak inflamatuvar molekülleri indüklediği açıklanmıştır. Bu durum inflamasyonla ilgili hastalıklarla direkt ilişkili olmaktadır.

MCSF etkisiyle monositlerin makrofajlara dönüşümü indüklenir ve oluşan makrofajlar MM-LDL'nin ox-LDL'ye dönüşümünü hızlandırırlar. Ox-LDL scavenger reseptörler aracılığıyla, down regülasyona uğramaksızın makrofajlarca alınabilir ve böylece köpük hücreleri oluşur. LDL'nin oksidasyon ürünleri sitotoksiktir ve bu sitotoksisite endotelial hücreler için tehlikelidir. Bu hücrelerin kan elemanlarıyla teması büyüme faktörlerinin olaya karışmasına yol açar ve bu da düz kas hücrelerinin migrasyonuna ve proliferasyonuna neden olur ve böylece yağlı çizgiler daha kompleks lezyonlara döner. Ox-LDL makrofajlardan interlökin-1 salınımını uyarır. İnterlökin-1 düz kas hücre proliferasyonuna ve lökositlerin endotele adezyonuna yol açar. Ox-LDL doku faktörü ve PAI-1 sentezini indükleyerek pıhtılaşma sistemini etkiler.

Ayrıca okside LDL ürünleri tümör nekroz faktör ve trombositten türeyen gelişim faktörü gibi indüklenebilir genlerin ekspresyonunu bozabilir. MM-LDL yağlı çizgilerin oluşumuyla ilgiliyken okside LDL ise progresyonda etkin görünmektedir. LDL'nin oksidatif modifikasyonu sırasında çok sayıda farklı ürünler oluşur ve bunların her biri değişik biyolojik etkiler gösterebilir (67).

2.11.4. Okside LDL Antikoru

Oksitlenerek modifiye olmuş LDL'ye karşı oluşan otoantikorlar, direk oksidasyonu gösteren parametrelerden biri olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda lipoproteinlerde özellikle okside LDL oluşumu lehine olan değişikliklerin humoral immün cevaba ve otoantikör üretimine neden olduğu gösterilmiştir. Bu otoantikörlere yol açan antijen tam bilinmemekle beraber, özellikle lipid peroksidasyonunun erken fazında

oluşmuş az modifiye LDL'nin güçlü bir antijenik özellik taşıdığı ortaya konmuştur (74-76).

Makrofajların ateroskleroza katkısı olarak LDL'nin oksidasyonunu başlatması ve ox-LDL'yi scavenger reseptörler vasıtasıyla alması sayılabilir. Makrofajlar profesyonel APS (antijen sunan hücre)'dir. Bu etkileri ile modifiye LDL'nin neotiplerine karşı yüksek titreli antikörlerin indüksiyonuna yol açar. T hücre stimülasyonu ve ardından gelen immün cevap ile scavenger reseptörler vasıtasıyla alınan antijenler tanımlanmıştır. Scavenger reseptör A'ya sahip olmayan farelerde aterosklerozun önemli bir biçimde azaldığı gösterilmiştir, bunun sonucu ox-LDL'nin reseptörlerce alınması aterogeneze anahtar rol oynar (77). Antikörle birleşmiş ox-LDL makrofajlar aracılığı ile sadece scavenger reseptör yolu ile değil aynı zamanda F_c reseptör vasıtasıyla da alınır (78).

Hayvan ve insan aterosklerotik lezyonlarında ox- LDL'nin varlığına ilişkin veriler çoktur. LDL'nin nonenzimatik glikozilasyon, metilasyon gibi modifikasyonları ona, immunojenik özellik verir. Böylece arter duvarının intimasına girdiği zaman, uzun süre oksidasyona maruz kalması LDL'nin protein, kolesterol ve fosfolipidlerinde immunojenik modifikasyonlarla sonuçlanan bir çok değişikliğe neden olur. Örneğin poliunsatüre yağ asitleri uzun süre oksidasyona uğradığı zaman MDA gibi yüksek reaktif yıkım ürünleri oluşur ve bunlar apo B'nin lizin rezidüleri ile birleşerek yeni bileşikler oluşturur. Bunlar oksidasyona özel yeni antijenler olarak adlandırılır ve uğradığı modifikasyona özel humoral cevaba yol açar. İnsan ve hayvanlarda dolaşımda MDA-LDL'ye karşı otoantikörler gösterilmiştir, aterosklerotik lezyonda ox-LDL ile immün kompleks olarak bulunmuştur (77).

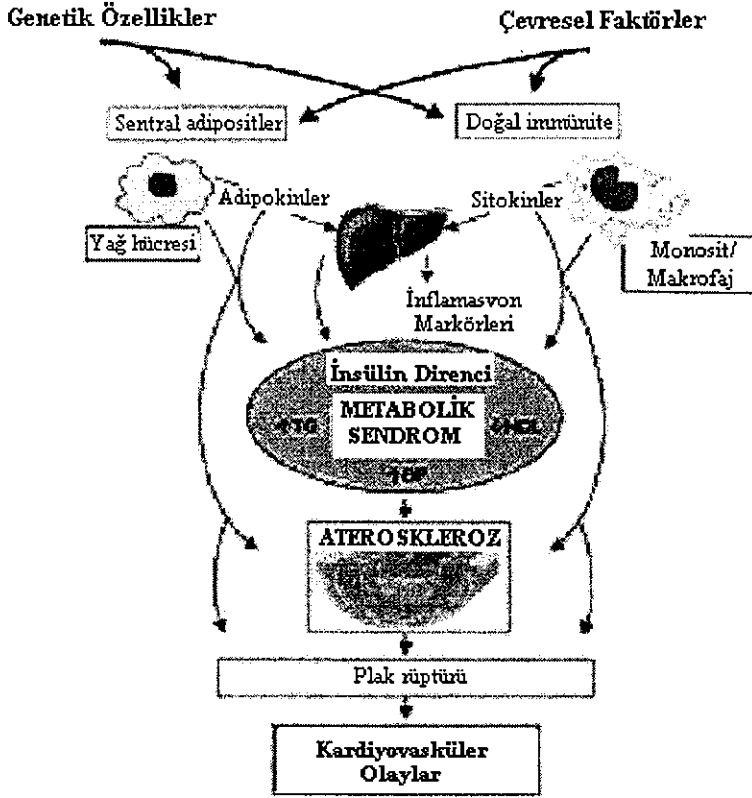
Sirkülasyondaki Ig G ve M antikörleri lipid peroksidasyon ürünleri ile apo B'ye bağlanır. LDL ile başlayan lipid peroksidasyonu ilerleyen lezyonun hücre membranı, extrasellüler matrix gibi diğer yapılarına da katılır. Bunlar da antijenik özellik kazanabilir, otoantikör yapımını artırabilir ve antikörlerin hedefi haline gelir. İlave olarak komplemana bağlanma yeteneği ve hücresel yıkımın etkileri, otoantikörlerle sonuçlanan modifiye yapıların F_c reseptör yolu ile makrofajlar tarafından alınmasına ara bulucudur. Ters olarak okside LDL'nin epitoplarına bağlanan bazı antikörler makrofajlar tarafından alınmayı bloke edebilir. Humoral immün cevabın aterogeneze üzerindeki bu etkileri komplekstir. Örneğin okside LDL'nin alınımını artırarak yararlı bir etki gösterirken, yağlı hücre oluşumunu artırarak aterogeneze katkıda bulunur (78).

Hayvan modellerinde okside LDL'nin oksidasyona spesifik otoantikör titreleri ve aterosklerozun yaygınlığı arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. İnsan popülasyonunda yapılan araştırmalarda bu titrelerin tanı koydurucu ve prognozu bildirici özellikleri ortaya konmuştur. Sonuç olarak çalışmaların hepsinde olmamakla beraber bir çok çalışmada otoantikör titreleri ile koroner arter hastalıkları, miyokard infarktüsü, diyabetes mellitus, periferel vasküler hastalıklar, hipertansiyon ve preeklampsi arasında ilişki ortaya konmuştur.

Sonuç olarak yapılan çalışmalarda elde edilen bilgiler çelişkili olup, aterosklerozda antikörlerin patofizyolojik rolü tamamen bilinmemektedir (79).

2.12. Ateroskleroz ve Metabolik Sendrom

Metabolik sendromda şekil 7'de görüldüğü gibi santral yağ birikimi ve doğal immünite insülin direncinde, kronik inflamasyonda ve diğer metabolik özelliklerin gelişiminde anahtar rol oynar. Bunu karaciğer, iskelet kası ve immün hücreler üzerinde adipositlerden salgılanan leptin, adiponektin, resistin ve sitokinlerden salgılanan TNF- α , IL-6 yolu ile yapar. İlave olarak monosit/makrofajlar ve adipositten salınan faktörler direkt aterotrombotik etkilerle aterosklerotik kardiyovasküler olayların gelişmesine katkıda bulunur. Genel genetik özellikler ve çevresel faktörlerde santral yağ birikimini, doğal immüniteyi, vasküler fonksiyonu ve glukoz ve lipid metabolizmasını da etkileyerek aterosklerozun gelişmesine katkıda bulunur (80). Metabolik sendromda görülen, arter duvarına kolayca penetre olan küçük ve yoğun LDL duvar içinde tutulma ve kolay okside olma özelliğine sahiptir. Ox-LDL aterosklerotik lezyonların gelişimine yağlı hücre formasyonu ve bir çok proinflamatuvar yolların modülasyonu ile, HDL düzeyinin azalması antioksidan dengenin bozulması ile katkıda bulunur (81).



Şekil 7. Metabolik Sendromda Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalıkların Patofizyolojisi

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Kullanılan Cihaz ve Malzemeler

Buzdolabı (Arçelik)

Buz makinesi (Scotsman AF-10)

Cam malzemeler

Deiyonize su cihazı (Barnstead)

Derin dondurucu (-85° C Ultra/sw Freezer, Nuaire)

Ependorf tüpleri (0.6,1.5 mL Oxygene)

Etüv (Gallenkamp)

ELISA Yıkayıcısı (Diagnostik, Pasteur, LP35)

ELISA Okuyucusu (Anthos Labtech Instruments)

Karıştırıcı (Autovortex Mixer SA2)

Nefelometre (Behring Nephelometer; BNII)

Otoanalizörler (Roche Hitachi Modular Sistem, IMMULITE 1000)

Santrifüj (Heraeus)

Vakutainerlı biyokimya tüpleri

Yarı otomatik pipetler (Finn pipet, Scorex)

3.2. Deneyin Planlaması ve Numunelerin Toplanması

Metabolik sendromlu hastalarda oksidatif durumu incelemek amacıyla planlanmış olan bu çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Biyokimya ABD ve İç Hastalıkları ABD, Endokrinoloji ve Metabolizma hastalıkları Bilim Dalı tarafından yürütüldü. Çalışmaya alınan metabolik sendromlu bireyler KTÜ Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma hastalıkları Bilim Dalı tarafından yürütülen “Trabzon İlinde

Metabolik Sendrom Prevalansı ve Prevalansı Etkileyen Risk Faktörleri” adlı epidemiyolojik çalışmadan seçildi.

Metabolik sendrom için beklenen prevalans $p = \%30$ olduğunda, $\%95$ güven aralığında $\%2$ sapma ile çalışmaya dahil edilmesi gereken birey sayısı 2017 olarak hesaplandı (82). Bu 2017 örneklem büyüklüğü Trabzon il merkezinde 10 sağlık ocağı bölgesindeki kayıtlar kullanılarak yaşa ve cinsiyete göre gruplandırıldı. Yaş grupları 20 yaştan itibaren 75 yaşına kadar on yıllık gruplar halinde sınıflandırıldı. Basit rastgele örnekleme yöntemi ile her evden bir kişi alınacak şekilde kişiler seçildi. Bu şekilde taranan 2017 kişiden metabolik sendromlu tespit edilen 20-59 yaş arasındaki 355 kişi (231 kadın, 124 erkek) çalışmaya dahil edildi. Metabolik sendrom tanısı; Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) 2001 Erişkin Tedavi Paneli (ATP) III raporuna göre olan 5 metabolik sendrom tanı kriterlerinden en az üçünün mevcut olması ile konuldu (6). Metabolik sendrom grubu 3 kriter ($n=224$), 4 kriter ($n=111$) ve 5 kriter ($n=20$) olanlar şeklinde 3 alt gruba ayrıldı.

Kontrol grubu 100 kişiden (64 kadın, 36 erkek) oluşturuldu. Metabolik sendrom kriterlerini taşımayan ve herhangi bir sistemik hastalığı olmayan sağlıklı kişiler örneklem grubu içinden seçildi.

Bütün bireylere çalışma hakkında bilgi verilerek izinleri alındı.

Taranan kişiler anketörler tarafından ev ev dolaşarak yapılan anketi takiben bir gün sonra aç karnına bulunduğu bölgeye dahil olan sağlık ocağına davet edildi. Kan örnekleri 12 saatlik açlık dönemini takiben sabah saat 8^{00} - 10^{00} arasında, brakiyal venden venopunktur yöntemi ile alındı. Serum elde etmek için antikoagülsüz vakuteinerli tüpler kullanıldı. Serum örnekleri 3000 rpm’de 15 dk’lık santrifüjü takiben elde edildi. Günlük analizler dışında kullanılacak numuneler ependorf tüplere pipetlenerek -80°C ’de saklandı.

Bu kişilerde açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserid, HDL-K, LDL-K çalışıldı. Metabolik sendrom tespit edilen kişilerde ek olarak insülin, CRP, Lp(a), apo A-I, apo B-100 ile lipid oksidasyonu testleri (total lipid peroksidleri, antioksidan kapasite, ox-LDL otoantikorları) çalışıldı.

3.3. Otoanalizörde Çalışılan Parametreler

Total kolesterol, trigliserid, HDL-K, LDL-K, glukoz, CRP tayinleri Roche Modular otoanalizöründe, orijinal Roche kitleri kullanılarak yapıldı. Total kolesterol; kolesterol oksidaz metodu ile enzimatik-kolorimetrik , trigliserid; gliserol fosfat oksidaz metodu ile enzimatik-kolorimetrik ve glukoz; glukoz oksidaz metodu ile enzimatik-kolorimetrik yöntemler kullanılarak ölçüldü. HDL-K tayini polianyon ve divalan katyonların kullanımı ile serumdaki apoprotein B içeren lipoproteinlerin suda erir kompleks oluşturmaları sağlanarak, nispeten HDL kolesterole spesifik polietilen glikol ile modifiye edilmiş kolesterol oksidaz ve esteraz kullanılarak enzimatik-kolorimetrik olarak yapıldı. LDL-K tayini ise LDL kolesterol haricindeki kolesterolün noniyonik deterjan ve şeker bileşenlerinin etkisiyle enzimatik reaksiyonu azaltılarak, LDL-kolesterolün kolesterol oksidaz ve esteraz ile reaksiyona girmesi sağlanarak, enzimatik-kolorimetrik olarak yapıldı. CRP tayini latex mikropartikülleri ile birleşmiş anti CRP antikoru ile CRP'nin reaksiyonu sonucu aglütine olan kompleksin turbidimetrik olarak ölçümü ile yapıldı. Tüm analizler günlük kalite kontrol çalışmalarını takiben yapıldı.

Behring Nephelometre (BN II) cihazı ile orijinal kitler kullanılarak apo A-I, apo B-100 ve Lp(a) tayinleri yapıldı. Testlerin prensibi monoklonal immunopresipitasyon metoduna dayanmaktadır. Tüm analizler günlük kalite kontrol çalışmalarını takiben yapıldı.

İnsülin tayini ise kemilüminesans yöntem kullanan IMMULITE 1000 cihazında orijinal kiti (DPC Insulin) kullanılarak yapıldı. Tüm analizler günlük kalite kontrol çalışmalarını takiben yapıldı.

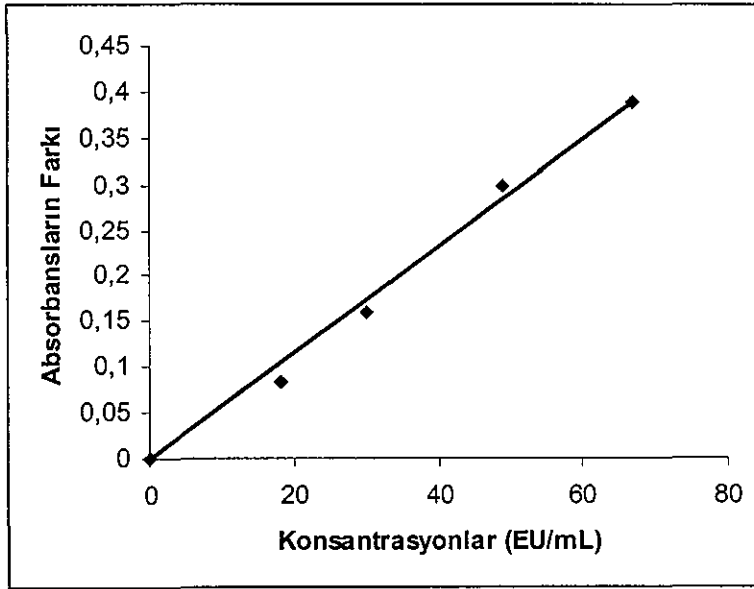
3.4. ELISA İle Çalışılan Parametreler

3.4.1. Anti-oxLDL Antikorları

Okside LDL'ye karşı antikorların tayininde ELISA prensibi ile çalışan Immulisa kiti kullanıldı (IMMCO Diagnostics, Cat. No:1158). Doğal LDL ve okside LDL antijenleri ile kaplı iki farklı şerit plate üzerine yerleştirildikten sonra kalibratör, kontrol ve hasta serumları ile 2 saat inkübasyona bırakıldı. Böylece örneklerde bulunan spesifik antikorlarla bağlanması sağlandı. Bağlanmayan antikorlar ve diğer serum proteinlerinin, 4 kere

yıkılarak uzaklaştırılması sağlandı. Bağlı antikorlar ise enzimle işaretlenmiş anti-human IgG konjugatının ilavesi ile tespit edilmek üzere tekrar 2 saat inkübasyona bırakıldı. Daha sonra bağlanmayan konjugat 4 kere yıkılarak uzaklaştırıldı. Buraya kadar olan bütün işlemlerde kullanılan tüm reaktiflerin soğukta olmasına dikkat edildi. Bundan sonraki kullanılan reaktifler ve işlemler oda sıcaklığında yapıldı. Son aşamada spesifik enzim substrat (pNPP) ilavesi ile antikorların varlığında renk değişimi sağlanmak üzere 30 dakika inkübasyona bırakılarak, yeşil renkli son ürün elde edildi. Daha sonra stop solüsyonu ile reaksiyon sonlandırılarak, 405nm dalga boyunda 650nm referans filtreye karşı her bir örnek için optik okumalar yapıldı.

4 farklı kalibratörden elde edilen LDL ve ox-LDL absorbanslarının farkı Y eksenini, konsantrasyonları X eksenini olacak şekilde oluşturulan standart grafik yardımı ile değerler hesaplandı ve grafiğe geçirildi.



Şekil 8. Anti ox-LDL ab standart grafiği

Sonuçlar;

- <20 EU/mL negatif
- 20-25 EU/mL orta derece
- >25 EU/mL pozitif

olarak değerlendirildi.

3.4.2. Total Lipid Peroksidleri

Oksidatif stresin göstergesi olarak kolorimetrik ölçüm yapan PerOx kiti kullanıldı (İmmun Diagnostik, Cat. No: KC 5100). Bu kitle total lipid peroksidleri ölçüldü. Lipid peroksidasyonu ile oksijen radikalleri arasındaki direkt korelasyon göz önüne alınarak, bunun bir bakıma vücut sıvılarındaki oksidatif durumun göstergesi olduğu kabul edildi.

Kalibratör, kontrol ve hasta serumlarının bir tampon çözeltisi ile reaksiyonundan sonra 450nm'de ilk okuma yapıldı. Daha sonra peroksidaz enzim solüsyonunu da içeren hazırlanmış tampon karışımı ilave edildi ve renkli ürünün oluşması için 37 °C'de 15 dakika inkübasyona bırakıldı. Stop solüsyonu ilave edildikten sonra 450nm'de ikinci okuma yapıldı.

Sonuçlar iki okuma arasındaki absorbans farkları alınarak aşağıdaki formüle göre hesaplanarak elde edildi.

$$\text{Numunenin konsantrasyonu } (\mu\text{mol/L}) = \frac{\Delta\text{OD numune} \times \text{kalibratörün konsantrasyonu } (453 \mu\text{mol/L})}{\Delta\text{OD kalibratör } (0.568)}$$

Sonuçlar;

- < 180µmol/L düşük oksidatif stres
- 180-310 µmol/L orta derecede oksidatif stres
- > 310 µmol/L yüksek oksidatif stres

olarak değerlendirildi.

3.4.3. Total Antioksidatif Kapasite

Antioksidatif kapasite için de kolorimetrik ölçüm yapan ImAnOx kitleri kullanıldı (İmmun Diagnostik, Cat. No: KC 5200). Bunun için numunelerde bulunan antioksidanların oluşan hidrojen peroksiti temizleme kapasitesinden yararlanıldı.

Kalibratör, kontrol ve hasta serumları peroksit solüsyonu içeren tampon karışımı ile 37 °C'de 10 dakika inkübasyona bırakıldı. Daha sonra her bir numune enzim solüsyonu içeren ve içermeyen tampon karışımı ile oda sıcaklığında 5 dakika inkübasyona bırakıldı. Stop solüsyonu ilave edildikten sonra 450nm'de optik dansiteleri okundu. Azalan hidrojen peroksid miktarı ile orantılı olarak antioksidatif kapasite değerlendirildi.

Sonuçlar iki okuma arasındaki absorbans farkları alınarak aşağıdaki formüle göre hesaplanarak elde edildi.

$$\text{Numunenin antioksidatif kapasitesi } (\mu\text{mol/L}) = 392 - (392 - \text{kalibratörün konsantrasyonu } (176 \mu\text{mol/L})) \times \frac{\Delta\text{OD}_{\text{numune}}}{\Delta\text{OD}_{\text{kalibratör}}}$$

Sonuçlar;

< 280 $\mu\text{mol/L}$ düşük antioksidatif kapasite

280-320 $\mu\text{mol/L}$ orta derecede antioksidatif kapasite

> 320 $\mu\text{mol/L}$ yüksek antioksidatif kapasite

olarak değerlendirildi.

3.5. İstatistik Analizler

Elde edilen veriler SPSS paket istatistik programına girilerek, metabolik sendromu olmayan kişilerden elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldı. Elde edilen değerler aritmetik ortalama ve standart sapma olarak ifade edilmiştir. Her iki gruptaki parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Simirnov testi ile değerlendirildikten sonra parametrik ya da nonparametrik karşılaştırma testleri kullanıldı. Varyans analizi (parametrik olanlar için ANOVA ve mütakiben post- hoc Tukey testi, parametrik olmayanlar için Kruskal-Wallis ve mütakiben Mann-Whitney U testi) yapıldı. İki grup arasındaki fark için t testi veya Mann-Whitney U kullanıldı. Ayrıca parametreler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analizi ile incelendi (83).

3.5.1. Lipid Oksidasyon Testlerinin Performans Analizleri

Lipid oksidasyon testlerinin performans analizlerini değerlendirmek için testlerin tanısal özgüllük ve duyarlılığına bakıldı. Sensitivite (duyarlılık) aranan hastalığın hastada bulunması durumunda test sonucunun pozitif olma olasılığı olup, gerçek pozitif sonuç sayısı, pozitif olması gereken sonuç sayısı ile karşılaştırılarak bulundu. Spesifite (özgüllük) aranan hastalığın hastada bulunmaması durumunda test sonucunun negatif olma olasılığı olup, gerçek negatif sonuç sayısı, negatif olması gereken sonuç sayısı ile karşılaştırılarak bulundu (84).

$$\text{Spesifite} = \frac{\text{Gerçek (-)}}{\text{Yanlış(+) + Gerçek (-)}} \times 100$$

$$\text{Sensitivite} = \frac{\text{Gerçek (+)}}{\text{Gerçek (+) + Yanlış (-)}} \times 100$$

4. BULGULAR

Metabolik sendrom tanısı alan 355 hasta çalışmamıza alındı. Bu hastalar Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) 2001 Erişkin Tedavi Paneli (ATP) III raporu (6) göz önüne alınarak 3, 4 ve 5 kritere uymasına göre üç gruba ayrıldı. Metabolik sendromu olan üç kriterli 224, dört kriterli 111 ve beş kriterli 20 hasta tespit edildi. Tablo 3'deki bu kriterlere ek olarak toplam hasta ve kontrol grubunda ölçmüş olduğumuz parametrelerin aritmetik ortalamaları ve \pm standart sapmaları verilmiştir. Standart sapmalar parantez içinde gösterilmiştir. 3, 4, 5 kritere sahip olan hastalar ve kontrol grubunun verilerinin Kolmogorov-Simironov testi ile normal dağılıma uygunluğu tespit edildikten sonra, normal dağılıma uyanlara Anova parametrik varyans analizinin arkasından PostHoc Tukey testi uygulandı. Normal dağılıma uymayanlara ise Kruskal-Wallis nonparametrik varyans analizinin arkasından Mann-Whitney U testi uygulandı. Tablo 3'de ayrıca 3, 4, 5 kritere sahip olan metabolik sendromlu hastalar ve kontrol grubunun F ve p Anova değerleri ile Kruskal-Wallis kıkare ve p değerleri de gösterilmiştir. Kontrol grubu ve metabolik sendrom kriterlerini taşıyan hastalar arasındaki anlamlılıklara bakılmıştır. Ayrıca toplam hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı a şeklinde gösterilmiştir. Apo A-I, apo B100, total lipid peroksidleri, antioksidatif kapasite, total kolesterol ve LDL-K parametrelerinde 3, 4, 5 kritere sahip olan hastalar kontrol grubundan anlamlı farklı bulunmuştur. Lp(a)'da 3 ve 4 kritere sahip olan hastalar kontrol grubundan anlamlı farklı bulunmuştur. CRP'de 3 ve 4 kritere sahip olan hastalar 5 kritere sahip olan hasta grubu ve kontrol grubundan anlamlı farklı bulunmuştur. 5 kritere sahip olan hastalar ise hepsinden anlamlı farklı bulunmuştur. İnsülin ve bel çevresinde ise bütün kriterler hem kendi arasında hem de kontrol grubundan anlamlı farklı bulunmuştur. Anti okside LDL-K antikoru 3 kritere sahip olan hastalarda kontrol grubundan anlamlı farklı bulunurken, 4 ve 5 kritere sahip olan hastalar ise hem kendi arasında, hem de kontrol grubundan anlamlı farklı bulunmuştur. Glukoz 3 kritere sahip olan hastalarda 4 ve 5 kritere sahip olan hastalardan anlamlı farklı bulunurken, 4 ve 5 kritere sahip olan hastalar ise

bütün kriterlerden ve kontrol grubundan anlamlı farklı bulunmuştur. HDL-K, trigliserid, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı 3 kritere sahip olan hastalarda diğer hepsinden anlamlı farklı iken, 4 ve 5 kritere sahip olan hastalar ise 3 kritere sahip olan hastalardan ve kontrol grubundan anlamlı farklı bulunmuştur.

Bütün parametreler toplam hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklı bulunmuştur.

Tablo 3. Hasta-Kontrol Grubu Arasında Parametrelerin Karşılaştırılması [x (±SD)]

Grup	n	Apo A I mg/dL	Apo B 100 mg/dL	Lp(a) mg/dL	CRP mg/dL	İnsülin µEU/mL	Anti- oxLDL EU/mL	PerOx µmol/L	ImAnOx µmol/L
3 Kriter	224	112.09 (18.32) a	102.78 (27.52) a	15.75 (11.29) a	0.452 (0.484) a, d	11.00 (17.41) a, c, d	31.83 (20.67) a	546.26 (345.4) a	250.03 (74.43) a
4 Kriter	111	107.27 (19.62) a	107.18 (29.52) a	16.92 (12.59) a	0.486 (0.388) a, d	10.21 (6.48) a, b, d	30.67 (19.47) a, d	482.60(323. 1) a	260.66 (72.53) a
5 Kriter	20	107.24 (12.70) a	114.16 (28.60) a	19.30 (13.80)	0.85 (0.41) a, b, c	19.85 (18.69) a, b, c	31.95 (16.17) a, c	548.94 (230.3) a	246.13 (53.88) a
Toplam	355	110.31 (18.58) a	104.79 (28.30) a	16.31 (11.86) a	0.485 (0.460) a	1.25 (15.08) a	31.47 (20.03) a	526.51 (333.6) a	253.14 (72.85) a
Kontrol	100	130.19 (19.44)	73.72 (19.83)	11.79 (3.51)	0.129 (0.114)	5.19 (2.94)	8.51 (5.72)	152.15 (55.3)	332.12 (29.51)
Anova F		31.192	37.03						37.414
Anova P		0.01	0.01						0.01
KruskalWallis X ²				7.168	154.90	78.916	179.22	161.99	
Kruskal- Wallis P				0.067	0.01	0.01	0.01	0.01	

a kontrol grubundan anlamlı farklı (p<0.05) b 3 kriter grubundan anlamlı farklı (p<0.05)

c 4 kriter grubundan anlamlı farklı (p<0.05) d 5 kriter grubundan anlamlı farklı (p<0.01)

Tablo 3'ün devamı

Grup	n	Total Kolesterol mg/dL	Glukoz mg/dL	HDL-K mg/dL	Trigliserid mg/dL	LDL-K mg/dL	Bel Çevresi cm	Diastolik Kan Basıncı mmHg	Sistolik Kan Basıncı mmHg
3 Kriter	224	204.28 (41.89) a	91.09 (32.80) c, d	43.49 (8.90) a, c, d	186.55 (108.3) a, c, d	139.33 (39.01) a	100.76 (8.12) a, c, d	88.45 (13.15) a, c, d	136.33 (19.10) a, c, d
4 Kriter	111	207.85 (43.53) a	101.93 (45.12) a, b, d	39.28 (7.41) a, b	227.67 (104.1) a, b	142.52 (39.74) a	104.76 (8.26) a, b, d	93.51 (13.15) a, b	142.88 (19.66) a, b
5 Kriter	20	207.05 (37.75) a	150.75 (60.11) a, b, c	36.70 (5.41) a, b	247.15 (81.27) a, b	138.50 (36.09) a	112.50 (11.40) a, b, c	98.25 (13.69) a, b	149.25 (22.02) a, b
Toplam	355	205.55 (42.11) a	97.84 (41.19) a	41.79 (8.59) a	202.82 (107.6) a	140.28 (39.01) a	102.67 (8.88) a	90.59 (13.48) a	139.11 (19.77) a
Kontrol	100	173.65 (21.37)	82.34 (8.34)	65.13 (10.48)	81.69 (31.30)	103.64 (19.99)	86.62 (8.49)	74.90 (6.39)	119.65 (8.47)
Anova F		17.984	24.187	189.59		27.477	110.21	51.504	37.42
Anova P		0.01	0.01	0.01		0.01	0.01	0.01	0.01
KruskalWallis X ²					182.78				
Kruskal- Wallis P					0.01				

a kontrol grubundan anlamlı farklı (p<0.05)

c 4 kriter grubundan anlamlı farklı (p<0.05)

b 3 kriter grubundan anlamlı farklı (p<0.05)

d 5 kriter grubundan anlamlı farklı (p<0.01)

Metabolik sendromlu hastaların kriterlerine göre ayırımından sonra, yaş grubuna göre parametrelerin dağılımına bakıldı. Gerek hasta grubu gerekse kontrol grubu 4 alt gruba ayrıldı

Tablo 4. Hastaların Yaş Gruplarına Göre Sınıflandırılması

Yaş Grubu	Metabolik sendromlu n	Kontrol n
20-29yaş (1. grup)	28	8
30-39yaş (2. grup)	84	22
40-49yaş (3. grup)	143	40
50-59yaş (4. grup)	100	30

Her iki grup kendi arasında değerlendirildi. Tablo 5’de ve 6’da yaş gruplarına göre metabolik sendromlu ve kontrol grubunda ölçmüş olduğumuz parametrelerin aritmetik ortalamaları ve \pm standart sapmaları verilmiştir. Standart sapmalar parantez içinde gösterilmiştir.

Buna göre hasta grubunda CRP 2 ve 4. gruplar arasında anlamlı farklı bulundu. Anti ox-LDL antikoru 1 ve 3. grupta 4. gruptan anlamlı farklı bulundu. Total kolesterol ve LDL-K 1 ve 4. gruplar arasında anlamlı farklı bulundu. Glukoz 1. grupta 3 ve 4. gruptan, 2. grupta 4. gruptan, 3. grupta 1 ve 4. gruptan, 4. grupta ise 1 ve 2. gruptan anlamlı farklı bulundu. HDL-K 1 ve 2. grupta 4. gruptan anlamlı farklı bulundu. Diyastolik kan basıncı 2. grupta 1 ve 2. gruptan anlamlı farklı bulundu. Sistolik kan basıncı ise 1, 2 ve 3. gruplarda 4. gruptan anlamlı farklı bulundu.

Kontrol grubunda ise apo B-100 1, 2 ve 3. gruplarda 4. gruptan anlamlı farklı bulundu. Lp(a) 2 ve 4. gruplar arasında anlamlı farklı bulundu. Peroksid kapasitesi 1. grupla 3 ve 4. gruplar arasında, 2. grupla 3. grup arasında, 3. grupla 2 ve 3. grup arasında, 4. grupla 1. grup arasında anlamlı farklı bulundu. HDL-K’de 1 ve 2. grupta hepsi ile, 3 ve 4. grupta ise 1 ve 2. grup arasında anlamlı farklı bulundu. LDL-K’de 1. grupla 3 ve 4. gruplar arasında, 2. grupla 4. grup arasında, 3. grupla 1. grup arasında, 4. grupla 1 ve 2. grup arasında anlamlı farklı bulundu. Bel çevresi 1 ve 2. grupta hepsi ile, 3 ve 4. grupta ise 1 ve 2. grup arasında anlamlı farklı bulundu.

Tablo 5. Metabolik Sendromlularda Yaş Grubuna Göre Parametrelerin Dağılımı [\bar{x} (\pm SD)]

Yaş Grubu	n	Apo A I mg/dL	Apo B 100 mg/dL	Lp(a) mg/dL	CRP mg/dL	İnsülin μ EU/mL	Anti- oxLDL EU/mL	PerOx μ mol/L	ImAnOx μ mol/L
20-29	28	106.71 (16.45)	93.46 (29.00)	15.14 (12.98)	0.457 (0.384)	13.28 (19.79)	26.47 (20.04) d	531.30 (460.84)	274.02 (71.63)
30-39	84	107.91 (19.74)	102.23 (27.35)	17.38 13.08	0.451 (0.565) d	13.08 (22.40)	30.83 (19.30)	532.99 (369.82)	242.27 83.00
40-49	143	110.60 (18.69)	106.07 (28.09)	16.07 (10.64)	0.493 (0.438)	9.32 (6.20)	29.52 (17.87) d	533.43 (338.18)	255.84 (68.98)
50-59	100	112.92 (17.81)	108.30 (28.63)	16.10 (12.23)	0.510 (0.416) b	11.93 (14.85)	36.21 (22.78) a, c	509.84 (247.22)	252.56 (68.87)
Anova F		1.494	2.360						1.463
Anova P		0.216	0.071						0.224
KruskalWallis X ²				2.267	4.021	1.582	9.674	1.655	
Kruskal- Wallis P				0.519	0.259	0.664	0.022	0.647	

a 20-29 Yaş grubundan anlamlı farklı (p<0.05)

b 40-49 Yaş grubundan anlamlı farklı (p<0.05)

c 30-39 Yaş grubundan anlamlı farklı (p<0.05)

d 50-59 Yaş grubundan anlamlı farklı (p<0.05)

Tablo 5'in devamı

Yaş Grubu	N	Total Kolesterol mg/dL	Glukoz mg/dL	HDL-K mg/dL	Trigliserid mg/dL	LDL-K mg/dL	Bel Çevresi cm	Diastolik Kan Basıncı mmHg	Sistolik Kan Basıncı mmHg
20-29	28	188.00 (40.00) d	83.21 (14.02) c, d	39.25 (5.58) d	217.53 (158.90)	122.53 (38.88) d	99.21 (9.68)	88.57 (12.38)	131.25 (13.85) d
30-39	84	201.13 (38.51)	91.36 (38.25) d	40.07 (6.97) d	210.95 (114.38)	134.71 (36.56)	101.21 (8.56)	86.96 (13.17) c, d	133.15 (16.51) d
40-49	143	207.09 (41.09)	101.20 (48.71) a, d	41.55 (8.38)	204.09 (99.52)	141.72 (37.89)	103.40 (8.75)	91.99 (13.70) b	137.76 (18.55) d
50-59	100	211.98 (45.74) a	102.57 (35.33) a, b, c	44.30 (10.15) a, b	190.07 (95.15)	147.86 (40.91) a	103.84 (8.81)	92.20 (13.24) b	148.25 (22.12) a, b, c
Anova F		2.812		4.976	0.808	3.919	3.125		
Anova P		0.039		0.002	0.490	0.009	0.026		
KruskalWallis X ²			18.423					7.342	33.641
Kruskal- Wallis P			0.01					0.062	0.01

a 20-29 Yaş grubundan anlamlı farklı (p<0.05) c 30-39 Yaş grubundan anlamlı farklı (p<0.05)

b 40-49 Yaş grubundan anlamlı farklı (p<0.05) d 50-59 Yaş grubundan anlamlı farklı (p<0.05)

Tablo 6. Kontrol Yaş Grubuna Göre Parametrelerin Dağılımı [\bar{x} (\pm SD)]

Yaş Grubu	N	Apo A-I mg/dL	Apo B 100 mg/dL	Lp(a) mg/dL	CRP mg/dL	İnsülin μ EU/mL	Anti- oxLDL EU/mL	PerOx μ mol/L	ImAnOx μ mol/L
20-29	8	139.50 (12.54)	58.91 (9.01) d	11.75 (2.85)	0.075 (0.088)	5.26 (2.05)	4.34 (5.11)	96.00 (37.97) c, d	345.60 (14.63)
30-39	22	127.44 (23.52)	63.11 (16.26) d	10.64 (2.17) d	0.122 (0.119)	4.78 (2.56)	9.68 (5.88)	128.58 (39.28) c	337.31 (29.91)
40-49	40	128.05 (19.42)	73.34 (15.75) d	11.70 (3.86)	0.132 (0.102)	5.30 (3.32)	8.47 (5.36)	167.73 (52.88) a, b	325.84 (26.11)
50-59	30	132.56 (17.40)	85.95 (22.30) a, b, c	12.75 (3.82) b	0.143 (0.133)	5.32 (2.98)	8.79 (5.98)	163.61 (58.76) a	333.17 (35.45)
Anova F		1.069	9.234		0.774	0.175	1.787	6.496	1.417
Anova P		0.366	0.01		0.511	0.913	0.155	0.01	0.243
KruskalWallis X ²				4.656					
Kruskal- Wallis P				0.199					

a 20-29 Yaş grubundan anlamlı farklı ($p < 0.05$) c 30-39 Yaş grubundan anlamlı farklı ($p < 0.05$)

b 40-49 Yaş grubundan anlamlı farklı ($p < 0.05$) d 50-59 Yaş grubundan anlamlı farklı ($p < 0.05$)

Tablo 6'nın devamı

Yaş Grubu	N	Total Kolesterol mg/dL	Glukoz mg/dL	HDL-K mg/dL	Trigliserid mg/dL	LDL-K mg/dL	Bel Çevresi cm	Diastolik Kan Basıncı mmHg	Sistolik Kan Basıncı mmHg
20-29	8	160.75 (22.56)	82.00 (7.48)	81.25 (6.67) b, c, d	66.00 (19.02)	84.12 (16.55) c, d	74.25 (5.47) b, c, d	76.25 (5.17)	117.50 (11.64)
30-39	22	170.13 (19.32)	84.18 (7.87)	69.40 (8.17) a, c, d	74.04 (24.60)	96.40 (18.23) d	82.59 (10.26) a, c, d	74.31 (6.41)	118.63 (8.75)
40-49	40	175.17 (22.52)	80.40 (7.94)	62.90 (10.22) a, b	79.32 (29.73)	104.55 (21.12) a	89.02 (6.78) a, b	75.12 (5.93)	119.75 (6.78)
50-59	30	177.63 (20.23)	83.66 (9.18)	60.66 (7.91) a, b	94.63 (36.56)	112.93 (14.92) a, b	89.66 (5.37) a, b	74.66 (7.42)	120.83 (9.56)
Anova F		1.614	1.351	13.787	3.076	6.661	13.234	0.204	0.466
Anova P		0.191	0.263	0.01	0.031	0.01	0.01	0.893	0.707
KruskalWallis X ²									
Kruskal- Wallis P									

a 20-29 Yaş grubundan anlamlı farklı (p<0.05) c 30-39 Yaş grubundan anlamlı farklı (p<0.05)
b 40-49 Yaş grubundan anlamlı farklı (p<0.05) d 50-59 Yaş grubundan anlamlı farklı (p<0.05)

Daha sonra hastalar cinsiyete göre sınıflandırıldı. Her iki grup kendi arasında ve her iki cinsiyette kendi arasında değerlendirildi. Tablo 7’de cinsiyet gruplarına göre metabolik sendromlu ve kontrol grubunda ölçmüş olduğumuz parametrelerin aritmetik ortalamaları ve \pm standart sapmaları verilmiştir. Standart sapmalar parantez içinde gösterilmiştir. Cinsiyete göre ayrılmış hasta ve kontrol grubu verilerine student t testi ve Mann-Whitney U testi uygulandı. Tablo 7’de anlamlı farklılık $p<0.05$ olarak değerlendirilmiştir.

Metabolik sendromu olanlarda apo A-I, apo B-100, peroksid kapasitesi, antioksidan kapasite, HDL-K ve trigliserid her iki grupta anlamlı farklı bulundu. Kontrol grubunda ise CRP, peroksid kapasitesi, antioksidan kapasite, HDL-K ve bel çevresi anlamlı farklı bulundu.

Kadınlarda hasta ve kontrol grubu arasında Lp(a) hariç tüm parametlerde anlamlı farklılık gözlemlendi. Erkeklerde hasta ve kontrol grubu arasında tüm parametlerde anlamlı farklılık gözlemlendi.

Tablo 7. Metabolik Sendromlularda Cinsiyete Göre Parametrelerin Dağılımı [\bar{x} (\pm SD)]

Cinsiyet	Metabolik Sendrom'lu		p	Kontrol		p	Metabolik Sendrom-Kontrol	Metabolik Sendrom-Kontrol
	Kadın	Erkek		Kadın-Kadın	Erkek-Erkek			
n	231	124		64	36		231-64	124-36
Apo A mg/dL	113.32 (18.84)	104.70 (16.78)	0.01	132.24 (14.17)	126.53 (26.19)	0.159	0.01	0.01
Apo B mg/dL	102.34 (28.04)	109.37 (28.33)	0.02	72.03 (15.97)	76.71 (25.27)	0.259	0.01	0.01
Lp(a) mg/dL	16.11 (10.79)	16.68 (13.68)	0.288	12.23 (3.75)	10.99 (2.91)	0.076	0.102	0.032
CRP mg/dL	0.475 (0.443)	0.504 (0.492)	0.718	0.146 (0.116)	0.097 (0.105)	0.02	0.01	0.01
İnsülin μ EU/mL	9.68 (8.94)	14.18 (22.17)	0.183	5.49 (2.98)	4.65 (2.83)	0.168	0.01	0.01
Anti-oxLDL EU/mL	32.40 (20.72)	29.75 (18.63)	0.249	9.09 (6.03)	7.47 (5.02)	0.176	0.01	0.01
PerOx μ mol/L	606.03 (357.24)	378.38 (218.68)	0.01	161.87 (60.98)	134.86 (38.44)	0.01	0.01	0.01
ImAnOx μ mol/L	244.72 (71.66)	268.83 (72.74)	0.01	326.98 (30.88)	340.96 (24.97)	0.02	0.01	0.01
Total Kolesterol mg/dL	206.43 (41.48)	203.91 (43.39)	0.591	175.96 (20.74)	169.52 (22.14)	0.149	0.01	0.01
Glukoz mg/dL	95.103 (36.45)	102.95 (48.56)	0.393	83.18 (8.90)	80.83 (7.10)	0.177	0.01	0.008
HDL-K mg/dL	44.73 (7.82)	36.33 (7.19)	0.01	67.32 (10.82)	61.22 (8.70)	0.01	0.01	0.01
Trigliserid mg/dL	179.34 (82.29)	246.57 (133.02)	0.01	82.28 (32.43)	80.63 (29.58)	0.803	0.01	0.01
LDL-K mg/dL	140.83 (37.01)	139.25 (42.62)	0.718	102.01 (20.32)	106.52 (19.35)	0.281	0.01	0.01
Bel çevresi cm	102.42 (9.69)	103.14 (7.14)	0.469	85.54 (8.67)	88.52 (7.92)	0.092	0.01	0.01
Diastolik Kan Basıncı mmHg	90.47 (14.43)	90.80 (11.55)	0.826	74.68 (6.71)	75.27 (5.84)	0.660	0.01	0.01
Sistolik Kan Basıncı mmHg	139.39 (20.81)	138.58 (17.76)	0.715	119.76 (9.23)	119.44 (7.04)	0.857	0.01	0.01

Metabolik sendromlu hastalarda ve kontrol grubunda parametreler arasındaki ilişkiler tablo 8 ve 9’da verilmiştir.

Tablo 8. Metabolik Sendromlularda Parametrelerin Birbiriyle Korelasyonu [r (p)]

	Apo A mg/dL	Apo B mg/dL	Lp(a) mg/dL	CRP mg/dL	İnsülin µEU/mL	Anti- oxLDL EU/mL	PerOx µmol/L	ImAnOx µmol/L
Apo B mg/dL	0.265 (0.01)		0,137 (0.01)					
İnsülin µEU/mL	-0.145 (0.006)							
PerOx µmol/L	0.112 (0.035)			0.193 (0.01)				-0.389 (0.01)
Total Kolesterol mg/dL	0.219 (0.01)	0.815 (0.01)						
Glukoz mg/dL	0.104 (0.05)				0.132 (0.013)			0.166 (0.002)
HDL-K mg/dL	0.640 (0.01)				-0.161 (0.002)	0.139 (0.009)	0.132 (0.012)	
Trigliserid mg/dL		0.277 (0.01)					-0.110 (0.038)	
LDL-K mg/dL	0.144 (0.007)	0.836 (0.01)	0.120 (0.023)					

Tablo 8'in devamı

	Total Koles- terol mg/dL	Glukoz mg/dL	HDL mg/dL	Trigli- serid mg/dL	LDL mg/dL	Bel Çevresi cm	Sistolik Kan Basıncı mmHg	Diastolik Kan Basıncı mmHg
CRP						0.159 (0.003)	0.114 (0.032)	
Glukoz mg/dL			0.126 (0.018)					
HDL mg/dL	0.193 (0.01)	0.126 (0.018)		-0.261 (0.01)	0.105 (0.049)		0.105 (0.048)	
Trigliserid mg/dL	0.270 (0.01)							
LDL mg/dL	0.916 (0.01)							
Bel Çevresi cm							0.170 (0.001)	0.207 (0.01)
Sistolik Kan Basıncı mmHg								0.572 (0.01)

Tablo 9. Kontrol Grubunda Parametrelerin Birbiriyle Korelasyonu [r (p)]

	Apo A mg/dL	Apo B mg/dL	Lp(a) mg/dL	CRP mg/dL	İnsülin μEU/mL	Anti- oxLDL EU/mL	PerOx μmol/L	ImAnOx μmol/L
Apo B mg/dL	0.292 (0.003)						0.367 (0.01)	
Anti-oxLDL EU/mL							0.279 (0.005)	-0.251 (0.013)
PerOx μmol/L								-0.497 (0.01)
Total Kolesterol mg/dL	0.210 (0.036)	0.568 (0.01)					0.316 (0.01)	
HDL mg/dL	0.402 (0.01)	-0.409 (0.01)					-0.206 (0.040)	
LDL mg/dL		0.763 (0.01)					0.311 (0.002)	

Tablo 9'un devamı

	Total Koles- terol mg/dL	Glukoz mg/dL	HDL mg/dL	Trigli- serid mg/dL	LDL mg/dL	Bel Çevresi cm	Diastolik Kan Basıncı mmHg	Sistolik Kan Basıncı mmHg
Apo B mg/dL				0.433 (0.01)		0.382 (0.01)		
CRP mg/dL		0.216 (0.031)		0.203 (0.043)			-0.271 (0.006)	
İnsülin µEU/mL		0.221 (0.027)		0.355 (0.01)				
Total Kolesterol mg/dL				0.373 (0.01)	0.774 (0.01)	0.200 (0.046)		
HDL-K mg/dL				-0.321 (0.001)	-0.473 (0.01)	-0.387 (0.01)		
LDL mg/dL				0.403 (0.01)		0.366 (0.01)		
Sistolik Kan Basıncı mmHg						0.225 (0.024)	0.600 (0.01)	

Lipid Oksidasyon Testlerinin Performans Analizlerinin Değerlendirilmesi;

Okside LDL antikor tayini için ;

Sonuçlar;

<20 EU/mL negatif

20-25 EU/mL orta derece

>25 EU/mL pozitif

olarak değerlendirildi (85). Buna göre testin spesifite ve sensitivitesi değerlendirildiğinde:

Tablo 10. Okside LDL antikor tayini için spesifite ve sensitivitesi

	(+) test sonucu olan kişilerin sayısı	(-) test sonucu olan kişilerin sayısı	Toplam
Hastalıklı olan kişilerin sayısı	157	120	277
Hastaliksız olan kişilerin sayısı	0	96	96

$$\text{Sensitivite} = \frac{157}{277} \times 100 = \% 56.67$$

$$\text{Spesifite} = \frac{96}{96} \times 100 = \% 100 \text{ olarak hesaplandı.}$$

Total lipid peroksidlerinin tayini için ;

Sonuçlar;

< 180µmol/L düşük oksidatif stres

180-310 µmol/L orta derecede oksidatif stres

> 310 µmol/L yüksek oksidatif stres

olarak değerlendirildi (86). Buna göre testin spesifite ve sensitivitesi değerlendirildiğinde:

Tablo 11. Total lipid peroksidlerinin tayini için spesifite ve sensitivitesi

	(+) test sonucu olan kişilerin sayısı	(-) test sonucu olan kişilerin sayısı	toplam
Hastalıklı olan kişilerin sayısı	252	43	295
Hastaliksız olan kişilerin sayısı	0	79	79

$$\text{Sensitivite} = \frac{252}{295} \times 100 = \%85.42$$

$$\text{Spesifite} = \frac{79}{79} \times 100 = \%100 \text{ olarak hesaplandı.}$$

Total antioksidatif kapasite için ;

Sonuçlar;

< 280µmol/L düşük antioksidatif kapasite

280-320 µmol/L orta derecede antioksidatif kapasite

> 320 µmol/L yüksek antioksidatif kapasite

olarak değerlendirildi (87). Buna göre testin spesifite ve sensitivitesi değerlendirildiğinde:

Tablo 12. Total antioksidatif kapasite tayini için spesifite ve sensitivitesi

	(+) test sonucu olan kişilerin sayısı	(-) test sonucu olan kişilerin sayısı	toplam
Hastalıklı olan kişilerin sayısı	194	54	248
Hastaliksız olan kişilerin sayısı	5	66	71

$$\text{Sensitivite} = \frac{194}{248} \times 100 = \%78.22$$

$$\text{Spesifite} = \frac{66}{71} \times 100 = \%92.95 \text{ olarak hesaplandı.}$$

5. TARTIŞMA

Metabolik sendrom bir çok metabolik anormalliklerin bir arada olduğu bir hastalık olup, tip 2 diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıkların riskinde artış ile ilişkilidir. Sendromun tek bir tanımı olmayıp, abdominal obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve glukoz metabolizmasının bozukluğu genel özelliklerini oluşturur. Son yüzyılda gittikçe artan sedanter yaşam tarzı ve beslenme artışı gibi yaşam tarzı ve davranış değişiklikleri hastalığın prevalansında artışa neden olmuştur. Metabolik sendrom, tip 2 diyabetes mellitus gelişimi için öncül olarak kabul edilir. Bu da kardiyovasküler hastalıklarda risk artışı ile ilişkilidir (88). Bunun yanında metabolik sendromun sadece kendisi de güçlü bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Yapılan çalışmalar metabolik sendromun kardiyovasküler hastalık riskini ve bunun yüzünden mortalitenin arttığını göstermiştir (89). Metabolik sendromda kardiyovasküler risk artışında yer alan mekanizmaların bir kısmını da antioksidan savunma ile serbest radikal üretimi arasındaki dengenin bozulması oluşturur. Karbonhidrat ve lipid metabolizmasındaki bozukluklar bilinmeyen bir çok mekanizma ile oksidatif stresi indüklemektedir (89). Sendromun özelliklerini oluşturan kriterlerden obezite, hiperglisemi, hipertansiyon ve hipertrigliseridemi yüksek oksidatif stres ile karakterizedir (8). Furukawa ve arkadaşları (90) ratlarda obezite ile metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada, adipoz dokuda biriken yağdaki artan oksidatif stresin metabolik sendromun erken başlatıcısı olduğunu ve adipoz dokudaki redoks durumunun obezite ile ilişkili metabolik sendrom için faydalı bir terapötik hedef olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Bu çalışmadaki temel nokta metabolik sendromun oksidatif durumunun değerlendirilmesidir. Bunun için okside LDL antikoru, peroksid kapasitesi ve total antioksidan kapasite çalışıldı. Literatürlerde metabolik sendromda lipid oksidasyon durumunu gösteren çeşitli belirteçlerin bir arada olduğunu bir çalışmaya rastlayamadık.

Okside LDL antikoru metabolik sendromlu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. 3, 4 ve 5 kritere sahip hastalar arasında değerlendirildiğinde ise 5 kritere sahip hastalarda anti-ox LDL, 4 kritere sahip olan hastalara göre anlamlı yüksek bulundu. Okside LDL antikoru kontrol grubunda yaş gruplarına göre bir değişiklik göstermediği halde, metabolik sendromlu hastalarda 20-29 yaş ve 40-49 yaş grubundaki hastalar 50-59 yaş grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Cinsiyete göre değerlendirildiği zaman ise ayrı olarak hem metabolik sendromlu hastalarda hem de kontrol grubunda kadın ve erkek arasında anlamlı fark bulunmazken, kadın hasta-kontrol grubu ve erkek hasta-kontrol grubu olarak değerlendirildiğinde anlamlı farklı bulundu. Metabolik sendromlu hastalarda okside LDL antikoru ile HDL-K düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunurken, kontrol grubunda peroksid kapasitesi ile pozitif, total antioksidan kapasite ile negatif korelasyon bulundu. Kontrol grubunda bulunan korelasyonlar beklenen düzeyde iken, metabolik sendromda bu korelasyon saptanmıştır. Literatürdeki tek çalışmada klinik olarak sağlıklı 58 yaşından büyük 391 erkek hastada metabolik sendrom ve sigaranın okside LDL antikoru ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada metabolik sendrom ve sigara ile okside LDL'ye karşı IgG antikoru arasında anlamlı derecede artış saptanmıştır. Okside LDL'ye karşı IgG antikoru ile plazma insülini, BMI, bel/kalça oranı ve sigara arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir (91).

Peroksid kapasitesi metabolik sendromlu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı farklı bulundu. 3, 4 ve 5 kritere sahip hastalar arasında değerlendirildiğinde ise kriterler arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Peroksid kapasitesi metabolik sendromlu hastalarda yaş gruplarına göre bir farklılık göstermediği halde, kontrol grubunda 20-29 yaş ve 30-39 yaş grubundaki sağlıklı kişiler 40-49 yaş grubuna, 20-29 yaş grubundaki sağlıklı kişiler 50-59 yaş grubuna göre anlamlı farklı bulundu. Cinsiyete göre hem ayrı olarak kadın ve erkek metabolik sendromlu hastalar ve kontrol grubu olarak, hem de kadın hasta-kontrol grubu ve erkek hasta-kontrol grubu olarak değerlendirildiğinde anlamlı farklı bulundu. Metabolik sendromlu hastalarda peroksid kapasitesi ile apo A-I, CRP ve HDL-K düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunurken, total antioksidan kapasite ve trigliserid düzeyleri arasında negatif korelasyon bulundu. Kontrol grubunda apo B-100, okside LDL antikoru, total kolesterol ve LDL-K düzeyleri arasında pozitif korelasyon, total antioksidan kapasite ve HDL-K düzeyleri arasında negatif korelasyon bulundu. Kontrol grubunda bulunan korelasyonlar beklenen düzeyde iken, metabolik sendrom grubunda bu korelasyonlar saptanmıştır. Dolayısıyla metabolik sendromlularda lipid statüsünün sadece parametrelerin

düzeyinde yükselme ile ilişkili olmayıp, birbirini etkileyerek düzensizliğe uğradığı söylenebilir. Senti ve arkadaşlarının (92) yaptığı 25-74 yaş arasında 285 metabolik sendromlu hastayı içeren bir çalışmada lipid peroksidleri malondialdehit üretiminden yaralanılarak ölçüldüğü zaman kontrol grubuna kıyasla metabolik sendromlu hastalarda anlamlı olarak artmış bulunmuştur. Lee (93) 40-99 yaş grubu arası 70 metabolik sendromlu kişide plazma malondialdehit seviyesine bakarak oksidatif durumu değerlendirmiş ve MDA düzeylerinin metabolik sendromlu bireylerde kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek ve trigliserid düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmiştir. V. Sıgurdardottur ve arkadaşları (94) tarafından yapılan bir çalışmada 58 yaş üzeri metabolik sendromlu erkeklerde sirkülasyondaki okside LDL düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Okside LDL düzeyleri trigliserid, LDL-K, apoB-100, insülin, BKI ve bel/kalça oranı ile pozitif korele bulunurken, HDL-K ve apo A-I ile negatif korelasyon göstermiştir. Bu çalışmada okside LDL düzeyleri özellikle küçük ve yoğun LDL partikül büyüklüğü ile de ilişki saptanmıştır. Holvoet ve arkadaşlarının (95) 70-79 yaş grubu arasında yaptığı bir çalışmada ise yine okside LDL antikorları açısından metabolik sendromlu hastalar ile kontrol grubu kıyaslandığı zaman anlamlı farklı bulunmuş, okside LDL'nin koroner kalp hastalığı riskinin bağımsız bir belirteci olmadığı, ancak yüksek okside LDL düzeylerine sahip olanların miyokard infarktüsüne daha yatkın oldukları sonucuna varılmıştır. Yapılan başka bir çalışmada ise plazma 8 isoprostan düzeyi ile değerlendirilen oksidatif stres metabolik sendromlu hastalarda (n=10) kontrol grubuna (n=11) kıyasla anlamlı olarak artmış bulunmuştur (96). Okside LDL düzeylerinde ve MDA'daki artışın lipid peroksidasyonundaki artışla korele olduğu göz önüne alınacak olursa bizim bulduğumuz sonuçlarla yukardaki çalışmaların sonuçları uyum göstermektedir.

Bizim çalışmamızda total antioksidan kapasite metabolik sendromlu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu. 3, 4 ve 5 kritere sahip hastalar arasında değerlendirildiğinde ise kriterler arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde total antioksidan kapasite metabolik sendromlu hastalarda ve kontrol grubunda anlamlı bir farklılık göstermedi. Cinsiyete göre hem ayrı olarak kadın ve erkek metabolik sendromlu hastalar ve kontrol grubu olarak, hem de kadın hasta-kontrol grubu ve erkek hasta-kontrol grubu olarak değerlendirildiğinde anlamlı farklı bulundu. Metabolik sendromlu hastalarda total antioksidan kapasite ile glukoz düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunurken, peroksid kapasitesi ile negatif korelasyon bulundu. Kontrol

grubunda okside LDL antikoru ve peroksid kapasitesi arasında negatif korelasyon bulundu. Hem metabolik sendrom hem de kontrol grubunda beklenen korelasyona ulaşıldı. Earl S. Ford ve arkadaşlarının (8) yaptığı bir çalışmada 20 yaşından büyük 2250 metabolik sendromlu kişilerde vitamin C, E, retinol, likopen ve selenyum gibi antioksidanların miktarı ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bu kişilerde vitamin C, E, retinol ve karoten miktarlarında kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma bulunmuştur ve bu azalma antioksidanların alımının düşük olması, antioksidanların kullanımında artma veya her ikisine birden bağlanmıştır. Metabolik sendromlu hastaların meyve ve sebze tüketiminin daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Senti ve arkadaşlarının (92) yaptığı 25-74 yaş arasında 285 metabolik sendromlu hastayı içeren bir çalışmada antioksidan özellik olarak HDL' deki paraoksonaz aktivitesi ölçülmüş kontrol grubu ile kıyaslandığı zaman metabolik sendromlu hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Andreeva-Gateva ve arkadaşlarının (89) yaptığı bir çalışmada metabolik sendromlu hastalara ve sağlıklı kişilere oral glukoz tolerans testi uygulandıktan sonra total antioksidan durum ve süperoksid dismutaz ile glutatyon peroksidaz düzeyleri değerlendirilmiştir. Enzim düzeylerinde anlamlı bir azalma gözlenirken, total antioksidan kapasitede artışa rastlanmış, bu da antioksidan enzim kapasitesinde azalma sonucu total antioksidan durumun kompensatuvar olarak artmasına bağlanmıştır.

Metabolik sendromun oluşumunda insülin direnci temel olarak düşünülebilir. Deneysel ve klinik çalışmalarda artan kanıtlar oksidatif stresin ve eş zamanlı olarak antioksidan korunma mekanizmalarının azalmasının, hücrel organel ve enzimlerin hasarına, lipid peroksidasyonunun artışına ve insülin rezistansının gelişmesine yol açtığını gösterir. Serbest radikaller kronik hiperglisemi ve dislipidemi gibi bir çok metabolik anormallikte artar ve DNA, proteinler ve lipidlerin oksidasyonuna neden olur. Bunun sonucu bir çok hücrel strese duyarlı mekanizmaların aktivasyonu ile indirekt olarak dokuların hasarını uyarır. İlave olarak hiperglisemi sonucu artan radikaller pankreatik β hücrelerde fonksiyon bozukluğuna ve glukoz indüklü insülin sekresyonunun azalmasına neden olur. Oksidatif stresin uzaması adipositlerde insülin ile uyarılan GLUT4 translokasyonunu bozar ve insülin direncini şiddetlendirir. Sonuç olarak insülin direnci endotelial süperoksit anyon üretimini artırarak, oksidatif stresin derecesini artırır (92). Bütün bunlar göz önüne alındığı zaman oksidatif stres metabolik sendromun anahtar bileşenlerinden olup, sendromu oluşturan bileşenlerin arasındaki karmaşık ilişkilerin araştırılması anlaşılmasına ışık tutacaktır. Nitekim son yıllarda metabolik sendromdaki

oksidatif stresi düzeltmeye yönelik antioksidan tedavi yöntemleri de incelenmektedir. Khan ve arkadaşları (97) bir ACE inhibitörü olan quinaprilin metabolik sendromlu 40 hastada plasebo olanlara göre serum 8 isoprostan değerlerini %12 azaltırken, eritrosit SOD aktivitesini %35 ve LDL oksidasyonu lag zamanını (oksidatif stres belirteci) % 48 artırdığını kaydetmişlerdir. Bu sonuç metabolik sendromda görülen patofizyolojinin ilerlemesini durduran diğer ilaçların da gündeme geleceğini göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. 20-59 yaşları arasındaki 355 metabolik sendromlu ve 100 sağlıklı kişide lipid oksidasyon parametrelerinden okside LDL antikorunu, peroksid kapasitesi ve total antioksidan kapasite çalışıldı.
2. Metabolik sendromlu kişilerde sağlıklı kişilere göre okside LDL antikorunu ve peroksid kapasitesi anlamlı yüksek, total antioksidan kapasite anlamlı düşük bulundu.
3. Metabolik sendrom kriterlerinden (yüksek trigliserid düzeyi, düşük HDL düzeyi, hipertansiyon, abdominal obezite ve hiperglisemi) 3, 4 ve 5 kriter taşıyanlar alt gruba ayrıldığında parametreler yönünden anlamlı fark bulundu.
4. Kontrol grubunda her üç parametrenin diğer lipid parametreleri ile (ApoA-I, ApoB100, TG, total kolesterol, HDL-K, LDL-K) beklenen düzeyde korelasyonlar gözlenirken, metabolik sendrom grubunda korelasyonların bozulduğu ve daha çok negatif yöne kaydığı gözlemlendi.
5. Metabolik sendromlularda oksidatif stres dolayısıyla lipid oksidasyonunun arttığı, buna karşılık antioksidan sistemin zayıfladığı sonucuna varıldı.
6. Metabolik sendromlularda bu parametrelere ilaveten dolaşımdaki okside LDL düzeyleri ve küçük ve yoğun LDL düzeylerinin çalışılması metabolik sendromlularda lipid statüsünün daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir ve aterosklerotik risk faktörlerinin azaltılması yönünde yardımcı olabilir.

7. ÖZET

METABOLİK SENDROMDA OKSİDATİF DURUMUN LABORATUVAR İNCELENMESİ

Metabolik sendrom obezite (özellikle abdominal obezite), dislipidemi, hipertansiyon ve insülin direnci gibi kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörlerini içeren kriterlerin bir araya gelmesi ile tanımlanmıştır. Metabolik sendromun prevalansı obezite ve sedanter yaşam yüzünden tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de giderek artmaktadır. Metabolik sendromun lipid profilini tespit etmek amacıyla planlanmış bu çalışmada Trabzon il merkezinde 2017 kişi tarandı. Taranan kişilerde metabolik sendrom tespit edilen 20-59 yaş arasında 355 (231 kadın, 124 erkek) çalışmaya dahil edildi. Metabolik sendrom tanısı NCEP 2001 ATP III raporuna göre beş metabolik sendrom tanı kriterinden en az üçünün olması ile konuldu. Kontrol grubu aynı örneklem grubu içinden 100 (64 kadın, 36 erkek) kişiden oluşturuldu. Metabolik sendrom tespit edilen 355 kişiden, 224’ü üç kritere, 11’i dört kritere, 20’si beş kritere sahipti. Bu çalışmada lipid oksidasyon testlerinden okside LDL antikoru, peroksid kapasitesi her üç alt grupta kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Total antioksidan kapasite ise anlamlı düşük bulundu. Bunun yanı sıra metabolik sendromlu hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla apo B-100, Lp(a), CRP, insülin, total kolesterol, glukoz, trigliserid, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı anlamlı yüksek bulunurken, apo A-I ve HDL-K anlamlı düşük bulundu. Cinsiyete göre değerlendirildiği zaman bu parametreler hem erkeklerde hem de kadınlarda, kontrol grubuna göre anlamlı farklı bulundu. Kontrol grubunda lipid oksidasyon testleri (okside LDL antikoru, peroksid kapasitesi, total antioksidan kapasite) diğer lipid parametreleri ile (apo A-I, apo B-100, trigliserid, total kolesterol, HDL-K, LDL-K) beklenen düzeyde korelasyon gösterirken, metabolik sendrom grubunda korelasyonların bozulduğu ve daha çok negatif yöne kaydığı gözlemlendi. Metabolik sendromlularda oksidatif stres dolayısıyla lipid oksidasyonunun arttığı, buna karşılık antioksidan sistemin zayıfladığı sonucuna varıldı.

8. SUMMARY

LABORATORY INVESTIGATION OF OXIDATIVE STATUS IN METABOLIC SYNDROME

Metabolic syndrome is defined by criteria including risk factors for cardiovascular diseases, such as obesity (especially abdominal), dyslipidemia, hypertension and insulin resistance. Prevalance of the metabolic syndrome is being continuously increased in Turkey as well as in the world due to obesity and sedentary life style. In the present study to determine lipid oxidation status of the metabolic syndrome, 2017 subjects were screened in Trabzon city of Turkey. 355 subjects between 20-59 years old (231 females, 124 males) among those screened subjects were included to the study. Diagnosis of metabolic syndrome was made by having at least three criteria of five metabolic syndrome criteria according to NCEP 2001 ATP III report. Control group was consisted of 100 subjects (64 females, 36 males) within same sampling group of the 355 subjects with metabolic syndrome, 224 had three criteria, 111 had four and 20 had five (subgroups). Oxidized-LDL antibodies and total peroxide capacity of lipid oxidation tests were found to be significantly increased for three subgroups than those of control group. In addition, apo B, Lp(a), CRP, insulin, total cholesterol, triglycerides, glucose, LDL- cholesterol, waist circumference, the levels of systolic and diastolic blood pressure were found to be significantly higher in subjects with metabolic syndrome, while apo A-I and HDL-cholesterol levels lower in subjects with metabolic syndrome than those of control subjects. The parameters were found to be significantly different for both males and females in metabolic syndrome group than those in control group. In control group, lipid oxidation tests showed correlations with other lipid parameters as expected, whereas correlations were disrupted and shifted to more negativity in metabolic syndrome group. It was concluded that lipid oxidation is increased due to oxidative stress, while antioksidant system was decreased in metabolic syndrome subjects.

9. KAYNAKLAR

1. Reaven GM : Banting Lecture 1988: Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes*. 37: 1595-1607, 1988.
2. Kaplan NM : The Deadly Quartet. Upper-body Obesity, Glucose Intolerance, Hypertriglyceridemia and Hypertension. *Arch Intern Med*. 149:1514, 1989.
3. Tabel Y, Mir S : Obez ve Hipertansiyonlu Çocukları Bekleyen Önemli Bir Sorun: Metabolik Sendrom. *Nefroloji Dergisi*. 13(3) : 140-143, 2004.
4. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR : Metabolic Syndrome: Definition, Pathophysiology, and Mechanisms. *Am Heart J*. 149, 33-45, 2005.
5. Onat A, Sansoy V: Halkımızda Koroner Hastalığın Başsüçlusu Metabolik Sendrom: Sıklığı, Unsurları, Koroner Risk ile İlişkisi ve Yüksek Risk Kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş*. 30: 8-15, 2002.
6. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (Adult Treatment Panel III). Final Report. *Circulation*. 106 : 3143-3421, 2002.
7. Leonhardt W, Hanefeld M: Dysbalance of The Oxidative State and The Metabolic Syndrome. Hanefeld M, Leonhardt W(Ed): *The Metabolic Syndrome*. Gustav Fischer Verlag Jena, Germany, 1997, pp.120-132.
8. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH, Brown DW: The Metabolic Syndrome and Antioxidant Concentrations: Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes*. 52:2346-2352, 2003.
9. Cameron JA, Shaw EJ, Zimmet ZP : The Metabolic Syndrome : Prevalance in Worldwide Populations. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 33: 351-375, 2004.
10. Alberti KG, Zimmet PZ : Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Part 1. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Provisional Report of a WHO Consultation. *Diabet Med*. 15: 539-553, 1998.
11. Natali A, Ferrannini E : Hypertension, Insulin Resistance, and The Metabolic Syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 33: 417-429, 2004.

12. Gluckman PD, Hanson MA: The Developmental Origins of The Metabolic Syndrome. *Endocrinol and Metab.* 15(4): 183-187, 2004.
13. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. : Early Adiposity Rebound in Childhood and Risk of Type 2 Diabetes in Adult Life. *Diabetologia.* 46(2): 190–194, 2003.
14. Bavdekar A, Yajnik CS, Fall CH, Bapat S, Pandit AN, Deshpande V, Bhave S, Kellingray SD, Joglekar C: Insulin Resistance Syndrome in 8-Year-Old Indian Children: Small At Birth, Big At 8 Years, or Both? *Diabetes.* 48(12): 2422-2429, 1999.
15. Neel JV : The “Thrifty Genotype” in 1998. *Nutr Rev.* 57: 2–9, 1999.
16. Hales CN, Barker DJ: The Thrifty Phenotype Hypothesis. *Br Med Bull.* 60: 5–20, 2001.
17. Eriksson JG, Lindi V, Uusitupa M, Forsen TJ, Laakso M, Osmond C, Barker DJ : The Effects of The Pro12Ala Polymorphism of The Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-g2 Gene on Insulin Sensitivity and Insulin Metabolism Interact With Size At Birth. *Diabetes.* 51(7): 2321–2324, 2002.
18. Roith LR, Zick Y: Recent Advances in Our Understanding of Insulin Action and Insulin Resistance. *Diabetes Care.* 24: 588–597, 2001.
19. Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawatr T, DeFronzo RA, Kahn CR, Mandarino LJ: Insulin Resistance Differentially Affects The PI 3-kinase and MAP Kinase-Mediated Signaling in Human Muscle. *J Clin Invest.* 105 : 311–320, 2000.
20. Boden G: Role of Fatty Acids in The Pathogenesis of Insulin Resistance and NIDDM. *Diabetes.* 46: 3-10, 1997.
21. Hawkins M, Barzilai N, Liu R, Hu M, Chen W, Rossetti L: Role of The Glucosamine Pathway in Fat-Induced Insulin Resistance. *J Clin Invest.* 99: 2173-2182, 1997.
22. Jucker BM, Rennings AJ, Cline GW, Shulman GI: ¹³C And ³¹P NMR Studies on The Effects of Increased Plasma Free Fatty Acids on Intramuscular Glucose Metabolism in The Awake Rat. *J Biol Chem.* 272: 10464-10473, 1997.
23. Roden M, Stingl H, Chandramouli V, Schumann WC, Hofer A, Landau BR, Nowotny P, Waldhausl W, Shulman GI: Effects of Free Fatty Acid Elevation on Post-absorptive Endogenous Glucose Production and Gluconeogenesis in Humans. *Diabetes.* 49(5): 701-707, 2000.
24. Lee Y, Hirose H, Zhou YT, Eser V, Mc Garry JD, Unger RH: Increased Lipogenic Capacity of The Islets of Obese Rats: A Role in The Pathogenesis of NIDDM. *Diabetes.* 46: 408-413, 1997.

25. Zhou YP, Berggren PO, Gril V: Fatty Acid-Induced Decrease in Pyruvate Dehydrogenase Activity Is An Important Determinant of Beta-Cell Dysfunction in The Obese Diabetic db/db Mouse. *Diabetes*. 45: 580-586, 1996.
26. Bollheimer LC, Skelly RH, Chester MW, McGarry JD, Rhodes CJ: Chronic Exposure to Free Fatty Acid Reduces Pancreatic Beta Cell Insulin Content By Increasing Basal Insulin Secretion That Is Not Compensated for by A Corresponding Increase in Proinsulin Biosynthesis Translation. *J Clin Invest*. 101: 1094-1101, 1998.
27. Stears AJ, Byrne CD : Adipocyte Metabolism and The Metabolic Syndrome. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 3:129-142, 2001.
28. Hsueh WA, Law RE: Insulin Signaling in The Arterial Wall. *Am J Cardiol*. 84: 21J-24J, 1999.
29. Reusch JEB : Current Concepts in Insulin Resistance, Type 2 Diabetes Mellitus, and The Metabolic Syndrome. *Am J Cardiol*. 90: 19G-26G, 2002.
30. Ginsberg HN: Insulin Resistance and Cardiovascular Disease. *J Clin Invest*. 106: 453-458, 2000.
31. Krauss RM, Siri PW: Metabolic Abnormalities : Triglyceride and Low-Density Lipoprotein. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 33: 405-415, 2004
32. Grundy SC: Hypertriglyceridemia, Insulin Resistance, and The Metabolic Syndrome. *Am J Cardiol*. 83: 25F-29F, 1999.
33. Ginsberg HN, Le NA, Goldberg IJ, Gibson JC, Rubinstein A, Wang-Iverson P, Norum R, Brown WV: Apolipoprotein B Metabolism in Subjects With Deficiency of Apolipoproteins CIII and AI. Evidence That Apolipoprotein CIII Inhibits Catabolism of Triglyceride-rich Lipoproteins by Lipoprotein Lipase in Vivo. *J Clin Invest*. 78: 1287-1295, 1986.
34. Windler E, Havel RJ: Inhibitory Effects of C Apolipoproteins From Rats and Humans on The Uptake of Triglyceride-Rich Lipoproteins and Their Remnants by The Perfused Rat Liver. *J Lipid Res*. 26: 556-565, 1985.
35. Chang LBF, Hopkins GJ, Barter PJ: Particle Size Distribution of High Density Lipoproteins as a Function of Plasma Triglyceride Concentration in Human Subjects. *Atherosclerosis*. 56: 61-70, 1985.
36. Duvillard L, Pont F, Florentin E, Gambert P, Verges B: Inefficiency of Insulin Therapy to Correct Apolipoprotein A-I Metabolic Abnormalities in Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus. *Atherosclerosis*. 152: 229-237, 2000.
37. Pietzsch J, Julius U, Nitzsche S, Hanefeld M: In Vivo Evidence for Increased Apolipoprotein A-I Catabolism in Subjects With Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes*. 47: 1928-1934, 1998.

38. Barter P: Metabolic Abnormalities : High-Density Lipoprotein. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 33: 393-403, 2004.
39. Rebuffe-Scrive M, Bronnegard M, Nilsson A, Eldh J, Gustafsson JA, Bjorntorp P: Steroid Hormone Receptors in Human Adipose Tissues. *J Clin Endocrinol Metab.* 71: 1215-1219, 1990.
40. Ottosson M, Marin P, Karason K, Elander A, Bjorntorp P: Blockade of The Glucocorticoid Receptor With RU 486: Effects In Vitro and In Vivo on Human Adipose Tissue Lipoprotein Lipase Activity. *Obes Res.* 3: 233-240, 1995.
41. Scott M, Grundy MD: Hypertriglyceridemia, Atherogenic Dyslipidemia, and The Metabolic Syndrome. *Am J Cardiol.* 81: 18B-25B, 1998
42. DeFronzo RA: İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi: NIDMM, Koroner Kalp Hastalığı, Hipertansiyon ve Dislipidemi Arasındaki Bağlantı. Schwartz CJ(Ed) :Diabetes Mellitus ve Kardiyovasküler Hastalıklarda Yeni Ufuklar. Lippincott Williams&Wilkins, Bonus Ltd.Şti., 1994, s.12-28.
43. Rowe J, Young JB, Minaker KL, Stevens AL, Pallotta J, Landsberg L: Effect of Insulin and Glucose Infusions on Sympathetic Nervous System Activity in Normal Man. *Diabetes.* 30: 219-225,1981.
44. Lever AF: Slow Pressor Mechanisms in Hypertension: A Rol for Hypertrophy of Resistance Vessels? *J Hypertens.* 4: 515-524, 1986.
45. Solini A, DeFronzo RA: Insulin Resistance, Hypertension and Cellular Ion Transport Systems. *Acta Diabetol Lat.* 29: 196-200, 1992.
46. Egan BM, Grene EL, Goodfriend TL: Insulin Resistance and Cardiovascular Disease. *Am J Hypertens.* 14: 116S-125S, 2001.
47. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP: Hyperinsulinemia: The Key Feature of a Cardiovascular and Metabolic Syndrome. *Diabetologia.* 34: 416-422, 1991.
48. Juhan-Vague I, Alessi MC, Vague P: Increased Plasma Plasminogen Activator Inhibitor 1 Levels: A Possible Link Between Insulin Resistance and Atherothrombosis. *Diabetologia.* 34: 457, 1991.
49. Juhan-Vague I, Thompson SG, Jespersen J, On Behalf of The ECAT Angina Pectoris Study Group: Involvement of The Hemostatic System in The Insulin Resistance Syndrome. *Arterioscler Thromb.* 13: 1865, 1993.
50. Miller GJ: Lipoproteins and The Haemostatic System in Atherothrombotic Disorders. *Baillieres Clin Haematol.* 7: 713-732, 1994.
51. Devaraj S, Rosenson RS, Jialal I: Metabolic Syndrome: An Appraisal of The Pro-Inflammatory and Procoagulant Status. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 33: 431-453, 2004.

52. Sethi JK, Hotamisligil GS: The Role of TNF Alpha in Adipocyte Metabolism. *Semin Cell Dev Biol.* 10: 19-29, 1999.
53. Hube F, Hauner H: The Role Of TNF Alpha In Human Adipose Tissue: Prevention of Weight Gain At The Expense of Insulin Resistance? *Horm Metab Res.* 31: 626-631, 1999.
54. Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, Spiegelman BM: Reduced Tyrosine Kinase Activity of The Insulin Receptor in Obesity-Diabetes: Central Role of Tumor Necrosis Factor Alpha. *J Clin Invest.* 94: 1543-1549, 1994.
55. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, Fabra R, Trullenque R, Heinrich PC: Acute-Phase Response of Human Hepatocytes: Regulation of Acute-phase Protein Synthesis By Interleukin-6. *Hepatology.* 12: 1179-1186, 1990.
56. Yudkin JS, Jumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V: Inflammation, Obesity, Stress and Coronary Heart Disease: Is Interleukin-6 the Link? *Atherosclerosis.* 148: 209-214, 2000.
57. Mastorakos G, Chrousos GP, Weber JS: Recombinant Interleukin-6 Activates The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 77: 1690-1694, 1993.
58. Tsigos C, Papanicolaou DA, Kyrou I, Defensor R, Mitsiadis CS, Chrousos GP: Dose-Dependent Effects of Recombinant Human Interleukin-6 on Glucose Regulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 82: 4167-4170, 1997.
59. Van Snick J: Interleukin-6: An Overview. *Annu Rev Immunol.* 8: 253-278, 1990.
60. Matsuzawa, Y., Funahashi, T., Nakamura, T.: Molecular Mechanism of Vascular Disease in Metabolic Syndrome X. *Journal of Diabetes and Its Complications.* 16: 17-18, 2002.
61. Bastrad JP, Pieroni L, Hainque B: Relationship Between Plasma Plasminogen Activator Inhibitor 1 and Insulin Resistance. *Diabetes Metab Res Rev.* 16: 192-201, 2000.
62. Halleux CM, Takahashi M, Delporte ML, Detry R, Funahashi T, Matsuzawa Y, Brichard SM: Secretion of Adiponectin and Regulation of apM1 Gene Expression in Human Visceral Adipose Tissue. *Biochem Biophys Res Commun.* 288(5):1102-1107, 2001.
63. Bhagavan NV: *Medical Biochemistry.* Jones and Bartlett Publisher, Boston, London, 1992, pp. 447-467.
64. Beisiegel U: Lipoprotein Metabolism. *European Heart J.* 19 (Suppl A): 20A-23A, 1998.
65. Stryer L: *Biochemistry, Third Edition,* W.H. Freeman and Company, New York, 1988, pp. 270-280.

66. Mahley WR: Aterogenezin Hücresel ve Moleküler Biyolojisi. Editör Gökdemir O, Palaoğlu E. Amerikan Hastanesi Lipid Kliniği, İstanbul, 1993, s.45-58.
67. Özekin A, Değer O: LDL Oksidasyonu ve Etkileri. İbni Sina Tıp Dergisi. 6:125-132, 2001.
68. Rader DJ, Brewer B: Lipoprotein(a): Clinical Approach to a Unique Atherogenic Lipoprotein. JAMA. 267: 1109-1112, 1992.
69. Leonhardt W, Hanefeld M: Dysbalance of The Oxidative State and The Metabolic Syndrome. Hanefeld M, Leonhardt W(Ed): The Metabolic Syndrome. Gustav Fischer Verlag Jena, Germany, 1997, pp.120-132.
70. Onat T, Emerk K, Sözmén EY (Ed): İnsan Biyokimyası. Palme Yayıncılık, Ankara, 2002, s.671-673.
71. Steinberg D, Witztum JL: Lipoproteins and Atherogenesis. Current Concepts. J Am Med Assoc. 264: 3047-3052, 1990.
72. Morin RJ, Peng S: The Role Of Cholesterol Oxidation Products in The Pathogenesis of Atherosclerosis. An Clin Lab Sci. 19(4): 225-237, 1989.
73. Halliwell B: Free Radicals, Reactive Oxygen Species and Human Disease: A critical Evaluation with Special Reference to Atherosclerosis. Br J Exp. 78, 737-757, 1989.
74. Yla-Herttuala S, Polinski W, Beutler S, Pcard S, Steinberg D, Witztum JL: Rabbit and Human Atherosclerotic Lesions Contain IgG That Recognize Epitopes of Oxidized LDL. Atheroscler Thromb. 14: 32-40, 1994.
75. Steinberg D, Witztum JL: Role of Oxidized Low Density Lipoprotein in Atherogenesis. J Clin Invest. 88: 1785-1791, 1991.
76. Amengual O, Atsum T, Khemashta MA, Tinahones F, Huges GRV: Autoantibodies Against Oxidized Low Density Lipoprotein in Antiphospholipid Syndrome. Br J Rheum. 36: 964-968, 1997.
77. Witztum JL, Palinski W: Are Immunological Mechanisms Relevant For The Development of Atherosclerosis? Clinical Immunology. 90: 153-156, 1999.
78. Yokota T, Hansson GK: Immunological Mechanisms In Atherosclerosis. Journal of Internal Medicine. 238: 479-489, 1995.
79. Hulthe J: Antibodies to Oxidized LDL in Atherosclerosis Development Clinical and Animal Studies. Clinica Chimica Acta . 348 : 1 -8, 2004.
80. Muredach P, Reilly MB, Daniel J, Rader MD: The Metabolic Syndrome More Than The Sum of Its Parts? Circulation. 108: 1546-1551, 2003.
81. Robert S, Rosenson MD: New Approaches in The Intensive Management of Cardiovascular Risk in The Metabolic Syndrome. Curr Probl Cardiol. 30: 241-280, 2005.

82. Lemeshow S, Hosmer Jr DW, Klar J, Lwanga SK: Sağlık Araştırmalarında Örneklem Büyüklüğünün Yeterliliği (Çev. Kayaalp SO) Hacettepe Taş Yayınevi, 2000, s.142.
83. Akgül A: Tıbbi Araştırmalarda İstatiksel Analiz Teknikleri"SPSS Uygulamaları". Yükseköğretim Kurulu Matbaası, Ankara, 1997, s.209-237.
84. Burtis CA, Ashwood RE (Ed) : Tietz Textbook of Clinical Chemistry . Second ed., WB Saunders Company. Philadelphia 1994, pp.496.
85. ImmuLisa: Anti-oxLDL Antibody ELISA. IMMCO Diagnostics. Cat No.1158, 2002, s.9.
86. PerOx. Immün Diagnostik. Cat No. KC 5100, 2004, s.19.
87. ImAnOx. Immün Diagnostik. Cat No. KC 5200, 2004, s.18.
88. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L: Cardiovascular Morbidity and Mortality Associated with The Metabolic Syndrome. Diabetes Care. 24: 683-689, 2001.
89. Andreeva-Gateva P, Popova D, Orbetsova V: Antioxidant Parameters in Metabolic Syndrome- A Dynamic Evaluation During Oral Glucose Tolerance Test. Vutr Boles. 33(2-3): 48-53, 2001.
90. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I: Increased Oxidative Stress in Obesity and Its Impact on Metabolic Syndrome. J. Clin. Invest. 114:1752-1761, 2004.
91. Fagerberg B, Bokemark L, Hulthe J: The Metabolic Syndrome, Smoking, and Antibodies to Oxidized LDL in 58-Year-Old Clinically Healthy Men. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 11(4): 227-235, 2001.
92. Senti M, Tomas M, Fito M, Weinbrenner T, Covas M, Sala J, Masia R, Marrugat J: Antioxidant Paraoxonase 1 Activity in The Metabolic Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 88(11): 5422-5426, 2003.
93. Lee K: Oxidative Stress Markers in Korean Subjects with Insulin Resistance Syndrome. Diabetes Research and Clinical Practice. 54(2): 29-33, 2001.
94. Sigurdardottir V, Fagerberg B, Hulthe J: Circulating Oxidized Low-density lipoprotein (LDL) is Associated with Risk Factors of The Metabolic Syndrome and LDL Size in Clinically Healthy 58-year-old Men (AIR study). J Intern Med. 252(5): 440-447, 2002.
95. Holvoet P, Kritchevsky SB, Tracy RP, Mertens A, Rubin SM, Butler J, Goodpaster B, Harris TB: The Metabolic Syndrome, Circulating Oxidized LDL, and Risk of Myocardial Infarction in Well-functioning Elderly People in The Health, Aging, and Body Composition Cohort. Diabetes. 53: 1068-1073, 2004.

96. Hansel B, Giral P, Nobecourt E, Chantepie S, Bruckert E, Chapman MJ, Kontush A: Metabolic Syndrome Is Associated with Elevated Oxidative Stress and Dysfunctional Dense High-density Lipoprotein Particles Displaying Impaired Antioxidative Activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 89(10): 4963-4971, 2004.
97. Khan BV, Sola S, Lauten WB, Natarajan R, Hooper WC, Menon RG, Lerakis S, Helmy T: Quinapril, An ACE Inhibitor, Reduces Markers of Oxidative Stress in The .Metabolic Syndrome. *Diabetes Care.* 27: 1712-1715, 2004.

ÖZGEÇMİŞ

1969 yılında Trabzon'da doğdu. İlk, Orta ve Lise öğrenimini Trabzon'da tamamladı. 1986 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandı. 1992 yılında mezun oldu. 1992-1994 yılları arasında Kahramanmaraş Merkez Verem Savaş Dispanserin'de mecburi hizmet yaptı. Daha sonra Akçaabat-Akçakale Sağlık Ocağı ve Trabzon 3 Nolu Merkez Sağlık Ocağı'nda çalıştı. 8 Ocak 2001 tarihinde Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'na atandı. Halen görevini sürdürmekte olup, evli ve bir çocuk annesidir.