T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

METABOLİK SENDROMLU HASTALARIN GENETİK ÖZELLİKLERİ İLE BESLENME VE DİĞER YAŞAM TARZI ALIŞKANLIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzm. Dyt. Zehra BÜYÜKTUNCER

Beslenme ve Diyetetik Programı
DOKTORA TEZİ

ANKARA
2008

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

METABOLİK SENDROMLU HASTALARIN GENETİK ÖZELLİKLERİ İLE BESLENME VE DİĞER YAŞAM TARZI ALIŞKANLIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzm. Dyt. Zehra BÜYÜKTUNCER

Beslenme ve Diyetetik Programı
DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Gülden KÖKSAL

2. DANIŞMAN
Prof. Dr. Tomris ERBAŞ

ANKARA
2008

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Bu çalışma jürimiz tarafından Beslenme ve Diyetetik Programında Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: (Danışman)	Prof. Dr.Gülden Köksal Hacettepe Üniversitesi	
Üye:	Prof. Dr. Tomris Erbaş Hacettepe Üniversitesi	
Üye:	Prof. Dr. Perihan Arslan Hacettepe Üniversitesi	
Üye:	Prof. Dr. Sevinç Yücecan Hacettepe Üniversitesi	
Üye:	Doç. Dr. Murat Baş Başkent Üniversitesi	

ONAY:

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisanüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Hakan S. Orer
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yazar bu çalışmanın gerçekleşmesine katkılarından dolayı, aşağıda adı geçen kişi ve kuruluşlara içtenlikle teşekkür eder.

Sayın Prof. Dr. Gülden Köksal ve Prof. Dr. Tomris Erbaş tez danışmanları olarak çalışmanın her aşamasında yol gösterici olmuş, büyük katkılarda bulunmuşlardır.

Sayın Prof. Dr. Perihan Arslan ve Prof. Dr. Sevinç Yücecan tez izleme komitesinde yer alarak, çalışmaya önemli katkılarda bulunmuşlardır.

Sayın Öğr. Gör. Dr. Selçuk Dağdelen ve Araş. Gör. Dr. Mehlika Işıldak çalışmanın yürütülmesi aşamasında çalışmaya destek olmuşlardır.

Sayın Öğr. Gör. Pınar Geyik Özdemir çalışmanın istatistiksel değerlendirilmesine katkıda bulunmuştur.

Sayın Dr. Dyt. Aylin Hasbay, Dr. Dyt. Hülya Gökmen Özel, Uzm. Dyt. Makbule Gezmen Karadağ ve Uzm. Dyt. Fatih Uyar çalışmanın yazım aşamasında katkıda bulunmuşlardır.

Tez çalışması süresince ailem ve arkadaşlarım sonsuz anlayış, ilgi ve sevgileriyle büyük destek olmuşlardır.

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenmiştir (H.Ü. B.A.B. 07D01101003).

ÖZET

Büyüktuncer, Z. Metabolik sendromlu hastaların genetik özellikleri ile beslenme ve diğer yaşam tarzı alışkanlıklarının değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Programı Doktora Tezi, Ankara, 2008. Metabolik sendrom abdominal obezite, insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon ile karakterize olan kompleks bir hastalıktır. Sendromun genetik özellikler ile çevresel etmenlerin, özellikle diyetin etkileşimi sonucu oluştuğu bilinmektedir. Bu etkileşimlerden biri olan peroksizom proliferator-aktive edici gamma (PPAR gamma) genindeki Pro12Ala polimorfizminin diyet yağları ile etkileşiminin metabolik sendromun patogenezinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Bu çalışmanın amacı PPAR gamma Pro12Ala polimorfizmi ile diyet bileşenlerinin metabolik sendrom bileşenlerine etkisini incelemektir. Çalışmaya 18-65 yaş arasında, 150 metabolik sendromlu birey katılmıştır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniği ve Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümlerinde, katılımcıların fizik muayeneleri yapılmış, antropometrik ölçümleri alınmış, beslenme durumları değerlendirilmiş ve biyokimyasal ve genetik analizleri yapılmıştır. Polimorfizmin örneklemde görülme sıklığı % 14 (% 1.3 AlaAla homozigot and % 12.7AlaPro heterozigot) olarak saptanmıştır. Bireylerin lipid profili, glikoz ve karaciğer fonksiyonlarının göstergesi olarak analiz edilen biyokimyasal parametrelerinin PPAR gamma genotipleri arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0.05$). Antropometrik ölçümlerden sadece yağsız vücut dokusunun PPAR gamma genotipleri arasında önemli düzeyde farklı olduğu saptanmıştır ($p=0.032$). PPAR gamma Pro12Ala allelin diyetin makro besin öğelerinin (karbonhidrat, protein ve yağ) ve yağ asidi içeriğinin (doymuş, tekli doymamış, çoklu doymamış) metabolik sendromla ilişkisini etkilemediği görülmüştür (her biri için $p>0.05$). Bu sonuçlar PPAR gamma Pro12Ala polimorfizmi ile metabolik sendromun ilişkisini ve bu polimorfizminin diyet yağları ile metabolik sendrom bileşenleri arasındaki ilişkiyi düzenlediği hipotezini desteklememektedir.

Anahtar Kelimeler: Metabolik sendrom, PPAR gamma Pro12Ala polimorfizmi, diyet, yağ asitleri

Destekleyen Kurumlar: H.Ü. B.A.B. Destek Projesi 07D01101003

ABSTRACT

Büyüktuncer, Z. Evaluation of specific genetic characteristics, dietary and lifestyle behaviours in metabolic syndrome. Hacettepe University Institute of Health Sciences, Ph.D. Thesis in Nutrition and Dietetics, Ankara, 2008. The metabolic syndrome is a complex disorder characterized by abdominal obesity, insulin resistance, dyslipidemia and hypertension with high prevelance. It occurs as a result of the interaction between genetic and environmental factors, in particular diet. The interaction between the peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma) Pro12Ala polymorphism and dietary fats has been proposed to act in the pathogenesis of metabolic syndrome. The objective of this study was to verify whether dietary nutrient intake interacts with the PPAR gamma Pro12Ala polymorphism to modulate the features of the metabolic syndrome. A total of 150 subjects diagnosed as metabolic syndrome, aged 18-65, participated. All subjects underwent a clinical, anthropometrical, biochemical and nutritional assessment and analysis of Pro12Ala polymorphism of PPAR gamma at the Department of Nutrition and Dietetics, and Clinic of Endocrinology, Hacettepe University. The polymorphism was detected in 14 % of the sample (1.3 % AlaAla homozygote and 12.7 % AlaPro heterozygote). Biochemical indicators of lipid profiles, glucose and liver function did not differ significantly with PPAR gamma genotype ($p>0.05$). Amongst the anthropometrical measurements, only lean body mass was significantly different with PPAR gamma genotype ($p=0.032$). There was no evidence that the association of either individual macronutrients (carbohydrates, protein, fat) or type of fatty acids (saturated, monounsaturated, polyunsaturated) with metabolic syndrome were modified by PPAR gamma Pro12Ala allelle ($p>0.05$ for all). The results suggest that PPAR gamma Pro12Ala polymorphism is not associated with the metabolic syndrome and can not modulate the association between dietary fat intake and components of the metabolic syndrome.

Key Words: Metabolic syndrome, PPAR gamma Pro12Ala polymorphism, diet, fatty acids

Supported by H.Ü.B.A.B, Ph.D.Thesis Grant H.Ü. B.A.B. 07D01101003

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ONAY SAYFASI iii
TEŞEKKÜR iv
ÖZET v
ABSTRACT vi
İÇİNDEKİLER vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ x
ŞEKİLLER DİZİNİ xii
TABLOLAR DİZİNİ xiii
1. GİRİŞ 1
1.1. Kuramsal Yaklaşımlar 1
1.2. Amaç ve Varsayım 3
2. GENEL BİLGİLER 5
2.1. Tanım 5
2.2. Metabolik Sendromun Tanı Kriterleri 6
2.3. Metabolik Sendromun Prevelansı 11
2.4. Metabolik Sendromun Bileşenleri ve Klinik Özellikleri 11
2.4.1. Obezite 13
2.4.2. İnsülin Direnci 13
2.4.3. Diyabet ve Glukoz Tolerans Bozukluğu 15
2.4.4. Dislipidemi ve Kardiyovasküler Hastalıklar 16
2.4.5. Hipertansiyon 18
2.4.6. Endotel Disfonksiyon 19
2.4.7. Proinflamatuvar Durum 19
2.4.8. Protrombotik Durum 19
2.4.9. Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı (NASH) 20
2.4.10. Polikistik Over Sendromu (PCOS) 20
2.4.11. Şizofreni 20
2.5. Metabolik Sendromun Patogenezi 21
2.5.1. Intra-uterin Büyüme Geriliği 21
2.5.2. Genetik Yatkınlık 22

2.5.2.1. PPARγ 25
2.5.3. Çevresel Etmenler / Yaşam Tarzı Alışkanlıkları 28
2.5.3.1. Diyet 28
2.5.3.2. Fiziksel Aktivite 32
2.5.3.3. Psikososyal Stres 33
2.6. Gen-Diyet Etkileşimi 33
2.6.1. PPAR-Diyet Etkileşimi 33
2.7. Metabolik Sendromun Tedavisi 35
3. BİREYLER ve YÖNTEM 37
3.1. Araştırmanın Yeri Zamanı ve Örneklem Seçimi 37
3.2. Araştırmanın Genel Planı 37
3.2.1. Bireylerin Genel Özelliklerinin Belirlenmesi 37
3.2.2. Besin Tüketim Durumu ve Diyet Örüntüsünün Saptanması 37
3.2.3. Diğer Yaşam Tarzı Alışkanlıklarının Belirlenmesi 38
3.2.4. Antropometrik Ölçümler 39
3.2.5. Biyokimyasal Analizler 39
3.2.6. Kan Basıncı 40
3.2.7. Genetik Analiz 40
3.2.8. İstatistiksel Değerlendirmeler 42
4. BULGULAR 43
4.1. Bireylere İlişkin Tanımlayıcı Bilgiler 43
4.2. Bireylerin Besin Tüketimleri ve Beslenme Alışkanlıklarına İlişkin Bulgular 50
4.2.1. Besin Tüketim Sıklıkları ve Miktarları 50
4.2.2. Sıklıkla Kullanılan Pişirme Yöntemleri 54
4.2.3. Bireylerin Diyetle Günlük Enerji ve Besin Öğesi Alımları 60
4.3. Bireylerin PPARγ Genotiplerine Göre MS Bileşenleri, Biyokimyasal Verileri ve Antropometrik Ölçüm Değerlerine İlişkin Bulgular 67
4.3.1. Biyokimyasal Verilere İlişkin Bulgular 67
4.3.2. Antropometrik Ölçüm Değerlerine İlişkin Bulgular 76
4.3.3. Metabolik Sendrom Bileşenlerinin Varlığı 86
5. TARTIŞMA 93
5.1. Bireylere İlişkin Tanımlayıcı Bilgilerin Tartışması 93

5.2. Bireylerin Beslenme Alışkanlıklarına İlişkin Bulguların Tartışması 99
5.3. Bireylerin PPARγ Genotiplerine Göre MS Bileşenleri, Biyokimyasal Verileri ve Antropometrik Ölçüm Değerlerine İlişkin Bulguların Tartışması 111
6. SONUÇLAR: 123
7. ÖNERİLER: 125
KAYNAKLAR 127
EKLER 147
EK-1: Etik Kurul Onayı 147
EK-2: Metabolik Sendromlu Hastaların Genetik Özellikleri ile Beslenme ve Diğer Yaşam Tarzı Alışkanlıklarını Değerlendirilme Formu 148
EK-3: Bireylerin süt ve süt ürünlerini tüketim sıklıkları. 155
EK-4: Bireylerin et grubunda yer alan besinleri tüketim sıklıkları 156
EK-5: Bireylerin sebze ve meyve tüketim sıklıkları. 157
Ek-6: Bireylerin ekmek ve tahıl tüketim sıklıkları 158
EK-7: Bireylerin yağ ve yağlı tohumları tüketim sıklıkları 159
EK-8: Bireylerin yemeklerde sıklıkla kullandıkları yağ türleri. 160
EK-9: Bireylerin şeker ve tatlı tüketim sıklıkları 161
EK-10: Bireylerin sıvı tüketim sıklıkları 162
EK-11: Bireylerin diyetle günlük yağ asidi alımları. 163
EK-12: Hastaların PPARγ genotipine göre biyokimyasal verileri ve kan basınçlarının değerlendirilmesi 165
EK-13: Kadın hastaların PPARγ genotipine göre biyokimyasal verileri ve kan basınçlarının değerlendirilmesi 166
EK-14: Hastaların PPARγ genotipine göre antropometrik ölçüm değerleri 167
EK-15: Kadın hastaların PPARγ aleline göre antropometrik ölçüm değerleri 168

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

EASD	Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneği (ADÇD)
ADA	Amerikan Diyabet Derneği (ADD)
EGIR	Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (AİDÇG)
AHA	Amerikan Kalp Deneği (AKD)
AACE	Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AKEB)
APG	Açlık Plazma Glukozu
Apo A	Apolipoprotein A
Apo B	Apolipoprotein B
BÇ	Bel Çevresi
BGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
BKİ	Beden Kütle İndeksi
BKO	Bel Kalça Oranı
BMH	Bazal Metabolizma Hızı
CoA	Açil Koenzim A
CRP	C-Reaktif Protein
DNA	Deoksiribonükleik Asit
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)
EYA	Esterleşmemiş Yağ Asitleri (NEFA)
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
HOMA	Homeostatis Model Assessment
HT	Hipertansiyon
IL-1	İnterlökin-1
IL-6	İnterlökin-6
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KB	Kan Basıncı
KVH	Kardiyovasküler Hastalıklar
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
Lp(a)	Lipoprotein (a)
LPL	Lipoprotein Lipaz
METSAR	Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması

MS	Metabolik Sendrom
NASH	Alkole Bağlı Olmayan Karaciğer Yağlanması
NO	Nitrik Oksit
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
PAI-1	Plazminojen Aktivatör-1
PAL	Fiziksel Aktivite Düzeyi
PCOS	Polikistik Over Sendromu
PG	Postprandiyal Glukoz
PPAR	Peroksizom Proliferatör - Aktive Reseptör
PPRE	Peroksizom Proliferatör Cevap Elementi
RXR	Retinoid X Reseptör
S	Standart Sapma
SNP	Tek Nükleotid Polimorfizmi
SYA	Serbest Yağ Asitleri
Tip 2 DM	Tip 2 Diabetes Mellitus
TAG	Triaçilgliserol
TEKHARF	Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı
TEMD	Türkiye Endokrinoloji Metabolizma ve Metabolizma Derneği
TG	Trigliserid
TNF-α	Tümör Nekrozis Faktör-α
TYD	Tedavi Edici Yaşam Tarzı Değişiklikleri (TYD/TLC)
IDF	Uluslararası Diabet Federasyonu (UDF)
NCEP	BM Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (UKEP)
NHI	Ulusal Sağlık Enstitüsü (USE)
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
$\overline{X}$	Aritmetik Ortalama
ATP III	Yetişkin Tedavi Paneli III (YTP III)

ŞEKİLLER DİZİNİ

2.1. Metabolik sendromun oluşması, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi 22

TABLOLAR DİZİNİ

2.1. WHO, EGIR, NCEP metabolik sendrom tanımlamaları. 9
2.2. IDF: Metabolik sendrom tanımı 10
2.3. Etnik farklılıklara göre bel çevresi değerleri 10
2.4. Metabolik sendromun klinik özellikleri. 12
3.1. Lokusun amplifikasyonu için kullanılacak primer çifti tasarımları. 41
3.2. Lokusun amplifikasyonu için kullanılacak primer çifti tasarımları ve uzatma reaksiyonu ürünleri. 42
4.1. Bireylerin genel özellikleri. 44
4.2. Cinsiyete göre PPARγ polimorfizmi genotip ve allel sıklığı. 45
4.3. Bireylerin allellerine göre tanı aldıkları hastalıkların dağılımları 45
4.4. Bireylerin genotiplerine göre MS temel bileşenleri açısından aile hikâyelerinin değerlendirilmesi 46
4.5. Katılımcıların aldıkları ilaç tedavilerine ve vitamin mineral desteği kullanma durumlarına göre dağılımları. 47
4.6. Bireylerin sigara içme ve alkol tüketme durumları ile fiziksel aktivite düzeylerinin değerlendirilmesi 49
4.7. Bireylerin bazı temel besinleri günlük tüketim miktarları. 56
4.8. Sıklıkla kullanılan pişirme yöntemleri. 59
4.9. Bireylerin diyetle günlük enerji ve besin öğesi alımları. 62
4.10. Bireylerin diyetle günlük vitamin alımları 63
4.11. Bireylerin diyetle günlük mineral alımları 64
4.12. Bireylerin diyetle günlük karbonhidrat bileşenleri alımları. 65
4.13. Bireylerin diyetle günlük yağ asidi alımları 66
4.14. Hastaların PPARγ alleline göre biyokimyasal verileri ve kan basınçlarının değerlendirilmesi 69
4.15. Kadın hastaların PPARγ alleline göre biyokimyasal verileri ve kan basınçlarının değerlendirilmesi. 70
4.16. Erkek hastaların PPARγ genotipine göre biyokimyasal verileri ve kan basınçlarının değerlendirilmesi 71

4.17. Bireylerin allel ve doymuş yağ asidi tüketimlerine göre biyokimyasal verilerinin değerlendirilmesi 73
4.18. Bireylerin allel ve tekli doymamış yağ asidi tüketimlerine göre biyokimyasal ölçümlerinin değerlendirilmesi 74
4.19. Bireylerin allel ve çoklu doymamış yağ asidi tüketimlerine göre biyokimyasal verilerinin değerlendirilmesi 75
4.20. Hastaların PPARγ alleline göre antropometrik ölçüm değerleri 77
4.21. Kadın hastaların PPARγ alleline göre antropometrik ölçüm değerleri 78
4.22. Erkek hastaların PPARγ alleline göre antropometrik ölçüm değerleri 79
4.23. Bireylerin PPARγ alleline göre BKİ Değerleri. 80
4.24. Bireylerin allel ve doymuş yağ asidi tüketimlerine göre antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi. 83
4.25. Bireylerin allel ve tekli doymamış yağ asidi tüketimlerine göre antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi. 84
4.26. Bireylerin allel ve çoklu doymamış yağ asidi tüketimlerine göre antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi. 85
4.27. Bireylerin cinsiyetlerine ve PPARγ genotipine göre MS bileşenlerinin dağılımı. 88
4.28. Bireylerin PPARγ genotipine göre MS şiddetinin değerlendirilmesi. 88
4.29. Bireylerin PPARγ genotipine göre, diyetin enerji, karbonhidrat, protein ve yağ alımı ile metabolik sendrom bileşenleri arasındaki ilişki 89
4.30. Bireylerin PPARγ genotipine göre, doymuş, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asidi alımları ile metabolik sendrom bileşenleri arasındaki ilişki 90
4.31.Bireylerin PPARγ genotipleri. yağ tüketimleri ile MS şiddeti arasındaki ilişki. 92

1. GİRİŞ

1.1. Kuramsal Yaklaşımlar

Metabolik sendrom (MS) merkezinde insülin direnci ve abdominal obezitenin yer aldığı, tip 2 diabetes mellitus (tip 2 DM), dislipidemi, hipertansiyon (HT), mikroalbüminüri gibi bir çok kronik metabolik bozukluğu içeren, kompleks bir hastalıktır. Son yıllarda hem MS'un hem de MS bileşenlerinin görülme sıklıklarının tüm dünyada artmakta olduğu bilinmektedir (1-3). Sendromun artmakta olan insidansı ve yüksek mortalite ve morbidite riskleri, hastalığın bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmesine ve altında yatan etmenlerin araştırılmasına neden olmuştur (1). Çalışmalar MS'un genetik özellikler ile diyet ve fiziksel aktivite gibi çevresel etmenlerin karmaşık etkileşimleri sonucu oluştuğunu göstermektedir (4).

Genetik özelliklerin hastalığa ve hastalığın bileşenlerine etkisini inceleyen çalışmalarda, genetik yatkınlığın hastalığa yakalanma olasılığını önemli oranda arttırdığı gösterilmiştir. MS bileşenleri ile ilgili, farklı metabolik yollarda çok sayıda gen, hastalığa genetik yatkınlık oluşturan potansiyel aday gen olarak değerlendirilmektedir (3,4). Bu aday genlerden biri olarak kabul edilen peroksizom proliferatör - aktive reseptör γ (PPARγ) geninin, hem adipogenesis hem de lipid ve glukoz metabolizmalarını düzenleyen transkripsiyon faktörünü kodladığı için, MS'un patogenezinde ayrı bir öneme sahip olduğu düşünülmektedir. Çalışmalar PPARγ genindeki bazı tek nükleotid polimorfizmlerini, MS ve bileşenleri ile ilişkilendirmiştir (5). Deeb ve arkadaşları (6), PPARγ genindeki yaygın Pro12Ala polimorfizmi sonucunda, Ala allelini taşıyan bireylerde, diğer alleli taşıyan bireylere göre, beden kütle indeksinin (BKI) daha düşük, insülin duyarlılığının daha yüksek ve buna bağlı olarak Tip 2 DM riskinin % 75 daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Bu konuda daha sonra yapılan çalışmaların bir kısmı bu sonuçları desteklerken (7,8), bir kısmı bunlarla çelişen sonuçlar ortaya koymuştur (9,10).

Diğer taraftan hastalığın görülme sıklığının önemli oranda arttığı son 20-30 yılda, insan genomunda önemli bir değişiklik olmaması, hastalığın patogenezinde rol oynayan çevresel etmenleri ve bu etmenlerin genetik özellikler ile etkileşimini ön plana çıkarmıştır. Aslında MS insidansının artması, genetik yapının değişen yaşam

tarzı alışkanlıklarına karşı gösterdiği yanıtın hangi boyutlarda olabileceğini gösteren güzel bir gen-çevre etkileşimi örneği olarak ortaya çıkmaktadır (3).

Bu noktada, PPARγ geni Pro12Ala polimorfizminin, MS ve bileşenlerinin gelişmesinde/önlenmesinde etkili olabilecek bir genetik çeşitlilik sağladığı ve bu çeşitliliğin çevresel etmenler etkisinde fenotipi şekillendirdiği ileri sürülmüştür. Çünkü bu polimorfizmden kaynaklanan genetik çeşitliliğin MS veya bileşenlerinden birinin ortaya çıkmasında, diyetin yağ asidi içeriğinin etkileyici rol oynayabileceği gösterilmiştir (11). Bu etkileşim, yağ asitlerinin, özellikle de çoklu doymamış yağ asitlerinin, PPARγ'nın doğal ligandları olduğu için, çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin diyetlerin PPARγ aktivitesini düzenleyebileceği hipotezi ile açıklanmıştır (5). PPARγ geni Pro12Ala polimorfizmi sonucu oluşan Ala allelinin MS'ye karşı koruyucu etkisinin, bu bireylerin diyetleri ile aldıkları yağ türünden etkilendiği, diyetin doymuş yağdan zengin olmasının bu koruyuculuğu ortadan kaldırdığı gözlenmiştir (12). Pro12 homozigot bireylerde doymuş yağ tüketimin artması BKİ, bel çevresi, adipoz doku, açlık glukoz düzeyi gibi parametrelerin artmasına neden olurken, bu ilişkinin Ala allelli bireylerde gözlenmediği kaydedilmiştir (13). Bazı çalışmalarda ise, PPARγ geni Pro12Ala polimorfizmindeki bahsedilen gen-diyet etkileşimi gösterilememiştir (14). Çelişkili sonuçların ortaya çıkması, araştırmanın tasarımı, örneklem büyüklüğü gibi teknik nedenlere bağlansa da, çalışmanın yapıldığı toplumun genetik özgünlüğüne bağlı ayrıcalıkların da önemli olduğu düşünülmektedir.

MS'un patogenezinde yer alan etmenlerden birinin gen-diyet etkileşimi olduğu düşünülmektedir. Bu etkileşimler henüz tam olarak açıklanamadığı için, hastalığın insidansındaki artış ve bu artışa bağlı ölümler önlenememektedir. Patogenezde rol oynayan çok sayıda gen-diyet öğesi etkileşiminden biri olduğu düşünülen PPARγ geni Pro12Ala polimorfizmi ile diyet yağları arasındaki etkileşim de henüz tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda farklı toplumlarda yapılacak yeni çalışmalar, gen-gen, gen-diyet ve gen-diğer çevresel etmenler arasındaki ilişkiyi açıklığa kavuşturarak, çok parçalı bir yap-boz'un bir parçasının yerini bulmasını sağlayacaktır.

1.2. Amaç ve Varsayım

Son yıllarda tüm dünyada MS'un ortaya çıkmasını kolaylaştıran genetik özellikler, özellikle de tek nükleotid polimorfizmleri, ile ilgili çalışmalar ön plana çıkmıştır. Tanımlanan genetik farklılıkların, diyet ve diyet bileşenleri, fiziksel aktivite düzeyi, sigara içme ve alkol tüketme durumu gibi çevresel etmenlerle etkileşimi ilgi çekmeye başlamış, bu etkileşim ve ilişkileri açıklayan çalışmaların sayısı artmıştır.

Ülkemizde son yıllarda MS'un en güçlü göstergeleri olan abdominal obezite, dislipidemi, hiperglisemi ve HT'da etkili olabilecek genetik özellikler ve tek nükleotid polimorfizmlerinin tanımlandığı çalışmalar yapılmaktadır. Ancak tanımlanan genetik özelliklerin beslenme veya diğer yaşam tarzı alışkanlıkları ile etkileşimlerini gösteren çalışmalar oldukça sınırlıdır. Oysa tanımlanan genetik özellikler ile yaşam tarzı alışkanlıklarının ilişki ve etkileşimlerinin incelenmesi, bu konunun daha geçerli bir çerçevede ele alınmasını sağlayacaktır, çünkü daha önce de ifade edildiği gibi MS tek başına yaşam tarzı alışkanlıklarının ya da genetik özelliklerin etkisiyle ortaya çıkmamaktadır, bu iki parametrenin ortak sonucudur. Yaşam tarzı alışkanlıkları içerisinde ele alınan temel göstergelerden biri diyet ve diyet bileşenleridir. Çalışmalar MS'un, diyetin makro ve mikro bileşenlerinden etkilendiğini göstermektedir (15). Ancak diyete karşı oluşturulan yanıtta bireyin genetik özelliklerinin rolünün ne olabileceği sorusu halen net olarak bilinmemektedir. Eğer genetik özellikler ve diyet bileşenlerinin etkileşimleri aydınlatılabilirse, uzun dönemde bireysel bazda kişiye özel, toplumsal bazda ise topluma özgü diyet önerileri geliştirilebilir. Bu çalışmada son yıllarda literatürde yer almaya başlayan gen-diyet etkileşimi ele alınmış ve bu konuda Türkiye'deki yapılan ilk çalışma olmuştur.

Bu çalışma, MS kriterlerini taşıyan bireylerde PPARγ Pro12Ala genotiplerinin sıklığının saptanması, Pro12Ala genotipi ile bireylerin beslenme alışkanlıkları, diyet bileşenleri (enerji, makro ve mikro besin öğeleri), fiziksel aktivite düzeyleri, sigara ve alkol kullanma durumları, alkol tüketimleri, antropometrik ölçümleri ve biyokimyasal parametreleri arasındaki olası etkileşimlerin irdelenmesi amacıyla planlanmış ve yürütülmüştür.

Çalışmanın dayandığı temel hipotezler şunlardır:

- Diyet ve diyet bileşenleri, özellikle diyetin yağ asidi örüntüsü, MS'nin klinik özelliklerini, bireylerin sahip oldukları PPARγ genotiplerine göre farklı şekillerde etkileyebilir.
- Diyetle yağ tüketimi önerilen düzey ve dağılımda olduğu takdirde, Ala allelini taşıyan bireylerde, antropometrik ölçümler ve biyokimyasal verilerle belirlenen MS şiddeti, Pro allelini taşıyan bireylere göre daha hafif olabilir.
- PPAR'ların doğal ligandları olmamasına karşın, MS'un temel bileşenleri olan insülin direnci ve obezitenin gelişmesinde bazı diyet bileşenleri rol oynayabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Yirmi birinci yüzyılın önemli sağlık sorunlarından biri olarak kabul edilen MS, obezite, tip 2 DM, kardiyovasküler hastalıklar (KVH), HT, dislipidemi ve insülin direncinin iç içe geçtiği bir tablo olarak tanımlanmaktadır. Sendromun modern çağın salgın hastalıkları olan diyabet ve KVH için tetikleyici olması ve hem sendrom, hem de bileşenlerine bağlı morbidite ve mortalite için yapılan harcamaların gelişmiş ve gelişmekte olan tüm ülkelerin sağlık bütçelerinde önemli bir yüzdeye sahip olması, MS'u önemli bir halk sağlık sorunu haline getirmiştir (2,16).

MS ilk olarak, 1920'li yıllarda İsveçli bilim adamı Kylin tarafından HT, hiperglisemi ve gut ile karakterize bir bozukluk olarak tanımlanmıştır (1). Bu tanımlamayı izleyen dönemde, modern endokrinolojinin İspanya'daki kurucusu olarak kabul edilen Maranon, yüksek kan basıncının, obeziteyi de içeren prediyabetik bir durum olduğunu ve diyabet, arteryal HT, obezite ve belki de gutun birlikte görülmesinin temelinde bazı ortak yapısal yatkınlıkların olabileceğini belirterek, MS'u işaret etmiştir. Maranon bu saptamalarına, görülen anomalilerin önlenmesi ve tedavisinde diyetin elzem olduğunu da eklemiştir (17). Vague 1947 yılında obezite fenotipinin tip 2 DM ve KVH'larda görülen metabolik anomalilerle ilişkilendirilmesinden yola çıkarak, vücüt yağ dokusu dağılımına dikkat çekmiştir (1). Bundan 20 yıl sonra Avogaro ve arkadaşları obezite, hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi ve HT'un eşzamanlı görüldüğünü belirlemişlerdir (17). Hastalığın klinik önemi ise 1988 yılında Reaven tarafından aydınlatılmış ve sendrom 'insulin direnci ve hiperinsulineminin neden olduğu ve KVH için de önemli risk etmeni olan bir grup metabolik bozukluk' olarak tanımlanmış ve tam olarak bilinmeyeni ifade eden "Sendrom X" olarak isimlendirilmiştir (1,16-19). Reaven'in tanımlamasının ilginç kısmı, daha sonra yapılan tüm tanımlamalarda MS'un önemli bileşeni olarak gösterilen obezitenin, tanımlamaya dahil edilmemiş olmasıdır (1,17).

Hastalığın patogenezi anlaşılmaya başlandıkça, hastalık "İnsülin Direnci Sendromu", "Polimetabolik Sendrom", "Ölümcül Dörtlü", "Uygarlık Sendromu", "Dismetabolik Sendrom", "Metabolik Sendrom" gibi çok farklı isimler almıştır

(1,19,20). Bu isimler arasında "Metabolik Sendrom" günümüzde en yaygın olarak kabul edilmiş olanıdır, bunun nedeni olarak da insülin direncinin sendromun bütün bileşenlerinin nedeni olup olmadığının henüz tam olarak bilinmemesi gösterilmektedir (16,21). Günümüzde, MS insulin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, HT ve koroner arter hastalığı gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopati olarak tanımlanmaktadır (20,22).

2.2. Metabolik Sendromun Tanı Kriterleri

MS'un doğru bir şekilde tanımlanması, tip 2 DM ve KVH riski yüksek olan bireylerin belirlenmesinde büyük önem taşımaktadır. Sendromun doğru olarak tanımlanabilmesi ve klinisyenler/araştırmacılar için uygun bir değerlendirme indeksinin oluşturulabilmesi amacıyla, çeşitli sağlık kuruluşları MS tanı kriterlerini düzenleme çalışmaları yapmışlardır. MS'un ilk resmi tanımlaması 1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ/WHO) Çalışma Grubu tarafından yapılmış, bunu alternatif diğer tanımlamalar izlemiştir. Önce 1999 yılında Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (AİDÇG/EGIR), 2001 yılında BM Ulusal Kolesterol Eğitim Programı: Yetişkin Tedavi Paneli III (UKEP:YTP III/NCEP: ATP III), 2003 yılında Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AKEB/AACE) MS tanı kriterlerini (Tablo 2.1) geliştirmişlerdir (1,17,18,23,24).

WHO'nun yaptığı ilk tanım, sendromun merkezine insülin direncini alan, hem bu kriter hem de diğer kriterlerle ilgili ayrıntılı ve kapsamlı değerlendirmeleri içermekteydi. Ancak insülin duyarlılığının ölçülmesi için önerilen ve altın standart olarak kabul edilen öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği bu tanımlamanın hem klinik hem de epidemiyolojik çalışmalarda kullanımını zorlaştırmıştır. Bunun üzerine EGIR, WHO tanımlamasını tekrar düzenlemiş ve insülin direnci göstergesi olarak, öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği yerine, ölçümü daha kolay olan açlık insülin düzeyinin kullanılmasını önermiştir. Bu tanımlamada diyabetli bireyler, Tip 2 DM'in temel özelliği olan beta-hücre disfonksiyonun insülin duyarlılığı ölçümünü yanıltacağı düşüncesiyle bu tanımlamanın dışında tutulmuşlardır. Ayrıca EGIR

tanımlamasında WHO tanımlamasından farklı olarak adipositenin göstergesi olarak bel çevresinin kullanılması önerilmiştir (17).

Bu tanımlamalardan sonra NCEP tarafından geliştirilen 'Yetişkin Tedavi Paneli III (YTP III/ATP III)' tanımlamasında, insülin duyarlılığına özgü bir kriter dahil edilmemiş ve glukoz merkezli bir tanımlamadan uzaklaşılarak, bütün bileşenlerin eşik ağırlıkta olduğu vurgulanmıştır. Bu tanımlamada da, EGIR tanımlamasında olduğu gibi abdominal obezitenin değerlendirilmesi esas alınmış ve bunun için bel çevresi ölçümünün kullanılması önerilmiştir. Ancak bel çevresi için önerilen üst sınırlar EGIR tarafından önerilen üst sınırlardan daha yüksek tutulmuştur (Erkek için 102, kadın için 88 cm). ATP III tanımlaması hem klinik hem de epidemiyolojik çalışmalarda kolaylıkla kullanıldığı için, çabuk benimsenmiş ve yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak, bu tanımlamada da WHO tanımlamasından farklı olarak, proinflamatuar ve protrombik kriterler bulunmamaktadır (17).

Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE), insülin direncinin MS'un çekirdek özelliği olduğunu savunarak, ATP III tanımlamasını yenilemiştir. AACE, MS'un insülin direnci yanında dört temel 'tanımlayıcı etmeni' olduğunu belirtip, bunları yüksek trigliserid düzeyi, düşük HDL-kolesterol düzeyi, yüksek kan basıncı ve yüksek açlık ve yükleme sonrası glukoz düzeyi olarak sıralamıştır. Ayrıca, obezite, HT, gestasyonel diyabet, KVH tanısı almış veya ailesel diyabet ve tansiyon öyküsü olan, etnik kökeni Avrupalı olmayan, 40 yaş üzerinde ve sedanter bir yaşam tarzına sahip olan bireylerde, sendromun ortaya çıkma olasılığının, anahtar tanımlayıcı risk etmenlerine sahip olanlardan daha yüksek olabileceğini vurgulanmıştır. AACE tanımlamasında abdominal obezite, insülin direncinin bir sonucu olmasından çok, direncin gelişmesine yardımcı olan bir etmen olarak ele alınmıştır (1,17).

Ülkemizde ise Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) 2004 yılında WHO (1998) ve NCEP ATP III (2001) tanı kriterlerinden derlenmiş bir MS kılavuzu hazırlamıştır (20) (Tablo 2.1).

Ulusal ve uluslararası farklı kurumlar tarafından yapılan bu MS tanımlamalarında, hem tanımlamaya katılan bileşenler hem de bu bileşenler için saptanan alt veya üst sınırlar farklılık göstermektedir (17). Değişik tanı kriterlerinin neden olduğu karışıklık ve bu tanı kritelerinin kullanımındaki zorluklar, bütün

ülkelerde MS'lu bireylerin kolaylıkla tanımlanabileceği, pratik ve sadece bir tanımlamanın geliştirilmesi gereksinimini doğurmuştur. Bu gereksinim çerçevesinde, 2004 yılında Uluslararası Diyabet Federasyonu (UDF/IDF) etnik farklılıkları da dikkate alarak MS kriterlerini tekrar düzenlemiştir (1,23). IDF yeni tanımlamanın amaçlarını, tüm dünyada hem epidemiyolojik hem de klinik çalışmalarda MS'lu bireyleri tanımlayacak tek bir değerlendirmenin oluşturulması, sendromun doğasının daha iyi açıklanması, yaşam tarzı değişiklikleri ve tedavi edici stratejilere odaklanarak, uzun dönemde KVH ve Tip 2 DM riskinin azaltılması olarak belirtmiştir (17,23).

Bu tanımlamada temel bileşen bel çevresi ile belirlenen abdominal obezitedir. Bel çevresi ölçümü, diğer kriterlerde de abdominal obezite göstergesi olarak kullanılmıştır, ancak IDF tanımlamasında daha önceki tanımlamalardan farklı olarak, farklı toplumların özellikle Asyalı'ların bölgesel adipoz doku dağılımı ve bel çevrelerindeki farklılıkların dikkate alınması gerektiği belirtilmiş ve kriter bu esasa göre düzenlenmiştir (Tablo 2.3). Bel çevresinin etnik kökene bağlı olarak değerlendirilmesinin nedeni, farklı toplumlarda diğer hastalıkların ortaya çıkmasına neden olan obezite düzeyinin farklı olduğununun gösterilmesi şeklinde açıklanmıştır. Örneğin, Güney veya Güneydoğu Asya'da yaşayan insanlarda bu kriter kadınlarda 80 cm, erkeklerde ise 90 cm olarak kabul edilmiştir (1,17).

IDF tanımlaması da MS'un tanımlanmasındaki güçlükleri tam olarak gidereememiştir. Hatta bazı bilim adamları bu farklı tanı kriterlerinde bir birlik sağlanamaması üzerine, MS'un tanımlanmasının gerçekten gerekli olup olmadığını sorgulamışlar ve bazıları MS'un varlığını reddetmişlerdir (25). Amerikan Diyabet Derneği (ADD/ADA) ve Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneği (ADÇD/EASD)'nin yayınladığı ortak raporda: 1. Kesin nedeni bilinmediğine göre, bu gerçekten bir sendrom mudur? 2. Bu tanımlamalar yararlı bir amaca hizmet eder mi? 3. İnsanları gereksiz yere etiketlendirmiyor mu? gibi sorular yöneltilmiştir. Bu sorulara ek olarak, MS tanımlamalarının sanayi tarafından yeni pazar alanları oluşturmak için kullanıldığı bile ileri sürülmüştür (22,23,26). Sonuç olarak, önemli otorite kurumlar, MS'da çoklu kardiyovasküler riskle etkin mücadele için tanısal bir kategori olarak MS tanımından vazgeçilmemesi gerektiğini savunmaktadırlar (23,25).

Tablo 2.1. WHO, EGIR, NCEP metabolik sendrom tanımlamaları.

MS Bileşeni	WHO, 1998	EGIR, 1999	NCEP, 2001	AACE, 2003	TEMD, 2004
Glukoz Metabolizması	Tip 2 DM veya BGT	APG düzeyi: ≥ 110 mg/dl	APG düzeyi: ≥ 110 mg/dl	APG düzeyi:110-125 mg/dl PG düzeyi: 140-200 mg/dl	İnsülin direnci veya BGT veya Aşikar diyabetes melitus
Obezite	BKİ : ≥ 30 kg/m^2 veya Bel/kalça oranı: Erkeklerde > 0.90 Kadınlarda > 0.85	Bel çevresi: Erkeklerde ≥ 94 cm Kadınlarda ≥ 80 cm	Bel çevresi: Erkeklerde ≥ 102 cm Kadınlarda ≥ 88 cm	Bel çevresi: Erkeklerde ≥ 102 cm Kadınlarda ≥ 89 cm	Bel çevresi: Erkeklerde ≥ 102 cm Kadınlarda ≥ 88 cm
Dislipidemi	Trigliserid: ≥ 150 mg/dl HDL kolesterol: Erkeklerde <35 mg/dl Kadınlarda < 39 mg/dl	Trigliserid: ≥ 177 mg/dl HDL kolesterol: < 40 mg/dl	Trigliserid: ≥ 150 mg/dl HDL kolesterol: Erkeklerde < 40 mg/dl Kadınlarda < 50 mg/dl	Trigliserid: ≥ 150 mg/dl HDL kolesterol: Erkeklerde < 40 mg/dl Kadınlarda < 50 mg/dl	Trigliserid ≥ 150 mg/dl HDL kolesterol: Erkeklerde < 40 mg/dl Kadınlarda < 50 mg/dl
Hipertansiyon	Kan basıncı: ≥140/90 mmHg veya İlaç tedavisi	Kan basıncı: ≥ 140/90 mmHg ve/veya İlaç tedavisi	Kan basıncı: ≥130/85 mmHg veya İlaç tedavisi	Kan basıncı: ≥130/85 mmHg	Kan basıncı: ≥130/85 mmHg
Diğerler	Mikroalbuminüri Albümün atımı ≥20 μg/dak veya İdrar alb/kreatin: ≥30mg/g				İdrar alb/kreatin: ≥30mg/g
Tanı kriteri	Diyabet veya BGT ve Yukarıdaki kriterlerden herhangi ikisi	İnsülin direnci veya Hiperinsülinemi ve (Sadece diyabetik olmayanlarda) Yukardakilerin en az 2 tanesi	Yukarıdakilerden en az 3 tanesi	İleri yaş, aile ve hastalık öyküsü, sedanter yaşam tarzı, riskli etnik grup Bel çevresi dışında Yukarıdakilerden 2 tanesi	İnsülin direnci veya Diyabet veya BGT ve Yukarıdaki kriterlerden herhangi ikisi

APG: Açlık plazma glukoz, PG:Postprandiyal glukoz, BGT:Bozulmuş glukoz toleransı

Tablo 2.2. IDF: Metabolik sendrom tanımı.

Abdominal Obezite
Bel Çevresi * Etnik farklılık (Tablo 2.3'e bakınız)
Ek olarak aşağıdakilerden ikisi,
Trigliserid Düzeyinin Yüksek Olması:
>150 mg/dl (1.7 mmol/l) olması veya bunun için tedavi görüyor olmak
HDL Kolesterol Düzeyinin Düşük Olması:
Erkek: < 40 mg/dl (1.03 mmol/l)
Kadın: < 50 mg/dl (1.29 mmol/l) olması veya bunun için tedavi görüyor olmak
Kan Basıncının Yüksek Olması:
Sistolik Kan Basıncı ≥ 130 mmHg veya Diastolik Kan Basıncı ≥ 85 mmHg olması veya hipertansiyon tedavisi görüyor olmak
Açlık Plazma Glukoz Düzeyinin Yüksek Olması:
≥ 100 mg/dl (5.6 mmol/l) olması veya Tip 2 diyabet tanısı almış olmak
Eğer 100 mg/dl'nin üzerinde ise oral glukoz tolerans testi yapılması önerilir.

* Eğer BKİ >30 kg/m^2 ise, santral obezitenin var olduğu kabul edilebilir ve bel çevresinin ölçülmesine gerek olmaz.

Tablo 2.3. Etnik farklılıklara göre bel çevresi değerleri

Etnik Grup	Bel Çevresi	
	Erkek	Kadın
Avrupalılar	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Güney Asyalılar	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Çinliler	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Japonlar	≥ 85 cm	≥ 90 cm
Güney veya Orta Amerikalılar	Daha spesifik bir veri elde edilene kadar Güney Asyalılar için belirlenmiş değerler kullanılır.	
Afrikalılar	Daha spesifik bir veri elde edilene kadar Avrupalılar için belirlenmiş değerler kullanılır.	
Doğu Akdeniz ve Ortadoğu'da yaşayanlar	Daha spesifik bir veri elde edilene kadar Avrupalılar için belirlenmiş değerler kullanılır.	

2.3. Metabolik Sendromun Prevelansı

MS prevel ansı kullanılan tanımlama yöntemine ve onun bileşenlerine göre farklılıklar göstermektedir (19). BM Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması III (NHANES III) verileri, MS'un ABD'de yaşayan adölesanlar arasında % 6.4 (kilo fazlalığı olan adölesanlarda bu oran >% 30'dur) (27), 20 yaş ve üzerinde % 23.7, 60 yaş üzerinde ise % 43.5 olduğunu göstermiştir (2,18). İngiltere'de ise genel nüfusun % 25'i MS'un bilinen belirtilerini taşımaktadır (2). Farklı çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre, MS prevelansının erişkinlerde ortalama % 22 olduğu, bu oranın yaş ile artarak 20-29 yaş grubunda % 6.7 ve 60-69 yaş grubunda ise % 43.5 olduğu bildirilmektedir (18,28). Farklı etnik gruplar arasında MS prevelansının en yüksek olduğu grubun Amerika'da yaşayan Meksika'lılar (% 31.9) olduğu belirtilmektedir (18).

Ülkemizde MS görülme sıklığı METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması, 2004 yılı) çalışmasında 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde % 35 (kadınlarda % 41.1, erkeklerde % 28.8) olarak saptanmıştır (29). TEKHARF (Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı) çalışmasında ise sıklık 30 yaş ve üstü erkeklerde % 28, kadınlarda % 45 olarak belirlenmiştir (30). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği tarafından da Türkiye'de MS sıklığının erişkinlerde ortalama % 22 olduğu ve sıklığın yaşla (20-29 yaşta % 6.7, 60-69 yaşta % 43.5) birlikte arttığı bildirilmiştir (20).

2.4. Metabolik Sendromun Bileşenleri ve Klinik Özellikleri

MS'un klinik özellikleri sendromun gelişmesinde etkili olan etmenlerle, başka bir ifade ile MS'un bileşenleri ile yakından ilişkilidir. Abdominal obezite, bozulmuş glukoz toleransı veya diyabet, yüksek kan basıncı, hipertrigliseridemi ve düşük HDL kolesterol düzeyi ile karakterize dislipidemi, MS'un temel klinik bileşenleri olarak kabul edilmektedir. Bunlara, hiperinsülinemi (veya insülin direnci) ve küçük ve yoğun LDL parçacıkları düzeyinin yükselmesi, mikroalbuminüri ve hiperürisemi de sıklıkla eşlik etmektedir. Ayrıca plazminojen aktivatör-1 (PAI-1), fibrinojen ve von Willebrand faktör düzeylerinin yükselmesi ile fibrinoliz ve

koagülasyonda oluşan anomaliler de MS bileşenleri arasında değerlendirilmektedir. Son dönemde kronik inflamasyon göstergelerindeki yükselme de MS ile ilişkilendirilmiştir (19). MS'un klinik özellikleri Tablo 2.4'de özetlenmiştir (2,16,19).

Tablo 2.4. Metabolik sendromun klinik özellikleri.

Semptom
Temel klinik özellikler
Obezite / Abdominal obezite
İnsülin direnci
Glukoz metabolizmasında bozukluk
Bozulmuş açlık glukozu
Bozulmuş glukoz toleransı
Diabetes mellitus
Lipid metabolizmasında bozukluk
Dislipidemi
Hipertrigliseridemi
HDL kolesterol düzeyinin düşük olması
Apolipoprotein B düzeyinin yükselmesi
Küçük, yoğun LDL düzeylerinin yükselmesi
Postprandial lipidemi
Hipertansiyon
Diğer klinik özellikler
Mikroalbüminüri
Hiperürisemi ve gut
Protrombik durum
Plazminojen aktivatör-1 düzeyinin yükselmesi
Fibrinojen düzeyinin yükselmesi
Von Willebrand faktör düzeyinin yükselmesi
Proinflamatuar durum
Proinflamatuar sitokin düzeylerinin yükselmesi (IL-1, TNFα)
C-reaktif protein düzeyinin yükselmesi
Endotel disfonksiyon
Kardiyorespiratuar zindeliğin (fitness) düşük olması
Karaciğer yağlanması
Polikistik over sendromu
Sempatik sinir aktivitesinin artması

MS bileşenleri arasındaki karmaşık etkileşimler ve neden-sonuç ilişkileri, bileşenlerin her birinin sendroma tam katkısının ve öneminin belirlenmesini güçleştirmektedir. Buna karşın, tüm bu bileşenler arasında insülin direnci ve

abdominal obezite, sendromun kökeninde yer alan temel nedenler olarak gözükmektedir (31).

2.4.1. Obezite

Obezitenin sendrom için olduğu kadar, sendromun bileşenleri olan Tip 2 DM ve KVH için de önemli risk etmeni olduğu bilinmektedir. Obezitenin varlığı kadar önem taşıyan diğer bir etmenin de, obezitede vücut yağ dokusunun dağılımı olduğu kabul edilmektedir. Özellikle intra-abdominal yağ dokusunun (visseral obezite, android tip şişmanlık, üst beden şişmalığı gibi isimler alır) KVH, Tip 2 DM, aterojenik dislipidemi ve HT için önemli risk etmeni olduğu gösterilmiştir (31). Obezite ve/veya abdominal obezitenin değerlendirilmesinde, MS tanımlamalarından bazılarında BKİ, bazılarında ise bel çevresi (BÇ) veya bel kalça oranı (BKO) esas alınmaktadır. Obezitenin genel değerlendirmesinde de genellikle BKİ ile WHO tarafından belirlenen normal, hafif kilolu ve şişman tanımlaması kullanılmaktadır. Çalışmalar BKİ ile BÇ arasında güçlü korelasyon olduğunu göstermektedir (26). Ancak BÇ veya BKO kullanılarak değerlendirilen abdominal obezitenin KVH riski başta olmak üzere, birçok hastalık için BKİ'den daha iyi bir gösterge olduğu da düşünülmektedir (2).

Obezitede temel rolü enerji gereksinmesi ve tüketimine bağlı olarak sürekli hacmi değişen yağ dokusu oynamaktadır. Yağ dokusu sadece enerji deposu olarak değil, aynı zamanda dolaşıma çeşitli peptidler ve sitokinler (adipositokinler) salgılayan bir endokrin organ gibi çalışmaktadır. Yağ hücrelerinin (adipositlerin) ürettikleri adipositokinlerin metabolizmada birçok metabolik yolu etkileyerek insülin direnci, HT, ateroskleroz ve dolayısıyla MS'un gelişiminde rol aldıkları düşünülmektedir (18,32-34). Bu adipositokinler arasında adiponektin, leptin, rezistin, tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α), interlökin-6 (IL-6), plazminojen aktivatör-1 (PAI-1), serbest yağ asitleri (SYA), asilasyon stimülan protein yer almaktadır (35,36).

2.4.2. İnsülin Direnci

İnsülin direnci, MS ilk tanımlandığı andan itibaren, sendromun tüm bileşenleri ile ilişkilendirilen temel etmen olarak ele alınmıştır (19). İnsülin hedef

doku/organa (kas, karaciğer, böbrek, adipoz doku, beyin, dolaşım sistemi ve inflamatuar hücreleri gibi) bağlı olarak, farklı metabolik yollarda farklı biyolojik aktiviteler gösteren bir hormondur. Örneğin, iskelet kaslarında glukoz ve aminoasitlerin dokuya girişinden, karaciğerde glukoz salınımından ve adipoz dokuda ise lipolizisten sorumludur. Ancak bu işlevlerden sorumlu olan insüline karşı oluşturulan yanıt bireyden bireye farklılık gösterebilmektedir (2).

Normal koşullarda insülin karaciğerde glikoneogenezisi ve glikogenolizisi baskılayarak hepatik glukoz üretimini baskılamakta ve glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak, buralarda glikojen olarak depolanması ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlamaktadır. İnsülin direnci durumunda ise insülin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerini gerçekleştirememekte, sonuçta hepatik glukoz üretiminin baskılanması bozulurken, kas ve yağ dokusunda insülin aracılığı ile alınan glukoz miktarı azalmaktadır. Normal biyolojik yanıtı sağlayacak insülin salgısı artışı ile, metabolik durum düzeltilmektedir. Hipergliseminin önlenebilmesi için pankreasın beta hücreleri sürekli insülin salgısını arttırmaya yönelik bir çaba içine girmekte ve sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeyi normal düzeyinin 1.5-2 kat üzerine çıkmaktadır (37). İnsülin direnci hiperglisemiyi kontrol edebilmek ve ketozisi önleyebilmek için günlük 200 ünite'den daha fazla insüline gereksinim duyulması şeklinde tanımlanabilir (38). Başka bir ifadeyle, insülin direnci endojen veya eksojen insüline karşı oluşan biyolojik yanıtsızlıktır (20).

İnsüline karşı oluşturulan yanıt, başka bir ifade ile insülin duyarlılığı farklı toplumlar veya farklı genetik özelliklere sahip bireyler arasında farklılıklar gösterebilmektedir (2). Obezite, insülin reseptör sayısının azalmasına ve postreseptör düzeyde tirozinkinaz enziminin inaktivasyonuna neden olarak, insülin direncinin gelişmesinde rol oynayan temel etmen olarak kabul edilir. Bunun yanında, dokuya aşırı miktarda yağ asidi alınmasına bağlı olarak hücresel düzeyde insülin aktivitesinin baskılanması da, insülin direncinin gelişmesinde önemli bir etmendir (38). Viseral yağ dokusu insülin etkilerine daha dirençli ve lipolitik enzimlere daha duyarlı olduğu için, portal sisteme daha çok serbest yağ asidi (SYA) geçmesi ve karaciğerde artan trigliserid sentezi ile insülinin ilk geçiş metabolizmasını bozabilmektedir. İnsülin direnci gelişimini etkileyen diğer etmenler ise adipoz doku

ve bu dokudan salgılanan sitokinler ve hormonlar, hipotalamus-hipofiz-adrenal aks bozuklukları, genetik özellikler, ilerleyen yaş, sedanter yaşam tarzı, sigara, düşük doğum ağırlığı ve perinatal malnutrisyon olarak sıralanabilir (39). Çalışmalar inflamasyon, doğal bağışıklık ve nörohormonal aktivitenin de insülin direnci ile ilişkisini ortaya koymaktadır (40,41).

MS'da, insüline karşı oluşturulan yanıtın bozulması sonucu gelişen insülin direnci karbonhidrat ve lipid metabolizmalarını doğrudan etkilemektedir. İnsülin direnci karbonhidrat metabolizmasında hiperglisemi ile sonuçlanmaktadır. Dokuların insülin duyarlılığı birbirinden farklı olduğu için, insülin direnci geliştiğinde öncelikle kasta glukoz yıkımı azalmakta ve postprandiyal hiperglisemi gelişmektedir. Bu durumda daha belirgin bir insülin etkisizliği ortaya çıkmakta, karaciğerden glukoz çıkışı artmaktadır. Sonuçta açlık hiperglisemisi ve tüm gün hiperglisemisi oluşmaktadır (42). İnsülin direncinin lipid metabolizması üzerine etkisine bakıldığında ise, direncin MS kriterleri arasında yer alan hipertrigliseridemi ve düşük HDL kolesterol düzeyi ile doğrudan ilişkili olduğu görülmektedir. Bunun yanında, MS'da insülin direncine bağlı olarak, açlık triaçilgliserol ve triaçilgliserolden zengin lipoprotein parçalarının düzeyleri ile küçük ve yoğun LDL düzeyinin yükseldiği bilinmektedir. Lipid profilindeki bu değişiklikler aterojenik lipoprotein fenotipini oluşturmakta ve KVH riskini 2-5 kat arttırmaktadır (39).

2.4.3. Diyabet ve Glukoz Tolerans Bozukluğu

MS'un genellikle ilk ortaya çıkan bileşeni, glukoz metabolizması bozukluğu, başka bir ifade ile disglisemidir. Bu bozukluk dokuların glukoz kullanımının azalması, kan şeker düzeyinin artması, glukoz intoleransı ve sonuçta Tip 2 DM'un gelişmesi ile karakterizedir. Disgliseminin temel nedeni insülin direncidir. Disgliseminin gelişmesinde rol oynayan etmenler, genetik ve çevresel etmenler olarak 2 grupta incelenmektedir. Genetik etmenler, insülin sinyalinin genetik bozuklukları (prereseptör, reseptör ve postreseptör bozukluklar) ve glukoz taşıyıcılardaki genetik bozuklukları, çevresel etmenler ise obezite, sedanter yaşam tarzı, yaşlanma, ilaçlar gibi etkenleri içermektedir (36).

'Bozulmuş açlık glukoz' tanımlamasında plazma açlık glukoz düzeyinin 100 ile 126 mg/dl arasında olması esas alınırken, 'bozulmuş glukoz toleransında' OGTT

(Oral Glukoz Tolerans Testi) 2. saat değerinin 140 ile 200 mg/dl arasında olması şeklinde tanımlanır. Tip 2 DM ve makrovasküler komplikasyonların gelişme riskini önemli oranda yükseltebilen bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı, bir arada bulunabileceği gibi birbirinden bağımsız olarak da gözlenebilir. Bu hastaların yaklaşık üçte birinde 10 sene içinde belirgin diyabet gelişebilir (43). Bozulmuş açlık glukozu, glukoz tolerans bozukluğu veya diyabet ise MS riskini arttırabilmektedir. Örneğin Botnia çalışmasında glukoz intoleransı ile MS prevelansının arttığı da gözlenmiş ve diyabetli bireylerin % 86'sının MS'lu olduğu belirlenmiştir (44).

2.4.4. Dislipidemi ve Kardiyovasküler Hastalıklar

MS'un merkezinde yer alan insülin direnci ve abdominal obezite sonucu gelişen dislipidemi, HDL kolesterol düşüklüğü ve trigliserid yüksekliği ile karakterizedir. Sınır düzeyleri farklı olmasına karşın, trigliserid ve HDL kolesterol düzeyleri, bütün MS tanımlamalarında yer almaktadır (19). İnsülin direncinde plazma lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesinin azalmasına bağlı olarak plazma trigliserid düzeyi artarken, karaciğer LPL aktivitesinin artmasına bağlı olarak HDL yıkımı hızlanmaktadır. Diğer taraftan insülin direnci plazma SYA düzeylerinin artmasına neden olarak da hiperlipidemik tabloyu etkilemektedir. Normal insülin etkisi insülinin hücre yüzeyindeki reseptöre bağlanıp reseptörün intrensik tirozinkinaz aktivitesini başlatmasıyla gerçekleşir. Ancak SYA'leri kas ve karaciğer doku hücrelerinde açil koenzim A (CoA) türevlerinin miktarını arttırarak, normal tirozin fosforilasyonuna karşı çalışan serin moleküllerinin etkisini arttırabilmektedir. Bunun sonucunda kas dokusunda glukoz alımı azalabilmekte, karaciğerde ise glukoz çıkışı artarak insülin karşıtı etkiler oluşabilmektedirler (42). İnsülin direncinde serbest yağ asitleri gibi düzeyi artan diğer bir biyogösterge triaçilgliseroldür (TAG). Kan TAG düzeyi iki nedene bağlı olarak yükselmektedir. Bunlardan birincisi, karaciğerde TAG ve VLDL kolesterol sentezi ve salgısının artması, ikincisi ise insülin aracılığıyla aktive edilen lipoprotein lipaz aktivitesinin bozulmasına bağlı olarak sistemik TAG kleransının azalmasıdır. Lipoprotein lipaz normal koşullarda insülin aracılığıyla TAG'ü şilomikron ve VLDL'ye hidroliz etmekte ve yağ asitlerinin perifer dokulara alınmasını sağlamaktadır. İnsülin lipoprotein lipaz enzimi

yanında, hormon duyarlı lipaz üzerinde de etkilidir. İnsulin tarafından baskılanan bu enzim normal koşullarda adipoz dokudaki intraselüler TAG'yi hidroliz ederek dolaşıma yağ asitlerinin salınmasına ve kanda esterleşmemiş yağ asit (EYA/NEFA) düzeyinin yükselmesine neden olmaktadır. EYA düzeyinin kanda yükselmesi hepatik TAG ve VLDL sentezini uyarmakta ve periferal dokuların glukoz alımını baskılamaktadır. Hormon duyarlı lipaz düzeyinin normal koşullarda açlık durumunda yüksek, beslenme sonrasında ise insülin tarafından baskılanmasına bağlı olarak düşük olduğu bilinmektedir. İnsülin direnci geliştiğinde bu mekanizmalar gerçekleşememekte ve dolaşımda TAG ve serbest yağ asitlerinin düzeyi artmaktadır (39).

MS'de LDL kolesterol düzeyi genellikle normal düzeylerde olmasına karşın, daha kolay okside olan ve dolayısıyla daha fazla atherojenik özellikte olan küçük ve yoğun LDL alt gruplarının düzeyi artmıştır. Bu artışa bağlı olarak apolipoprotein B partiküllerinin düzeyi de artmıştır. Bu sendromda plazma okside-LDL düzeyinin yükselmesi ve aterosklerotik lezyonların artması bu temele dayandırılabilir. Okside-LDL, MS bileşenleri (TG, plazma insülin, BKİ, BKO, HDL-K) ile belirgin korelasyon göstermekte, ayrıca LDL partikül büyüklüğünün, ApoB, LDL seviyeleri ile de ilişkisi bulunmaktadır (45,46). Küçük ve yoğun LDL parçacıklarının düzeyinin yükselmesinin nedeni ise kolesterol ester transfer protein aracılığıyla, TAG'den zengin lipoprotein parçacıklarının (TRL) düzeylerinin artması sonucu nötral lipid değişiminin hızlanmasıdır. MS koşullarında TAG'un TRL'den HDL ve LDL'ye transferi artmaktadır. TAG'ın LDL ve HDL'ye hidrolizi küçük yoğunluklu kolesterolden zengin parçacıkların oluşması ile sonuçlanmaktadır. Küçük yoğunluklu LDL parçacıkları LDL reseptörleri tarafından etkili bir şekilde uzaklaştırılamamakta ve dolaşımda uzun süre kalarak arter duvarından sızabilmektedir (39). Zaten küçük ve yoğun LDL parçalarının proaterojenik özellikleri onların endotel duvarına nüfuz edebilme yetenekleri ve buna bağlı olarak oksidasyona yatkınlığı arttırabilmeleri ile ilişkilidir (19). Küçük ve yoğun HDL parçacıkları ise hızla katabolize olmaktadırlar, bu katabolizma sonucu bir süre sonra dolaşımdaki HDL kolesterol düzeyi düşmektedir (39).

MS'da KVH'ın gelişmesinde, dislipidemi ile ilgili mekanizmaların yanında, insülinin damar üzerindeki doğrudan veya nitrik oksit ve endotel fonksiyon

üzerinden gösterdiği etkilerin de önemli rol oynadığı bilinmektedir. İnsülinin farklı vasküler hücre türlerinde farklı olumsuz etkilerinin olduğu, bu nedenle hiperinsülineminin KVH tetikleyebileceği bilinmektedir. Ayrıca insülin arter duvarında lipid sentezini arttırabilmekte, vasküler düz kas hücre proliferasyonunu ve belki göçünü arttırarak mitojenik etkiler gösterebilmektedir. Diğer taraftan vasküler inflamasyon ve düz kas hücre proliferasyonuna karşı önemli koruyucu etkilere sahip olduğu bilinen nitrik oksidin (NO) endotelden salınımını ve/veya aktivitesini bozarak, bir proaterojenik etmen olan düşük vasküler NO tona neden olabilmektedir. Diğer bir etmenin ise insülin direnci sonucu oluşan hipoadiponektineminin, adiponektinin KVH'lara karşı gösterdiği koruyucu etkiyi ortadan kaldırması olduğu düşünülmektedir (18).

Kesin mekanizmaların henüz bilinmemesine karşın, MS ve KVH arasında insülin direnci, endotel disfonksiyon, dislipidemi ve inflamasyon süreçlerinde çözülmesi güç etkileşimler olduğu açıktır (19).

2.4.5. Hipertansiyon

MS'in sıklıkla görülen bileşenlerinden biri olan HT klinik olarak sistolik/diyastolik kan basıncının 140/90 mmHg'den daha yüksek olması şeklinde tanımlanmaktadır. MS'da HT'nin varlığı çeşitli mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. Bunlardan ilki, hiperinsülineminin [insülinin veya IGF-1'in (İnsülin benzer büyüme faktörü-1)] sempatik sistem aktivitesini ve ayrıca damardaki düz kas hücrelerinin proliferasyonunu arttırmasıdır (18,39). İkincisi, MS'de gelişen hipertriaçilgliseroleminin endotel disfonksiyona neden olmasıdır. Üçüncüsü, TRL parçacıklarının düzeyinin artmasına bağlı olarak normal kan basıncının oluşturulmasında elzem vasküler yanıt olan akıma bağlı dilatasyonun bozulmasıdır. TRL ile ilgili mekanizma tam olarak tanımlanamamıştır, ancak endotel NO-bağımlı dilatasyonu etkileyebilecek vazoaktif moleküller ve reaktif oksijen türlerinin oluşumunun bu mekanizmada rol oynayabileceği düşünülmektedir (39). Dördüncüsü, insülinin böbreklerde sodyum ve su retansiyonunu arttırmasıdır (18). Diğer taraftan, epidemiyolojik çalışmalar HT'un, MS'lu bireylerde sıklıkla görülen aşırı tuz tüketimi, fiziksel aktivite yetersizliği ve psikososyal stres gibi yaşam tarzı alışkanlıkları ile de ilişkili olabileceğini göstermiştir (2).

2.4.6. Endotel Disfonksiyon

İnsülin direnci ve sonucunda gelişen hiperinsülineminin, endotel hücreleri doğrudan etkileyerek ateroskleroza neden olabileceği ileri sürülmüştür. Vasküler endotelyumun, vasküler tone, platelet adhezyonu, koagülasyon ve fibrinoliz gibi çok çeşitli görevleri olan aktif bir doku olduğu düşünülürse, insülin direnci ve endotel disfonksiyon arasındaki olası ilişkiler daha çok önem kazanacaktır. Endotel disfonksiyon bu görevlerin bazılarında değişikliklere neden olmakta ve bu durum damar duvarında nitrikoksit biyoaktivitesinin kaybı ve endotelyuma bağlı gevşemenin bozulması ile sonuçlanmaktadır (2). Diyabetik olmayan ancak insülin direnci gelişmiş bireylerde endotel disfonksiyonun, küçük LDL parçaları ve yüksek trigliserid düzeyi ile karakterize olduğu gösterilmiştir. Bu temel mekanizmanın yanında, MS'da gelişen hiperkoagülasyon ve proinflamatuar durumun da endotel duvarında hasara neden olabilceği bilinmektedir. Kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin güçlü bir göstericisi olan mikroalbüminürinin, artan transkapiller albümin sızıntısı ile ilişkili olmasından dolayı, endotel disfonksiyonun göstergesi olarak kullanılabileceği önerilmiştir (19).

2.4.7. Proinflamatuvar Durum

Hem MS hem de bileşenleri (KVH, obezite gibi) ile ilişkili olan diğer bir durum da sistemik inflamatuvar süreç ve immün sistemin aktivasyonudur. MS'daki kronik inflamasyon, C-reaktif protein (CRP) düzeyinin klinik olarak yükselmesiyle karakterizedir (16). CRP karaciğerde, interlökin-1, interlökin-6 ve TNF-α gibi sitokinlerin uyarımı ile üretilen bir inflamatuar göstergesidir. CRP düzeyi ve MS arasındaki ilişki, adipoz dokunun sitokin salınımı yapan bir kaynak olduğunun gösterilmesi ile daha iyi açıklanmıştır. Ayrıca insülin direncinde CRP gibi IL-6 ve TNF-α sitokinlerin düzeylerinin de yükseldiği bilinmektedir (32).

2.4.8. Protrombotik Durum

MS kriterlerinden biri olarak kabul edilen protrombotik durum da insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir. Hiperinsülineminin karaciğerde fibrinojen ve PAI-1 yapımını uyararak, aterogenezde rolü olan protrombotik durumu ortaya çıkardığı düşünülmektedir. Fizyolojik koşullarda fibrinolitik sistem vasküler trombozu

sınırlandırmakta ve damar hasarı tamir edildikten sonra trombusun çözülmesini sağlamaktadır. İnsülin direnci, dislipidemi, HT gibi durumlarda endotel işlevlerin bozulması ile normalde plazminojen aktivatörleri ve inhibitörleri arasında bulunan denge inhibitörler lehine bozulmakta ve buna bağlı olarak fibrinolizde göreceli olarak azalma ve PAI-1 düzeyinde artma gözlenmektedir. PAI-1 artışı düz kas hücrelerinin fibröz kapsülü oluşturmak üzere neointimaya göçünü engellemekte ve bunun sonucunda aterom plağında yumuşak lipid çekirdeği saran fibröz kapsül zayıf kalacağından, plağın yırtılması kolaylaşmaktadır (47).

2.4.9. Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı (NASH)

MS'da 'Alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmasının' oldukça sık görülmesi ve ortak patofizyolojik mekanizmaların bulunması nedenleriyle, NASH son dönemde MS'un yeni bir bileşeni olarak değerlendirilmektedir. NASH'ın MS ve onun bileşenleri olan obezite, hipertrigliseridemi, diyabet ve HT ile ilişkisinde ortak noktanın, insülin direnci olduğu düşünülmektedir. Tedavisinde de hedef obezite ve insülin direncinin tedavisidir (19).

2.4.10. Polikistik Over Sendromu (PCOS)

MS'un abdominal obezite, dislipidemi ve glukoz intoleransı gibi temel bileşenlerinin polikistik over sendromlu kadınlarda da sıklıkla görüldüğü bilinmektedir. MS'un PCOS ile ilişkilendirilmesine karşın, toplum bazlı çalışmalarda MS'lu kadınlarda polikistik over prevelansının diğer kadınlardan daha yüksek olmadığını göstermiştir. İnsulin direnci iki sendrom arasındaki bağlayıcı ilişkiyi oluşturmaktadır (48).

2.4.11. Şizofreni

MS özelliklerinin yaygın olarak görüldüğü diğer bir hasta grubu ise şizofrenlerdir. Bu bağlantının nedeni henüz tam olarak bilinmemesine karşın, şizofreni hastalarında sempatik sinir sistemi aktivitesinin ve hipotalamik-pituitary-adrenokortikal (HPA) eksen boyunca aktivitenin arttığı bilinmektedir. Her iki mekanizmanın da MS'un olası patofizyolojik mekanizmaları olduğu

düşünülmektedir. Bu hasta grubunda KVH prevelansının ve mortalitenin yüksek olmasının bir nedeninin MS olabileceği ileri sürülmüştür (19).

2.5. Metabolik Sendromun Patogenezi

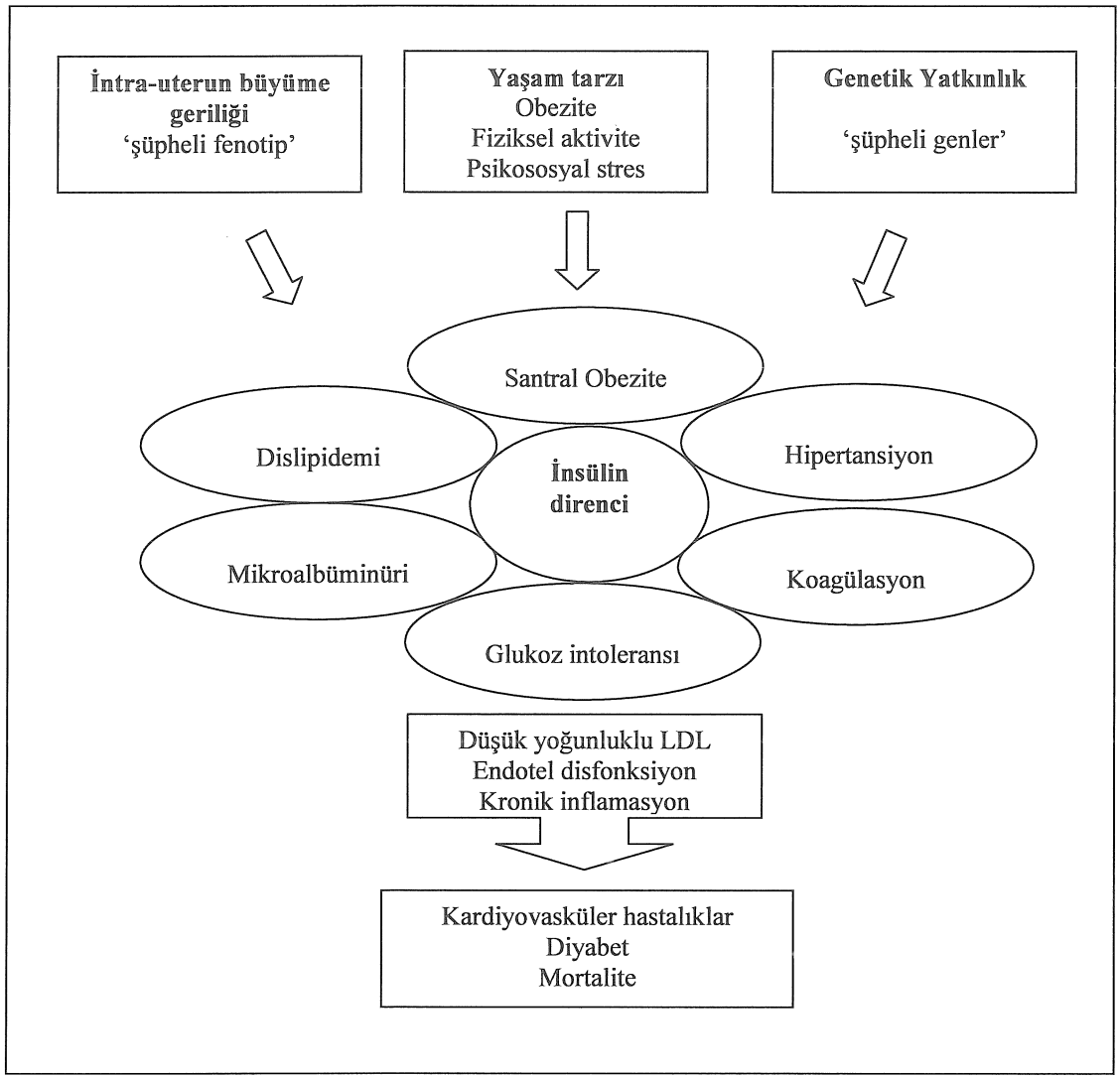
MS'un patogenezi henüz tek bir genetik, infeksiyöz veya çevresel etmen ile açıklanamamaktadır. Poligenik yatkınlık söz konusu olsa da, yüksek yağlı yüksek enerjili diyet ve sedanter yaşam tarzı gibi çevresel etmenler sendromun seyrini olumsuz yönde etkilemektedir (20). Bu nedenle, MS genetik yatkınlık ile çevre ve yaşam tarzı alışkanlıklarının birlikte oluşturduğu durumlara tipik bir örnek olarak gösterilebilir. Hastalığın patogenezindeki karmaşıklık da, hastalığın her bir bileşenini etkileyen çok fazla sayıda gen ve maruz kalınan birçok çevresel etmenin etkileşimlerinin doğal sonucudur (16). Şekil 2.1'de MS'da görülen metabolik bozuklukların etiyolojik mekanizmaları ve bu mekanizmaların birbiri ile ilişkileri gösterilmiştir (19).

2.5.1. Intra-uterin Büyüme Geriliği

MS'un ve bileşenlerinin gelişmesinde fetal dönemdeki büyüme geriliği ve düşük doğum ağırlığının önemli bir etmen olabileceği ileri sürülmüş ve bu durum 'tutumlu fenotip hipotezi' ile açıklanmaya çalışılmıştır (49,50). İntrauterin dönemde yetersiz beslenmenin endokrin, pankreas, adipoz doku, kas lifi vb. dokularda gelişimsel bazı adaptasyonlarla sonuçlanabileceği ve bu adaptasyonların yetişkin dönemde metabolik bozukluklara yatkınlığı arttırabileceği gösterilmiştir (19). Düşük doğum ağırlığının MS için oluşturduğu riskin MS'lu ailelerin çocuklarında daha yüksek olması, düşük doğum ağırlığının bir tutumlu gen için fenotip olabileceğini düşündürmektedir (51).

Düşük doğum ağırlığı ile yetişkin dönemde gelişen glukoz intoleransı, hiperinsülinemi ve dislipidemi arasındaki ilişkinin, yetişkin dönemdeki sosyoekonomik durum ve diğer risk etmenlerinden bağımsız olarak, yetersiz maternal beslenmeye karşı, uterusta fetusun metabolik "programlaması" sonucu oluştuğu düşünülmektedir (52). Genetik olarak tanımlanan fetal insülin direnci alternatif bir yol olarak kabul edilmiştir. Uterustaki yetersiz beslenmeyi izleyen,

erken çocukluk döneminde büyümeyi yakalama döneminde insülin ve insülin benzer büyüme etmeni 1'in aşırı üretimine bağlı olarak yetişkin dönemde insülin direncinin geliştiği sanılmaktadır. Parker ve arkadaşları (53) özellikle erkeklerde erken çocukluk dönemindeki dezavantajların MS riskini güçlendirdiğini göstermiş, ancak bu riskin yaşam tarzı alışkanlıkları ile (özellikle sigara ve egzersiz düzeyi) düzenlenebileceğini belirtmişlerdir. Bu konun aydınlatılabilmesi için, tutumlu fenotip ve fetal insülin hipotezleri ile ilgili yeni çalışmalara gerek duyulmaktadır.



Şekil 2.51. Metabolik sendromun oluşması, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi

2.5.2. Genetik Yatkınlık

MS bileşenlerinin genetik özelliklerden büyük oranda etkilendiğini gösteren güçlü kanıtlar bulunmaktadır (2,18,54). İnsülin direncinde genetik etmenlerin

etkisine Groop ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma örnek verilebilir. Bu çalışmada Tip 2 diyabetli hastaların birinci derece akrabalarının % 45'inde insülin direnci saptanmışken, bu oran ailesinde diyabet öyküsü olmayan bireylerde % 20 olarak belirlenmiştir (55). Kan basıncında kalıtımsal özelliklerin % 40-50 oranında rol oynadığı gösterilmiştir (56). Lipid profilinde hem trigliserid hem de HDL kolesterol düzeylerinde kalıtımsal özelliklerin etkisi bilinmektedir (57). Genetik özelliklerin BKI'de % 30-40 oranında (58), IDF kriterlerine göre MS'un temeline oturtulan abdominal obezitede ise, % 40-60 oranında etkili olabildiği saptanmıştır (59,60).

MS bileşenlerinin gelişmesinde rol oynayan genetik etmenler, temeli tek bir genin mutasyonuna dayanan monogenik hastalıklardan (fenilketonüri gibi) daha farklı şekilde kendini göstermektedir. Tip 2 DM, KVH, obezite gibi kronik hastalıkların temelinde fenotipi farklı şiddetlerde etkileyen birçok gen rol oynadığı için, bu hastalıklar poligenik hastalıklar olarak adlandırılırlar (54). Bu hastalıklarda genetiğin etkinliği hastalıklı allelerden daha çok duyarlı alleller ile ilişkilidir. Bu nedenle de, duyarlı alleleri taşıyan bireylerin, hastalığın gelişmesi için gerekli olan diğer alleli taşımıyor olması veya çevresel bir etmene maruz olmaması durumunda hastalık gelişmeyebilir (61).

MS ve bileşenlerinin kalıtsal etmenlerle güçlü etkileşimi çeşitli çalışmalarla gösterilmiş olmasına karşılık, bu etkileşimin değişen çevresel koşullarla ilişkisi bir süre açıklanamamıştır. Neel'in 1962 yılında ileri sürdüğü "tutumlu gen (thrifty gene)" teorisi, obezite, Tip 2 DM ve MS'un kırsal yaşamdan kentsel yaşama hızlı geçen toplumlarda daha sık görülmesini açıklayabilen teori olarak literatüre girmiştir. Neel bu teori ile, besin kıtlığının olduğu ilk çağlarda yaşayan atalarımızın, ancak enerji depolarını en üst düzeyde tutabildiklerinde hayatta kalabilme şanslarının olduğunu ve genetik seçilimin böyle bir çevresel ortamda enerji depolayan genleri destekleyeceğini ileri sürmüştür. Enerji depolayan genotip, besinin bol fiziksel aktivitenin az olduğu ortamlara (kentsel yaşam gibi) maruz kaldığında ise, olası sorun ortaya çıkmakta ve bu durum genellikle hızlı kilo kazanımı, obezite, diyabet ve MS ile sonuçlanmaktadır (19,51,62). Daha basit bir ifade ile insanoğlu genetik olarak enerji alımının sürekli enerji harcamasından daha fazla olduğu ortamda yaşamaya programlanmamıştır (93). MS'un gelişmekte olan ülkelerdeki prevelansına yönelik veriler yeterli değildir, ancak obezite ve diyabet verileri MS'un dünyanın bu

kısmında da sendromun artan bir insidansa sahip olduğunu göstermektedir. Besin güvencesinin olmadığı toplumlarda, besinin bol olduğu dönemde fazla miktarda yağ depolama kapasitesine sahip genotipin hayatı sürdürme olanağı sağlaması 'tutumlu gen' hipotezini desteklemektedir. Bu nedenle, böyle toplumlarda biyolojik mekanizmalar bireylerin yağ depolamasına olanak vererek, besinin bol olduğu ortamlarda şişmanlığın artmasına neden olmaktadır (63). Bu duruma, İngiltere'de yaşayan Hintli ve Güney Asyalılarda ve İsrail'de yaşayan Bedevi ve Hintlilerde obezite prevelansının artması örnek gösterilebilir (2).

Son dönemlerde 'aday gen', 'genom tarama' ve 'rastlantısal gen araştırması' yaklaşımları ile vücut ağırlığını, yağ depolanması ve dağılımını, lipolizi, serbest yağ asidi metabolizmasını, yakıt oksidasyonunu, insulin direncini ve iskelet-kas glukoz metabolizmasını düzenleyen genler arasında, tutumlu genleri saptamayı amaçlayan çalışmalar hız kazanmıştır (19,51,54).

Aday gen yaklaşımında genellikle tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) kullanılmaktadır (54). SNP'ler sonucu oluşan belirli genetik varyasyonların çeşitli metabolik süreçlerde önemli rol oynadığı bilinmektedir (18). MS'un ayrı ayrı tüm bileşenlerini etkileyen SNP'lerin herbiri MS için yatkınlık oluşturabilmektedir. Trigliserid veya HDL kolesterol düzeylerinde etkili olan, kan basıncını düzenleyen, proinflamatuar durumu etkileyebilecek, vücut yağ dokusu dağılımını düzenleyen veya insülin yanıtını oluşturan genlerdeki SNP'ların herbiri bu tabloyu etkileyebilmektedir. Bu nedenle, MS'un genetik yatkınlığının açıklanmasında belki de sayısız genin etkinliği söz konusudur. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, leptin ve leptin reseptörü (LEPR), pro-opiomelanokortin ve melanokortin reseptörleri, β_2- ve β_3-adrenerjik reseptörleri (ADRB2 ve ADRB3), lipazlar, uncoupling proteinler, tümör nekroz faktör alfa (TNFα), interleukin-6 (IL6), glikoprotein PC-1, insülin reseptör substrat-1 (IRS-1), hepatik lipaz (LIPC), glikojen sentetaz, glukoz transporter 2 (SLC2A2), ghrelin (GHRL), anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), vitamin D reseptörü, USF1, CAPN10, HNF4α ve peroksizom proliferatör-aktive reseptör gamma (PPARγ) genlerinde oluşan SNP'lerin ön plana çıktığı görülmektedir (51,54,64-71).

Bu çalışmada peroksizom proliferatör aktive reseptör gamma geni ve bu gendeki Pro12Ala polimorfizmi ele alınacağından, bundan sonraki kısımda bu gen ve polimorfizm ile ilgili ayrıntılı bilgi verilmiştir.

2.5.2.1. PPARγ

Bir nükleer hormon reseptör ailesi olan PPAR'lar (Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptörler/Peroxisome Proliferator-Activated Receptors), değişik genler tarafından kodlanmakta ve α, β/δ ve γ adlı üç izoformdan oluşmaktadırlar. PPARα farklı dokularda yağ asitlerinin β-oksidasyonu ve alımında, PPARβ/δ deride homeostazın sağlanması ve HDL kolesterol metabolizmasının düzenlenmesinde görev almaktadır. Bu çalışmada ele alınacak olan PPARγ ise preadipositlerin farklılaşması, adipozitlerde lipogenesisin dolayısıyla enerji dengesinin kontrolü ve insulin duyarlılığının düzenlenmesinde kritik rol oynamaktadır. Bu görevlerine bağlı olarak, PPARγ aktivitesi ile adipogenisis ve obezite, insülin duyarlılığı, glukoz intoleransı, Tip 2 DM, dislipidemi, HT, protrombik ve proinflamatuar durumlar da dahil olmak üzere MS bileşenleri arasında nedensel bir ilişki olduğu düşünülmektedir (51,52,72,73).

PPAR'lar nükleer transkripsiyon etmenleri olarak, metabolizmada farklı süreçlerde rol oynayan çok sayıda anahtar genin düzenlenmesinden sorumludurlar. Bu nedenle PPAR'lar insanlarda 48 geni kodlayan, nükleer reseptör ailesinin gerçek üyeleri olarak tanımlanmaktadırlar. Diğer çekirdek reseptörleri gibi PPAR'lar da farklı bölgelerden oluşmaktadır. Amino-terminal kısmı, 3 izotopta büyük oranda farklıdır ve liganttan bağımsız transaktivasyon işlevinden sorumludur. Orta bölge izotoplar arasında büyük oranda aynıdır ve DNA bağlama kapasitesinden sorumludur. Karboksil-terminal kısmı ise, ligand bağlayan bölgeyi içerir ve liganda bağlı transaktivasyon işlevinden sorumludur (74). PPAR'lar biyolojik etkilerinin çoğunu, liganda bağlı olarak hedef genin transkripsiyonunu düzenleyerek oluşturmaktadırlar. Bir ligand tarafından aktive edildikten sonra, birçok metabolik süreçte yer alan çok sayıda geni kontrol edebilmektedirler. Özellikle PPAR'lar ligandların düzeylerine bağlı olarak, gen ekspresyon programlarını ayarlayabilirler (74,75). PPAR'ların etkinlik gösterebilme süreci, reseptörün yine bir nükleer reseptör olan Retinoid X Reseptör (RXR) ile dimerizasyonu ile başlamaktadır. İkinci aşamada

oluşan heterodimer yapı endojen veya eksojen bir ligand ile bağlanarak gen transkripsiyonun aktivasyonuna destek olmaktadır. Zaten hedef genin promoter bölgesindeki spesifik DNA (Deoksiribonükleik asit) dizinini tanıyabilecek hale gelebilmesi için mutlaka RXR ile heterodimer yapı oluşturması ve liganda bağlanması gerekmektedir (73,75). Bundan sonraki aşama ise, heterodimer yapının bir DNA spesifik peroksizom proliferatör yanıt elementine (PPRE) bağlanmasıdır. PPRE'ler genellikle altı nükleotidin (AGGTCA) bir boşluk nükleotidi ile ayrılarak tekrarlanmasından oluşurlar ve lipid ve karbonhidrat metabolizmalarında önemli rol oynayan proteinleri kodlayan çok sayıda gende yer alırlar. Bu süreçte ortamdaki kofaktörler ve bunların PPAR'lar ile etkileşimi transkripsiyonel düzenlenmeyi önemli oranda etkilemektedir (5,74).

Yağ asitleri, eikosanoitler ve onların türevleri bu reseptörlerin endojen ligandları, thiazolidinediones (PPARγ) ve fibratlar (PPARα) gibi bazı ilaçlar ise eksojen ligandlardır (52,73). PPARα ve PPARβ/δ izotoplarının hem doymuş hem de doymamış uzun zincirli yağ asitleri ile etkileşim içinde olduğu ancak PPARγ'nın daha sınırlı bir yağ asidi bağlama profilinin olduğu ve sadece linoleik ve araşidonik asitler gibi çoklu doymamış yağ asitleri ile etkileşim içinde olduğu bilinmektedir. Yağ asidi türevleri olan eikosanoidlerin de PPAR izotopları arasında seçici oldukları görülmektedir. Örneğin, bir D2 türevi prostaglandin olan 15d-PGJ2 PPARγ, lökotrien B4 PPARα, prostasiklin ise PPARβ/δ izotopunu daha çok aktive etmektedir (74).

Bugüne kadar PPARγ1, PPARγ2, PPARγ3 ve PPARγ4 olmak üzere dört tane PPARγ isoformu tanımlanmıştır. Bunlardan PPARγ1, PPARγ3 ve PPARγ4 hemen hemen aynı ve 1-6 eksonları tarafından kodlanıyorken, PPARγ2 N-terminalinde fazladan 28 aminoasit içermekte ve PPARγ2-spesifik ekson B tarafından kodlanmaktadır. PPARγ1 adipoz doku, pankreas, iskelet sistemi, kalp, karaciğer, vasküler endotelyum ve makrofajlar gibi birçok dokuda, PPARγ2 baskın olarak beyaz ve kahverengi adipoz dokuda, PPARγ-3 ise makrofajlar, adipoz doku ve kolonda eksprese edilmektedir. PPARγ4'ün hangi dokularda eksprese edildiği henüz tanımlanmamıştır (5,52,72). PPARγ'nın en iyi bilinen görevi, adiposit farklılaşması ve trigliserid içeren olgun adipositlerin oluşturulmasıdır. Bunun yanında insülin

duyarlılığı, kan basıncı ve inflamasyonda da yer almaktadır. Zaten farklı dokulardaki varlığı da bileşiğin bu görevleri ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca PPARγ'nın tümör baskılayıcı gen olarak da görev yaptığı, birçok hücre türünün büyümesini inhibe ettiği ve apoptosise neden olduğu da gösterilmiştir (5).

İnsan PPARγ geni, birçok genom taramasında Tip 2 DM ve obezite için önemli bir bölge olarak tanımlanan kromozom 3p24'te yer almaktadır. PPAR γ genindeki mutasyon veya polimorfizime dayalı varyasyonlar, bireylerde diyabet, obezite ve MS oluşma riskini etkileyebilmektedir (51,52). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, insan PPARγ geninde yaygın olarak tanımlanan genetik varyasyonlar şunlardır; C161T, C1431T, L162V ve Pro12Ala (11,52).

Bunlar arasında Pro12Ala polimorfizmi bu çalışmada yer aldığı için daha ayrıntılı ele alınacaktır. Pro12Ala polimorfizmi, PPARγ2'nin B eksonunda (amino-terminal alanda) 12 kodonda prolin (C) aminoasidinin alanin (G) aminoasidi ile yer değiştirmesi sonucu oluşmaktadır. Ala varyantının PPRE'ye bağlanma affinitesinin daha düşük olduğu, bu nedenle hedef genlerin aktivasyonunda kapasitesinin daha sınırlı olduğu düşünülmektedir (52). PPARγ aktivitesindeki azalmanın ise adiposit farklılaşmasını azaltarak, BKİ'nin düşürülmesi ve insülin hassasiyetinin arttırılması şeklinde sonuçlanacağı ileri sürülmüştür (13). Ala varyantlarının allel sıklığı nüfus çalışmalarına göre değişiklik göstermektedir. İspanyollar'da % 23, Kafkaslar'da % 12, Amerika Yerlileri'nde % 10, Japonlar'da % 4, Çinli'lerde ise % 1 olarak saptanmıştır (52).

Çalışmaların bir kısmında PPARγ genindeki Pro12Ala polimorfizminin adipozite ve insülin direnci aracılığıyla, MS riskini etkileyebildiği gösterilmiştir(52,64-66,76). Bir meta-analiz çalışmasında (7) Pro12Ala polimorfizminin en yaygın alleli ile diyabet riski (1.25 kat fazla) arasında önemli bir ilişki olduğu gösterilmiş olmasına karşılık, bu ilişki bazı çalışmalarda gösterilememiştir (77). PPARγ2 geni varyantları ile lipid profili arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalardan da benzer şekilde çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (11). Ayrıca bu varyasyonun obezite ile de ilişkili olduğu, obezitenin bir göstergesi olarak kullanılan BKİ değerlerinin PPARγ genotipleri arasında önemli farklılık gösterdiği saptanmıştır (52,78). Polimorfizmin sıklığında toplumlar arasında farklılıklar olması, daha önce belirtildiği gibi Asyalı toplumlarda prevelansın Avrupalılar'a kıyasla çok

düşük olmasının, çelişkili sonuçların ortaya çıkmasında etkili olabileceği düşünülmüştür (11).

2.5.3. Çevresel Etmenler / Yaşam Tarzı Alışkanlıkları

MS'un gelişmesinde etkili diğer önemli etmen de yaşam tarzı alışkanlıklarını da kapsayan çevresel etmenlerdir. Yaşam tarzı alışkanlıkları, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite ve psikososyal stres olarak sıralanabilir (2). Çalışmalar, hastalığın önlenmesinde diyet ve fiziksel aktivitenin birlikte, ilaç tedavilerinden daha fazla etkili olduğunu göstermektedir (79).

Çevresel etmenler içinde yer alan diyet, bu çalışmanın temel etmeni olduğu için daha ayrıntılı anlatılacaktır.

2.5.3.1. Diyet

Çalışmalar beslenme alışkanlıklarının MS'un gelişmesinde iki şekilde etkili olabileceğini göstermiştir. Bunlardan ilki vücut ağırlığının denetimi, diğeri ise diyetin enerji, makro ve mikro besin öğesi içeriğidir (80).

Vücut Ağırlığının Denetimi

Obezite, özellikle de abdominal obezite MS'un etiyolojisinde anahtar rol oynayan bileşenlerdendir. Çünkü adipoz doku, glukoz homeostazını en az iki şekilde etkileyerek insülin direnci ve MS'a neden olabilmektedir. Birincisi, fazla adipoz dokudaki enerji deposu artan yağ asitlerinin diğer dokulara geçmesine ve periferal dokularda triaçilgliserol (TAG) depolarının artmasına neden olmakta ve bu süreçler glukoz alımının engellenmesi ve insülin direncinin artması ile sonuçlanmaktadır. İkincisi ise, adipoz doku adipositokinler ve adipokinler gibi insulin duyarlılığını doğrudan etkileyen birçok inflamatuar faktörü salgılayan önemli bir endokrin organdır. Bu metabolik özelliklerden dolayı, adipoz dokunun azaltılması, başka bir ifade ile obezitenin önlenmesi hiç şüphesiz MS ve bileşenlerinin gelişme risklerini azaltmaktadır (3,80-83). Bu yarar ideal vücut ağırlığına ulaşılmadan da kendini gösterebilmektedir. Vücut ağırlığının % 5-10'nun kaybedilmesinin MS'un tüm bileşenlerini kontrol altına almak ve klinik olarak bir iyileşme oluşturmak için yeterli gözükmektedir (83). Örneğin % 7'lik kilo kaybı ile birlikte düzenli fiziksel aktivite 4

yıl içinde Tip 2 DM gelişme riskini % 50 azaltabilmektedir (81). Vücut ağırlığının azaltılması ile insülin duyarlılığının % 30-60 oranında iyileştirilebildiği ve bu iyileşmenin farmakolojik ajanlarla sağlanan iyileşme oranından çok daha yüksek olduğu bilinmektedir. Ayrıca bu iyileşme tekrar kilo kazanımı olmadığı sürece de etkili olmaktadır (83). Vücut ağırlığı kontrolünün MS bileşenleri özellikle insülin direnci üzerindeki olumlu etkisinin, diyet içeriğinin sendrom ve insülin direnci üzerindeki etkisinden daha güçlü olduğu ileri sürülmektedir (84).

Diyetin İçeriği

Diyetin makro ve mikro besin öğesi içeriğinin MS bileşenlerine, özellikle de insülin direncine etkilerini araştıran çalışmalarda, birçok besin öğesinin etkili olabileceği saptanmış, ancak çoğunlukla diyetin yağ miktarı ve yağ asidi örüntüsüne odaklanılmıştır (3,80-84).

Yağ tüketiminin, yağ türünden bağımsız olarak plazma insülin düzeyini yükselttiği ve insülin duyarlılığını azalttığı, bunların da insülin direnci başta olmak üzere tüm MS bileşenlerini etkileyebildiği bilinmektedir (83,84). Diyetin yağ miktarının, insülin direnci ve diğer MS bileşenlerini vücut ağırlığını arttırıcı etkisinden bağımsız olarak nasıl etkilediğini değerlendirmek zordur. İsoenerjik koşullarda, diyetin makro besin öğelerinin (özellikle karbonhidrat ve yağ) miktarlarının değiştirildiği klinik çalışmalarda, diyet yağının toplam enerjinin % 20 ile % 40'ını karşılayacak miktarda olduğunda insülin duyarlılığında önemli bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (82). Diyetle alınan total yağ miktarı bu oranın üzerine çıktığında insülin direnci ve MS riskini etkilediği görülmektedir (83,85,86). Amerikan Kalp Deneği (AKD/AHA) ve NCEP:ATP III (NCEP:ATP III) tarafından geliştirilen ve kabul edilen "Tedavi Edici Yaşam Tarzı Değişiklikleri (TYD/TLC)" diyetinde KVH riski olan bireylerde, diyetin toplam yağ içeriğinin enerjinin % 25-35'ini karşılayacak düzeyde tutulması önerilmektedir (87,88).

Diyetin yağ asidi örüntüsünün MS bileşenlerine etkisi ele alındığında, öncelikle diyetin doymuş yağ asidi içeriğinin insülin direncini arttırıcı etkisine dikkat çekilmektedir (82-84,89,90). Diyetin doymamış yağ asidi içeriğinin MS bileşenlerine etkileri doymuş yağ asitlerinin etkisi kadar net değildir. Çok merkezli, kontrollü bir diyet çalışması olan KANWU çalışmasında, diyetin doymuş yağ asidi içeriğinin

azaltılarak, tekli doymamış yağ asidi içeriğinin arttırılmasının, insülin duyarlılığını arttırdığı ancak insülin salgılanmasını değiştirmediği gösterilmiştir. Ayrıca bu etkinin sadece diyetin total yağ içeriğinin enerjinin <%37' sini karşılayacak düzeyde olduğunda gözlendiği kaydedilmiştir. Bu çalışmada, balık yağı desteği ile diyete eklenen n-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin TAG düzeyinin azaltmasına karşın, insülin duyarlılığı veya salgılanması üzerine hiçbir etkisinin olmadığı gözlenmiştir (91). Benzer şekilde İngiltere'de yaşayan Hintliler üzerinde yapılan bir çalışmada, diyete n-6 ve n-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin eklenmesinin insülin direnci üzerindeki etkisi araştırılmış, n-3 yağ asitlerinin n-6 yağ asitlerine göre postprandiyal plazma TAG düzeyini düşürdüğü ancak insülin salgılanması üzerine önemli bir etkisinin olmadığı saptanmıştır (92). Ancak n-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin özellikle TAG metabolizması üzerinden, yararlı etkiler oluşturduğunu gösteren çalışmalar da vardır (85). Hayvan çalışmaları n-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin glukoz ve insülin metabolizmasını olumlu yönde etkilediğini gösterirken, insan epidemiyoloji çalışmaları balık tüketimleri fazla olan toplumlarda glukoz intoleransı ve Tip 2 DM sıklığının düşük olduğuna işaret etmektedir (93). Diyet n-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin insanlarda insülin direncine etkisinin aydınlatılması için yeni çalışmalara gereksinim vardır.

Diyetin yağ içeriği ve yağ asidi örüntüsü MS'nun diğer bileşeni olan dislipidemi ile de yakından ilişkilidir. Diyetin yağ içeriğinin enerjinin %20-40'ını sağlayacak şekilde sınırlandırılması, plazma HDL kolesterol, LDL kolesterol ve küçük ve yoğun LDL kolesterol düzeylerinde önemli bir değişiklik oluşturmamaktadır. Diyetin doymuş yağ asidi içeriğinin sınırlandırılması, bunun yerine tekli doymamış veya çoklu doymamış yağ asitlerinin miktarının arttırılması HDL kolesterol düzeyini yükseltirken, LDL kolesterol düzeyini düşürmektedir (80). Diyetin kolesterol içeriği de LDL kolesterol düzeyi ve diğer lipid profili bileşenlerini etkileyerek MS için bir risk etmeni olabilmektedir. Bu nedenle diyetle kolesterol alımının da kontrol altında tutulması önerilmektedir (83).

TYD'ye göre diyet, enerjisinin % 7'sinden azı doymuş yağ asitlerinden, % 10'u çoklu doymamış yağ asitlerinden, % 10-20'si ise tekli doymamış yağ asitlerinden karşılanacak şekilde planlanmalı, kolesterol içeriği 200 mg/gün'ü

aşmamalıdır. KVH riski taşıyan bireyler için yapılan bu önerilere, 2 g/gün bitkisel sterol veya stanollerin tüketim önerisi de eklenmiştir (87,88).

Diyetin karbonhidrat içeriği de, hem niceliksel hem de niteliksel olarak insülin direnci başta olmak üzere MS bileşenlerini etkilemektedir. Diyet karbonhidratı plazma glukozunun temel öncü maddesi olduğu için, karbonhidrat alımının artması ile kan glukoz, özellikle postprandiyal glukoz, düzeyleri belirgin bir şekilde yükselmekte, bu durum insülinin salınımının artması ile sonuçlanmaktadır. Karbonhidrattan zengin diyetin kan glukoz ve insülin düzeylerine etkisi, pankreasın insülin salgılama kapasitesi ile daha önemli hale gelebilmektedir. Glukoz metabolizması üzerindeki etkileri yanında karbonhidrattan zengin diyetin plazma trigliserid düzeyini yükseltebildiği, plazma HDL kolesterol düzeyini ise düşürebildiği gösterilmiştir. Karbonhidrattan zengin diyetin kan PAI-1 düzeyini yükselterek, fibrinolizi olumsuz yönde etkilediği de bilinmektedir. Diyet karbonhidratlarının MS'un bileşenleri üzerindeki bu olumsuz etkileri, genellikle açlık durumundaki sabit metabolik sürecin karbonhidrattan zengin besinlerle aniden düzensizleşmesine bağlanmaktadır. Bu olumsuz etkiler, karbonhidratların sindirimi ve emilimi yavaşlatılarak azaltılabilmektedir. Bu noktada diyetin karbonhidrat içeriğinin niceliksel ve niteliksel göstergesi olarak kullanılması önerilen, glisemik indeks kavramı karşımıza çıkmaktadır (83). Çalışmalar yüksek glisemik indeksli besinlerin fazla miktarda tüketilmesinin bahsedilen MS bileşenlerinin oluşma risklerini arttırabileceğini göstermektedir (83,94). Bu nedenle, diyetin karbonhidrat içeriğinin toplam enerjinin % 55-60'nı karşılayacak düzeyde, glisemik indeksi düşük kompleks karbonhidrat kaynaklarından (tam tahıl ürünleri, kurubaklagiller, sebze ve meyveler gibi) karşılanması ve rafine edilmiş ve işlenmiş kaynaklardan gelen basit şekerlerin de enerjinin %10'nu aşmaması önerilmektedir (83,84,95,96).

Diyetin posa içeriği MS riski ile ilişkilendirilen diğer diyet bileşenidir. IRAS (33) çalışmasında, tam tahıl ürünleri tüketiminin insülin duyarlılığını önemli düzeyde arttırdığı, plazma açlık insülin düzeyini ise düşürdüğü gösterilmiştir (97). CARDIA (Coronary, Artery Risk Development in Young Adults) çalışmasında ise diyet posasının, makro besin öğelerinden bağımsız olarak, plazma açlık ve glukoz yüklemesi sonrası 2. saatteki insülin düzeyi, BKİ ve bel kalça oranı ile ters korelasyon gösterdiği saptanmıştır (98). Posa türünün, "çözünür" veya "çözünmez"

posa olması da önem taşımaktadır. Otoriteler günde 10-25 gram çözünür posanın diyete eklenmesinin, özellikle KVH risk taşıyan MS'lu bireyler için önemli olduğunu belirtmektedirler (87,88).

Diyetin vitamin içeriğinin insülin duyarlılığına etkisi ile ilgili bilgiler çok sınırlıdır (83). Diyetin mineral içeriğinin ise insulin direnci ve MS riski ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Diyet sodyumu ile HT arasındaki ilişki kapsamında fazla miktarda sodyum alımının insülin direncini arttırabildiği gösterilmiştir (99). Ayrıca epidemiyolojik çalışmalarda diyetle alınan magnezyum (100) ve kalsiyum (101) miktarları ile MS prevelansı arasında ters ilişki olabileceği gösterilmiştir.

Sınırlı miktarda alkol tüketiminin insülin duyarlılığını geliştirebileceği, ancak tüketimin 30 g/gün'den daha fazla olmasının hem insülin direnci gelişiminde, hem de plazma trigliserid ve kan basıncının artmasında önemli bir risk etmeni olabileceği düşünülmektedir. Alkol gibi aşırı tuz tüketimi de insülin duyarlılığını ve kan basıncını olumsuz yönde etkilemektedir (83).

Besin grupları arasında, kızartılmış besinlerin (85) ve süt (85,102) tüketimi arasında ilişki olabileceği ileri sürülmüştür.

2.5.3.2. Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivitenin MS'un birçok bileşeni üzerinde önemli etkisi olduğu bilinmektedir. Çünkü bir bireyin fiziksel aktivitesinin artması genellikle vücut ağırlığının ve vücut yağ kütlesinin azalması ile sonuçlanmaktadır. Bunun yanında düzenli egzersizin serum trigliserid, HDL kolesterol düzeylerini ve insülin duyarlılığını olumlu yönde değiştirdiği gösterilmiştir. MS'un bileşenlerinden biri olarak gösterilen düşük kardiyorespiratuar zindeliğin (fitness) obeziteden ve diğer etmenlerden bağımsız olarak MS'un gelişiminde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (19). Buna bağlı olarak, Amerikan Kalp Derneği / Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü ağırlık kaybı için günlük 60 dk sürekli veya aralıklı aerobik aktivite (tercihen hızlı yürüme) yapılmasını önermektedir. Aktivite türünün temelinde yürüyüş yer almakta, bunun koşu, yüzme, bisiklet, golf, takım sporları gibi aktivitelerle desteklenmesi istenmektedir. Ayrıca televizyon izleme veya diğer sedanter aktivitelerin kısıtlanması, gün içinde 10-15 dakikalılık hafif aktivitelerin (işte yürüyüş molası, ev işleri gibi) eklenmesinin gerekliliği vurgulanmaktadır (28).

2.5.3.3. Psikososyal Stres

Stresin sempatoadrenal sistemi ve hipotalamik-pituitary-adrenokortikal (41) ekseni harekete geçirdiği bilinmektedir. Sempatik aktivitenin artması, iskelet kaslarında glukoz kullanımını ve lipolizi arttırmakta, HT gelişimine neden olmakta böylece MS'un gelişim sürecine katkıda bulunabilmektedir (19).

2.6. Gen-Diyet Etkileşimi

Daha önce de ifade edildiği gibi MS'un prevelansı tüm dünya da artmaktadır. İnsanlar için beklenen yaşam süresinin uzaması, yaşla birlikte prevelansı artan bu hastalığın önümüzdeki yıllarda önemini daha da arttıracaktır. Çalışmalar 2030 yılında Avrupa nüfusunun yaklaşık %30'nun 60 yaş üstü olacağını, önlem alınmadığı takdirde MS ve bileşenlerinin toplum sağlığını tehdit eden çok önemli bir sorun haline geleceğini öngörmektedir. Bu nedenle, bilim adamları bir taraftan hastalığın patogenezinde yer alan etmenler ve bunların etkileşimleri konularındaki bilinmeyenleri çözümlemeye çalışmakta, diğer taraftan da bilinenler çerçevesinde çözüm önerileri geliştirmektedir. Yeni teknolojiler diyetin MS ve bileşenlerine karşı nasıl koruyucu olabildiği konusuna kısmen açıklık getirmiş, özellikle diyet bileşenleri ve insan genomu arasındaki etkileşimlerin (Nutrigenomiks/Nutrigenetik) çözümlenmesine odaklanmıştır (79,103). Bu anlayışa göre, MS'un gelişmesinde primer etiyolojik rolü olmayan ancak şüpheli olan genlerin, diyet, fiziksel aktivite, stres, hastalıklar, çevresel koşullar, ilaç alımı gibi çok çeşitli eksojen etmene maruz kaldığında nasıl bir yanıt oluşturacağı önemlidir. Bu nedenle genetik ve çevresel etmenler arasındaki etkileşimlerin tanımlanması, MS'un patogenezinin anlaşılması ve bu bilginin hastalıktan korunmak veya tedavi etmek amacıyla diyet, fiziksel aktivite gibi davranışsal değişikliklerin veya farmakolojik yaklaşımların geliştirilebilmesi için büyük önem taşımaktadır (11).

2.6.1. PPAR-Diyet Etkileşimi

MS'un gelişmesinde etkili olduğu bilinen PPARγ geni varyantları ile en önemli çevresel etmen olarak kabul edilen diyet arasındaki ilişkinin incelenmesi,

MS'un patogenezinin anlaşılması ve kişiye özel uygun diyet önerilerinin geliştirilebilmesinde büyük yararı olacaktır.

Çalışmalar PPARγ2 gen lokusunda gen-diyet etkileşiminin olabileceğini göstermektedir (12) ancak bu lokus ile diyet bileşenleri arasındaki ilişkiye dair bilinenler halen oldukça sınırlıdır. Yapılan az sayıda çalışmada diyetin yağ içeriği ve miktarına odaklanılmış, diğer diyet bileşenleri ele alınmamıştır. Memişoğlu ve arkadaşlarının (104) Nurses' Health Study örnekleminden 2141 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada, PPARγ Pro12Ala polimorfizminin, diyetle toplam yağ alımı ile BKİ ve plazma lipidleri (özellikle HDL ve total kolesterol) arasındaki ilişkiyi düzenlendiği gösterilmiştir. Bu çalışmada homozigot Pro/Pro allelini taşıyan bireylerde diyetle toplam yağ alımı ile BKİ arasında pozitif bir korelasyon saptanırken, PPARγ12Ala allelini (Ala/Ala veya Pro/Ala) taşıyanlarda diyet toplam yağı ile BKİ arasında önemli bir ilişki gözlenmemiştir. Diyetin yağ asidi içeriğine bakıldığında ise, doymuş yağ asidi alımının her iki genotipte de BKİ ile pozitif korelasyon gösterdiği, tekli doymamış yağ asidi alımının Ala allel taşıyıcılarında BKİ ile ters korelasyon gösterdiği ancak bu korelasyonun Pro/Pro homozigotlarda görülmediği saptanmıştır. Çoklu doymamış yağ asitlerinin doymuş yağ asitlerine oranı Pro/Pro allel taşıyan bireylerde BKİ'nin düşük olması ile ilişkilendirilmişken, bu durum Ala taşıyıcılarında gözlenmemiştir. Diğer taraftan, Pro/Pro homozigotlarda total yağ alımı HDL ve total kolesterol düzeyleri ile ters ilişkili, Ala/Ala homozigot veya Pro/Ala heterozigotlarda total yağ alımı HDL kolesterol düzeyi ile doğru ilişkili bulunmuş ancak total kolesterol ile ilişkilendirilememiştir (13,104). Benzer şekilde, Robitaille ve arkadaşlarının (13) yaptıkları çalışmada diyetle alınan total ve doymuş yağlar, Pisabarro ve arkadaşlarının (105) yaptıkları çalışmada ise diyetle alınan trans ve doymuş yağ asitleri ile PPARγ genotipinin etkileşim içinde olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar, insanlarda diyet yağına karşı oluşturulan fizyolojik yanıtta PPARγ genotipinin önemli bir etmen olabileceğini onaylamaktadır. Diyet yağı dışında, PPAR γ genotipi ile ilişkilendirilmiş diyetle ilgili diğer çevresel etmen vücut ağırlığı ve ağırlık kaybıdır. Hem farelerde (106), hem de insanlarda (107) yapılan çalışmalarda vücut ağırlığının azaltılmasına karşı oluşturulan yanıtta PPAR γ genotipinin etkili olabildiği gösterilmiştir. Obez bireylerin 6 ay süresince hipokalorik bir diyetle izlendiği bu çalışmada, Pro/Pro genotipine sahip bireylerin vücut

ağırlıklarının % 8±1'ni kaybederken, bu oranın Ala alleline sahip bireylerde % 7±1 olduğu saptanmış ve bu oranlar arasındaki fark istatistiksel ve klinik olarak önemli bulunmuştur. Bu sonuca paralel olarak, vücüt yağ kütlesindeki azalmanın da benzer şekilde Pro/Pro genotipine sahip bireylerde daha fazla olduğu kaydedilmiştir (107).

2.7. Metabolik Sendromun Tedavisi

MS'un tedavisinde öncelikli hedef, insülin duyarlılığını attırmak ve bununla ilişkili metabolik ve kardiyovasküler anormallikleri önlemek/düzeltmektir. Tedavide temel yaklaşım önce yaşam tarzı alışkanlıklarının düzenlenmesidir. Tedavi programında esas olarak risk etmenlerinden abdominal obezitenin azaltılması, fiziksel aktivitenin arttırılması ve antiaterojenik/antidiyabetojenik diyetin uygulanması üzerinde durulmalıdır. Abdominal obez olan MS'lu bireylerin tedavisinde öncelikli adım ağırlık kaybıdır. Vücut ağırlığının azaltılması insülin direnci, dislipidemi, HT başta olmak üzere tüm MS bileşenlerini olumlu yönde etkilemektedir. Ulusal Sağlık Enstitüsü [(USE/ National Institutes of Health (NIH)] rehberine göre, şişmanlık veya kilo fazlalılığının tedavisinde başlangıç hedefi 6 ayda ağırlığın % 10'nunu kaybetmektir. Bu hedefe ulaşmak için, BKİ 27-35 kg/m^2 olan bireylerde 300-500 kkal/gün, BKİ 35 kg/m^2'den büyük olan bireylerde ise 500-1000 kkal/gün düzeyinde kısıtlama yapılmalıdır. NIH belirli hastalarda diyet tedavisi ve fiziksel aktiviteye ek olarak farmakoterapi uygulanmasını kabul etmekte, ancak farmokoterapiden önce hastaların en az 6 ay süreyle diyet tedavisi ile izlenmesini önermektedir. Zayıflama ilaçlarının BKİ ≥30 kg/m^2 olan veya BKİ 27-29.9 kg/m^2 arasında olup, HT, dislipidemi, KVH, Tip 2 DM veya uyku apnesi olan bireylerde kullanılması önerilmektedir. Eğer ağırlık kaybı tıbbi beslenme tedavisi ile başarılamazsa, obezite komplikasyonları görülen hastalarda cerrahi müdahale bir seçenek olabilmektedir (28,108). Gerek ağırlık kaybının sağlanması gerekse yaşam tarzı alışkanlıklarının düzenlenmesinde diğer önemli adım fiziksel aktivitenin arttırılmasıdır. Daha önce de ifade edildiği gibi gün içinde sedanter aktivitenin kısıtlanması, 10-15 dakikalık hafif aktivitelerin eklenmesi ve özellikle ağırlık kaybı için 60 dk sürekli veya aralıklı aerobik aktivite yapılması önerilmektedir (28).

Yaşam tarzı değişikliklerinin yaşam boyu uygulanmasındaki sorunlar ve bazı bireylerde yaşam tarzı değişikliklerinin yeterli olmaması farmakolojik ajanların kullanılmasını gerekli kılmaktadır. Bu aşamada, MS'nin tüm bileşenleri için farklı farmakolojik tedavi stratejileri söz konusu olmaktadır. MS'da obezitenin tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar orlistat ve sibutramindir (108). İnsülin direncinin tedavisinde ise metformin ve thiazolidinedionlar (TZDs) gibi insülin duyarlılığını arttırıcı farmakolojik ajanlar kullanılmakta, prediyabetik tablonun diyabete dönüşümü önlenebilmektedir (16). Tip 2 DM'lu bireylerde de çoklu ilaç tedavisi ile hipergliseminin kontrol edilmesi gerekmektedir (28). Dislipidemi için kullanılan başlıca ilaç grupları statinler, fibratlar ve niasindir (108). Antihipertansif tedavide hedef kan basıncının MS'lu bireylerde <135/85 mmHg, diyabetli veya böbrek hastalığı olan bireylerde ise <130/80 mmHg olmasıdır. Tedavi edici yaşam tarzı değişiklikleri ile kan basıncındaki hafif yükselmeler düzenlenebilmekteyken, birçok MS'lu hastada hedef kan basıncına ulaşılabilmesi için farmakoterapiye gereksinim duyulmaktadır. Bu amaçla öncelikle kullanılması önerilen farmakolojik ajanlar diyabetik olmayan MS'li bireylerde anjiyotensin-dönüştüren enzim inhibitörü (ACE) ve/veya anjiyotensin reseptör blokörüdür (28,108). Bazı çalışmalar diüretiklerin ve β-blokörlerin, tedavi süresince diyabet gelişimine ve ağırlık kazanımına neden olabileceğini düşündürmüştür. MS'lu bireylerde proinflamatuar sitokinlerin, CRP'nin ve fibrinojen gibi koagülasyon etmenlerinin düzeylerinin yükseldiği bilinmektedir. Amerikan Kalp Derneği / Amerikan Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü aterosklerotik KVH riski çok yüksek veya hafif yüksek olan MS hastalarına aspirin önermektedir. Son yıllarda MS'in farklı bileşenleri üzerinde etkili olabilecek tek ilacın geliştirilmesi üzerinde durulmaktadır. Nikotin bağımlılığını azaltan, iştahı, enerji dengesini, adipoz dokuda lipid ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesine yardımcı olan, cannabinoid tip 1 reseptörlerini bloke edebilen, yeni bir ilaç grubu (rimonabant) umut verci bir aday olarak karşımıza çıkmıştır. Diğer bir yeni ilaç grubu da glukoz ve lipid anormalilerini düzenlemeyi hedefleyen peroksizom proliferatör-aktive edici reseptör agonistleridir (PPAR). Bu grupta, üzerinde çalışmaların yoğunlaştığı iki ilaç GW409544 ve tesaglitazar'dır (28).

3. BİREYLER ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yeri Zamanı ve Örneklem Seçimi

Bu çalışmaya, Nisan 2006 - Kasım 2007 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi (HÜ) Erişkin Hastanesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Ünitesi Polikliniğine başvuran ve IDF ölçütlerine (Tablo 2.2 ve Tablo 2.3) göre MS'lu olarak tanımlanan, 150 gönüllü erişkin birey katılmıştır. Çalışmaya karaciğer ve kronik böbrek yetmezliği, psikiyatrik hastalıkları olanlar, kanser hastaları ve alkol bağımlıları dahil edilmemiştir.

Bu çalışma protokolü Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu tarafından incelenmiş, HEK 06/54 sayılı raporla 30.05.2006 tarihinde onaylanmıştır (EK-1).

3.2. Araştırmanın Genel Planı

Endokrinoloji Ünitesi Polikliniğinde uzman doktor tarafından fizik muayeneleri yapılan hastalardan IDF kriterleri çerçevesinde çalışmaya katılması uygun bulunan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan bireyler HÜ Beslenme ve Diyetetik Bölümü'ne yönlendirilmiştir. Burada araştırmacı tarafından hastaların genel özellikleri, beslenme alışkanlıkları ve diyet örüntüleri, sigara ve alkol kullanma durumları, fiziksel aktivite düzeyleri gibi yaşam tarzı alışkanlıkları ile ilgili veriler kaydedilmiş, genetik analiz için örnekler toplanmış ve antropometrik ölçümler alınmıştır.

3.2.1. Bireylerin Genel Özelliklerinin Belirlenmesi

Çalışmaya katılan tüm bireylere ilişkin bilgiler (yaş, cinsiyet, medeni durum, öğrenim durumu, meslek, bireysel ve ailesel hastalık ve ilaç kullanma durumu gibi genel özellikleri ile beslenme ve diğer yaşam tarzı alışkanlıkları) anket formundaki soruların bireylerin doğrudan kendilerine yüz yüze sorularak elde edilmiştir (EK-2).

3.2.2. Besin Tüketim Durumu ve Diyet Örüntüsünün Saptanması

Bireylerin, diyetleri ile aldıkları enerji, makro ve mikro besin öğeleri miktarları araştırmacı tarafından 24 saatlik besin tüketim kaydı yöntemi kullanılarak saptanmıştır (EK-2). Bireylerin genel beslenme alışkanlıklarının saptanması amacı ile besin tüketim sıklığı anketi uygulanmıştır. Süt ve süt ürünleri, et-yumurta-

kurubaklagiller, sebze ve meyveler, ekmek ve tahıllar, yağlar, şekerler ve içecekler olmak üzere 7 grupta ele alınan toplam 100 yiyecek ve içeceğin tüketim sıklığı ve miktarları sorgulanmıştır. Bireylerin bu besinlerin her birini, son bir yılda genellikle "hergün", "haftada 3-5", "haftada 1-2", "onbeş günde 1", "ayda 1", "ayda 1'den seyrek" veya "hiç" kategorilerinden hangisine uygun sıklıkta tükettikleri sorulmuştur (EK-2). Hem 24 saatlik besin tüketim kaydı hem de besin tüketim sıklığı alınırken, besinlerin miktarlarının saptanmasında fotograflı besin porsiyon ölçü atlası kullanılmıştır (109). Yedi besin grubunda yer alan besinlerin bir günde tüketilen ortalama miktarları, besin tüketim sıklığında sorgulanan tüketim sıklıkları ve tüketim miktarlarlarından hesaplanmıştır. Diyetle alınan günlük enerji, makro ve mikro besin öğelerinin miktarları ise 24 saatlik besin tüketim kaydından elde edilen verilerden BeBis (Beslenme Bilgi Sistemi) Besin Tüketim Analizi Bilgisayar Programı ile hesaplanmıştır (110). Bu bölümde, ayrıca bireylerin temel besinlerin pişirilmesi sırasında genellikle tercih ettikleri pişirme yöntemleri (EK-2) ve yemeklerde kullandıkları yağ türleri (EK-2) ayrıntılı olarak sorgulanmıştır.

3.2.3. Diğer Yaşam Tarzı Alışkanlıklarının Belirlenmesi

Bireylerin fiziksel aktivite düzeylerine ait veriler, genellikle 24 saat süresince dinlenme (Aktivite faktörü=1), çok hafif aktivite (Aktivite faktörü=1.5), hafif aktivite (Aktivite faktörü=2.5), orta aktivite (Aktivite faktörü=5) ve ağır aktivite (Aktivite faktörü=7) olarak sınıflandırılmış aktivite türlerinden kaç saat yaptıklarını sorgulanan fiziksel aktivite kayıt formu (EK-2) ile toplanmıştır (111). Veriler FAO/WHO tarafından hazırlanan Enerji Gereksinmesi Rehberi'ne göre değerlendirilmiş ve aktivite düzeyleri PAL (Fiziksel Aktivite Düzeyi/Physical Activity Level) değerlerine göre sedanter (PAL=1.4-1.9), aktif (PAL=1.7-1.99) ve çok aktif (PAL=2.0-2.4) olarak gruplandırılmıştır (111).

Bireylerin alkol tüketimi, besin tüketim sıklığı anketinin devamında alkol içerikleri farklı çeşitli içkileri ne sıklıkta ve ne miktarda tükettikleri sorularak saptanmıştır (EK-2). Elde edilen verilerle günlük alınan alkol miktarı gram cinsinden hesaplanmış, bulunan değerler WHO'nün yayınladığı 'Alkol Tüketimi ve Bununla İlişkili Zararın İzlenmesi İçin Uluslararası Rehber'e göre sınıflandırılarak değerlendirilmiştir (112).

Bireylerin sigara içme alışkanlıkları, ankete eklenen sorularla değerlendirilmiştir. Bireyler bu alışkanlıklarına göre hiç sigara içmemiş olanlar, sigara içenler (her gün en az bir sigara içenler) ve sigarayı bırakanlar (önceden her gün sigara içmiş ama şu anda hiçbir şekilde sigara içmeyenler) olmak üzere üç kategoride sınıflandırılmıştır. Halen sigara içenler ise içtikleri sigara sayısına göre günde 1-10 adet, 11-20 adet ve 21'den daha fazla sigara içenler olmak üzere üç grupta değerlendirilmiştir (EK-2).

3.2.4. Antropometrik Ölçümler

Çalışmaya katılan bireylerin tamamının antropometrik ölçümleri araştırmacı tarafından alınmıştır. Bireylerin vücut ağırlığı ve boy uzunluğu hafif giysilerle ve ayakkabısız olarak; ayaklar yan yana baş frankfort düzleminde (göz üçgeni ve kulak kepçesi üstü aynı hizada) iken Tanita UM Serisi ile ölçülmüştür (113). BKİ, "ağırlık (kg) / boy^2 (m^2)" formülü ile hesaplanmış, bu değerler Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) BKİ sınıflamasına göre değerlendirilmiştir (114). Bel çevresi için, en alt kaburga kemiği ile kristailiyak arası bulunarak orta noktadan geçen çevre; kalça çevresi ise bireyin yan tarafında durularak en yüksek noktadan geçen çevre esnemeyen mezür ile ölçülmüştür (113). Bel/Kalça oranı, kişinin bel çevresinin kalça çevresine bölünmesi ile elde edilmiştir. Vücut bileşimi biyoelektrik impedans yöntemi ile Tanita UM Serisi kullanılarak analiz edilmiş ve vücut yağ ve yağsız dokuları % ve kg olarak olarak saptanmıştır.

3.2.5. Biyokimyasal Analizler

Endokrinoloji Ünitesi polikliniğine başvuran, kriterleri sağlayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan fizik muayenin ardından 10 saatlik açlık kan örnekleri alınmıştır. Kan total kolesterol, LDL kolesterol, VLDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, apolipoprotein A, apolipoprotein B, glukoz, transaminazlar (ALT, AST, GGT, ALP), CRP, ürik asit ve lipoprotein (a) düzeyleri analizleri H.Ü. Erişkin Hastanesi Biyokimya laboratuvarında rutin yöntemlerle yapılmıştır. Plazma insülin düzeyi ise H. Ü. Erişkin Hastanesi Nükleer Tıp Laboratuvarında analiz edilmiştir. İnsülin direnci göstergesi olan HOMA (Homeostatis Model Assessment)

değeri, [HOMA =Açlık insülin (μu/ml)*Açlık plazma glukozu (mg/dl)/405] formülü ile hesaplanmış ve > 2.7 ise insülin direnci olarak kabul edilmiştir (20).

3.2.6. Kan Basıncı

Sistolik ve diyastolik kan basınçları fiziksel muayene sırasında, poliklinik koşullarında 10 dk'lık dinlenmeden sonra oturur pozisyonda sağ koldan 5 dk aralıkla 2 defa ölçülmüş ve 2 ölçümün ortalaması alınmıştır.

3.2.7. Genetik Analiz

Bu çalışmada PPAR γ genindeki Pro12Ala polimorfizmi MassArray platformunda analiz edilmiştir. Genetik analizler Hacettepe Üniversitesi Teknoloji Geliştirme Bölgesi'nde yer alan İleri Tıp Teknolojileri Ltd. Şti. Genar Laboratuvarında yapılmıştır.

Genomik DNA Eldesi

Ticari olarak sağlanan plastik çubuklarla (Buccal swab, Epicentre) her bireyin yanak içi mukozasından hücre örneği alınmış, bu örnekler alındıktan sonra bir hafta içinde, aseptik koşullarda örnek çubuklarının özel tüpleri içinde saklı olarak, bilgi formları ve etiketleri ile birlikte laboratuvara ulaştırılmıştır. Yanak içi mukoza hücrelerinden DNA eldesi için bu amaca yönelik olarak optimize edilmiş ticari kit, üretici firmanın önerdiği protokol izlenerek kullanılmıştır. Bu yöntem geleneksel DNA eldesi ve saflaştırılması sürecini çabuklaştırdığı ve elde edilen DNA'nın nitel ve nicel özelliklerini kütle spektrometrik analiz açısından istenilen değerlerde sağlayabildiği için tercih edilmiştir. İzole edilen genomik DNA örneklerinin düzeyleri ve saflıkları spektrofotometrik yöntemle (NanoDrop ND-1000) saptanarak (260nm dalga boyundaki absorbansları ve 260/230 ve 260/280 değerleri saptanarak) amplifikasyon reaksiyonları için uygun konsantrasyonlar ayarlanmıştır.

Örneklerin Analizi

Çalışma kapsamında PPARγ geninin ilgili bölgesi uygun primer çifti kullanılarak amplifiye edilmiştir. Amplifikasyonda kullanılan primer çifti Tablo 3.1'de verilmiştir.

Tablo 3.1. Lokusun amplifikasyonu için kullanılacak primer çifti tasarımları.

Reaksiyon	SNP tanımı	FORWARD 5'----3' PRİMER	REVERSE 5'----3' PRİMER	ÜRÜN BOYU bç
R1	PPARg Pro12A	AGGATACCCAATAGCCG TATCTGGAAGGAA	AGCGCAAGTCTTTTTCT TTTAACGGATTGATC	121

SNP genotiplemesinde kullanılacak yöntem homojen nükleotid uzatma reaksiyonu (homogenous mass extend=hME) ürünlerinin kütle farklarının MALDI-TOF ile saptanması ilkesine dayanmaktadır. PCR sonrası amplifikasyon ürünleri SAP (shrimp alkalen fosfataz) ile inkübe edilerek serbest deoksi nükleotid trifosfatlardan (dNTP) arındırılmış ve hME (homogeneous Mass-Extend) reaksiyonuna tabi tutulmuştur. Bu amaçla amplifikasyon ürünleri ilgili SNP'e (Pro12Ala) özgü prob (oligonukleotid), uygun sonlandırıcı dNTP, ddNTP (dideoksi nükleotid trifosfat) karışımları ve "Thermosequenase" enzimi ile bir araya getirilmiştir. hME reaksiyonu için özel olarak tasarlanmış allele özgü prob ve uzatma reaksiyonu sonucunda oluşan ürünler Tablo 3.2'de gösterilmiştir.

Bir sonraki basamakta hME reaksiyonu ürünleri reaksiyon karışımındaki tuzların uzaklaştırılması için anyon değiştirici rezin ile muamele edilerek kütle spektrometre cihazında incelenmek üzere bulundukları ortamdan (mikroplaka kuyucukları) spektra yongalarına aktarılmıştır. Yongalar üzerindeki DNA parçaları daha önceden tanımlanmış, beklenen olası kütlelerinin varlık ya da yokluklarını gösterecek şekilde kütle spektrometre cihazında allelik olarak ayırt edilmiştir.

PPAR γ genininde ilgili SNP analizi, 1 adet MALDI-TOF ilkesi ile çalışan nükleotid analizlerine özel tasarlanmış kütle spektrometre cihazı (Mass-Array Compact, Sequenom), bu cihazda analizlerin sıralı şekilde yapılabilmesi için reaktan ürünlerini yongalara aktaran 1 adet sıvı örnek dağıtıcı (Nanodispender, Hitachi), reaksiyon ortamı oluşturmak üzere reaksiyon kimyasallarını kalıp DNA örneği ile mikroplakal kuyucuklarında, mikro litre ölçekli hacimlerde biraraya getiren 1 adet sıvı transfer robotu (Muitimek, Beckman); 2x384 kuyucuklu mikroplakalı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) cihazı (GeneAmp 9700 dual 384, ABI) gibi özel donanım kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Tablo 3.2. Lokusun amplifikasyonu için kullanılacak primer çifti tasarımları ve uzatma reaksiyonu ürünleri.

Reaksiyon	SNP tanımı	Sonlandırma Dizisi	Tm	Doğrultu F:İleri R:Geri	PROB Kütlesi	PROB Dizisi
R1	PPARg Pro12Ala	ACT	56	FWD	5818.8	GGGAGATTCTCCTATTGAC

1.Allel	Hafif Kütle	Birinci Ürün	2.Allel	Ağır Kütle	İkinci Ürün
C	6092	GGGAGATTCTCCTATTGACC	G	6421.2	GGGAGATTCTCCTATT GACGC

3.2.8. İstatistiksel Değerlendirmeler

Elde edilen veriler SPSS 15.0 istatistik paket programı ile değerlendirilmiştir (115). Gen varyantlarının Hardy-Weinberg denkliği ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Diğer sıklık türünden verilerin allel veya cinsiyete göre farklarının karşılaştırılması ki-kare testi ile yapılmıştır. P değeri <0.05 (iki yönlü) ise fark istatistiksel olarak önemli kabul edilmiştir. Bütün sürekli verilerin öncelikle normal dağılımları test edilmiş, normal dağılmayan verilere logaritmik dönüşüm uygulanmıştır. Verilerin bir kısmı normal dağıldığı, bir kısmı normal dağılmadığı için sonuçlar ortalama, standart sapma, ortanca, en az ve en fazla değerler olarak verilmiştir. Sürekli verilerde alleller arasında farkın önemliliği normal dağılanlarda student's t-testi, normal dağılmayan verilerde ise Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiş. Bu testlerde önemlilik düzeyi $p<0.05$ olarak belirlenmiştir. Analiz edilen değişkenin, etkilendiği diğer bileşenlerin etkisinden arındırılarak düzeltme yapılan analizlerde lineer regresyon ve logistik regresyon kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Bireylere İlişkin Tanımlayıcı Bilgiler

Çalışmaya 125 kadın (% 83.3) ve 25 erkek (% 16.7) hasta katılmıştır. Bireylerin yaş, eğitim durumu, medeni durumu, meslek ve geldikleri bölgelere göre dağılımları Tablo 4.1'de verilmiştir. Bireylerin yaşları ortalama 53.3±6.98 yıl (kadın ve erkeklerde sırasıyla 53.6±6.47 ve 51.4±9.07 yıl) olarak saptanmıştır. Hastaların %88'i 45-65 yaş aralığında yer almaktadır. Yaş gruplarına göre dağılımları 25-35 yaş, 36-45 yaş, 46-55 yaş ve 55-65 yaş için sırasıyla % 1.3, 10.7, 49.3 ve 38.7'dir. Eğitim durumu açısından örneklemin en büyük kısmını (% 57.9) ilkokul, ortaokul veya lise eğitimi almış olanlar oluşturmaktadır. Hiçbir eğitim kurumundan mezun olmayanlar örneklemin % 26.0'ını oluşturmaktadır ve bu bireylerin tamamı kadındır. Lisans veya lisansüstü eğitim almış olanların oranı ise sadece % 16'dır. Bireylerin % 64.6'sı ev hanımı, % 21.3'ü emekli, % 8'i memur, % 2.7'si işçi, % 2.7'si serbest meslek sahibi ve % 0.7'si öğrencidir. Bireylerin % 94.7'si evli, % 5.3'ü ise bekârdır. Örneklemin yarısından daha fazlasını (% 56.7) İç Anadolu Bölgesinden gelen hastalar oluşturmuştur. Bunu sırasıyla Karadeniz (% 20.0), Doğu Anadolu (% 12.0), Akdeniz (% 6.7), Marmara (% 2.0), Ege (% 1.3) ve Güneydoğu Anadolu (% 1.3) bölgelerinden gelen hastalar izlemiştir.

Tablo 4.2'de PPARγ genetik varyasyonunun dağılımı verilmiştir. PPARγ Pro12Ala polimorfizmine göre bireylerin % 86'sının ProPro homozigot, % 1.3'ünün AlaAla homozigot ve % 12.7'sinin ProAla heterozigot olduğu saptanmıştır. Allel sıklığı açısından bu durum, PPARγ Ala allel sıklığı 0.14 ve Pro allel sıklığı 0.86 olarak ifade edilmektedir. Allel sıklıkları Hardy-Weinberg dengesine göre beklenen sıklıklardan farklı değildir. Cinsiyetler arasında genotiplerin dağılımı ve allel sıklıkları açısından önemli bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $p>0.713$, $p>0.755$).

Bireylerin doktor tarafından tanısı konulan hastalıklarına göre dağılımları Tablo 4.3'de görülmektedir. Bireylerin % 82.7'sine doktor tarafından obezite tanısı konulmuştur. Obez bireylerin % 85.5'i Pro alleline, % 14.5'i ise Ala alleline (% 12.9'u ProAla ve % 1.6'sı AlaAla) sahiptir. Bireylerin % 75.4'ü Tip 2 DM (%70.7) veya BGT (% 4.7) tanısı almıştır. Genotiplere göre bu hastalıkların varlığı ProPro,

ProAla, AlaAla genotipleri için sırasıyla % 87.6, % 10.6 ve % 1.8'dir. Hipertansiyon bireylerin % 78'inde saptanmıştır, genotiplere göre dağılımı ise ProPro, ProAla, AlaAla genotipleri için sırasıyla % 85.5,% 12.8 ve % 1.7'dir. Hiperlipidemi tanısı almış bireylerin (% 61.3) % 83.7'si ProPro , % 16.3'ü ise ProAla genotipine sahiptir.

Tablo 4.1. Bireylerin genel özellikleri.

	Kadın (n=125)		Erkek (n=25)		Toplam (n=150)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Yaş (yıl)						
25-35	-	-	2	8.0	2	1.3
36-45	13	10.4	3	12.0	16	10.7
46-55	63	50.4	11	44.0	74	49.3
56-65	49	39.2	9	36.0	58	38.7
Eğitim Durum						
Okuryazar değil	23	18.4	-	-	23	15.3
Okuryazar	16	12.8	-	-	16	10.7
İlkokul	51	40.8	2	8.0	53	35.3
Ortaokul	7	5.6	4	16.0	11	7.3
Lise	18	14.4	5	20.0	23	15.3
Lisans	8	6.4	14	56.0	22	14.7
Lisansüstü	2	1.6	-	-	2	1.3
Meslek						
Ev hanımı	97	77.6	-	-	97	64.6
Memur	5	4.0	7	28.0	12	8.0
İşçi	2	1.6	2	8.0	4	2.7
Serbest meslek	1	0.8	3	12.0	4	2.7
Emekli	20	16.0	12	48.0	32	21.3
Öğrenci	-	-	1	4.0	1	0.7
Medeni durumu						
Bekar	6	4.8	2	8.0	8	5.3
Evli	119	95.2	23	92.0	142	94.7
Geldiği bölge						
Akdeniz	7	5.6	3	12.0	10	6.7
Doğu Anadolu	13	10.4	5	20.0	18	12.0
Ege	1	0.8	1	4.0	2	1.3
Güneydoğu Anadolu	1	0.8	1	4.0	2	1.3
İç Anadolu	75	60.0	10	40.0	85	56.7
Karadeniz	25	20.0	5	20.0	30	20.0
Marmara	3	2.4	-	-	3	2.0

Tablo 4.2. Cinsiyete göre PPARγ polimorfizmi genotip ve allel sıklığı.

Genotip	Kadın (n=125)		Erkek (n=25)		Toplam (n=150)		p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Pro12Pro (C)	108	86.4	21	84.0	129	86	0.713
Ala12Ala (G)	2	1.6	-	-	2	1.3	
Pro12Ala (CG)	15	12.0	4	16.0	19	12.7	
Allel Sıklığı							
Pro12	108	86.4	21	84.0	129	86.0	0.755
Ala12	17	13.6	4	16.0	21	14.0	

Tablo 4.3. Bireylerin allellerine göre tanı aldıkları hastalıkların dağılımları.

	Toplam (n=150)		Pro Allel (n=129)		Ala Allel (n=21)		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	p
Obezite	124	82.7	106	85.5	18	14.5	1.000
T2DM veya BGT	113	75.4	99	87.6	14	12.4	0.471
Hipertansiyon	117	78.0	100	85.5	17	14.5	1.000
Hiperlipidemi	92	61.3	77	83.7	15	16.3	0.434
Tiroid hast.	48	32.0	38	79.2	10	20.8	0.161
Osteoporoz	44	29.3	33	75	11	25.0	0.025*
KAH ve SVO	14	9.3	12	85.7	2	14.3	1.000
Hepatosteatoz	6	4.0	6	100.0	-	-	0.596
Taş	4	2.7	2	50.0	2	50.0	0.094
Diğer	28	18.7	24	85.7	4	14.3	1.000

* $p<0.05$

Bireylerin % 32'si tiroid, % 29.3'ü osteoporoz, % 9.3'ü koroner arter veya serobrovasküler hastalık, % 4'ü hepatosteatoz, % 2.7'si böbrek veya safra taşı tanısına sahiptir. Metabolik sendromun temel bileşenleri arasında olmayan bu hastalıkların genotiplere göre dağılımı Tablo 4.3'te gösterilmiştir. Bu hastalıklar

arasında osteoporozun görülme sıklığının alleller arasında önemli fark gösterdiği ($p<0.05$), diğer hastalıkların, özelikle MS bileşenleri olan hastalıkların, varlığı açısından alleller arasında önemli bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$).

Bireylerin aile öykülerinde MS bileşenleri arasında yer alan hastalıkların varlığı, allellere göre karşılaştırmalı olarak Tablo 4.4'de verilmiştir. Ailesinde kardiyovasküler hastalıklar veya hipertansiyon olanların oranı % 72.7, tip 2 DM olanların oranı % 64.0, şişmanlık olanların oranı ise % 72.7'dir. Allellere arasında aile öyküsünde bu hastalıkların bulunma sıklığı açısından fark saptanmamıştır ($p> 0.05$).

Tablo 4.4. Bireylerin genotiplerine göre MS temel bileşenleri açısından aile hikâyelerinin değerlendirilmesi.

Aile hastalık hikayesi	Toplam (n=150)		Pro Allel (n=150)		Ala Allel (n=150)		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	p
KVH	109	72.7	92	84.4	17	15.6	0.513
T2DM	96	64.0	83	86.5	13	13.5	1.000
Şişmanlık	109	72.7	93	85.3	16	14.7	0.899

Bireylerin MS bileşenleri veya Tablo 4.3'de belirtilen diğer hastalıkları için kullandıkları başlıca ilaçlar arasında statin, fibrat, metformin, insülin, glitazon, betablokör, akarboz, diüretik, sülfonilüre (SU), anjiyotensin-çeviren enzim inhibitörü (ACEi), meglitinid, anjiyotensin II reseptör blokörü (ARB), asetil salisilik asit (ASA), kalsiyum ve/veya D vitamini yer almaktadır. Tedavi amacı dışında, vitamin-mineral desteği alan bireylerin (örneklemin % 6.7'si) % 30'u multivitamin, % 30'u B vitamini, % 20'si Omega-3, % 10'u ginko biloba, %10'u glukozamin sülfat kullanmaktadır. Allellere göre, ilaç ve vitamin-mineral kullanma durumları Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Katılımcıların aldıkları ilaç tedavilerine ve vitamin mineral desteği kullanma durumlarına göre dağılımları.

İlaçlar	Pro12Pro		Pro12Ala		Ala12Ala		Toplam	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ACEi	39	30.2	6	31.6	1	50.0	46	30.7
ARB	40	31.0	4	21.1	1	50.0	45	30.0
Meglitinid	7	5.4	2	10.5	-	-	9	6.0
Fibrat	8	6.2	3	15.8	-	-	11	7.3
Metformin	69	53.5	5	26.3	2	100.0	76	50.7
Statin	56	43.4	7	36.8	-	-	63	42.0
Kalsiyum ve/veya D vitamini	19	14.7	6	31.6	-	-	25	16.7
İnsülin	29	22.5	5	26.3	1	50.0	35	23.7
Betablokör	17	13.2	4	21.1	-	-	21	14.0
Su	31	24.0	3	15.8	-	-	34	22.7
Glitazon	23	17.8	4	21.1	-	-	27	18.0
ASA	37	28.7	6	31.6	1	50.0	44	29.3
Diüretik	26	20.2	2	10.5	1	50.0	29	19.3
Akarboz	14	10.9	1	5.3	-	-	15	10.0
Diğer	63	48.8	14	73.7	1	50.0	78	52.0
Vitamin-mineral supplementi	6	4.7	4	21.1	-	-	10	6.7

Bireylerin sigara içme ve alkol tüketme durumları ile fiziksel aktivite düzeylerinin değerlendirilmesi Tablo 4.6'da özetlenmiştir. Bireylerin % 59.3'ünün hiç sigara içmediği, % 22'sinin sigarayı bıraktığı ve % 18.7'sinin ise halen düzenli olarak sigara içtikleri kaydedilmiştir. Sigarayı bırakanların, ortalama 9.2±9.55 yıl önce sigarayı bıraktıkları ve bırakmadan önce 18.6±12.08 yıl günde ortalama 17.4±12.01 adet sigara içtikleri saptanmıştır. Sigara içenlerin ise ortalama 22.5±10.39 yıldan itibaren ve günde 13.3±8.01 adet sigara içtikleri kaydedilmiştir (Veri gösterilmemiştir).

Alkol tüketimine bakıldığında bireylerin % 86.6'sının (kadınların % 92.1'i ve erkeklerin % 64'ü) hiç alkol almadığı görülmektedir. Alkol alan grup (% 13.4) WHO'nun belirlediği risk analizine göre değerlendirildiğinde, tüm bireylerin % 12'sinin düşük risk grubunda, % 0.7'sinin orta risk grubunda ve % 0.7'sinin yüksek risk grubunda olduğu saptanmıştır. Düşük, orta ve yüksek risk gruplarında yer alan bireylerin ortalama aldıkları alkol miktarı sırasıyla 4.1±3.98, 55 ve 68 g/gün olarak hesaplanmıştır.

Bireylerin 24 saatlik fiziksel aktivite kayıtlarının değerlendirilmesi sonucunda, örneklemin % 87.3'ünün sedanter (PAL=1.4-1.9), % 12'sinin aktif (PAL=1.7-1.99) ve % 0.7'sinin çok aktif (PAL=2.0-2.4) olduğu saptanmıştır.

Pro ve Ala allelini taşıyan bireyler arasında sigara içme durumu, alkol tüketimi ve fiziksel aktivite durumu açısından önemli bir fark olmadığı saptanmıştır (sırasıyla $p=0.971$, $p=0.921$ ve $p=0.170$).

Tablo 4.6. Bireylerin sigara içme ve alkol tüketme durumları ile fiziksel aktivite düzeylerinin değerlendirilmesi.

	Toplam (n=150)		Pro Allel (n=129)		Ala Allel (n=21)		
	n	%	n	(%)	n	(%)	p
Sigara							
Hiç içmemiş	89	59.3	77	86.5	12	13.5	0.971
Bırakmış	33	22.0	28	84.8	5	15.2	
İçiyor	28	18.7	24	85.7	4	14.3	
1-10 sigara/gün	12	8.0	11	91.7	1	8.3	0.633
11-20 sigara/gün	15	10.0	12	80.0	3	20.0	
>21 sigara/gün	1	0.7	1	100.0	4		
Alkol							
Hiç almıyor	130	86.6	111	85.4	19	14.6	0.921
Alıyor	20	13.4	18	14.0	2	9.5	
Düşük risk	18	12.0	16	88.9	2	11.1	
Orta risk	1	0.7	1	100.0	-	-	
Yüksek risk	1	0.7	1	100.0	-	-	
Fiziksel Aktivite							
Sedanter	131	87.3	110	84.0	21	16.0	0.170
Aktif	18	12.0	18	100.0	-	-	
Çok Aktif	1	0.7	1	100.0	-	-	

4.2. Bireylerin Besin Tüketimleri ve Beslenme Alışkanlıklarına İlişkin Bulgular

4.2.1. Besin Tüketim Sıklıkları ve Miktarları

Bireylerin süt ve süt ürünlerini tüketim durumlarına bakıldığında bireylerin sadece % 28'inin her gün süt; % 26.7'sinin ise her gün yoğurt tüketmekte olduğu görülmektedir (EK-3). Süt ve süt ürünleri içerisinde en yüksek her gün tüketim oranına (% 84.1) sahip olan besin peynirdir. Hem süt, hem yoğurt, hem de peynir çeşitlerinde bireylerin büyük çoğunluğu (sırasıyla % 12.7, % 19.3 ve % 46.7) bu ürünlerin tam yağlı olanlarını tüketmeyi tercih etmektedirler. Bu grupta yer alan besinlerin günlük tüketim miktarı, 88.2±112.58 ml süt, 122.0±92.18 g yoğurt, 95.0±112.90 ml ayran, 10.4±23.33 g dondurma ve 42.0±22.95 peynir olarak hesaplanmıştır. Besinlerin türlerine göre tüketim miktarlarının ayrıntıları Tablo 4.7'de verilmiştir.

Yeterli ve dengeli beslenme rehberlerinde et grubunda toplanan kırmızı ve beyaz etler, et ürünleri, yumurta ve kurubaklagillerle ilgili tüketim miktarları Tablo 4.7'de verilmiştir (EK-4). Bireylerin kırmızı eti tek başına et yemeği olarak tüketmekten daha çok yemek içinde kıyma veya kuşbaşı olarak tükettikleri kaydedilmiştir. Kırmızı etin hem tek başına ana yemek olarak, hem de yemek içinde tüketim sıklıkları birlikte değerlendirildiğinde, bireylerin % 69.3'nün kırmızı eti haftada 1 kez'den daha seyrek tükettikleri görülmektedir. Kırmızı etin günlük tüketim miktarı 26.1±30.79 g olarak hesaplanmıştır. Tavuk etinin tüketim sıklığı "haftada 1-3 kez" ile "15 günde 1 kez" aralıklarında yoğunlaşmıştır. Tavuk eti tüketenlerin sıklıkla derisiz göğüs eti (% 60.7) ve derisiz but (% 56.7) tükettikleri kaydedilmiştir. Bireylerin günde ortalama 32.0±35.95 g tavuk eti tükettikleri saptanmıştır. Yağ asidi bileşimi açısından son yıllarda sağlıklı beslenme önerilerinde önemli yer alan hindi etini tüketenlerin oranı örneklemin % 10.6'sını oluşturmaktadır. Hindi etinde de tavuk etinde olduğu gibi derisiz tüketim sıklıkla tercih edilmektedir. Hindi eti tüketim miktarının örneklemin tamamında ortalama 0.9±6.18 g olduğu görülmektedir. Balık tüketimi mevsime bağlı olarak çok değişiklik gösterebildiği için yaz ve kış mevsimi için ayrı ayrı sorgulanmıştır. Buna göre kış mevsiminde balık tüketenlerin oranı % 85.3 iken, bu oran yaz mevsiminde % 34.7'ye düşmektedir. Tüketim sıklıkları "haftada 1 kez", "ayda 1 kez" aralığında

yoğunlaşmış, tüketim miktarları ise yaz mevsimi için 8.5±20.06 g, kış mevsimi için 29.7±39.49 g olarak saptanmıştır. Av hayvanlarının etleri (% 0.0) ve hindi etinden (% 10.6) sonra bu grupta en seyrek tüketilen besinler arasında işlenmiş et ürünleri (özellikle salam ve sosis) (% 24.7) ile sakatatlar (% 26.7) gelmektedir. Tüketim miktarları salam ve sosis için 2.0±10.89 g; sucuk ve pastırma için 2.3±5.62 g ve sakatatlar için 0.9±2.22 g olarak saptanmıştır. Yumurtanın bu grupta yer alan besinler içinde en sık tüketilen besin olduğu saptanmıştır. Bireylerin % 96'sı tarafından tüketilen yumurta en çok "haftada 1-3 kez" aralığında ve günde ortalama 17.6±12.87 g tüketilmektedir. Protein içeriği açısından bu grupta yer alan tek bitkisel kaynaklı besin türü olan kurubaklagillller kış mevsiminde bireylerin % 98.0'i, yaz mevsiminde ise % 75.3'ü tarafından tüketilmektedir. Tüketim miktarları kış mevsimi için 33.8±27.83 g, yaz mevsimi için 14.1±20.87 g olarak saptanmıştır.

Sebze tüketimlerine bakıldığında, bireylerin tamamının pişmiş sebze yemeklerini ve % 98'inin çiğ sebzeleri (salata veya söğüş) en az on beş günde bir kez tüketmekte olduğu görülmektedir (EK-5). Sebze tüketimi sebze türlerine göre incelendiğinde, yeşil yapraklı sebzelerin (% 99.3), domatesin (% 99.3) ve kuru soğan ile sarımsağın (% 99.3) en sık tüketilen sebzeler olduğu görülmektedir. En seyrek tüketilen sebze türleri ise kereviz-enginar-yer elması (% 26.7) ve lahana-karnabahar-brokoli (% 91.3) türleridir. Bireylerin günde ortalama 4.3±2.38 yemek kaşığı pişmiş sebze ve 83.6±62.88 g çiğ sebze tükettikleri saptanmıştır (Tablo 4.7). Bireylerin meyve tüketimleri sorgulanırken bu meyveleri mevsiminde ne sıklıkta tükettikleri sorulmuştur. Muz, kivi ve kuru meyveler (kuru üzüm, kuru incir, kuru kayısı vb.) dışındaki meyvelerin bireylerin ortalama % 98'i tarafından tüketildiği görülmektedir. Özellikle elma-armut-ayva ve turunçgillerin mevsiminde bireylerin ortalama % 63.7'si tarafından her gün tüketildiği kaydedilmiştir. Yaz meyvesi (çilek, üzüm, kayısı, şeftali vb.) türlerinde tüketim sıklığı, kış meyvelerinden farklı olarak, "her gün" yerine "haftada 1-3 kez" skalasında yoğunlaşmıştır. Meyve tüketim miktarlarına bakıldığında, tüketim sıklığı ile parallel olarak kış meyvelerinin günlük tüketim miktarlarının, yaz meyvelerinden daha fazla olduğu görülmektedir.

Dört temel besin grubundan biri olan ekmek ve tahıl grubunda yer alan besinlerin çalışmaya katılan bireyler tarafından tüketim miktarları Tablo 4.7'de verilmiştir. Ekmek türleri içerisinde en çok tüketilen beyaz ekmektir (% 88.7) ve

bunu sırasıyla kepekli ekmek (% 57.3), yufka - bazlama ekmeği gibi ekmekler (% 53.3) ve sandviç, hamburger ekmeği gibi yağlı hamurdan yapılan ekmekler (% 9.3) izlemektedir (EK-6). Her gün beyaz ekmek tüketenlerin oranı % 58 iken, kepekli ekmek tüketenlerin oranı % 25.3'tür. Bireylerin günde ortalama 138.4±111.38 g beyaz ekmek, 54.5±77.29 g kepekli ekmek, 1.1±5.43 g sandviç, hamburger ekmeği gibi yağlı ekmek ve 8.5±25.10 g bazlama, yufka ekmeği gibi ekmeklerden tükettikleri saptanmıştır. Ekmek dışındaki tahıl ürünleri içerisinde, bireylerin % 98'i tarafından tüketilen pirinç en çok tüketilen tahıl olarak karşımıza çıkmaktadır; bunu makarna-erişte (% 96.7) ve bulgur (% 94) izlemektedir. Her üç tahıl ürünü için de en sık tüketim aralığının "haftada 1-3 kez" olduğu görülmektedir. Bu tahıl ürünlerinin tüketim miktarları sırasıyla günde ortalama 36.8±39.40 g, 31.8±42.35 g ve 22.7±29.41 olarak saptanmıştır. Unlu mamuller bireylerin % 77.3'ü tarafından günde ortalama 18.1±38.76 g kadar tüketilirken, kahvaltılık tahıl ürünleri grubun sadece % 3.3'ü tarafından günde ortalama 0.1±0.51 g kadar tüketilmektedir.

Bireylerin yağ ve yağlı tohumları tüketim miktarları Tablo 4.7'de gösterilmiştir. Ayçiçeği yağı örneklem içinde en yüksek tercih oranına sahip olan yağ olarak karşımıza çıkmaktadır. Bireylerin % 75.3'ü tarafından tercih edilen ayçiçeği yağını sırasıyla katı margarin (% 47.3), tereyağı (% 46), zeytin yağı (% 42.7), mısırözü yağı (% 36.0), yumuşak kase margarin (%7.3), iç yağ (% 2.7) ve fındık yağı (% 2.7), soya yağı (% 2.0) ve kuyruk yağı (%1.3) izlemektedir. Pamuk yağı, kanola yağı ve sıvı margarin bireylerin hiçbiri tarafından tüketilmemektedir (EK-7). Her gün düzenli tüketimlere bakıldığında ise, yine ayçiçeği yağının bireylerin % 54 tarafından her gün tüketildiği, bunu % 27.3 ile zeytin yağı, % 25.3 ile mısır özü yağı, % 7.3 ile tereyağı ve katı margarin, % 1.3 ile fındık yağı ve soya yağı tüketimleri izlemektedir. Bu yağların günlük tüketim miktarları ise ayçiçeği yağı için 13.2±13.93 g, mısırözü yağı için 5.7±10.27 g, zeytin yağı için 4.9±9.95 g, katı margarin için 2.2±5.40 g ve tereyağı için 1.8±4.22 g olarak hesaplanmıştır. Kullanılan diğer yağların günlük tüketim miktarları 1 g'dan daha az miktarlardadır.

Bireylerin çeşitli yemeklerde kullandıkları yağ türleri ayrıntılı olarak sorgulanmıştır (EK-8). Çorbalar, et, tavuk ve balık yemeklerinde en çok kullanılan yağ türünün ayçiçeği yağı olduğu bunu mısır özü yağı, zeytinyağı, tereyağı ve katı margarinin kullanımlarının izlediği görülmektedir. Kurubaklagil yemekleri, dolma ve

sarmalar ve sebze yemeklerinde de sıralama bu yemeklerin etli türlerinde aynı iken, etsiz türlerinde ayçiçeği yağından sonra mısır özü yağı yerine zeytinyağı daha sıklıkla tercih edilmektedir. Yumurta yemekleri, pilav, makarna ve erişteninhazırlanmasında katı margarin ve tereyağı kullanım sıklıklarının önemli oranda arttığı görülmektedir. Börek, çörek, kek, pasta ve hamur işi tatlılarda da katı margarinin ayçiçeği yağından sonra en sık tercih edilen yağ türü olduğu görülmektedir. Salatalarda tercih edilen iki temel yağ ayçiçeği yağı (% 46.7) ve zeytinyağıdır (% 40.7). Kızartmalarda ayçiçeği yağı (% 56.1) ve mısırözü yağı (% 17.4) sıklıkla kullanılıyorken; kahvaltı ve diğer öğünlerde tereyağı (% 47.8), katı margarin (% 17.4) ve zeytinyağının (% 15.2) sıklıkla kullanıldığı görülmektedir.

Yağlı tohumlar içerisinde değerlendirilen zeytin, ceviz, fındık, fıstık, badem, çekirdek vb. yiyeceklerin bireyler tarafından tüketim miktarları da Tablo 4.7'de verilmiştir. Zeytinin bu besinler arasında en sık tercih edilen yağlı tohum olduğu saptanmıştır (% 93.3). Bireylerin % 58.7'si her gün ortalama 12.7±10.99 g zeytin tüketmektedirler. Zeytinden sonra en çok tüketilenler ceviz (% 61.3), ay ve kabak çekirdekleri (% 59.3), fındık (% 56.7), fıstık (% 48) ve bademdir (% 24). Bu besinlerin tüketim miktarları ise sırasıyla 3.5±7.38 g, 4.0±9.28 g, 2.7±6.94 g, 1.9±4.98 ve 0.4±1.99 g olarak saptanmıştır.

Şeker ve tatlı tüketimi çay şekeri, şekerlemeler, çikolata-gofret-bar, sütlü tatlılar, hamur tatlıları, reçel, bal, pekmez ve ekmek üzeri kremaların tüketim sıklıkları ve miktarlarının sorgulanması ile öğrenilmiştir (Tablo 4.7 ve EK-9). Bireylerin % 32.7'si her gün olmak üzere toplam % 36'sı günde 5.7±12.31 g çay şekeri tüketmektedir. Akide şekeri, bonbon şekeri gibi şekerlemeler bireylerin % 18'i, çikolata, gofret ve barlar ise % 47.3'ü tarafından tüketilmektedir. Reçel (% 40.0), bal (% 38.8) ve pekmez (% 18) de sıklıkla tüketilen şekerli besinler arasında yer almaktadır ve bu besinlerin günlük ortalama tüketim miktarları sırasıyla 2.5±6.02 g, 1.2±2.66 g ve 0.8±2.83 g olarak hesaplanmıştır. Sütlü tatlılar (% 62.7) ile hamur tatlıları (% 50.7) bireylerin önemli bir kısmı tarafından tüketiliyor olmasına karşın bu besinlerin tüketim sıklıkları "15 günde 1 kez", "ayda 1 kez" gibi seyrek aralıklarda olmaktadır. Günlük tüketim miktarlarına bakıldığında, sütlü tatlılar için 10.7±19.52 g ve hamur tatlıları için 2.6±7.58 g olduğu görülmektedir. Bu grupta en seyrek (%

10.7) ve en az miktarda (0.1±0.47) tüketilenin ekmek üzeri kremalar olduğu saptanmıştır.

Bireylerin sıvı tüketim miktarları Tablo 4.7 ve EK-10'da özetlenmiştir. Su bireylerin tamamı tarafından günde ortalama 1518.1±946.2 ml olarak tüketilmektedir. Sudan sonra en sık (% 96.7) ve en fazla miktarda (640.9±550.98 ml) tüketilen içeceğin çay olduğu saptanmıştır. Bunu sırasıyla kolalı içecekler (% 58.0; 27.9±57.56 ml), kahve (% 48.7; 29.5±77.44 ml) ve maden suyu (% 48.7; 47.3±121.84 ml), bitki çayı (% 39.3; 36.9±77.33 ml), hazır meyve suyu (% 32.7; 9.6±31.71 ml), taze meyve suyu (% 29.3; 17.0±47.26) ve oralet, lezzo, tang gibi toz içecekler (% 6.0; 1.7±10.95 ml) izlemektedir (EK-10).

Bireylerin mayonez, ketçap, hardal ve diğer salata soslarını tüketim sıklıkları ve miktarları da sorgulanmıştır. Buna göre % 13.3'ü ketçap, % 9.3'ü mayonez, % 1.3'ü hardal ve % 1.3'ü salata sosu kullanmaktadır (Veri tablo şeklinde gösterilmemiştir). Tüm soslar günde 0.5 g'dan daha az tüketilmektedir (Tablo 4.7).

4.2.2. Sıklıkla Kullanılan Pişirme Yöntemleri

Bireylerin temel besinlerin hazırlanmasında kullanılan pişirme yöntemlerinden sıklıkla tercih ettikleri yöntemler Tablo 4.8'de verilmiştir. Pişirme yöntemleri ile ilgili tercihleri sorgulanırken, eğer bireylerin birden fazla tercihi varsa bunların hepsi kaydedilmiştir. Bu nedenle, bu kısımdaki oranlar birey sayısı üzerinden değil, yapılan seçenek sayısı üzerinden hesaplanmıştır. Yumurtanın hazırlanmasında kullanılan yöntemler arasında en sık tercih edilen yöntem haşlamadır (% 73.5). Bunun yanında tavada az yağda pişirme (% 23.3) ve az suda pişirme yöntemleri (% 0.5) de tercih edilmektedir. Kırmızı et için en çok tercih edilen pişirme yöntemi az suda pişirmedir (% 52.1). Bunu ızgarada pişirme (% 10.2), tavada az yağda pişirme (% 9.8), derin yağda kızartma (% 8.4), haşlama (% 7.9), fırında pişirme (% 4.2) ve kavurma (% 3.7) yöntemleri izlemektedir. Haşlama tavuk etinin pişirilmesinde en sık kullanılan yöntem olarak saptanmıştır (% 50.0). Bunun yanında fırında pişirme (% 15.8), tavada az yağda pişirme (% 13.9), ızgarada pişirme (% 10.9), az suda pişirme (% 4.0), derin yağda kızartma (% 3.5) ve kavurma (% 0.5) yöntemleri de tavuk etinin pişirilmesi için kullanılmaktadır. Balığın pişirilmesinde en çok kullanılan yöntem derin yağda kızartma yöntemidir (% 48.9). Fırında pişirme (% 21.0), ızgarada

pişirme (% 11.4), tavada az yağda pişirme (% 4.5), haşlama (% 4.0) yöntemleri de balığın pişirilmesinde tercih edilmektedir. Taze sebzelerin hazırlanmasında 3 pişirme yöntemi tercih edilmektedir; bunlar tercih edilme sıklıklarına göre sırasıyla az suda pişirme (% 93.1), derin yağda kızartma (% 4.4) ve kavurma (% 2.5) yöntemleridir. Pirinç, bulgur, makarna ve şehriyenin pişirilmesinde haşlama ve kavurma yöntemleri kullanılmaktadır. Pirinç için haşlamanın tercih edilme oranı % 22.7 iken, kavurmanın tercih edilme oranı % 77.3'tür. Bu oranlar bulgur için sırasıyla % 43.3 ve % 56.0; makarna için % 60.0 ve % 40.0; şehriye için ise % 32.0 ve % 67.3 olarak kaydedilmiştir. Kurubaklagillerin haşlama yöntemi kullanılarak pişirildiği ve bireylerin % 57.3'ünün kurubaklagillerin haşlama suyunu döktükleri kaydedilmiştir.

Tablo 4.7. Bireylerin bazı temel besinleri günlük tüketim miktarları.

Süt ve süt ürünleri	$\overline{X} \pm S$	Ortanca	En az	En fazla
Süt (ml)	88.2±112.58	57.2	0.0	600.0
Süt- Tam yağlı (ml)	53.9±87.67	5.9	0.0	500.0
Süt- Yarım yağlı (ml)	29.0±83.96	0.0	0.0	600.0
Süt –Yağsız (ml)	5.2±29.68	0.0	0.0	250.0
Yoğurt	122.0±92.18	100.0	0.0	600.0
Yoğurt –Tam yağlı (g)	94.1±94.69	85.8	0.0	600.0
Yoğurt – Yarım yağlı (g)	26.9±67.83	0.0	0.0	400.0
Yoğurt – Yağsız (g)	0.0±0.00	0.0	0.0	0.0
Meyveli yoğurt (g)	0.0±0.00	0.0	0.0	0.0
Prebiyotik	1.0±12.25	0.0	0.0	150.0
Ayran (ml)	95.0±112.90	57.2	0.0	600.0
Dondurma (g)	10.4±23.33	1.7	0.0	200.0
Peynir (g)	42.0±22.95	34.3	0.0	120.0
Peynir –Tam yağlı (g)	22.7±24.82	17.1	0.0	120.0
Peynir – Yarım yağlı (g)	17.3±25.40	0.0	0.0	120.0
Peynir – Yağsız (g)	2.1±10.37	0.0	0.0	90.0
Etler, yumurta, kurubaklagiller				
Kırmızı et (g)	26.1±30.79	13.5	0.0	171.0
Yemek içinde(g)	13.3±16.67	9.1	0.0	85.5
Tek başına (g)	12.8±21.28	3.4	0.0	121.1
Tavuk eti (g)	32.0±35.95	21.0	0.0	240.0
Tavuk-göğüs (derisiz, g)	9.5±14.11	3.3	0.0	70.9
Tavuk-göğüs (derili, g)	0.9±3.92	0.0	0.0	40.6
Tavuk-but (derisiz, g)	15.5±26.06	4.3	0.0	148.5
Tavuk-but (derili, g)	2.9±8.96	0.0	0.0	71.5
Tavuk-kanat (g)	3.3±13.00	0.0	0.0	94.4
Hindi toplam (g)	0.9±6.18	0.0	0.0	62.1
Hindi-derili (g)	0.3±3.54	0.0	0.0	43.4
Hindi-derisiz (g)	0.6±5.10	0.0	0.0	62.1
Av hayvanlarının etleri (g)	0.0±0.00	0.0	0.0	0.0
Balık (Yaz mevsimi, g)	8.5±20.06	0.0	0.0	136.7
Balık (Kış mevsimi, g)	29.7±39.49	14.0	0.0	205.9
Et ürünleri (g)	4.3±12.85	0.4	0.0	129.0
Salam, Sosis (g)	2.0±10.89	0.0	0.0	123.3
Sucuk, Pastırma (g)	2.3±5.62	0.2	0.0	41.1
Sakatatlar (g)	0.9±2.22	0.0	0.0	16.5
Yumurta (g)	17.6±12.87	14.3	0.0	85.7
Kurubaklagiller				
Yaz mevsiminde (g)	14.1±20.87	6.9	0.0	94.8
Kış mevsiminde (g)	33.8±27.83	29.5	0.0	148.5

Tablo 4.7. Bireylerin bazı temel besinleri günlük tüketim miktarları (devam).

Sebzeler ve Meyveler	$\overline{X} \pm S$	Ortanca	En az	En fazla
Sebzeler				
Pişmiş sebze yemekleri (yk)	4.3±2.38	4.0	0.6	13.0
Çiğ sebzeler (g)	83.6±62.88	75.0	0.0	450.0
Yeşil yapraklı sebzeler (g)	38.6±38.30	24.6	0.0	210.0
Soğan, sarımsak vb. sebze (g)	56.5±30.52	60.0	0.0	146.0
Lahana, karnabahar, brokoli(g)	24.4±22.67	15.3	0.0	114.4
Biberler (g)	38.0±37.60	28.6	0.0	320.0
Domates (g)	107.8±89.53	91.4	0.0	540.0
Salatalık (g)	103.2±87.23	66.2	0.0	580.0
Havuç, turp vb. besinler (g)	24.4±22.71	21.1	0.0	145.6
Fasulye, bezelye, vb. sebze (g)	28.1±19.17	25.3	0.0	171.3
Kereviz, enginar, vb. sebzeler	8.8±26.40	0.0	0.0	236.4
Patates (g)	36.9±28.74	28.3	0.0	129.0
Meyveler				
Elma, armut, ayva vb. (g)	171.7±124.77	130.0	0.0	678.0
Turuçgiller (g)	218.5±183.88	197.3	0.0	1890.0
Çilekgiller (g)	72.4±78.52	44.6	0.0	450.0
Erik, kayısı, şeftali vb. (g)	75.1±77.15	45.4	0.0	450.0
Karpuz, kavun vb. (g)	125.4±168.16	83.0	0.0	1256.2
Muz, kivi vb. (g)	11.4±17.19	2.4	0.0	121.6
Kuru meyveler (g)	3.8±8.40	0.0	0.0	68.5
Tahıllar				
Beyaz ekmek (g)	138.4±111.38	114.2	0.0	600.0
Kepekli ekmek (g)	54.5±77.29	4.5	0.0	324.0
Yağlı ekmekler (g)	1.1±5.43	0.0	0.0	47.2
Diğer ekmekler (g)	8.5±25.10	1.3	0.0	228.4
Pirinç (g)	36.8±39.40	24.3	0.0	206.7
Bulgur (g)	22.7±29.41	11.2	0.0	180.4
Makarna (g)	31.8±42.35	15.7	0.0	242.7
Unlu mamuller (g)	18.1±38.76	3.9	0.0	315.2
Kahvaltılık tahıllar (g)	0.1±0.51	0.0	0.0	4.6
Şekerler, tatlılar				
Çay şekeri (g)	5.7±12.31	0.0	0.0	80.0
Şekerlemeler (g)	0.4±2.42	0.0	0.0	27.4
Çikolata, gofret, bar (g)	2.8±7.58	0.0	0.0	64.0
Sütlü tatlılar (g)	10.7±19.52	4.2	0.0	104.7
Hamur tatlıları (g)	2.6±7.58	0.4	0.0	57.1
Reçel (g)	2.5±6.02	0.0	0.0	36.0
Bal (g)	1.2±2.66	0.0	0.0	16.0
Pekmez (g)	0.8±2.83	0.0	0.0	21.7
Ekmek üzeri krema (g)	0.1±0.47	0.0	0.0	2.9

Tablo 4.7.Bireylerin bazı temel besinleri günlük tüketim miktarları (devam).

Yağlar	$\overline{X} \pm S$	Ortanca	En az	En fazla
Zeytinyağ (g)	4.9±9.95	0.0	0.0	50.0
Fındık yağ (g)	0.2±1.32	0.0	0.0	11.4
Ayçiçek yağ (g)	13.2±13.93	10.0	0.0	100.0
Mısırözü yağ (g)	5.7±10.27	0.0	0.0	50.0
Pamuk yağ (g)	0.0±0.00	0.0	0.0	0.0
Soya yağ (g)	0.2±1.34	0.0	0.0	10.0
Kanola yağ (g)	0.0±0.00	0.0	0.0	0.0
Tereyağ (g)	1.8±4.22	0.0	0.0	22.5
İç yağ (g)	0.0±0.33	0.0	0.0	2.9
Kuyruk yağ (g)	0.0±0.24	0.0	0.0	2.9
Katı margarin (g)	2.2±5.40	0.0	0.0	42.8
Yumuşak margarin (g)	0.1±0.57	0.0	0.0	4.3
Sıvı margarin (g)	0.0±0.00	0.0	0.0	0.0
Yağlı tohumlar				
Zeytin (g)	12.7±10.99	12.0	0.0	75.0
Ceviz (g)	3.5±7.38	0.7	0.0	57.1
Fındık (g)	2.7±6.94	0.2	0.0	57.1
Badem (g)	0.4±1.99	0.0	0.0	22.8
Fıstık (g)	1.9±4.98	0.0	0.0	28.6
Çekirdekler (g)	4.0±9.28	0.5	0.0	60.0
Diğer (g)	4.4±10.02	0.9	0.0	77.2
İçecekler				
Su (ml)	1518.1±946.2	1200.0	70.0	5000.0
Taze meyve suyu (ml)	17.0±47.26	0.0	0.0	343.2
Hazır meyve suyu (ml)	9.6±31.71	0.0	0.0	274.1
Kolalı içecekler (ml)	27.9±57.56	5.3	0.0	342.6
Toz içecekler (oralet vb.)(ml)	1.7±10.95	0.0	0.0	114.4
Maden suyu (ml)	47.3±121.84	0.0	0.0	1000.0
Kahve (ml)	29.5±77.44	0.0	0.0	520.0
Çay (ml)	640.9±550.98	600.0	0.0	4500.0
Bitki çayı (ml)	36.9±77.33	0.0	0.0	440.0
Soslar				
Ketçap (g)	0.3±1.61	0.0	0.0	17.1
Mayonez (g)	0.2±1.44	0.0	0.0	17.1
Hardal (g)	0.0±0.12	0.0	0.0	1.4
Salata sosları (g)	0.0±0.05	0.0	0.0	0.5

Tablo 4.8. Sıklıkla kullanılan pişirme yöntemleri.

Besin	Haşlama		Az suda pişirme		Kavurma		Fırında pişirme		Izgarada pişirme		Tavada az yağda pişirme		Derin yağda kızartma	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Yumurta (n=180)	136	73.5	1	0.5	-	-	-	-	-	-	43	23.3	-	-
Kırmızı et (n=207)	17	7.9	112	52.1	8	3.7	9	4.2	22	10.2	21	9.8	18	8.4
Tavuk eti (n=199)	101	50.0	8	4.0	1	0.5	32	15.8	22	10.9	28	13.9	7	3.5
Balık (n=159)	7	4.0	1	0.6	-	-	37	21.0	20	11.4	8	4.5	86	48.9
Taze sebze (n=159)	-	-	148	93.1	4	2.5	-	-	-	-	-	-	7	4.4
Bulgur (n=150)	65	43.3	-	-	85	56.7	-	-	-	-	-	-	-	-
Pirinç (n=150)	34	22.7	-	-	116	77.3	-	-	-	-	-	-	-	-
Makarna (n=150)	90	60.0	-	-	60	40.0	-	-	-	-	-	-	-	-
Şehriye (n=149)	48	32.0	-	-	101	67.3	-	-	-	-	-	-	-	-
Kurubaklagil (n=150)	150	100.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

4.2.3. Bireylerin Diyetle Günlük Enerji ve Besin Öğesi Alımları

Bireylerin 24 saatlik besin tüketim kayıtlarından elde edilen günlük enerji, makro besin öğesi, posa ve kolesterol alım miktarları PPARγ alleline göre karşılaştırmalı olarak Tablo 4.9'da verilmiştir. Pro alleline sahip bireylerin günde ortalama 1739.2±624.9 kkal enerji aldıkları ve bu enerjinin ortalama % 14.7'sinin proteinden, % 33.7'sinin yağdan ve % 51.7'sinin ise karbonhidrattan karşılandığı; Ala allel taşıyıcılarında ise günlük enerji alımının 1823.8±786.6 kkal olduğu ve enerjinin besin öğelerinden gelen yüzdelerinin protein, yağ ve karbonhidratlar için sırasıyla % 14.2, % 32.6 ve % 53.1 olduğu saptanmıştır. Bireylerin % 18'inin diyetlerinin protein içeriği enerjinin % 12'den daha azına, % 48.7'sinde enerjinin % 12-15'ine, % 33.3'ünde ise enerjinin % 15'ten daha fazlasına karşılık geldiği saptanmıştır. Enerjinin yağdan gelen oranlarına bakıldığında, enerjinin % 25'ten azı % 25-30, % 31-35 ve % 35'ten fazlasını yağdan karşılayan bireylerin oranları sırasıyla örneklemin % 13.3, % 27.3, % 18 ve % 41.3 olarak saptanmıştır. Bireylerin % 24.7'sinin diyetlerinde enerjinin % 55-60'ı karbonhidratlardan karşılanmaktadır. Diyet enerjisinin % 55'ten daha azı ve % 60'tan daha fazlasını karbonhidratlardan karşılayanların oranları ise sırasıyla % 64 ve % 11.3'tür. Diyetle alınan posa miktarı Pro alleli taşıyan bireylerde 25.3±9.1 g/gün, Ala alleli taşıyan bireylerde 27.3±11.1 g/gün'dür. Diyetle alınan kolesterol miktarı ise Pro allel taşıyıcılarında 159.5±175.33 mg/gün, Ala allel taşıyıcılarında 165.7±116.79 mg/ gün olarak saptanmıştır. Enerji ve bu besin öğelerinin alımı açısından Pro allel taşıyıcıları ile Ala allel taşıyıcıları arasında istatistiksel öneme sahip bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Bireylerin diyetleri ile aldıkları A, D, E, K, B_1, B_2, B_{12}, C vitaminleri, retinol, karoten, niasin, pantetoik asit, biyotin, ve folik asit miktarlarının ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri PPARγ alleline göre karşılaştırmalı olarak Tablo 4.10'da verilmiştir. Bu vitaminlerin diyetle alınan miktarları alleller arasında önemli bir farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Diyetle alınan sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, fosfor, kükürt, klor, demir, çinko, bakır, mangan, flor ve iyot minerallerinin miktarları PPARγ alleline göre karşılaştırmalı olarak Tablo 4.11'de verilmiştir. Bu minerallerin alım miktarları açısından alleller arasında istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Diyetin enerji içeriğinin Pro alleline sahip bireylerde % 51.7'sinin (216.8±82.5 g/gün), Ala alleline sahip bireylerde ise % 53.1'nin (233.2±114.4 g/gün) karbonhidratlardan karşılandığı ifade edilmişti. Diyetin karbonhidrat içeriğinin monosakkaritler, disakkaritler, polisakkaritler, posa bileşenleri ve şeker alkolleri olarak detaylandırılması Tablo 4.12'de yapılmıştır. Pro alleli taşıyan bireyler günde ortalama 33.6±19.61 g monosakkarit, 29.9±23.76 g disakkarit ve 148.2±70.29 g polisakkarit almaktayken; Ala alleli taşıyıcıları günde ortalama 46.6±67.61 g monosakkarit, 35.1±20.67 g disakkarit ve 145.9±56.51 g polisakkarit almaktadırlar. Ayrıca diyetle basit şeker alımının değerlendirilmesi için, monosakkarit ve disakkarit miktarlarının enerjiye katkıları hesaplanmıştır. Buna göre Pro allel taşıyıcılarının basit şeker alımı enerjinin ortalama % 15'i, Ala allel taşıyıcılarında ise % 17.3'üne karşılık gelmektedir. Sadece fruktozdan sağlanan enerji miktarının toplam diyet enerjisinin ortalama % 4.3'üne karşılık geldiği saptanmıştır (Pro allel için % 4.2 ve Ala allel için % 4.9). Bu miktarlar arasındaki fark önemli bulunmamıştır ($p>0.05$).

Diyetin enerji içeriğinin yağlardan karşılanan kısmının Pro alleline sahip bireylerde % 33.7 (66.7±32.7 g/gün), Ala alleline sahip bireylerde ise % 32.6 (69.3±38.4 g/gün) olduğu Tablo 4.13'te gösterilmiştir. Diyetle alınan yağ asitlerinin günlük tüketim miktarları, yağ asitlerinin doymuşluklarına ve zincir uzunluklarına göre sınıflandırılarak verilmiştir (EK-11). Ayrıca miktarların daha anlaşılır ve karşılaştırılabilir olması amacıyla, miktarlar toplam enerji değeri üzerinden yüzde olarak hesaplanmış, çoklu doymamış yağ asitleri omega -3 ve omega-6 yağ asitleri olarak sınıflandırılmış ve yağ asidi gruplarının birbirine oranları alınmıştır. Omega-3 α-linolenik asit (18:3), eikosapentoenoik asit (EPA, 20:5) ve dokosahekzaenoik asit (DHA, 22:6); omega-6 ise linoleik asit (18:2) ve araşidonik asit (20:4) toplamıdır. Tüm bu veriler de Tablo 4.21'de özetlenmiştir. Pro alleline sahip bireylerin diyetle aldıkları toplam doymuş yağ asidi miktarı 20.4±11.00 g/gün (% 10.4), tekli doymamış yağ asidi miktarı 22.5±12.25 g/gün (% 11.5), çoklu doymamış yağ asidi miktarı 19.4±13.73 g/gün (% 9.7), kısa zincirli yağ asidi miktarı 1.0±0.76 g/gün, orta zincirli yağ asidi miktarı 0.7±0.55 g/gün ve uzun zincirli yağ asidi miktarı 59.2±30.21 g/gün olarak saptanmıştır. Bu bireylerin doymuş yağ asitleri arasından en çok palmitik asit (10.5±5.60 g/gün) ve ikinci sırada stearik asit (4.1±2.19 g/gün);

Tablo 4.9. Bireylerin diyetle günlük enerji ve besin öğesi alımları.

Besin Öğesi	Pro Allel (n=129)				Ala Allel (n=21)				
	$\overline{X}$ ±S	Ortanca	En az	En fazla	$\overline{X}$ ±S	Ortanca	En az	En fazla	p
Enerji (kkal)	1739.2± 624.9	1612.3	638.7	4154.5	1823.8±786.6	1604.0	788.6	4387.8	0.671
Protein (g)	61.7±24.0	58.7	13.1	160.7	59.4±19.7	62.9	24.1	105.5	0.826
Protein (%)[1]	14.7±3.2	15.0	8.0	26.0	14.2±4.4	14.0	6.0	26.0	0.487
Bitkisel protein (g)	31.7±11.68	30.1	13.1	68.4	32.5±11.63	30.8	11.4	63.6	0.694
Yağ (g)	66.7±32.7	58.6	14.6	223.3	69.3±38.4	60.3	16.6	138.2	0.934
Yağ (%)	33.7±8.3	35.0	14.0	59.0	32.6±9.5	29.0	18.0	47.0	0.580
Karbonhidrat (g)	216.8±82.5	199.8	80.2	587.2	233.2±114.4	208.6	123.1	672.0	0.465
Karbonhidrat (%)	51.7±8.1	51.0	29.0	74.0	53.1±8.8	52.0	40.0	72.0	0.454
Elzem aminoasit (g)	27.4±12.13	25.7	5.1	78.2	27.1±9.54	28.3	8.9	48.2	0.873
Elzem olmayan aminoasit (g)	30.0±11.44	28.1	7.6	73.6	29.4±8.82	31.5	12.3	50.2	0.945
Posa (g)	25.3±9.1	24.1	6.3	54.5	27.3±11.1	27.6	8.5	49.5	0.603
Kolesterol (mg)[1]	159.5±175.33	111.0	0.0	1382.8	165.7±116.79	138.6	19.2	384.8	0.424

[1]: Logaritmik düzeltme yapıldıktan sonra halen normal dağılmadığı için gruplar arasındaki farkın önemliliği Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Diğer parametreler ilk aşamada veya logaritmik düzeltmeden sonra normal dağıldığı için t-testi ile analiz edilmiştir.

Tablo 4.10. Bireylerin diyetle günlük vitamin alımları.

Besin Öğesi	Pro Allel (n=129)				Ala Allel (n=21)				
	$\overline{X}$ ±S	Ortanca	En az	En fazla	$\overline{X}$ ± S	Ortanca	En az	En fazla	p
A Vitamini (µg) [1]	1734.8 ± 3644.9	970.6	201.2	38344.2	1493.5±1458.3	948.5	81.5	6000.9	0.553
Retinol (µg) [1]	615.3 ± 3459.5	192.6	0.0	38067.5	288.2±218.4	250.0	4.9	799.6	0.379
Karoten (mg)	4.3 ± 4.0	2.9	0.2	30.7	5.2±5.0	3.8	0.2	22.7	0.662
D Vitamini (µg) [1]	0.4 ± 0.7	0.1	0.0	3.5	2.6±9.7	0.2	0.0	45.0	0.255
E vitamini eşdeğeri (mg)	20.9 ± 14.1	16.1	4.4	83.2	21.3±16.6	19.0	3.3	62.8	0.499
E vitamini (mg)	19.4 ± 13.7	15.3	3.9	81.6	20.1±16.3	18.2	1.5	61.2	0.490
K Vitamini (µg)	461.9 ± 317.7	380.0	29.5	2081.2	584.6±734.0	382.5	46.2	3460.0	0.783
B_1 Vitamini (mg)	1.0 ± 0.4	0.9	0.2	2.5	1.0±0.4	1.0	0.5	2.3	0.843
B_2 Vitamini (mg) [1]	1.6 ± 0.9	1.5	0.2	8.8	1.5±0.5	1.6	0.6	2.3	0.972
Niasin (mg) [1]	11.7 ± 7.6	9.9	2.0	59.5	12.6±9.6	10.5	4.1	48.7	0.789
Niasin eşdeğeri (mg) [1]	22.8 ± 11.6	21.0	4.2	89.5	23.7±11.9	22.6	8.4	63.7	0.632
Pantetoik asit (mg)	5.4 ± 2.6	4.9	1.7	23.4	5.0±1.6	5.2	1.9	8.8	0.608
B_6 Vitamini (mg)	1.5 ± 0.6	1.5	0.3	3.8	1.5±0.6	1.5	0.6	2.9	0.856
Biyotin (µg) [1]	41.7 ± 51.2	35.2	8.5	579.4	36.4±13.3	38.3	14.5	59.8	0.894
Toplam folik asit (µg)	392.0 ± 157.3	362.1	100.2	1421.4	413.3±245.2	363.2	130.4	1293.3	0.948
B_{12} vitamini (mg)[1]	2.9 ± 5.8	1.8	0.0	60.3	2.0±1.8	1.6	0.0	6.0	0.546
C Vitamin (mg) [1]	196.5 ± 136.4	163.6	17.7	862.3	211.9±137.0	186.2	17.1	612.7	0.466

[1]: Logaritmik düzeltme yapıldıktan sonra halen normal dağılmadığı için gruplar arasındaki farkın önemliliği Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Diğer parametreler ilk aşamada veya logaritmik düzeltmeden sonra normal dağıldığı için t-testi ile analiz edilmiştir.

Tablo 4.11. Bireylerin diyetle günlük mineral alımları.

Besin Öğesi	Pro Allel (n=129)				Ala Allel (n=21)				p
	$\overline{X}$ ±S	Ortanca	En az	En fazla	$\overline{X}$ ±S	Ortanca	En az	En fazla	
Sodyum (mg) [1]	2832.5 ± 1214.6	2738.0	720.7	7326.8	2584.0±1277.1	2459.2	762.9	4856.5	0.412
Potasyum (mg) [1]	2852.3 ± 934.4	2822.2	523.7	5424.2	3068.0±1328.4	2879.2	981.5	7409.3	0.624
Kalsiyum (mg)[1]	827.3 ± 373.0	775.0	49.7	1979.7	871.8±371.8	953.5	169.7	1525.2	0.409
Magnezyum (mg)	299.9 ± 123.5	271.8	53.3	857.6	310.7±143.7	286.7	108.8	751.3	0.812
Fosfor (mg) [1]	1123.7 ± 396.1	1110.0	198.5	2747.0	1141.6±399.9	1200.5	426.9	2109.3	0.699
Kükürt (mg) [1]	679.9 ± 251.7	663.4	136.1	1646.3	697.3±205.1	751.6	285.3	1083.8	0.463
Klor (mg)	4514.4 ± 1819.8	4227.6	1105.3	11572.1	4153.8±1862.9	4155.0	1412.3	7678.1	0.290
Demir (mg) [1]	12.5 ± 4.7	11.5	2.7	35.1	13.0±5.7	11.6	6.3	29.2	0.909
Çinko (mg)	9.2 ± 3.3	9.0	1.6	19.4	9.0±3.5	8.8	3.1	17.4	0.679
Bakır (mg)	1.7 ± 0.6	1.6	0.4	3.7	1.8±0.8	1.6	0.9	4.5	0.597
Mangan (mg)	6.8 ± 3.5	6.0	1.4	28.2	6.2±2.8	5.6	2.5	14.1	0.534
Flor (µg) [1]	917.4 ± 526.0	820.8	96.2	4448.3	889.1±430.1	771.4	355.1	2157.3	0.768
İyot (µg) [1]	98.7 ± 44.5	97.7	19.3	281.8	89.1±44.8	88.8	15.0	169.9	0.385

[1]: Logaritmik düzeltme yapıldıktan sonra halen normal dağılmadığı için gruplar arasındaki farkın önemliliği Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Diğer parametrelerde önemlilik, ilk aşamada veya logaritmik düzeltmeden sonra normal dağıldığı için t-testi ile analiz edilmiştir.

Tablo 4.12. Bireylerin diyetle günlük karbonhidrat bileşenleri alımları.

Besin Öğesi[1]	Pro Allel (n=129)				Ala1 Allel(n=21)				
	$\overline{X}$ ±S	Ortanca	En az	En fazla	$\overline{X}$ ±S	Ortanca	En az	En fazla	p
Monosakkaritler (g)	33.6±19.61	29.1	3.5	112.7	46.6±67.61	36.4	5.1	334.3	0.510
Glukoz (g)	14.9±9.77	12.3	1.9	55.4	21.2±33.41	14.5	2.5	164.4	0.379
Fruktoz (g)	17.6±10.21	15.8	1.6	53.3	24.3±34.64	19.2	1.5	169.9	0.632
Galaktoz (g)	1.2±1.22	1.0	0.0	5.0	1.0±1.46	0.0	0.0	5.8	0.516
Disakkaritler	29.9±23.76	23.4	3.0	138.1	35.1±20.67	30.2	5.5	84.7	0.091
Sakkaroz (g)	19.9±21.40	13.7	1.5	120.4	25.5±21.29	18.3	5.5	78.0	0.096
Maltoz (g)	0.0±0.15	0.0	0.0	1.4	0.0±0.01	0.0	0.0	0.0	0.977
Laktoz (g)	9.9±9.78	6.4	0.0	40.1	10.1±9.09	8.0	0.0	33.0	0.282
Polisakkaritler	148.2±70.29	133.7	34.9	412.6	145.9±56.51	139.1	72.9	279.6	0.907
Oligosakkaritler (emilebilen.g)	1.6±1.19	1.1	0.0	6.3	1.3±0.85	1.2	0.1	3.5	0.632
Oligosakkaritler (emilmeyen.g)	1.0±1.45	0.3	0.0	9.2	0.6±0.77	0.2	0.1	2.4	0.147
Glikojen (g)	0.3±1.38	0.0	0.0	15.1	0.1±0.17	0.0	0.0	0.6	0.595
Nişasta (g)	147.9±69.85	133.6	34.9	412.6	145.9±56.44	139.1	72.9	279.0	0.894
Polipentoz (g)	5.7±2.82	5.0	1.5	15.6	6.0±2.52	6.2	1.8	9.5	0.450
Poliheksoz (g)	7.9±3.00	7.4	2.7	16.9	8.3±3.54	7.8	3.0	18.3	0.693
Poliüronik asitler (g)	4.1±1.74	4.0	0.7	9.5	4.5±2.22	5.3	1.0	7.7	0.277
Selüloz (g)	5.7±2.38	5.4	0.8	13.6	6.3±3.55	6.5	1.4	15.2	0.560
Lignin (g)	1.3±0.79	1.1	0.2	3.9	1.6±1.17	1.7	0.2	5.5	0.335
Posa (g)	25.3 ± 9.1	24.1	6.3	54.5	27.3±11.1	27.6	8.5	49.5	0.388
Suda çözünebilen posa (g)	7.4±2.79	7.3	2.2	15.3	8.0±3.34	7.8	3.2	16.4	0.435
Suda çözünmeyen posa (g)	17.4±6.78	16.2	4.0	40.9	18.7±8.50	18.6	5.3	38.7	0.442
Tüm şeker alkolleri (g)	1.3±2.16	0.7	0.0	20.1	1.8±2.16	0.9	0.0	7.7	0.530
Manitol (g)	0.2±1.72	0.0	0.0	19.5	0.0±0.06	0.0	0.0	0.2	0.475
Sorbitol (g)	1.0±1.36	0.6	0.0	7.0	1.7±2.18	0.8	0.0	7.7	0.121
Ksilol (g)	0.0±0.00	0.0	0.0	0.0	0.0±0.01	0.0	0.0	0.1	0.493

[1]: Gruplar arasındaki farkın önemliliği Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir.

Tablo 4.13. Bireylerin diyetle günlük yağ asidi alımları.

Besin Öğesi	Pro Allel (n=129)				Ala1 Allel (n=21)				
	$\overline{X}$ ±S	Ortanca	En az	En fazla	$\overline{X}$ ±S	Ortanca	En az	En fazla	p
Doymuş yağ asitleri (g)	20.4±11.00	17.9	3.3	70.6	21.7±13.47	18.6	2.7	54.5	0.629
Doymuş yağ asitleri (%)	10.4±3.39	10.0	2.8	19.9	10.5±4.87	9.9	3.1	20.8	0.925
Tekli doymamış yağ asitleri (g)	22.5±12.25	20.7	3.6	80.4	23.6±15.28	17.6	3.7	62.4	0.709
Tekli doymamış yağ asitleri (%)	11.5±4.09	11.0	3.5	25.8	10.8±3.88	9.9	4.2	19.0	0.519
Oleik asit (C18:1)	20.3±11.30	18.8	3.0	70.2	21.5±14.38	16.1	3.5	59.9	0.680
Çoklu doymamış yağ asitleri (g)	19.4±13.73	15.9	2.2	68.7	19.5±15.68	16.8	2.2	60.2	0.988
Çoklu doymamış yağ asitleri (%)[1]	9.7±5.05	9.7	1.8	30.8	9.2±5.64	8.4	1.9	21.3	0.406
n-3	1.2±0.77	1.0	0.3	5.7	1.2±0.53	1.2	0.3	2.0	0.884
α-Linolenik asit (C18:3)	1.0±0.60	0.9	0.3	5.2	1.1±0.50	1.0	0.3	1.9	0.889
EPA (C20:5)[1]	0.0±0.13	0.0	0.0	1.4	0.0±0.09	0.0	0.0	0.4	0.381
DHA (C22:6)	0.1±0.29	0.0	0.0	2.9	0.1±0.23	0.0	0.0	1.1	0.999
n-6	18.1±13.43	15.0	1.8	66.0	18.1±15.59	14.7	1.6	58.4	0.996
Linoleik asit (C18:2)	18.013.39	14.8	1.8	65.1	18.0±15.62	14.6	1.6	58.3	0.983
Araşidonik asit (C20:4)[1]	0.1±0.24	0.0	0.0	1.4	0.1±0.11	0.1	0.0	0.3	0.569
Omega3:Omega 6	0.1±0.10	0.1	0.0	0.8	0.1±0.11	0.1	0.0	0.4	0.350
Doymuş ya: Çoklu doymamış ya	1.6±1.38	1.0	0.2	7.4	1.9±2.04	1.2	0.2	7.9	0.333
Doymuş ya: Tekli doymamış ya	1.0±0.34	1.0	0.3	2.0	1.0±0.37	1.0	0.5	2.0	0.903
Çoklu doymamış ya:Tekli doymamış ya[1]	0.9±0.48	0.9	0.2	2.2	0.9±0.62	0.8	0.2	2.4	0.532
Kısa zincirli yağ asitleri (g)	1.0±0.76	0.8	0.0	3.9	1.2±1.12	1.0	0.0	4.0	0.222
Orta zincirli yağ asitleri (g)	0.7±0.55	0.6	0.0	3.0	0.9±0.79	0.7	0.0	2.7	0.284
Uzun zincirli yağ asitleri (g)	59.2±30.21	50.3	13.4	207.1	62.2±35.59	53.9	13.3	123.3	0.675

[1]: Logaritmik düzeltme yapıldıktan sonra halen normal dağılmadığı için gruplar arasındaki farkın önemliliği Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Diğer parametreler ilk aşamada veya logaritmik düzeltmeden sonra normal dağıldığı için t-testi ile analiz edilmiştir.

tekli doymamış yağ asitleri arasında en çok oleik asit (20.3±11.30 g/gün) ve çoklu doymamış yağ asitleri arasından en çok linoleik asit (18.0±13.39 g/gün) aldıkları belirlenmiştir. Diyetle aldıkları omega-3 yağ asitlerinin miktarı 1.2±0.77 g/ gün ve omega-6 yağ asitlerinin miktarı 18.1±13.43 g/gün olarak hesaplanmıştır. Omega-3:omega-6 yağ asitlerinin oranı 0.1±0.10, doymuş yağ asitlerinin çoklu doymamış yağ asitlerine oranı 1.6±1.38, doymuş yağ asitlerinin tekli doymamış yağ asitlerine oranı 1.0±0.34 ve çoklu doymamış yağ asitlerinin tekli doymamış yağ asitlerine oranı 0.9±0.48 olarak saptanmıştır. Ala taşıyıcısı bireyler ise diyetleri ile ortalama 21.7±13.47 g/gün doymuş yağ asidi (% 10.5), 23.6±15.28 g/gün tekli doymamış yağ asidi (% 10.8), 19.5±15.68 g/gün çoklu doymamış yağ asidi (% 9.2), 1.2±1.12 g/gün kısa zincirli yağ asidi, 0.9±0.79 g/gün orta zincirli yağ asidi ve 62.2±35.59 g/gün uzun zincirli yağ asidi almışlardır. Bu bireylerin diyetlerinde baskın olarak bulunan yağ asitleri doymuş yağ asitlerinden palmitik asit (11.0±6.46 g/gün), tekli doymamış yağ asitlerinden oleik asit (21.5±14.38 g/gün) ve çoklu doymamış yağ asitlerinden ise linoleik asittir (18.0±15.62 g/gün). Diyetle alınan omega-3 yağ asidi miktarı 1.2±0.53 g/gün, omega-6 yağ asidi miktarı ise 18.1±15.59 g/gün olarak hesaplanmıştır. Omega-3 omaga-6 yağ asitlerinin birbirine oranı 0.1±0.11, doymuş yağ asitlerinin çoklu doymamış yağ asitlerine oranı 1.9±2.04 ve tekli doymamış yağ asitlerine oranı 1.0±0.37, çoklu doymamış yağ asitlerinin tekli doymamış yağ asitlerine oranı ise 0.9±0.62 olarak saptanmıştır. İstatistiksel analizler, ne diyetle alınan yağ asidi miktarlarının, ne de bu yağ asitlerinin birbirine oranlarının alleller arasında önemli farklılık göstermediğini ortaya koymuştur ($p>0.05$).

4.3. Bireylerin PPARγ Genotiplerine Göre MS Bileşenleri, Biyokimyasal Verileri ve Antropometrik Ölçüm Değerlerine İlişkin Bulgular

4.3.1. Biyokimyasal Verilere İlişkin Bulgular

Bireylerin biyokimyasal verilerine ilişkin bulgular PPARγ allelerine göre karşılaştırmalı olarak Tablo 4.14'te verilmiştir. Bu verilerin genotiplere göre dağılımları EK-12 ve EK-13'te verilmiştir. Bu değerler içerisinde IDF, MS tanımlamasında doğrudan yer alan trigliserid, HDL kolesterol, glukoz düzeyi ve

sistolik ve diyastolik kan basınçları dikkat çekmektedir. Cinsiyet farkı gözetmeden HDL kolesterol düzeylerine bakıldığında hem Pro hem de Ala alleli taşıyan bireylerin HDL kolesterol düzeyi ortalamasının 50 mg/dl'nin üzerinde olduğu görülmektedir (allellere göre sırasıyla, 50.6±10.52 mg/dl ve 50.3±14.82 mg/dl). Plazma trigliserid düzeyleri Pro allel taşıyıcılarında 171.0±112.44 mg/dl iken, Ala allel taşıyıcılarında 186.6±132.85 olarak belirlenmiştir. Plazma açlık glukoz düzeyleri ise Pro ve Ala allel taşıyıcılarında sırasıyla 142.2±55.40 ve 148.7±79.87 mg/dl'dir. Sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basınçları Pro allel taşıyıcılarında sırasıyla 138.0±18.90 ve 85.9±10.54 mmHg iken, Ala allel taşıyıcılarında 133.8±13.22 ve 81.4±11.08 mmHg olarak saptanmıştır. Hem MS'un tanımlanmasında doğrudan kullanılan bu parametreler, hem de diğer biyokimyasal bulguların alleller arasında karşılaştırması yapılırken yaş, cinsiyet, sigara kullanma durumu, fiziksel aktivite düzeyi, ilaç tedavisi, BKİ, diyetle enerji, toplam yağ ve doymuş yağ alımına göre düzeltme yapılmıştır. Sonuçta Tablo 4.14'te de görüldüğü gibi bu bulgular açısından alleller arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($p>0.05$).

Biyokimyasal bulguların cinsiyetlere göre ayrı ayrı ele alınmasının sonuçların ayrıntılı irdelenmesi açısından yararlı olabileceği düşünülmüştür. Bu çerçevede kadın hastaların biyokimyasal bulgularına ilişkin veriler Tablo 4.15'te; erkek hastaların biyokimyasal bulgularına ilişkin veriler Tablo 4.16'da verilmiştir. Kadın hastalardan Pro allel taşıyıcılarının total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, VLDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri sırasıyla 198.6±48.43, 52.1±10.33, 120.5±42.40, 35.1±23.78 ve 174.7±117.53 mg/dl iken bu değerler Ala allel taşıyıcılarında sırasıyla 204.5±46.49, 51.8±16.15, 122.3±36.69, 35.9±28.92 ve 179.4±144.58 mg/dl'dir. Kadın hastaların plazma açlık glukoz düzeyleri Pro allel taşıyıcılarında 143.3±56.18 mg/dl; Ala allel taşıyıcılarında ise 156.3±84.87 mg/dl olarak saptanmıştır. Sistolik ve diyastolik kan basınçları ise sırasıyla Pro allel taşıyıcılarında 139.3±19.19 mmHg ve 86.3±9.98 mmHg, Ala allel taşıyıcılarında ise 134.7±13.75 mmHg ve 82.4±9.70 mmHg bulunmuştur. Erkek hastaların lipid profiline bakıldığında, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, VLDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinin sırasıyla Pro taşıyıcılarında 166.3±41.34, 42.9±7.98, 98.2±32.87, 30.3±16.17 ve

Tablo 4.14. Hastaların PPARγ alleline göre biyokimyasal verileri ve kan basınçlarının değerlendirilmesi (n=150).

	Pro Allel				Ala Allel				
	$\overline{X}$ ±S	Ortanca	En az	En fazla	$\overline{X}$ ±S	Ortanca	En az	En fazla	p[2,3]
Total kolesterol	193.4±48.70	188.0	114.0	428.0	203.8±45.23	200.0	125.0	295.0	0.334
HDL kolesterol	50.6±10.52	49.5	27.9	78.2	50.3±14.82	49.8	9.7	82.7	0.655
LDL kolesterol	116.9±41.72	112.9	38.7	282.0	123.6±38.46	128.0	53.0	192.0	0.447
VLDL kolesterol	34.3±22.73	28.6	9.4	189.2	37.3±26.57	29.4	10.8	118.6	0.908
Trigliserit	171.0±112.44	146.0	47.0	946.0	186.6±132.85	147.0	54.0	593.0	0.854
Apolipoprotein A_1	135.6±22.50	136.0	31.6	203.0	135.9±35.48	136.0	25.0	207.0	0.736
Apolipoprotein B	108.1±32.65	104.0	35.0	236.0	112.7±35.00	110.0	45.9	181.0	0.749
Lipoprotein (a)	26.0±28.04	13.5	0.1	145.0	25.5±24.04	14.2	9.9	92.1	0.870
Glukoz	142.2±55.40	128.0	77.0	324.0	148.7±79.87	112.0	12.7	297.0	0.583
İnsülin[1]	14.7±11.00	12.0	4.6	95.0	14.4±6.83	12.0	5.5	31.0	0.605
HOMA[1]	4.7±4.00	3.6	1.2	33.5	4.0±3.27	3.1	0.3	14.4	0.520
Ürik asit	4.9±1.34	4.9	2.3	9.0	4.9±1.75	4.7	2.5	10.0	0.985
CRP	0.6±0.50	0.5	0.0	3.9	0.5±0.34	0.5	0.1	1.4	0.444
ALT	23.9±10.81	21.0	9.0	71.0	25.8±9.00	22.0	15.0	44.0	0.379
AST	21.7±6.83	21.0	9.0	52.0	21.9±5.76	21.0	15.0	36.0	0.891
GGT	27.9±21.37	21.0	7.0	165.0	30.0±21.58	24.0	8.0	73.0	0.450
ALP	79.7±23.90	78.0	32.0	160.0	82.8±29.48	87.0	36.0	135.0	0.552
Sistolik kan basıncı	138.0±18.90	140.0	100.0	220.0	133.8±13.22	130.0	110.0	160.0	0.382
Diastolik kan basıncı	85.9±10.54	90.0	55.0	120.0	81.4±11.08	80.0	60.0	100.0	0.138

[1]: İnsülin ve HOMA için hesaplamalar 115 kişinin verileri üzerinden yapılmıştır. İnsülin alan 35 kişinin (allellere göre sırasıyla 29,6) insülin değeri olmadığı için HOMA değeri de hesaplanmamıştır.

[2]: Allellere göre biyokimyasal verilerin arasındaki farkın önemliliği, alleller dışında bir çok bağımsız değişkenin olması nedeniyle ve bu değişkenlerin etkisini göz ardı edebilmek için lineer regresyon testi ile analiz edilmiştir.

[3]: Alleller arasında karşılaştırma yapılırken yaş, cinsiyet, sigara kullanma durumu, fiziksel aktivite düzeyi (PAL), ilaç tedavisi, BKİ, diyetle enerji (kkal), toplam yağ (g) ve doymuş yağ (g) alımına göre düzeltme yapılmıştır. Lipid profili için fibrat ve statin kullanılımı; glukoz, insülin ve homa değerleri için insülin, akorbaz, sülfonilüre, metformin, glitazon, betablokör, diüretik kullanımı; sistolik ve diyastolik kan basıncı için insülin, diüretik, ACE ve ARB kullanımı; ALT, AST, GGT ve ALP düzeyleri için statin ve fibrat kullanımı; ürik asit için diüretik kullanımı bağımlı değişken olarak kabul edilmiş ve buna göre düzeltme yapılmıştır.

Tablo 4.15. Kadın hastaların PPARγ alleline göre biyokimyasal verileri ve kan basınçlarının değerlendirilmesi (n=125).

	Pro Allel				Ala Allel				
	$\overline{X}$ ±S	Ortanca	En az	En fazla	$\overline{X}$ ±S	Ortanca	En az	En fazla	p[2,3]
Total kolesterol	198.6±48.43	191.0	121.0	428.0	204.5±46.49	212.0	125.0	295.0	0.763
HDL kolesterol	52.1±10.33	51.3	31.7	78.2	51.8±16.15	52.4	9.7	82.7	0.678
LDL kolesterol	120.5±42.40	114.6	38.7	282.0	122.3±36.69	128.0	53.0	190.8	0.856
VLDL kolesterol	35.1±23.78	29.5	9.4	189.2	35.9±28.92	28.8	10.8	118.6	0.457
Trigliserit	174.7±117.53	149.0	47.0	946.0	179.4±144.58	144.0	54.0	593.0	0.518
Apolipoprotein A1	139.4±19.89	139.0	101.0	203.0	139.7±38.53	140.0	25.0	207.0	0.807
Apolipoprotein B	109.8±33.21	105.0	35.0	236.0	110.6±35.70	110.0	45.9	181.0	0.722
Lipoprotein (a)	27.0±30.02	13.3	0.1	145.0	28.8±25.74	16.7	9.9	92.1	0.979
Glukoz	143.3±56.18	128.5	77.0	324.0	156.3±84.87	113.0	12.7	297.0	0.437
İnsülin[1]	14.2±11.06	12.0	4.6	95.0	13.5±5.78	12.0	5.5	23.0	0.556
HOMA[1]	4.7±4.24	3.5	1.2	33.5	3.4±1.76	3.1	0.3	5.8	0.280
Ürik asit	4.7±1.26	4.7	2.3	9.0	4.5±1.32	4.4	2.5	6.9	0.513
CRP	0.6±0.52	0.5	0.0	3.9	0.6±0.36	0.5	0.2	1.4	0.432
ALT	22.8±10.20	21.0	9.0	71.0	24.3±8.19	21.0	15.0	43.0	0.432
AST	21.1±6.46	20.0	11.0	52.0	21.9±6.23	20.0	15.0	36.0	0.560
GGT	27.2±21.75	19.0	7.0	165.0	27.4±21.30	22.0	8.0	73.0	0.664
ALP	80.6±25.11	78.5	32.0	160.0	81.1±29.04	73.0	36.0	131.0	0.925
Sistolik kan basıncı	139.3±19.19	140.0	100.0	220.0	134.7±13.75	130.0	110.0	160.0	0.458
Diastolik kan basıncı	86.3±9.98	90.0	55.0	110.0	82.4±9.70	80.0	70.0	100.0	0.321

[1]: İnsülin ve HOMA için hesaplamalar 95 kişinin verileri üzerinden yapılmıştır. İnsülin alan 30 kişinin (genotiplere göre sırasıyla 24,6) insülin değeri olmadığı için HOMA değeri de hesaplanmamıştır.

[2]: Allellere göre biyokimyasal verilerin arasındaki farkın önemliliği, alleller dışında bir çok bağımsız değişkenin olması nedeniyle ve bu değişkenlerin etkisini göz ardı edebilmek için lineer regresyon testi ile analiz edilmiştir.

[3]: Alleller arasında karşılaştırma yapılırken yaş, cinsiyet, sigara kullanma durumu, fiziksel aktivite düzeyi (PAL), ilaç tedavisi, BKİ, diyetle enerji (kkal), toplam yağ (g) ve doymuş yağ (g) alımına göre düzeltme yapılmıştır. Lipid profili için fibrat ve statin kullanılımı; glukoz, insülin ve homa değerleri için insülin, akorbaz, sülfonilüre, metformin, glitazon, betablokör, diüretik kullanımı; sistolik ve diyastolik kan basıncı için insülin, diüretik, ACE ve ARB kullanımı; ALT, AST, GGT ve ALP düzeyleri için statin ve fibrat kullanımı; ürik asit için diüretik kullanımı bağımlı değişken olarak kabul edilmiş ve buna göre düzeltme yapılmıştır.

Tablo 4.16. Erkek hastaların PPARγ genotipine göre biyokimyasal verileri ve kan basınçlarının değerlendirilmesi (n=25).

	Pro12Pro				Pro12Ala				
	$\overline{X}$ ±S	Ortanca	En az	En fazla	$\overline{X}$ ±S	Ortanca	En az	En fazla	p[2,3]
Total kolesterol	166.3±41.34	164.0	114.0	270.0	200.5±45.71	187.0	163.0	265.0	0.275
HDL kolesterol	42.9±7.98	43.3	27.9	61.7	43.7±1.07	43.6	42.6	45.0	0.841
LDL kolesterol	98.2±32.87	90.0	45.3	164.0	128.8±51.36	119.5	84.0	192.0	0.272
VLDL kolesterol	30.3±16.17	24.0	13.8	74.2	43.5±13.62	40.8	30.4	61.8	0.191
Trigliserit	151.7±80.86	120.0	69.0	371.0	217.3±68.09	204.0	152.0	309.0	0.191
Apolipoprotein A1	116.1±25.50	122.0	31.6	143.0	119.8±6.70	120.0	113.0	126.0	0.962
Apolipoprotein B	99.2±28.66	94.4	55.3	171.0	121.5±35.24	121.5	83.0	160.0	0.291
Lipoprotein (a)	21.0±13.38	18.5	9.9	51.7	11.7±2.08	11.5	9.9	13.9	0.392
Glukoz	136.4±52.07	118.0	82.0	268.0	116.8±49.20	98.5	82.0	188.0	0.759
İnsülin[1]	17.4±10.63	13.4	7.0	39.0	17.0±9.70	13.5	10.0	31.0	0.975
HOMA[1]	4.7±2.54	4.0	1.8	10.9	5.8±5.83	3.4	2.0	14.4	0.539
Ürik asit	5.9±1.32	6.1	3.6	8.3	6.8±2.22	6.4	4.7	10.0	0.401
CRP	0.4±0.26	0.3	0.1	1.0	0.4±0.23	0.4	0.1	0.6	0.907
ALT	29.3±12.40	30.0	12.0	58.0	32.3±10.72	33.5	18.0	44.0	0.618
AST	24.8±7.96	26.0	9.0	41.0	21.8±3.77	22.0	17.0	26.0	0.546
GGT	31.3±19.42	26.0	12.0	102.0	41.0±22.03	39.0	19.0	67.0	0.409
ALP	74.7±15.91	74.0	48.0	124.0	89.8±34.85	87.0	50.0	135.0	0.263
Sistolik kan basıncı	131.4±16.14	130.0	105.0	160.0	130.0±11.55	130.0	120.0	140.0	0.963
Diastolik kan basıncı	84.0±13.19	80.0	60.0	120.0	77.5±17.08	75.0	60.0	100.0	0.618

[1]: İnsülin ve HOMA için hesaplamalar 20 kişinin verileri üzerinden yapılmıştır. İnsülin alan 5 kişinin (Pro Alleni sahip) insülin değeri olmadığı için HOMA değeri de hesaplanmamıştır.

[2]: Allellere göre biyokimyasal verilerin arasındaki farkın önemliliği, alleller dışında bir çok bağımsız değişkenin olması nedeniyle ve bu değişkenlerin etkisini göz ardı edebilmek için lineer regresyon testi ile analiz edilmiştir.

[3]: Alleller arasında karşılaştırma yapılırken yaş, cinsiyet, sigara kullanma durumu, fiziksel aktivite düzeyi (PAL), ilaç tedavisi, BKİ, diyetle enerji (kkal), toplam yağ (g) ve doymuş yağ (g) alımına göre düzeltme yapılmıştır. Lipid profili için fibrat ve statin kullanılımı; glukoz, insülin ve homa değerleri için insülin, akorbaz, sülfonilüre, metformin, glitazon, betablokör, diüretik kullanımı; sistolik ve diyastolik kan basıncı için insülin, diüretik, ACE ve ARB kullanımı; ALT, AST, GGT ve ALP düzeyleri için statin ve fibrat kullanımı; ürik asit için diüretik kullanımı bağımlı değişken olarak kabul edilmiş ve buna göre düzeltme yapılmıştır.

151.7±80.86 mg/dl; Ala taşıyıcılarında ise 200.5±45.71, 43.7±1.07, 128.8±51.36, 43.5±13.62 ve 217.3±68.09 mg/dl olduğu görülmektedir. Plazma açlık glukoz düzeyleri Pro taşıyıcılarında 136.4±52.07 mg/dl ve Ala taşıyıcılarında 116.8±49.20 mg/dl'dir. Sistolik ve diyastolik kan basınçlarının ise Pro taşıyıcılarında 131.4±16.14 mmHg ve 84.0±13.19 mmHg; Ala taşıyıcılarında ise 130.0±11.55 ve 77.5±17.08 mmHg olduğu görülmektedir. Ne kadın, ne de erkek hastalarda biyokimyasal bulgular açısından alleller arasında istatistiksel öneme sahip bir fark saptanamamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.17'de bireylerin biyokimyasal verileri allel ve doymuş yağ asidi tüketimlerine göre karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Bireyler diyetle doymuş yağ asidi alımları toplam diyet enerjisinin ≤ % 7'sini karşılayanlar ve > % 7'sini karşılayanlar şeklinde iki gruba ayrılmış ve bu gruplarda yer alan bireylerin biyokimyasal bulguları ve kan basıncı değerleri allelleri de hesaba katılarak karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analizler sonucunda, Pro allel taşıyıcılarında bu parametrelerin hiçbirinde doymuş yağ asidi alımına göre istatistiksel açıdan önemli bir değişiklik olmadığı gözlenmiş ($p>0.05$). Ala allel taşıyıcıları arasında ise doymuş yağ alımı düşük olanların total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin doymuş yağ alımı yüksek olanlardan önemli oranda düşük olduğu saptanmış ($p<0.05$); ancak bu iki parametre dışındaki verilerde gruplar arasında önemli bir değişiklik saptanmamıştır ($p>0.05$). Ancak HDL kolesterol ve Apo A düzeylerinin doymuş yağ asidi alımı ile azalma, TG, VLDL kolesterol, Apo B, lipoprotein (a), ürik asit düzeylerinin artma eğiliminde olduğu saptanmıştır.

Bireylerin biyokimyasal bulgularının allellere ve tekli doymamış yağ asidi tüketimlerine göre değerlendirilmesi Tablo 4.18'de özetlenmiştir. Diyetle alınan tekli doymamış yağ asitleri diyet enerjisinin ≤ % 10'nu veya % 10'nundan daha fazlasını karşılayanlar olmak üzere iki grupta ele alınmıştır. Bu gruplar ve allelere göre, bulgular karşılaştırıldığında Pro alleline sahip bireylerde VLDL kolesterol ve trigliserit düzeylerinde; Ala alleline sahip bireylerde ise HDL kolesterol, Apo A1, glukoz ve sistolik kan basıncında istatistiksel açıdan önemli düzeyde fark saptanmıştır ($p<0.05$). Pro alleli taşıyan bireylerde VLDL ve trigliserit düzeyleri tekli doymamış yağ asidi alımı daha düşük olan grupta daha yüksek bulunmuştur. Ala allel taşıyıcısı olan bireylerde HDL kolesterol, Apo A1, glukoz düzeyleri ve sistolik

Tablo 4.17. Bireylerin allel ve doymuş yağ asidi tüketimlerine göre biyokimyasal verilerinin değerlendirilmesi.[1]

Besin Öğesi	Pro Allel			Ala Allel		
	≤ %7	>%7	p	≤%7	>%7	p
Total Kolesterol	195.5±45.67	193.0±49.46	0.830	163.4±31.88	216.4±41.76	0.018*
HDL kolesterol	49.7±8.68	50.7±10.87	0.691	54.7±18.43	48.9±13.91	0.456
LDL kolesterol	117.4±45.17	116.8±41.23	0.893	94.8±41.88	132.6±33.80	0.026*
VLDL kolesterol[2]	33.6;22.30	27.7;18.15	0.135	24.4;32.60	30.1;20.80	0.186
Trigliserid[2]	168.0;104.50	138.5;89.75	0.100	122.0;163.00	150.5;104.00	0.186
Apolipoprotein A[2]	140.0;26.00	136.0;28.75	0.707	140.0;42.50	132.5;34.25	0.363
Apolipoprotein B	113.5±33.56	107.0±32.52	0.371	90.3±32.71	119.7±33.61	0.088
Lipoprotein-a[2]	10.0;11.91	13.9;20.26	0.058	13.1;36.96	14.9;19.86	0.866
Glukoz[2]	152.0;108.00	119.0;63.50	0.290	198.0;163.50	107.0;94.25	0.099
İnsülin [2,3]	13.7;5.55	12.0;9.90	0.901	8.3;-	14.0;9.50	0.125
HOMA[2,3]	4.1;3.43	4.2;3.72	0.598	2.4;-	4.1;3.20	0.396
Ürik asit	4.9±1.23	4.9±1.37	0.860	4.7±1.56	5.0±1.85	0.784
CRP[1]	0.4;0.53	0.5;0.59	0.170	0.4;0.54	0.5;0.36	0.283
ALT	24.0±10.84	23.8±10.85	0.946	25.6±10.33	25.9±8.92	0.940
AST	21.3±5.74	21.8±7.04	0.844	22.6±8.02	21.6±5.19	0.845
GGT[2]	29.0;21.50	20.0;16.75	0.396	24.0;48.50	24.0;34.75	0.741
ALP	82.2±22.07	79.2±24.31	0.478	88.2±29.02	81.1±30.35	0.596
Sistolik KB[2]	140.0;30.00	140.0;20.0	0.864	130.0;15.00	135.0;25.00	0.672
Diyastolik KB[2]	90.0;15.00	85.0;10.00	0.358	80.0;10.00	80.0;20.00	0.797

*: $p < 0.05$ [1]: Veriler $\overline{X}$ ±S olarak verilmiştir. [2]: Veriler Logaritmik düzeltme yapıldıktan sonra halen normal dağılmadığı için ortalama ve standart sapma (x±s) yerine ortanca ve çeyrekler arası genişlik (ortanca;ÇAG) olarak verilmiştir. Önemlilik normal dağılan verilerde t-testi; dağılmayanlarda Mann Whitney U ile analiz edilmiştir. [3]: n=115

Tablo 4.18. Bireylerin allel ve tekli doymamış yağ asidi tüketimlerine göre biyokimyasal ölçümlerinin değerlendirilmesi.[1]

Besin Öğesi	Pro Allel			Ala Allel		
	≤ %10	>% 10	p	≤ %10	>% 10	p
Total Kolesterol	192.5±39.21	194.0±54.77	0.865	204.2±49.04	203.1±41.49	0.960
HDL kolesterol	48.9±10.92	51.8±10.11	0.118	55.5±12.96	41.8±14.37	0.036*
LDL kolesterol	115.5±36.20	117.9±45.49	0.905	125.7±40.89	120.0±36.57	0.878
VLDL kolesterol[2]	33.5;17.75	26.8;16.80	0.015*	28.8;14.60	37.7;48.53	0.218
Trigliserid[2]	167.5;88.75	134.0;84.00	0.018*	144.0;73.00	188.5;242.65	0.218
Apolipoprotein A[2]	137.0;36.00	136.0;26.00	0.947	140;24.50	120.5;30.75	0.033*
Apolipoprotein B	110.5±29.89	106.3±34.58	0.281	110.9±32.46	115.6±40.97	0.858
Lipoprotein-a[2]	13.7;19.59	12.1;19.26	0.898	14.2;36.96	14.8;12.42	0.825
Glukoz[2]	134.5;73.75	119.0;63.00	0.432	188.0;158.50	102.0;28.75	0.043*
İnsülin[2,3]	12.0;7.00	12.0;9.10	0.656	11.0;15.20	15.0;7.25	0.561
HOMA[2,3]	3.4;3.60	3.7;3.68	0.783	2.7;2.34	4.2;3.44	0.728
Ürik asit	4.7±1.19	5.1±1.43	0.079	4.2±1.31	6.0±1.87	0.018
CRP[2]	0.5;0.69	0.4;0.37	0.090	0.5;0.43	0.4;0.41	0.192
ALT	23.2±9.92	24.3±11.45	0.609	25.2±9.21	26.9±9.16	0.627
AST	21.8±6.05	21.7±7.38	0.706	21.8±5.83	21.9±6.06	0.991
GGT[2]	22.3;19.50	20.0;18.00	0.858	24.0;39.50	22.5;43.75	1.000
ALP	85.1±28.43	75.8±19.29	0.082	84.2±33.42	80.4±23.62	0.946
Sistolik KB[2]	140.0;30.00	140.0;20.00	0.942	140.0;20.00	125;25	0.021*
Diyastolik KB[2]	90.0;10.00	85.0;10.00	0.819	80.0;20.00	80.0;7.50	0.572

*: $p < 0.05$ [1]: Veriler $\overline{X}$ ±S olarak verilmiştir. [2]: Veriler Logaritmik düzeltme yapıldıktan sonra halen normal dağılmadığı için ortalama ve standart sapma (x±s) yerine ortanca ve çeyrekler arası genişlik (ortanca;ÇAG) olarak verilmiştir. Önemlilik normal dağılan verilerde t-testi; dağılmayanlarda Mann Whitney U ile analiz edilmiştir. [3]: n=115

Tablo 4.19. Bireylerin allel ve çoklu doymamış yağ asidi tüketimlerine göre biyokimyasal verilerinin değerlendirilmesi.[1]

Besin Öğesi	Pro Allel			Ala Allel		
	< %10	>% 10	p	< %10	>% 10	p
Total Kolesterol	197.9±48.67	186.6±48.41	0.196	200.5±43.29	212.0±53.11	0.611
HDL kolesterol	50.6±10.67	50.5±10.39	0.935	53.8±11.22	41.4±19.86	0.083
LDL kolesterol	120.5±39.66	111.6±44.45	0.147	122.6±37.23	126.1±45.01	0.919
VLDL kolesterol[2]	29.8;15.60	25.9;20.50	0.359	29.4;25.60	29.7;31.33	0.533
Trigliserid[2]	149.0;75.50	136.0;102.50	0.412	147.0;128.00	148.5;156.63	0.533
Apolipoprotein A[2]	136.0;30.00	138.5;28.75	0.306	140.0;30.00	132.5;45.00	0.161
Apolipoprotein B	113.4±29.77	100.1±35.29	0.005**	107.2±33.80	126.2±37.33	0.284
Lipoprotein-a[2]	14.1;22.81	11.0;16.89	0.303	16.7;31.26	11.9;6.19	0.153
Glukoz[2]	119.0;72.00	132.0;60.75	1.000	167.0;102.00	83.5;88.07	0.024*
İnsülin [2,3]	12.0;7.80	14.0;11.10	0.606	12.5;6.55	12.0;13.05	0.806
HOMA [2,3]	3.6;3.04	3.7;4.79	0.636	3.6;2.79	2.3;4.02	0.327
Ürik asit	4.9±1.30	5.0±1.41	0.613	4.9±1.97	4.9±1.18	0.994
CRP[2]	0.5;0.59	0.4;0.40	0.080	0.5;0.33	0.4;0.54	0.533
ALT	24.5±11.23	23.0±10.19	0.523	26.5±9.96	24.1±6.41	0.694
AST	22.0±6.64	21.3±7.15	0.515	22.0±5.54	21.5±6.83	0.781
GGT[2]	21.0;22.00	21.0;16.75	0.834	26.0;40.00	14.5;26.75	0.508
ALP	79.9±24.31	79.4±23.52	0.995	88.9±31.60	67.5±17.00	0.208
Sistolik KB[2]	140.0;30.00	140;20.00	0.888	130.0;20.00	135.0;27.50	0.576
Diyastolik KB[2]	85.0;10.00	90.0;10.00	0.566	80.0;20.0	85.0;22.50	0.209

*p< 0.05 **p<0.01 [1]: Veriler $\overline{X}$ ±S olarak verilmiştir. [2]: Veriler Logaritmik düzeltme yapıldıktan sonra halen normal dağılmadığı için ortalama ve standart sapma (x±s) yerine ortanca ve çeyrekler arası genişlik (ortanca;ÇAG) olarak verilmiştir. Önemlilik normal dağılan verilerde t-testi; dağılmayanlarda Mann Whitney U ile analiz edilmiştir. [3]: n=115

kan basıncının tekli doymamış yağ asidi alımı daha az olan grupta daha yüksek olduğu görülmüştür.

Tablo 4.19'da ise bireylerin allel ve çoklu doymamış yağ asidi tüketimlerine göre biyokimyasal verilerinin değerlendirilmesi özetlenmiştir. Bireyler allel grupları içinde, diyetle aldıkları çoklu doymamış yağ asitlerinin diyet enerjisinin ≤ % 10 ve > % 10'nu karşılama durumlarına göre iki alt gruba ayrılmışlar ve bu grupların biyokimyasal bulguları ile kan basınçları değerleri arasındaki farklar değerlendirilmiştir. Pro allel taşıyıcılarında, çoklu doymamış yağ asidi tüketimi daha az olan grubun Apo B düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmış ve bu fark istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Ala allel taşıyıcıları arasında, sadece plazma glukoz düzeyinde önemli bir fark saptanmıştır. Buna göre diyetle çoklu doymamış yağ asidi alımı az olan bireylerin plazma glukoz düzeyleri de daha fazla bulunmuştur ($p<0.05$). Aslında bu grupta diyet çoklu doymamış yağ asidi alımı az olanlarda total kolesterol ve Apo B düzeylerinin daha düşük, HDL kolesterol ve Apo A1 düzeylerinin ise daha yüksek olduğu saptanmış ancak bu farkların önemliliği hem istatistiksel analizler, hem de diğer parametrelerle desteklenmemiştir ($p>0.05$).

4.3.2. Antropometrik Ölçüm Değerlerine İlişkin Bulgular

Hastaların antropometrik ölçümleri sonucu elde edilen verilerinin PPARγ genotiplerine göre dağılımları Tablo 4.20'de verilmiştir. Bu verilerin genotiplere göre dağılımları EK-14 ve EK-15'te verilmiştir. Pro allel taşıyıcılarının vücut ağırlığı ortalamasının 83.8±13.76 kg olduğu ve bunun 33.4±9.05 kg'nın (% 39.5±6.25) yağ kütlesi ve 50.2±8.46 kg'nın yağ dışında kalan vücut dokuları olduğu tespit edilmiştir. Bu bireylerin BKİ, bel çevresi, kalça çevresi ve bel kalça oranı değerlerinin ise sırasıyla 34.1±4.83, 101.8±10.10 cm, 114.2±10.19 cm ve 0.9±0.08 olduğu görülmektedir. Ala allel taşıyıcılarının vücut ağırlıklarının ortalama 89.0±14.08 kg olduğu; yağ ve yağ kütlesi dışındaki dokuların ağırlıklarının sırasıyla 35.4±8.01 kg (%39.7±5.51) ve 53.6±9.69 kg olduğu görülmektedir. Ala alleline sahip olan bireylerin BKİ, BÇ, KÇ ve BKO değerlerinin ise sırasıyla 35.4±5.92, 105.3±10.88 cm, 118.2±10.90 cm ve 0.9±0.08 olduğu saptanmıştır. Bu ölçüm değerlerinden sadece yağsız vücut kütlesinde alleller arasında istatistiksel açıdan önemli düzeyde

Tablo 4.20. Hastaların PPARγ alleline göre antropometrik ölçüm değerleri (n=150).

	Pro Allel				Ala Allel				
	$\overline{X}$ ±S	Ortanca	En az	En fazla	$\overline{X}$ ± S	Ortanca	En az	En fazla	p[1,2]
Ağırlık (kg)	83.8±13.76	81.9	57.6	132.0	89.0±14.08	90.1	68.1	111.9	0.135
Boy (cm)	156.8±8.06	155.0	142.0	181.0	159.0±11.20	156.0	142.0	182.0	0.253
BKI (kg/m^2)	34.1±4.83	33.4	25.9	52.2	35.4±5.92	35.3	27.2	51.5	0.244
Yağ Kütlesi (%)	39.5±6.25	40.3	21.0	52.7	39.7±5.51	39.6	27.6	48.9	0.950
Yağ Kütlesi (kg)	33.4±9.05	31.9	17.2	63.5	35.4±8.01	34.1	24.8	51.0	0.302
Yağsız Doku Kütle (kg)	50.2±8.46	47.9	30.4	75.7	53.6±9.69	53.0	41.2	77.0	0.032*
Bel Çevresi (cm)	101.8±10.10	101.0	81.0	126.0	105.3±10.88	108.0	83.3	124.6	0.171
Kalça Çevresi (cm)	114.2±10.19	112.8	96.1	150.0	118.2±10.90	115.1	101.0	143.0	0.79
Bel/ Kalça	0.9±0.08	0.9	0.7	1.1	0.9±0.08	0.9	0.8	1.0	0.751

*p< 0,05

[1]: Allellere göre farkın önemliliği diğer bağımsız değişkenlerin etkisini ortadan kaldırabilmek için lineer regresyon testi ile analiz edilmiştir.

[2]: Yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapılmıştır.

Tablo 4.21. Kadın hastaların PPARγ alleline göre antropometrik ölçüm değerleri (n=125).

	Pro Allel (n=129)				Ala Allel (n=21)				
	$\overline{X}$ ± S	Ortanca	En az	En fazla	$\overline{X}$ ±S	Ortanca	En az	En fazla	p[1,2]
Ağırlık (kg)	82.2±13.61	80.4	57.6	132.0	86.2±13.72	83.6	68.1	110.2	0.282
Boy (cm)	154.3±5.94	154.0	142.0	171.0	154.9±7.72	155.0	142.0	168.0	0.784
BKI (kg/m^2)	34.5±4.95	33.5	25.9	52.2	36.1±6.21	36.3	27.9	51.5	0.235
Yağ Kütlesi (%)	41.5±4.41	41.9	29.9	52.7	41.6±3.97	40.3	36.2	48.9	0.937
Yağ Kütlesi (kg)	34.5±9.01	33.3	17.2	63.5	36.2±8.41	34.1	24.8	51.0	0.502
Yağsız Doku Kütle (kg)	47.4±5.42	47.2	30.4	68.5	50.1±6.42	50.2	41.2	66.6	0.073
Bel Çevresi (cm)	100.6±10.11	99.9	81.0	125.0	103.6±11.04	106.0	83.3	124.6	0.267
Kalça Çevresi (cm)	115.2±10.48	113.9	96.1	150.0	119.6±11.57	119.0	101.0	143.0	0.120
Bel/ Kalça	0.9±0.07	0.9	0.7	1.0	0.9±0.07	0.9	0.8	1.0	0.685

[1]: Allellere göre farkın önemliliği diğer bağımsız değişkenlerin etkisini ortadan kaldırabilmek için lineer regresyon testi ile analiz edilmiştir.

[2]: Yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapılmıştır.

Tablo 4.22. Erkek hastaların PPARγ alleline göre antropometrik ölçüm değerleri (n=25)

	Pro12Pro (n=21)				Pro12Ala (n=4)				
	$\overline{X} \pm S$	Ortanca	En az	En fazla	$\overline{X} \pm S$	Ortanca	En az	En fazla	p[1,2]
Ağırlık (kg)	92.1±11.61	94.2	73.4	117.0	100.8±9.31	100.7	90.1	111.9	0.163
Boy (cm)	169.3±5.52	169.0	158.0	181.0	176.3±5.12	176.0	171.0	182.0	0.034
BKI (kg/m^2)	32.1±3.64	31.6	28.2	42.5	32.6±3.81	33.7	27.2	35.6	0.898
Yağ Kütlesi (%)	29.4±4.22	29.9	21.0	38.2	31.7±3.66	31.3	27.6	36.5	0.355
Yağ Kütlesi (kg)	27.4±6.73	28.4	18.2	43.4	32.1±5.68	32.8	24.9	38.0	0.209
Yağsız Doku Kütle (kg)	64.7±6.23	66.6	53.7	75.7	68.7±5.55	66.4	65.2	77.0	0.246
Bel Çevresi (cm)	107.7±7.83	108.9	96.0	126.0	112.2±7.75	115.2	101.0	117.5	0.320
Kalça Çevresi (cm)	108.6±6.29	108.0	101.0	122.0	112.4±4.60	112.2	107.0	118.0	0.289
Bel/ Kalça	1.0±0.04	1.0	0.9	1.1	1.0±0.04	1.0	0.9	1.0	0.803

[1]: Allellere göre farkın önemliliği diğer bağımsız değişkenlerin etkisini ortadan kaldırabilmek için lineer regresyon testi ile analiz edilmiştir.

[2]: Yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapılmıştır.

Tablo 4.23. Bireylerin PPARγ alleline göre BKİ Değerleri.

BKI (kg/m^2)	Toplam (n=150)					Kadın (n=125)					Erkek (n=25)					
	Pro Allel (n=129)		Ala Allel (n=21)			Pro Allel (n=108)		Ala Allel (n=17)			Pro Allel (n=21)		Ala Allel (n=4)			
	N	(%)	n	(%)	p	n	(%)	n	(%)	p	n	(%)	n	(%)	p	p
25.0-29.9	24	88.9	3	11.1	0.452	17	89.5	2	10.5	0.418	7	87.5	1	12.5	0.816	0.068
30.0-34.9	61	89.7	7	10.3		50	90.9	5	9.1		11	84.6	2	15.4		
35.0-39.9	29	80.6	7	19.4		27	81.8	6	18.2		2	66.7	1	33.3		
≥ 40.0	15	78.9	4	21.1		14	77.8	4	22.2		1	100.0	-	-		

fark bulunmuştur ($p<0.05$), diğer parametrelerdeki farklar istatistiksel açıdan önemsizdir ($p>0.05$).

Antropometrik ölçüm değerlerinin cinsiyete göre ayrı ayrı ele alınmasının allelerden kaynaklanabilecek bir farklılığın ortaya konması açısından yararlı olabileceği düşünülmüş, istatistiksel analizler kadın ve erkek hastalar için tekrar yapılmıştır. Tablo 4.21 kadın hastaların, Tablo 4.22 ise erkek hastaların antropometrik ölçüm değerlerini vermektedir. Bu tablolar incelendiğinde, her iki allelde de kadın hastaların erkek hastalardan daha yüksek BKİ değeri, vücut yağ kütlesi ve kalça çevresi uzunluğuna sahip oldukları görülmektedir. Ne kadın ne de erkek hastalarda antropometrik ölçüm değerleri açısından alleller arasında istatistiksel öneme sahip bir fark saptanamamıştır ($p>0.05$).

Bireyler cinsiyetlerine ve WHO tarafından yapılan BKİ sınıflamasına göre gruplandırılmış ve bu şekilde oluşturulan gruplarda PPARγ allelinin dağılımı incelenmiştir (Tablo 4.23). BKİ değerleri 25.0-29.9 olan bireylerin % 88.9'u Pro alleline sahipken, % 11.1'i Ala alleline sahiptir (kadınlarda sırasıyla % 89.5 ve 10.5; erkeklerde sırasıyla % 87.5 ve 5 12.5). BKİ değerleri birinci derece obezite olarak değerlendirilen 30.0- 34.9 aralığında yer alan bireylerin % 89.7'si Pro allelini, % 10.3'ü Ala allelini taşımaktadır. Bu grupta yer alan kadın ve erkeklerin allellere göre dağılımı ise, Pro alleli kadınlarda % 90.9, erkeklerde % 84.6; Ala alleli kadınlarda % 9.1 ve erkeklerde % 15.4'tür. BKİ değeri 35.0-39.9 arasında olanların % 80.6'i Pro ve % 19.4'ü Ala allel taşıyıcıdır. BKİ değeri 40'dan büyük olan bireylerin % 78.9'u Pro alleline; % 21.1'i Ala alleline sahiptir. Ne örneklemin tamamı ($p=0.452$) ne de cinsiyet gruplarında (kadınlar için $p=0.418$, erkekler için $p=0.816$) allellere göre BKİ değer dağılımında istatistiksel açıdan önemli bir fark tespit edilememiştir. Ayrıca genotiplerden bağımsız olarak cinsiyetlere göre BKİ sınıflarındaki dağılım ele alınmış, ancak bu dağılımlarda da önemli bir fark olmadığı saptanmıştır ($p=0.068$). İstatistiksel açıdan önemli bulunamamasına karşın, Pro allelini taşıyan bireylerin sayılarının BKİ değeri yüksek gruplara doğru azaldığı, buna parallel olarak Ala allelini taşıyan bireylerin sayılarının yüksek BKİ değeri sınıflarına doğru artma eğiliminde olduğu görülmektedir.

Her iki allel grubunda yer alan bireyler doymuş, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asidi alımlarına göre gruplandırılarak, bu alt gruplar arasında

antropometrik ölçüm değerleri açısından fark olup olmadığı test edilmiştir. Tablo 4.24 doymuş yağ asidi tüketimine göre yapılan değerlendirmeleri göstermektedir. Bu tabloya göre, Pro allel taşıyıcısı bireyler arasında diyetle doymuş yağa asidi alımındaki artış, antropometrik verilerin tamamında artış ile sonuçlanmıştır ancak bu artış istatistiksel düzeyde önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Ala allel taşıyıcısı olan bireylerde, iki grup arasında hiçbir veride istatistiksel öneme sahip düzeyde bir fark saptanamamıştır ($p>0.05$).

Bireylerin allel ve tekli doymamış yağ asidi tüketimlerine göre antropometrik ölçüm verilerinin değerlendirilmesi Tablo 4.25'te özetlenmiştir. Bu tabloda da görüldüğü gibi, Pro allel taşıyıcıları arasında tekli doymamış yağ tüketimi farklı olan grupların antropometrik ölçüm değerleri açısından önemli bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Ala allel taşıyıcıları arasında ise yağ tüketiminin fazla olduğu grubun ağırlık, BKİ, yağ kütlesi, yağsız kütle, BÇ, KÇ, BKO değerlerinin daha yüksek olduğu ancak bu parametrelerden sadece yağsız kütle değerleri açısından iki grup arasındaki farkın önemli olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

Tablo 4.26'da ise bireylerin allel ve çoklu doymamış yağ asidi tüketimlerine göre antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi yapılmıştır. Tabloda da görüldüğü gibi, her iki allelde de çoklu doymamış yağ asidi alım miktarlarına göre oluşturulan grupların antropometrik verileri arasında istatistiksel öneme sahip bir fark saptanamamıştır ($p>0.05$). Ölçüm değerlerine bakıldığında, Ala allel taşıyıcıları arasında yağ tüketiminin artmasına parallel olarak ölçüm sonuçlarının hepsinin düzenli bir şekilde arttığı; ancak Pro allel taşıyıcılarında gruplar arasında ölçüm sonuçlarındaki değişimin tüm verilerde aynı yönde değişmediği saptanmıştır.

Tablo 4.24. Bireylerin allel ve doymuş yağ asidi tüketimlerine göre antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi.

Besin Öğesi	Pro Allel			Ala Allel		
	≤ %7	>%7	p	≤%7	>% 7	p[3]
Ağırlık (kg)[1]	80.4±15.46	84.5±13.38	0.164	88.1±14.91	89.3±14.30	0.896
Boy (cm)[2]	153.0;14.50	155.0;11.75	0.244	156.0;24.00	156.0;13.25	0.649
BKI (kg/m^2)[2]	32.4;5.55	33.4;5.50	0.297	34.9;5.60	35.4;9.98	0.710
Yağ kütlesi (%)[2]	37.0;11.40	40.9;6.93	0.157	38.7;8.05	39.7;7.85	0.710
Yağ kütlesi (kg)[1]	30.8±10.04	33.9±8.81	0.092	33.6±2.72	35.9±9.07	0.743
Yağsız kütle (kg)[2]	47.4;7.35	48.0;9.50	0.646	53.7;21.70	52.1;17.78	0.934
Bel Çevresi (cm)[1]	100.4±10.70	102.0±10.01	0.493	103.4±10.64	105.8±11.23	0.676
Kalça Çevresi (cm)[2]	110.0;14.30	113.0;13.90	0.255	118.0;10.35	114.3;18.98	1.000
Bel/ Kalça[1]	0.9±0.09	0.9±0.07	0.875	0.9±0.08	0.9±0.08	0.837

*p< 0.05 [1]: Veriler $\overline{X}$ ±S olarak verilmiştir. [2]: Logaritmik düzeltme yapıldıktan sonra halen normal dağılmadığı için veriler ortalama ve standart sapma (x±s) yerine ortanca ve çeyrekler arası genişlik (ortanca;ÇAG) olarak verilmiştir. [3]:Önemlilik normal dağılan verilerde t-testi; dağılmayanlarda Mann Whitney U ile analiz edilmiştir.

Tablo 4.25. Bireylerin allel ve tekli doymamış yağ asidi tüketimlerine göre antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi.

Besin Öğesi	Pro Allel			Ala Allel		
	< %10	>% 10	p	< %10	>% 10	p[3]
Ağırlık (kg)[1]	83.3±15.02	84.2±12.87	0.632	84.9±14.19	95.7±11.75	0.079
Boy (cm)[2]	154.0;9.50	156.0;12.00	0.118	153.0;9.00	164.0;20.50	0.046
BKI (kg/m^2)[2]	33.7;4.42	32.7;5.70	0.359	35.3;9.75	36.6;6.82	0.690
Yağ kütlesi (%)[2]	40.3;7.80	40.9;7.80	0.495	39.7;7.75	39.3;11.98	0.365
Yağ kütlesi (kg)[1]	32.8±9.20	33.8±8.98	0.518	35.2±8.85	35.7±7.00	0.832
Yağsız kütle (kg)[2]	47.8;7.15	48.1;9.80	0.563	47.1;10.35	60.9;16.22	0.020*
Bel Çevresi (cm)[1]	102.0±10.04	101.6±10.22	0.850	103.6±12.69	108.0±6.96	0.384
Kalça Çevresi (cm)[2]	112.5;14.55	112.8;13.50	0.932	113.4;19.65	119.5;14.13	0.664
Bel/ Kalça[1]	0.9±0.07	0.9±0.08	0.762	0.9±0.09	0.9±0.07	0.376

*p< 0.05 [1]: Veriler $\overline{X}$ ±S olarak verilmiştir. [2]: Logaritmik düzeltme yapıldıktan sonra halen normal dağılmadığı için veriler ortalama ve standart sapma (x±s) yerine ortanca ve çeyrekler arası genişlik (ortanca;ÇAG) olarak verilmiştir. [3]:Önemlilik normal dağılan verilerde t-testi; dağılmayanlarda Mann Whitney U ile analiz edilmiştir.

Tablo 4.26. Bireylerin allel ve çoklu doymamış yağ asidi tüketimlerine göre antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi.

Besin Öğesi	Pro Allel			Ala Allel		
	< %10	>% 10	p	< %10	>% 10	p[3]
Ağırlık (kg)[1]	82.4±10.98	85.9±16.97	0.263	87.3±15.24	93.3±10.56	0.345
Boy (cm)[2]	154.0;1.00	157.0;11.5	0.095	155.0;16.00	156.5;22.75	0.585
BKI (kg/m^2)[2]	33.6;5.20	32.9;5.68	0.673	34.9;8.20	38.1;12.55	0.094
Yağ kütlesi (%)[2]	40.3;6.90	40.1;10.03	0.775	38.7;7.60	40.5;11.57	0.243
Yağ kütlesi (kg)	32.9±7.89	34.0±10.60	0.723	34.0±7.22	39.0±9.44	0.215
Yağsız kütle (kg)[2]	47.8;7.45	48.8;11.38	0.526	50.2;21.40	53.5;7.05	0.436
Bel Çevresi (cm)[1]	100.6±8.63	103.4±11.86	0.123	104.0±12.17	108.3±6.53	0.427
Kalça Çevresi (cm)[2]	113.0;14.20	112.3;13.00	0.825	113.4;15.30	122.0;23.75	0.161
Bel/ Kalça[1]	0.9±0.07	0.9±0.08	0.111	0.9±0.08	0.9±0.09	0.675

*p< 0.05 [1]: Veriler $\overline{X}$ ±S olarak verilmiştir. [2]: Logaritmik düzeltme yapıldıktan sonra halen normal dağılmadığı için veriler ortalama ve standart sapma (x±s) yerine ortanca ve çeyrekler arası genişlik (ortanca;ÇAG) olarak verilmiştir. [3]:Önemlilik normal dağılan verilerde t-testi; dağılmayanlarda Mann Whitney U ile analiz edilmiştir.

4.3.3. Metabolik Sendrom Bileşenlerinin Varlığı

Bireylerin hastalık öykülerinde yer alan MS bileşenleri açısından cinsiyetleri ve PPARγ allellerine göre dağılımları Tablo 4.27'de verilmiştir. Bel çevresinin kadınlarda 80 cm, erkeklerde 94 cm'den daha geniş olması ile tanımlanan abdominal obezite, bu çalışmada kullanılan IDF tanımlamasının temelinde yer aldığı için, çalışmaya katılan bireylerin tamamı abdominal obezdir. Plazma açlık glukoz düzeyinin yüksek olması, BGT veya tip 2 DM'lu bireylerin % 87.9'unun Pro ve % 12.1'inin Ala allel taşıyıcısı olduğu saptanmıştır. Kadınlarda bu oranlar sırasıyla % 87.6 ve % 12.4 iken, erkeklerde % 89.5 ve % 10.5'tir. MS'un diğer bir bileşeni olan yüksek trigliserid düzeyine sahip olan bireylerin % 85.7'sinin Pro alleli, % 14.3'ünün ise Ala alleli taşıyıcısı olduğu saptanmıştır. Kadınlar arasında yüksek trigliserit düzeyi sorunu olanların % 87.1'i Pro alleline, % 12.9'u Ala alleline sahipken, erkekler arasında bu oranlar % 78.9 ve % 21.1 olarak saptanmıştır. Düşük HDL kolesterol düzeyine sahip bireylerin % 87.1'inin Pro allel taşıyıcısı (kadınlar ve erkekler için sırasıyla % 86.7 ve % 88.9) ve % 12.9'unun Ala allel taşıyıcısı (kadınlar ve erkekler için sırasıyla % 13.3 ve % 11.1) olduğu saptanmıştır. Son MS bileşeni olarak ele alınan yüksek kan basıncına bakıldığında, hipertansiyon problemi olan bireylerin % 85.3'ünün Pro ve % 14.7'sinin Ala allel taşıyıcısı olduğu görülmektedir. Hipertansiyonu olan kadınların % 86.2'si Pro alleli ve % 13.8'i Ala allel taşıyıcısı iken, hipertansiyonu olan erkeklerde bu oranlar sırasıyla % 80.0 ve % 20.0 olarak karşımıza çıkmaktadır. MS'un bu tartışılan bileşenlerinden hiçbirinin görülme oranı, ne kadınlarda, ne erkeklerde ne de örneklemin genelinde PPARγ genotipinden etkilenmemektedir ($p>0.05$). Ayrıca bu sonuçlar MS bileşenlerinin görülme durumlarının genotipten bağımsız olarak cinsiyetle de ilişkilendirilemeyeceğini göstermektedir ($p> 0.05$).

IDF kriterlerine göre, metabolik sendrom abdominal obeziteye eşlik eden 2 farklı MS bileşeni ile tanımlanmaktadır. Bu bileşenler arasında daha önce de ifade edildiği gibi plazma glukoz düzeyinin yüksek olması, plazma trigliserit düzeyinin yüksek olması, plazma HDL kolesterol düzeyinin düşük olması ve yüksek kan basıncı yer almaktadır. Bu durumda MS'lu bir birey bu bileşenlerin en az üç tanesini, en fazla 5 tanesini taşıyor olabilir. Hastaların sahip oldukları toplam MS bileşen sayısı ile sendromun şiddeti hakkında fikir edinilebilir. Tablo 4.28'de bu düşünceden

yola çıkarak PPARγ genotipinin MS şiddetine etkisi değerlendirilmiştir. Toplam üç metabolik sendrom bileşenine sahip olan bireylerin % 81.2'sinin Pro, % 18.8'nin Ala alleli taşıdığı görülmektedir. Bu durum kadınlarda sırasıyla % 80.8 ve % 19.2; erkeklerde ise % 83.3 ve % 16.7 olarak saptanmıştır. Toplam 4 MS bileşenine sahip olan hastalarda Pro alleli taşıma oranı % 87.3 iken, bu oran Ala alleli için % 12.7'dir. Bu durumun cinsiyete göre dağılımına bakıldığında kadınlarda 4 MS bileşeni olan hastaların % 88.4'ünün Pro alleli, % 11.6'sının Ala alleli taşıdığı; erkeklerde ise bu oranların sırasıyla % 83.3 ve % 16.7 olduğu görülmektedir. MS'un tanımlanan tüm bileşenlerini taşıyan bireylerin % 87.3'ünün Pro, % 12.7'sinin ise Ala alleline sahip olduğu, bu durumun kadınlarda sırasıyla % 87.5 ve % 12.5; erkeklerde ise sırasıyla % 85.7 ve % 14.3 olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar, metabolik sendromun şiddetinin ne kadınlarda, ne erkeklerde, ne de örneklemin tamamında PPARγ genotipinden etkilenmediğini göstermektedir ($p>0.05$). Genotipten bağımsız olarak, cinsiyetin de toplam MS bileşen sayısını tek başına etkilemediği görülmektedir ($p=0.269$).

Bireylerin diyetleri ile aldıkları toplam enerji ve makro besin öğelerinin (enerjinin yüzdesi olarak) metabolik sendrom bileşenleri için, ne derece risk oluşturduğu her iki allel için ayrı ayrı ele alınmıştır (Tablo 4.29). Hem Pro hem de Ala allel taşıyıcılarında, enerji ve makro besin öğelerinin MS bileşenleri üzerindeki etkileri istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($p>0.05$).

Doymuş, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asidi alımının (enerjinin yüzdesi olarak) allellere göre MS bileşenlerine etkisi Tablo 4.30'da özetlenmiştir. Buna göre, diyet yağ asitlerinin her iki allel grubunda da MS bileşenlerine etkilerinin istatistiksel açıdan önemli olmadığı görülmektedir ($p>0.05$).

Tablo 4.27. Bireylerin cinsiyetlerine ve PPARγ genotipine göre MS bileşenlerinin dağılımı.

	Toplam (n=150)					Kadın (n=125)					Erkek (n=25)				
	Pro Allel (n=129)		Ala Allel (n=21)			Pro Allel (n=108)		Ala Allel (n=17)			Pro Allel (n=21)		Ala Allel (n=4)		
	n	(%)	n	(%)	p	N	(%)	n	(%)	p	n	(%)	n	(%)	p
Abdominal obezite	129	86.0	21	14.0	-	108	86.4	17	13.6	-	21	84.0	4	16.0	-
Yüksek açlık glukoz	109	87.9	15	12.1	0.209	92	87.6	13	12.4	0.474	17	89.5	2	10.5	0.234
Yüksek trigliserid	96	85.7	16	14.3	1.000	81	87.1	12	12.9	0.766	15	78.9	4	21.1	0.540
Düşük HDL-kolesterol	101	87.1	15	12.9	0.574	85	86.7	13	13.3	0.761	16	88.9	2	11.1	0.548
Yüksek kan basıncı	110	85.3	19	14.7	0.739	94	86.2	15	13.8	1.000	16	80.0	4	20.0	0.549

Tablo 4.28. Bireylerin PPARγ genotipine göre MS şiddetinin değerlendirilmesi.

Toplam MS bileşen sayısı	Toplam (n=150)					Kadın (n=125)					Erkek (n=25)				
	Pro Allel (n=129)		Ala Allel (n=21)			Pro Allel (n=108)		Ala Allel (n=17)			Pro Allel (n=21)		Ala Allel (n=4)		
	n	(%)	n	(%)	p	n	(%)	n	(%)	p	n	(%)	n	(%)	p
3	26	81.2	6	18.8	0.698	21	80.8	5	19.2	0.657	5	83.3	1	16.7	0.989
4	48	87.3	7	12.7		38	88.4	5	11.6		10	83.3	2	16.7	
5	55	87.3	8	12.7		49	87.5	7	12.5		6	85.7	1	14.3	
Toplam	129	86.0	21	14.0		108	86.4	17	13.6		21	84.0	4	16.0	

Tablo 4.29. Bireylerin PPARγ genotipine göre, diyetin enerji, karbonhidrat, protein ve yağ alımı ile metabolik sendrom bileşenleri arasındaki ilişki.[1]

	Enerji			CHO			Prot			Yağ		
Allel	OR	% 95 CI	p	OR	% 95 CI	p	OR	% 95 CI	p	OR	% 95 CI	p
A. obezite[2]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Yüksek TG												
Pro Allel	1.00	1.00-1.00	0.095	1.01	0.96-1.06	0.758	1.02	0.90-1.16	0.732	0.99	0.94-1.03	0.664
Ala Allel	1.00	1.00-1.00	0.145	1.15	0.95-1.40	0.159	0.99	0.77-1.26	0.913	0.92	0.81-1.05	0.236
Düşük HDL												
Pro Allel	1.00	1.00-1.00	0.897	1.00	0.95-1.06	0.968	0.93	0.82-1.05	0.238	1.01	0.96-1.06	0.685
Ala Allel	1.00	1.00-1.00	0.421	1.15	0.98-1.36	0.096	1.10	0.85-1.42	0.480	0.87	0.75-1.01	0.068
Yüksek KB												
Pro Allel	1.00	1.00-1.00	0.643	0.98	0.92-1.04	0.526	0.96	0.82-1.13	0.647	1.03	0.96-1.09	0.427
Ala Allel	0.99	0.00-.	1.000	1.36	0.00-.	1.000	0.70	0.00-.	1.000	0.76	0.00-.	1.00
Yüksek glukoz												
Pro Allel	1.00	1.00-1.00	0.759	1.03	0.97-1.09	0.327	1.01	0.87-1.17	0.912	0.97	0.91-1.03	0.300
Ala Allel	1.00	1.00-1.00	0.278	1.00	0.89-1.12	0.969	1.20	0.90-1.60	0.218	0.96	0.86-1.08	0.526

[1]: Bütün modellerde yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapılmıştır. [2]:IDF kriterlerine göre abdominal obezite metabolik sendromun temel koşuludur. Tüm bireyler abdominal obez olduğu için bu analiz abdominal obezite için yapılamamıştır. * $p < 0.05$

Tablo 4.30. Bireylerin PPARγ genotipine göre, doymuş, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asidi alımları ile metabolik sendrom bileşenleri arasındaki ilişki. [1]

	Doymuş Yağ Asidi			Tekli Doymamış Yağ Asidi			Çoklu Doymamış Yağ Asidi		
	OR	% 95 CI	p	OR	% 95 CI	p	OR	% 95 CI	p
A. obezite[2]	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Yüksek TG									
Pro	0.99	0.88-1.11	0.857	1.00	0.90-1.10	0.940	0.97	0.90-1.05	0.515
Ala	0.94	0.74-1.20	0.625	0.75	0.54-1.05	0.091	0.97	0.80-1.17	0.756
Düşük HDL									
Pro	1.07	0.94-1.22	0.314	0.98	0.89-1.09	0.719	1.01	0.93-1.10	0.849
Ala	0.89	0.72-1.10	0.269	0.79	0.59-1.05	0.116	0.87	0.70-1.09	0.235
Yüksek KB									
Pro	0.96	0.82-1.11	0.571	1.04	0.91-1.18	0.555	1.07	0.95-1.20	0.256
Ala	135.73	0.00-.	0.998	0.92	0.00-.	1.000	0.81	0.00-.	1.000
Yüksek glukoz									
Pro	0.93	0.81-1.07	0.314	0.92	0.82-1.03	0.144	1.02	0.92-1.13	0.697
Ala	1.06	0.85-1.33	0.580	1.02	0.77-1.34	0.907	0.78	0.57-1.06	0.110

[1]: Bütün modellerde yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapılmıştır. [2]:IDF kriterlerine göre abdominal obezite metabolik sendromun temel koşuludur. Tüm bireyler abdominal obez olduğu için bu analiz abdominal obezite için yapılamamıştır. * $p < 0.05$

Bireylerin sahip oldukları MS bileşeni sayısına (en az 3, en fazla 5) göre sendromun şiddeti belirlenmiş ve hastalığın şiddeti ile bireylerin yağ tüketimleri arasındaki ilişki incelenmiştir (Tablo 4.31). MS şiddeti arttıkça her iki allel grubunda da bireylerin toplam yağ tüketimleri ve buna bağlı olarak yağ asidi alım miktarlarının azaldığı görülmektedir. Pro allel taşıyıcılarında sadece omega-3 yağ asidi alımındaki fark önemli bulunmuştur ancak bu sonucun kendi içinde tutarlı olmadığı görülmektedir. Ala allel taşıyıcılarının ise MS şiddeti arttıkça toplam yağ alımını önemli oranda azalttıkları görülmektedir. Diyetlerindeki temel yağın ayçiçeği yağı olması nedeniyle, yağ tüketimindeki azalma çoklu doymamış ve omega-6 yağ asitlerinde azalma ile sonuçlanmıştır ($p<0.05$).

Tablo 4.31.Bireylerin PPARγ genotipleri, yağ tüketimleri ile MS şiddeti arasındaki ilişki.

	MS Bileşen sayısı							
Besin Öğesi	**Pro Allel (n=129)**				**Ala1 Allel (n=21)**			
	3 (n=26)	**4 (n=48)**	**5 (n=55)**	**p[1]**	**3 (n=6)**	**4 (n=7)**	**5 (n=8)**	**p[1]**
Toplam yağ (g)	78.4±45.01	67.6±30.71	60.3±25.70	0.064	104.0±33.30	63.7±36.14	48.1±26.82	0.015*
Toplam yağ (%)	34.9±7.79	33.3±8.69	33.4±8.23	0.690	40.0±7.24	31.1±7.38	28.3±10.05	0.054
DYA(g)	23.3±14.07	21.3±10.96	18.2±9.00	0.114	27.9±14.56	21.1±10.45	17.5±14.82	0.372
DYA (%)	10.6±2.89	10.6±3.88	10.1±3.18	0.735	10.7±3.72	11.1±4.86	9.8±6.04	0.867
TDYA(g)	26.9±15.42	23.0±12.25	19.9±9.96	0.054	34.7±11.18	22.2±18.46	16.4±10.89	0.075
TDYA (%)	12.2±3.71	11.3±4.27	11.2±4.12	0.548	13.8±3.85	9.9±2.09	9.4±4.27	0.083
ÇDYA (g)	23.2±18.49	18.8±11.08	18.2±13.16	0.283	35.0±18.08	16.2±11.51	10.7±7.08	0.006*
ÇDYA (%)	10.1±5.56	9.2±3.96	10.0±5.66	0.689	13.5±5.70	7.8±4.97	7.1±4.82	0.069
n-3	1.2±0.70	1.4±1.04	1.0±0.39	0.021*	1.3±0.49	1.2±0.46	1.1±0.65	0.652
n-6	21.9±17.96	17.2±10.62	17.1±13.09	0.267	33.3±18.23	15.0±11.36	9.5±7.23	0.007*
n-3:n-6	0.1±0.07	0.1±0.13	0.1±0.08	0.430	0.0±0.02	0.1±0.09	0.2±0.15	0.133
DYA:ÇDYA	1.5±1.20	1.5±1.30	1.6±1.55	0.973	0.9±0.57	2.3±2.61	2.2±2.18	0.426
DYA: TDYA	0.9±0.36	1.0±0.33	1.0±0.34	0.715	0.8±0.22	1.2±0.51	1.0±0.28	0.225
ÇDYA:TDYA	0.9±0.49	0.9±0.44	1.0±0.52	0.651	1.1±0.57	0.8±0.50	0.9±0.78	0.735

* $p< 0.05$ [1]: Gruplar arasındaki fark Anova testi ile analiz edilmiştir.

5. TARTIŞMA

5.1.Bireylere İlişkin Tanımlayıcı Bilgilerin Tartışması

MS'un görülme sıklığının kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğu bilinmektedir. Ülkemizde yapılan METSAR, TEKHARF gibi önemli çalışmalarda kadınlarda MS prevelansının sırasıyla % 41.1 ve % 45 olduğu saptanmıştır (29,30). Bu çalışmada da örneklemin büyük bir kısmını kadınlar oluşturmaktadır (% 83.3). Bu durum Endokrinoloji Ünitesi Polikliniğinde hasta takibinin yapıldığı dönemde IDF'ye göre MS kriterlerini sağlayan kadınların sayısının erkeklerden daha fazla olması ve kriterleri sağlayan bireyler arasında kadınların çalışmaya katılmaya erkeklerden daha gönüllü olmaları ile açıklanabilir. MS'un görülme sıklığı ile ilgili iyi bilinen diğer bir gerçek, hastalığın prevelansının yaşla birlikte artıyor olmasıdır (18,20,28). Bu çalışmada bireylerin oluşturulan yaş sınıflamasında ileri yaş gruplarında yoğunlaştıkları görülmektedir. Çalışmaya katılan bireylerin yaşlarının % 88'nin 46-65 yaş arasında yer alması iyi bilinen bu gerçeği desteklemektedir. Çalışmalar MS ve bileşenlerinin sosyoekonomik durumdan etkilenebildiğini göstermektedir (19). Bu çalışmada bireylerin genel özellikleri arasında verilen eğitim durumu, meslek, medeni durum gibi bilgiler bireylerin sosyoekonomik durumları hakkında fikir edinmek için sorgulanmıştır (Tablo 4.1). Çalışmanın başlangıcında bu bilgilere bireylerin aylık gelirleri de dahil edilmiş; ancak yanıt alma oranının düşük olması ve alınan yanıtların doğruluğunun şüpheli olması nedeniyle bu bilgi çalışmaya katılmamıştır. Bireylerin % 61.3'nün beş yıl veya daha az eğitim almış olması, % 65.3'nün hiç çalışmamış olması grubun sosyoekonomik durumunun yüksek olmadığına işaret etmektedir. Bireylerin izlendiği dönemde edilen izlenimler de bu sonucu desteklemektedir. Sonuçta bu bulgular, düşük sosyoekonomik sınıfta yer alan bireylerin, özellikle kadınların, MS ve bileşenleri için daha riskli bir grup olduğu bilgisini desteklemektedir (116,117). Ayrıca eğitim düzeyi ile MS prevelansı arasında ters ilişki olduğunu gösteren çalışma (118) sonuçlarına parallel bir sonuç elde edilmiştir. TEKHARF 2001/02 kohortu verilerine göre, Türkiye'nin coğrafi bölgelerinde MS prevelansı ele alınmış ve MS'un Akdeniz bölgesinde en sık (%48), Doğu Anadolu'da en seyrek (% 23) sıklıkta olduğu saptanmıştır (119). Bu çalışmada

bireylerin aile kökenlerinin ait olduğu bölge PPARγ genotipinin dağılımı açısından da önemli olabileceği düşüncesi ile sorgulanmıştır ancak çalışmanın tek merkezde yapılması ve örneklemin yoğun olarak çalışmanın yapıldığı bölgeden veya yakın bölgelerden gelen bireylerden oluşması nedeni ile bu bilgi daha sonraki analizlerde kullanılmamıştır.

Pro12Ala polimorfizmine bağlı genetik varyasyonun PPARγ genin en sık rastlanan genetik çeşitliliği olduğu ve bu varyasyonun görülme sıklığının toplumdan topluma değiştiği bilinmektedir. Çeşitli çalışmalar Ala varyantlarının allel sıklığının beyaz ırkta % 12, Amerikan Yerlileri'nde % 10, İspanyollar'da % 23, Japonlar'da % 4, Çinli'lerde % 1 olduğunu göstermiştir (52). Türklerle aynı genetik kökenden geldiği bilinen Uygur, Kazak ve Hunlarda sağlıklı bireylerde Ala allel sıklığının sırasıyla % 23, % 17 ve % 10 olduğu gösterilmiştir (120). Türk toplumunda bu genetik polimorfizm sonucu oluşan allel sıklıkları ile ilgili büyük bir örneklemde yapılmış epidemiyolojik çalışma sonucuna ulaşılamamıştır. Ancak polikistik over, tip 2 DM ve gestasyonel diyabetli Türk bireylerde yapılan küçük örneklemli çalışmalarda Ala allel sıklığı için % 10-22 arasında değişen değerler saptanmıştır (121-124). Bu çalışmada bulunan Ala allel sıklığı (% 14) da bu aralıkta yer almaktadır (Tablo 4.2).

Daha önce de ifade edildiği gibi, MS abdominal obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi ve tip 2 DM'un birleşimi olarak tanımlanmaktadır. Bu nedenle bu hastalıkların her birinin bu çalışmanın örneklemini oluşturan bireylerde oldukça yüksek oranlarda görülmesi beklenen bir durumdur. Bu çalışmada MS'un bileşenleri arasında yer alan bu hastalıkların genotiplere göre bulunma oranları arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır (Tablo 4.3).

Çalışmalar Pro12Ala polimorfizmi ile BKİ başta olmak üzere obezitenin göstergeleri arasında etkileşim olabileceğini gösterse de, bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar halen çelişkilidir (5). Bazı çalışmalarda Ala allel taşıyıcılarının daha düşük BKİ'ye sahip oldukları gösterilmişken (6,12,125); bazı çalışmalarda Ala taşıyıcılarının BKİ'lerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (14,65,126). Bazı çalışmalarda ise Pro12Ala polimorfizmi ile BKİ arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır (66,127). Bu çalışmada, bireylerin obez olma sıklığının PPARγ Pro12Ala polimorfizmden etkilenmediği görülmektedir. IDF kriterlerine göre

abdominal obezite MS tanımlamasının ön koşulu olduğu için, bu örneklemde obezitenin görülme sıklığı alleller arasında farka neden olmayacak düzeyde yüksek bulunmuştur. Hastalık olarak obezite tanısı almamış olan bireyler ise abdominal obezite kriterine sahip kilo fazlalığı olan bireylerdir.

PPAR γ geni Pro12Ala polimorfizminin diyabete karşı koruyucu olabileceği ileri sürülmüş olmasına karşın, bu konuda farklı çalışmalardan çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. İlk olarak, Deeb ve arkadaşları (6) tarafından tip 2 DM'lu Japon Amerikalılar arasında Ala allel sıklığının (% 2) bozulmuş glikoz intoleransı (% 4) ve diyabetik olmayan (% 9) bireylerden daha düşük olduğu gösterilmiş ve Ala allelinin tip 2 DM'a karşı koruyucu olabileceği (OR=0.23) önerilmiştir. Daha sonra Altshuler ve arkadaşları (7) yaptıkları bir meta-analiz ile Ala allelinin diyabet riskini yaklaşık % 20 oranında (OR=0.80) azaltabildiğini göstermişlerdir. Farklı toplumlarda yapılan çalışmalardan bunu destekleyen sonuçlar elde edildiği gibi (128-130); bazı çalışmalarda bu koruyucu etki gösterilememiştir (14,126). Bazı çalışmalarda ise Pro12Ala polimorfizminin tip 2 DM'dan riskini etkilemediği ancak plazma açlık insülin düzeyinin düşük, insülin duyarlılığının ise yüksek olmasını sağlayabildiği gösterilmiştir (65). Bu çalışmada da tip 2 DM'lu hastaların allel sıklıkları arasında önemli bir farkın olmaması, koruyucu etkinin de olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmalar PPARγ geni Pro12Ala polimorfizminin etkileyebileceği diğer bir MS bileşeninin hiperlipidemi olabileceğini işaret etmektedir. Hiperlipidemik tabloda bu polimorfizmin total kolesterol veya LDL kolesterolden daha çok, HDL kolesterol ve TG düzeylerini etkilediği gösterilmiştir. Ancak bu etkileşimin yönü diğer alanlarda olduğu gibi çelişkilidir. Bu aşamada (Tablo 4.3) hiperlipidemi bileşenlerine (düşük HDL kolesterol, yüksek TG düzeyi vb.) bakılmadan, hastaları sadece PPARγ geni Pro12Ala alleline göre hiperlipidemi tanısı alıp almamış olmaları ile değerlendirmişlerdir. Buna göre, alleller arasında hiperlipideminin görülme sıklığı açısından bir fark bulunmamış ve bu durum Ala allelinin hiperlipidemi riskini etkilemediği şeklinde yorumlanmıştır.

PPARγ geni Pro12Ala polimorfizminin hipertansiyona etkisi obezite, tip 2 DM, hiperlipidemi ile karşılaştırıldığında daha az çalışılmış bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu genetik çeşitlilik ile hipertansiyon arasındaki ilişki de diğer konularda olduğu gibi çelişkilidir. Bazı çalışmalarda polimorfizmin

hipertansiyon için bir risk etmeni olduğu gösterilmişken (131); bazı çalışmalarda aralarında doğrudan etkileşim olmadığı gösterilmiştir (127). Bu çalışmada hipertansiyonun görülme sıklığının alleller arasında farklı olmaması (Tablo 4.3), polimorfizmin hipertansiyon riskini doğrudan etkilemediği şeklinde düşünülebilir. Bu çalışmada bireylerin sistolik ve diyastolik kan basınçlarının çok yüksek olmamasının da bu farkın ortaya çıkmasını engellemiş olabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmaya katılan bireylerin bir kısmının MS bileşenlerinin dışında tiroid hastalıkları, osteoporoz, hepatosteatoz ve taş gibi çeşitli hastalıklara sahip oldukları saptanmıştır. Bu hastalıklar içinde osteoporozun görülme sıklığının aller arasında önemli düzeyde farklı olması, polimorfizmin osteoporoz riski ile ilişkilendirilebileceğini düşündürmüştür. PPAR γ geni Pro12Ala polimorfizminin kemik sağlığına etkisini araştıran bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Bu genin C161T polimorfizminin osteoporoza etkisi Rhee ve arkadaşları (132) tarafından araştırılmış, T allel taşıyıcısı kadınlarda kemik yapımının bir göstergesi olan serum osteoprotegerin düzeyinin önemli oranda düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca PPARγ'nın osteoporozun etiyolojisinde rol oynayan ve kemik resorbsiyonundan sorumlu hücreler olan osteoklastların farklılaşmasını baskılayabildiği gösterilmiştir. PPARγ'nın bu aktivitesinin mekanizması henüz bilinmemektedir. PPARγ'nın kemik hücreleri üzerindeki etkileri ve bu gendeki bir polimorfizmin (C161T) osteoporoz sürecine etkisi, benzer etkilerin PPAR γ Pro12Ala polimorfizmi tarafından da oluşturup oluşturamayacağı sorusunu akıllara getirmektedir. Henüz çalışılmamış olan bu konuda planlanacak çalışmalar, bu soruların aydınlatılmasında yararlı olacaktır. Diğer hastalıklar allelere göre farklılık göstermemektedir, zaten bu hastalıkların Pro12Ala polimorfizmi ile etkileşimi de beklenmemektedir.

Bu çalışmada MS bileşenleri olan obezite, tip 2 DM, hiperlipidemi ve hipertansiyonun görülme sıklıkları ile PPAR γ geni Pro12Ala polimorfizmi arasında herhangi bir etkileşim gösterilememiş olmasına karşın, bu etkileşimlerin gösterildiği birçok çalışma vardır. Bu noktada farklı çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesinde çeşitli etmenler rol oynayabilmektedir. Bu etmenlerin başında, çalışma örneklemlerini oluşturan grupların etnik farklılıkları gelmektedir (65,133). Ele alınan PPAR γ geni Pro12Ala polimorfizminin farklı etnik gruplarda diğer genlerle ve/veya çevresel etmenlerle farklı etkileşimler içerisinde olabileceği ve bunların incelenen

etkileşimin aydınlatılmasını zorlaştıracağı ileri sürülmüştür (134). Çalışmalarda cinsiyetin ve BKİ'nin de farklı sonuçların elde edilmesinde etkili olabildiği gösterilmiştir. Birçok çalışmada bu etkileşimler bir cinsiyette saptanmışken, diğerinde gösterilememiştir (65,134). Bu noktada kadın ve erkeklerin vücut adipoz doku dağılımlarının farklı olması ve PPARγ ekspresyonun subkutan ve visseral yağ dokularında değişiklik göstermesi önem kazanmaktadır. Subkutan adipoz dokuda PPARγ-2 mRNA ekspresyonun daha fazla olması kadın ve erkeklerde Ala allel sıklığının farklı olmasını kısmen açıklayabilir (65). Ayrıca çalışmaların tasarımları ve örneklem büyüklükleri arasındaki farklılıklar da çelişkili sonuçların elde edilmesine neden olabilmektedir (134).

Bu çalışmada bireylerin önemli bir bölümünün obezite, tip 2 DM, kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyon için ailesel yatkınlığa sahip oldukları gösterilmiştir (Tablo 4.4). Bu hastalıkların kalıtsal özelliklerden büyük oranda etkilendiğini gösteren güçlü kanıtlar (51,54,135,136) bulunduğundan, bu sonuç şaşırtıcı değildir. Bu hastalıklar için ailesel yatkınlığın alleller arasında önemli farklılık göstermediği saptanmıştır. Ailesel yatkınlığın polimorfizmlerin allel sıklıkları üzerinden karşılaştırmalarını yapan çalışmalar oldukça sınırlıdır. İncelediğimiz polimorfizmin ailesel yatkınlıkta etkinliğini araştıran bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Bağımsız bireyler yerine ailelerden oluşan bir örneklem üzerinde bu çalışmaya benzer çalışmaların planlanması ile bu nokta aydınlatılabilir.

Bu çalışmada bireyler Tablo 4.3'de verilen hastalıklarının tedavisi için Tablo 4.5'de verilen ilaçları kullanmaktadırlar. Bu ilaçlardan statin ve fibratlar hiperlipideminin; metformin, insülin, glitazon, betablokör, akorbaz, diüretik ve sülfonilüre tip 2 DM veya bozulmuş glikoz toleransının; anjiyotensin-çeviren enzim inhibitörü (ACEi), anjiyotensin II reseptör blokörü (ARB) ve diüretik ise hipertansiyonun tedavisi için kullanılmaktadır (137). Ayrıca bireylerin küçük bir kısmı (% 6.7) vitamin-mineral desteğini de içeren diyet suplemanları kullanmaktadır. Diyet destek ürünlerinin MS bileşenlerine, özellikle kardiyovasküler hastalıklara, karşı koruyucu etkilerine yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Bazı çalışmalarda bu desteklerin koruyucu olabileceği gösterilmişken bu etki bazılarında gösterilememiştir (137).

MS'a neden olan temel çevresel etmenler içinde diyet, fiziksel aktivite düzeyi, sigara içme ve alkol kullanma durumları öncelikli etmenler olarak ortaya çıkmaktadır. Sigaranın HDL kolesterol düzeyinin düşmesi ve LDL kolesterol ve trigliserit düzeylerinin yükselmesine neden olarak kardiyovasküler hastalık riskini, insülin direncini artırarak da tip 2 DM riskini önemli oranda yükselttiği bilinmektedir. Bu mekanizmalarla sigaranın MS riskini de önemli oranda yükselttiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (118,138,139). Bu çalışmada sigara içme oranın % 18.7 olduğu saptanmıştır. Bu oran MS'lu bireyler üzerinde yapılan diğer iki çalışmada elde edilen oranlarla [% 29 (139) ve % 52.7 (138)] karşılaştırıldığında, durumun daha iyimser olduğu söylenebilir. Ancak günlük içilen sigara sayısının ortalama 13.3 adet olması ve sigara içenlerin yaklaşık 22.5 yıldır sigara içiyor olmaları, sigaradan kaynaklanan sorunların şiddeti açısından önemli risk oluşturmaktadır.

Aşırı alkol tüketiminin mortaliteyi artırdığı, ancak kontrollü alkol tüketimin lipid profilini (özellikle HDL kolesterol) ve insülin direncini iyileştirerek kardiyovasküler hastalık riskini azaltabildiği bilinmektedir (118). Bu konuda yapılan çalışmalar da kontrolü alkol tüketiminin plazma lipid düzeylerini, bel çevresini ve açlık insülin düzeyini etkileyerek MS prevelansını azaltabildiği göstermiştir. Ayrıca bu koruyuculuğun özellikle şarap ve bira tüketen bireylerde daha yüksek düzeyde olduğu kaydedilmiştir (66,140). Bu çalışmada bireylerin alkol tüketimleri, bireylerin hangi sıklıkta hangi alkollü içeceği tercih ettiği bilgisinden yola çıkarak hesaplanan günlük alkol alım miktarı (g cinsinden) üzerinden değerlendirilmiştir. DSÖ'nün yayınladığı 'Alkol Tüketimi ve Bununla İlişkili Zararın İzlenmesi İçin Uluslararası Rehber'ine göre erkeklerde 1-40 g/gün alkol alımı düşük risk, 41-60 g/gün alkol alımı orta risk, 61-100 g/gün alkol alımı ise yüksek risk olarak tanımlanmıştır. Kadınlarda bu risk grupları sırasıyla 1-20 g/gün, 21-40 g/gün, 41-60 g/gün alkol alımı olarak sınıflandırılmıştır (112). Kontrollü alkol tüketimi her gün kadınlar için 1, erkekler için 2 içki olarak tanımlanmaktadır. Bir içkinin miktarı ise bira için 360 ml, şarap için 150 ml, viski, votka gibi içkiler için ise 45 ml olarak belirlenmiştir (140). Bu çalışmada sadece 2 bireyin tanımlanan kontrollü alkol alımının dışına çıktığı saptanmıştır. Alkol tüketiminin MS bileşenleri açısından risk oluşturacak düzeyde olmadığı söylenebilir.

Fiziksel aktivite düzeyinin MS riski ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Çalışmalar sedanter yaşam tarzının MS riskini farklı çalışma örneklemlerinde farklı derecelerde yükselttiğini göstermektedir. Chang ve arkadaşlarının (141) yaptığı çalışmada televizyon karşısında geçirilen zamanın MS riskini erkeklerde 1.50 kat, kadınlarda 1.93 kat artırdığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar Wijndaele ve arkadaşları (142) ve Chen ve arkadaşları (143) tarafından yapılan çalışmalarla da desteklenmiştir. Bu çalışmada MS'lu bu bireylerin % 87.3'ünün sedanter olması beklenen bir sonuçtur. Önemli bir nokta, PPARγ geni Pro12Ala polimorfizmi ile fiziksel aktivite arasında da diyette olduğu gibi bir etkileşimin olabileceği ileri sürülmüşse de (144,145), bu çalışmada bu etkileşim analiz edilmemiştir. Sigara kullanma durumu, alkol tüketimi ve fiziksel aktivite düzeyleri açısından alleller arasında fark olup olmadığı test edilmiş ve önemli bir farkın olmadığı saptanmıştır. Bu da diyet bileşenleri için yapılacak ileri analizlerde oluşacak olası önemli farkların diyet dışındaki diğer çevresel etmenlerde allel grupları arasındaki farktan kaynaklanmadığının söylenebilmesi için önemlidir.

5.2. Bireylerin Beslenme Alışkanlıklarına İlişkin Bulguların Tartışması

MS'un önlenmesinde veya tedavisinde çevresel bir etmen ve yaşam tarzı bileşeni olarak değerlendirilen diyetin rolü iyi bilinmektedir. Bu rolün açıklanması için hem diyetin enerji ve besin öğesi içeriklerinin, hem de toplam diyet modelinin MS ve bileşenlerine etkisi araştırmacılar tarafından ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Çalışmalar tek bir diyet bileşenin MS riskinden sorumlu olmadığını göstermiş, bu nedenle diyetin bir bütün olarak ele alınmasının daha uygun olacağı öne sürülmüştür (15). Bu çerçevede, MS riskini azaltan "sağlıklı beslenme modelleri" tanımlanmaya çalışılmıştır. Bu modellerde genellikle posa içeriği zengin, düşük glisemik indeksli besinlerin koruyucu olabileceği; işlenmiş tahıllar, şekerli besinler, alkollü içecekler içeren batı tarzı diyet modellerinin MS riskini artırabileceği vurgulanmıştır (146). Toplam ve doymuş yağ içeriği az, sebze, meyve, tam tahıl ürünleri, az yağlı süt ürünleri içeren diyet modellerinin MS riskini önemli oranda azaltabildiği düşünülmektedir. DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diyeti bol sebze ve meyve, az yağlı süt ürünleri, tam tahıl ürünleri,

kümes hayvanlarının etleri, balık, yağlı tohumlardan oluşan, toplam ve doymuş yağ içeriği az, kırmızı et, tatlı ve şekerli içecekleri içermeyen bir diyet modelini tanımlamaktadır. Bu diyet modelinin MS ve bileşenlerinin riskini azalttığı için ideal bir diyet modeli olduğu ileri sürülmüştür (147). Diğer taraftan Akdeniz diyeti ile MS arasındaki ilişki birçok araştırmacı tarafından ele alınmış ve bu diyetin MS bileşenlerine karşı koruyucu ve/veya tedavi edici özelliklerinin olduğu saptanmıştır (96,148-151). Farklı ülke ve bölgelerde Akdeniz diyetinin içeriğinde bazı farklılıklar olmasına karşın, bu diyet modelinin MS riski için koruyuculuğu çalışmalarla kanıtlanmıştır. Yunanistan'da yapılan ATTICA çalışmasında Akdeniz diyeti ile beslenenlerde MS riskinin % 20 daha düşük olduğu gösterilmiştir (148).

MS için ideal beslenme planı olarak önerilen Akdeniz diyetinde günde 1-2 porsiyon yağsız veya az yağlı süt ve süt ürünleri yer almaktadır. Bu diyet modelinde süt tüketimi, peynir ve yoğurt tüketimine göre daha seyrektir (96). Bu çalışmada bireylerin süt grubunda yer alan besinlerden günde yaklaşık 2 porsiyon tükettikleri saptanmıştır (Tablo 4.7). Akdeniz diyetinde olduğu gibi, bu çalışmada da yoğurt ve peynir tüketimlerinin süt tüketiminden daha fazla olduğu görülmüştür. Beydoun ve arkadaşları (152), peynirde diğer süt ürünlerine kıyasla enerji, doymuş yağ, fosfor ve sodyumun daha yoğun olduğunu ve buna bağlı olarak bu hasta grubu için fazla peynir tüketiminin risk oluşturabileceğini ileri sürmüşlerdir. Fermente süt ürünü olan yoğurt hem sütün hem de probiyotik besinlerin sağlığa yararlı özelliklerine sahiptir ve MS riskini azaltabildiği bilinmektedir. Özellikle asidik yapısı ile kalsiyumun biyoyararlılığını artırarak, kalsiyumdan kaynaklanan yararlı etkilerin vücutta gerçekleşmesine olanak vermektedir. Diğer taraftan bu çalışmada önerilerin aksine bireylerin süt ve süt ürünlerinde çoğunlukla tam yağlı olanları tercih ediyor olmalarının, sendromun varlığı ve şiddeti açısından bir risk etmeni olabileceğini düşündürmüştür. Son yıllarda yapılan çalışmalarda süt ve süt ürünlerinin MS'ye karşı koruyucu olabileceğini gösteren sonuçlar elde edilmiştir (15,153-157). Bunun tersine, özellikle süt tüketiminden kaçınmanın MS'ye karşı koruyucu olabileceğini ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır (102). Ancak bu çalışmaların sayısı olumlu etkilerini gösteren çalışmaların sayılarına göre çok daha azdır. Birçok çalışmada süt ve süt ürünleri tüketimi, insülin direnci, hiperlipidemi ve hipertansiyonun düşük prevelansları ile ilişkilendirilmiştir (15,152,156). Bu koruyucu etkide sütün

bileşiminde yer alan birçok bileşenin rol oynadığı gösterilmiştir. Sütün ve özellikle whey proteinlerinin tek başına tüketildiğinde insülinotropik etki oluşturduğu düşünülmektedir. Sütün orta zincirli yağ asitlerinin insülin duyarlılığını geliştirdiği ileri sürülmüştür. Whey proteinleri, aminoasitler, orta zincirli yağ asitleri ve kalsiyum başta olmak üzere bazı minerallerin vücut ağırlığı ve yağ kütlesi üzerine olumlu etkilerinin olduğu saptanmıştır (158). Sütün yapısında bulunan peptidlerin, kalsiyum ve diğer minerallerin kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir. Fermente süt ürünlerinin tüketimi ile alınan probiyotik bakterinin kolesterol emilimini azaltarak dislipidemiyi önleyebildiği ve kalsiyumun biyoyararlılığını arttırabildiği bilinmektedir. Laktoz, sitrat, proteinler ve peptidlerin dolaylı yoldan, kalsiyum biyoyararlılığını arttırarak, vücut ağırlığı, kan basıncı ve plazma lipidlerini olumlu etkileyebildiği gösterilmiştir. Sütün MS ve bileşenlerine karşı koruyucu özelliği, yapısında bulunan bu bileşenlerin sayılan mekanizmalardaki rolleri ile açıklanmaktadır (158). Bu olumlu özelliklerinden dolayı MS'li bireylerin diyetleri planlanırken bu besinler, zengin doymuş yağ asidi içerikleri de göz önüne alınarak, bireyin gereksinmelerini karşılayacak şekilde mutlaka diyette yer almalıdır. Bu çalışmada bireylerin süt ve süt ürünleri tüketimlerinin yaklaşık 2 porsiyon olduğu düşünülürse, bu besin grubunda yer alan az yağlı ürün tüketimlerini 1 porsiyon kadar arttırmalarının sendromun şiddeti açısından yararlı olabileceği düşünülmüştür.

Et grubunda toplanan besinlerin MS riski açısından önemi değerlendirildiğinde, öncelikle kırmızı et ve ürünleri dikkat çekmektedir. Bazı çalışmalarda bu yiyeceklerin tüketimi ile MS riski arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmişken (153,157), bazı çalışmalarda kırmızı et tüketimi MS riski ile ilişkilendirilememiştir (159). Lutsey ve arkadaşları (153), et tüketimi fazla olan bireylerde MS gelişme riskinin, tüketimi az olan bireylerden % 26 daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Referans beslenme planı olarak önerilen Akdeniz diyetinde kırmızı et ve ürünlerinin ayda 4-5 porsiyon tüketilmesi önerilmektedir. Bu çalışmada bireylerin % 69.3'nün bu öneriye uygun davrandığı ayrıca günlük tüketim miktarlarının oldukça makul olduğu saptanmıştır (Tablo 4.7 ve EK-4). Bu grupta yer alan besinler içinde MS riski açısından en çok ele alınan besinlerden biri de balıktır. Ruidavets ve arkadaşları (157) balık tüketiminin MS riskini önemli oranda (OR= 0.51) azaltabileceğini göstermişlerdir. Balığın omega-3 yağ asidi içeriğinden dolayı,

Amerikan Kalp Derneği 2002 yılında bir demeç yayınlayarak, haftada en az 2 kez balık tüketilmesini önermiştir (160). Akdeniz diyetinde ise balığın haftada 4-5 porsiyon tüketilmesi önerilmektedir (96). Bu çalışmada saptanan balık tüketim sıklığı ve miktarının bu önerileri karşılayamadığı görülmektedir (Tablo 4.7). Akdeniz diyeti kümes hayvanlarının etlerinin haftada 1-3 porsiyon tüketilmesini önermektedir (96). Bu çalışmada bireylerin bu besinleri tüketim sıklığı ve miktarlarının bu öneriye uygun olduğu görülmektedir. Kırmızı et ve kümes hayvanlarının tüketimlerinin yaklaşık önerilen miktarlarda ve balık tüketiminin ise önerilerin altında olmasında şüphesiz bireylerin sosyoekonomik durumlarının etkisi büyüktür. Et grubunda değerlendirilen yumurtanın Akdeniz diyetinde tüketim önerisi haftada 1-3 porsiyondur (96). Bu çalışmada bireylerin neredeyse tamamı yumurtayı bu sıklıkta tüketmekte ancak tüketim miktarı önerilenin altında kalmaktadır.

Sebze ve meyve tüketiminin kronik hastalıklara etkisini araştıran birçok çalışma olmasına karşın, bu besinlerin tüketiminin doğrudan MS riskini nasıl etkilediğini araştıran çalışmalar oldukça sınırlıdır (161,162). Sebze ve meyvelerin, yapılarında bulunan antioksidanlar, posa bileşenleri, diğer fitokimyasal bileşikler, potasyum ve magnezyum sayesinde MS'ye karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir (163,164). Bazı çalışmalarda bol sebze ve meyve tüketimi ile sendrom riskinin azaldığı saptanmışken (159,163), bazılarında bu koruyuculuk gösterilememiştir (153,157). MS için ideal beslenme planı olarak önerilen Akdeniz diyetinde de günde 2-3 porsiyon sebze ve 4-6 porsiyon meyve yer almaktadır (96). Bu çalışmada pişmiş sebze yemeklerinin genel tüketim miktarı sorgulanırken fotoğraflı porsiyon atlasından yararlanılamamıştır. Çünkü bu atlasta her bir sebze yemeği için farklı bir sayfa ayrılmıştır ve sebzenin türüne göre gram cinsinden miktarları farklılık göstermektedir. Bu nedenle pişmiş sebze yemeklerinin tüketim miktarı yemek kaşığı ölçüsü ile kaydedilmiştir. Sonuçta bireylerin tükettikleri sebze yemeği miktarının (4.3 yk) değişim listeleri esas alındığında yaklaşık 1 porsiyon olduğu söylenebilir. Diğer sebzelerin tüketimi ise 2.1 porsiyon olarak bulunmuştur. Meyve tüketimleri kış aylarında 405.4 gram yaz aylarında ise 276.7 gram olarak saptanmıştır. Bir porsiyon meyve ortalama 80 gram olarak kabul edildiğinde, bireylerin kış ve yaz aylarında sırasıyla ortalama 5 ve 3.4 porsiyon meyve tükettikleri görülmektedir. Bu tüketim miktarlarının Akdeniz diyeti (96), DASH diyeti (147) ve Amerikan Kalp Derneğinin

kronik hastalıkların önlenmesi için günde en az 5 porsiyon sebze-meyve tüketimi önerisine (162) uygun gözükmektedir. Ayrıca tüketim miktarları Arslan ve arkadaşlarının (165), TEKHARF örnekleminde yaptığı çalışmanın sonuçları ile benzer bulunmuştur. Meyve tüketim miktarlarının yaz aylarında azalmasının nedeni % 75.4'ü diyabet veya BGT tanısı almış olan bireylerin üzüm, karpuz, çilek gibi meyveleri fazla şeker içeriklerinden dolayı daha az tüketmeleri gerektiğine olan inançları olduğu gözlenmiştir. Ayrıca bireylerin sosyoekonomik koşulları düşünüldüğünde, yaz meyveleri satın alma güçlüklerinin daha fazla olabileceği de düşünülmektedir.

Akdeniz diyetinde tahıl ürünleri arasında, rafine edilmemiş tam tahıl ürünlerinin (kepekli ekmek, makarna, esmer pirinç vb.) tüketimi önerilmektedir (96). Tam tahıl ürünlerinin ve posa içeriklerinin (β-glukan vb.) diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve MS'ye karşı koruyucu olabildiği gösterilmiştir (94,157,160,166). İnsülin Direnci Atheroskleroz Çalışma Grubu kohortunda yapılan değerlendirmede insülin duyarlılığını artıran en iyi diyet modelinin "esmer ekmek modeli (kepekli ekmek, kepekli pirinç ve makarna ve sebzeleri içerir)" olduğu gösterilmiştir (167). Bu önerilere karşın bu çalışmada bireylerin öncelikli ve yaygın tercihinin beyaz ekmek, diğer tahıllar arasında ise pirinç olduğu görülmektedir. Kepekli ekmek ve bulgur tüketimi işlenmiş tahıl ürünlerinin çok gerisinde kalmıştır. Diğer taraftan hem rafine edilmiş tahıl ürünlerinden yapılmış olmaları hem de yüksek yağ ve enerji içermeleri nedeniyle, bu hasta grubu için risk oluşturabilecek hamur işlerinin bireyler tarafından sıklıkla tüketiliyor olduğu görülmektedir (Tablo 4.7 ve EK-6).

MS'un önlenmesi/tedavisi için bir çözüm olarak ileri sürülen Akdeniz diyetinin temel bileşenlerinden biri zeytinyağıdır. Akdeniz mutfağında zeytinyağının hem yemeklerin hazırlanması ve pişirilmesinde, hem de salata vb. yiyeceklerde kullanılan temel yağ olduğu bilinmektedir (96). Zeytinyağının tekli doymamış yağ asidi ve yüzlerce çeşit mikro besin öğesi içeriği ile sağlığı koruyucu/geliştirici olabileceği bilinmektedir. Özellikle tekli doymamış yağ asidi içeriğinin kardiyovasküler hastalıklar, miyokard enfarktüs, hipertansiyon ve tip 2 DM'ye karşı koruyucu etkileri farklı çalışmalarla gösterilmiştir (168-170). Bu çalışmada zeytinyağı kullanımının % 42.7 oranında ve günlük kullanım miktarının yaklaşık 4.9 gram olduğu dikkate alındığında (Tablo 4.7 ve EK-7), Akdeniz diyeti önerilerine

uygun olmadığı görülmektedir. Bu çalışmada bireylerin en çok kullandıkları yağın ayçiçeği yağı olması bireylerin sosyoekonomik yapıları ile açıklanabilir. Hastalarla yapılan görüşmelerde, MS bileşenlerinden herhangi birinin tanısını almadan önce sıklıkla katı margarin kullanan bireylerin, hastalık tanısı aldıktan sonra çoğunlukla yağ tercihlerini bitkisel sıvıyağ olarak değiştirdikleri, bu yağlardan da en ekonomik olan ayçiçeği yağını tercih ettikleri gözlenmiştir. Çalışmalar yağlı tohum tüketimi ile hiperlipidemi riski arasında ters yönde bir ilişki olduğunu, ayrıca bu yiyeceklerin iştahı ve yağ emilimini baskılayarak vücut ağırlığının denetiminde rol oynadığını göstermektedir. Yağlı tohum tüketiminin bu etkileri ile MS riskini azaltabileceği önerilmiş ancak bu etkileşim bazı çalışmalarda gösterilememiştir (153). Bu çalışmada bireylerin yağlı tohumlardan zeytin, çekirdek ve cevizi sıklıkla tükettikleri görülmektedir. Tüketim miktarları toplam enerji alımlarını aşırı miktarda artırmayacak düzeydedir (Tablo 4.7 ve EK-7).

Çalışmalar, MS açısından içecekler arasında özellikle şekerli ve gazlı içeceklerin etkilerine yönelmiştir. Şekerli ve gazlı içeceklerin tüketimi ile MS riski arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiş, bu nedenle boş enerji kaynağı olarak tanımlanan bu içeceklerin tüketilmemesi önerilmiştir (159,171). Bu çalışmada şekerli ve gazlı içecekler (kolalı içecekler, hazır meyve suları ve toz içeceklerin toplamı olarak ele alınmıştır), çay ve maden sularından sonra en çok tüketilen üçüncü içecektir. Tüketim miktarı çok fazla olmamasına karşın, bu içeceklerin boş enerji kaynağı olmaları nedeniyle, obez olan bu grupta tüketimin sınırlandırılması yararlı olacaktır.

Diyetle alınan enerji miktarının, çeşitli etmenlerin (yaş, cinsiyet, bazal metabolizma hızı, fiziksel aktivite düzeyi vb.) de etkisiyle birlikte MS bileşenlerini etkilediği bilinmektedir. Mendoza ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (172), diyetin enerji yoğunluğu, diğer etmenlerden bağımsız olarak yüksek BKİ değeri, geniş bel çevresi, yüksek plazma açlık insülin düzeyi ve tüm bunlara bağlı olarak yüksek MS riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada bireylerin diyetleri ile aldıkları ortalama enerji miktarlarının her iki allel grubunda da yetişkin bireyler için uygun miktarlarda olduğu görülmektedir. Ancak enerji gereksinmesinin yaş, cinsiyet, bazal metabolik hız, fiziksel aktivite vb. etmenlere bağlı olarak belirlendiği, bu nedenle bu etmenlerden bağımsız bir değerlendirmenin yanıltıcı olabileceği de unutulmamalıdır.

Ayrıca en fazla ve en az değerlerinde de görüldüğü gibi, bireylerin diyetle enerji alımları grup içinde büyük farklılık göstermektedir (Tablo 4.9).

Diyet enerjisinin karbonhidrat, protein ve yağdan karşılanma oranlarının MS riskine etkileri araştırılmıştır (15). Karbonhidrattan zengin, yağ ve proteinden sınırlı diyetlerin, yağ içeriği zengin veya protein içeriği zengin diyetlerle karşılaştırıldığında MS riskinin azaltılmasında daha etkili olabildiği gösterilmiştir (173). WHO'nun "Diyet, Beslenme ve Kronik Hastalıkların Önlenmesi" raporunda günlük diyet enerjisinin karbonhidrattan gelen oranının % 55-60 olması; toplam kalorinin % 45-50'sinin kompleks karbonhidrat ve taze sebze ve meyvelerde bulunan doğal şekerlerden karşılanması, rafine ve işlenmiş şekerlerden karşılanan kısmın enerjinin % 10'nunu geçmemesi önerilmiştir (174). MS riski açısından diyet karbonhidratının niceliksel özellikleri kadar, niteliksel özellikleri de önem taşımaktadır. Uluslararası sağlık kurumları diyet karbonhidratının niteliksel değerlendirilmesinde glisemik indeksi veya glisemik yükün kullanılmasını önermektedirler (96,175). Son yıllarda basit şeker tüketimi ve özellikle fruktoz alımı ile ilgili çalışmalar, bu besin öğelerinin fazla tüketiminin MS için önemli risk oluşturabileceğini göstermiştir (176-178). Çalışmalar, diyetle fruktoz alımının son yıllarda arttığını göstermiş ve bu artışın obezite ve MS prevelanslarındaki artışı etkileyen önemli bir etmen olabileceğine işaret etmiştir (177). Fruktoz tüketimindeki artış meyvelerin ve diğer kompleks besinlerin tüketimindeki artıştan değil, fruktozlu tatlandırıcıları (fruktoz şurubu) içeren içeceklerin, kahvaltılık gevreklerin, unlu mamüllerin ve diğer hazır besinlerin tüketimindeki artıştan kaynaklanmaktadır (177). Uygun miktarlarda tüketildiğinde hiçbir risk oluşturmayan bu besin öğesi, aşırı alıma bağlı olarak, karaciğerde normal hepatik glukoz metabolizmasını bozarak, insülin direnci ve hiperlipideminin gelişmesine neden olmaktadır (177,178). Bu çalışmada her iki allel grubunda da bireylerin diyetleri ile aldıkları karbonhidrat miktarının (% 51.7 ve % 53.2), önerilen miktarın altında kaldığı görülmektedir (Tablo 4.9). Bu sonuçlar Arslan ve arkadaşları tarafından TEKHARF örnekleminde yapılan çalışma sonuçları (% 53.3) ile benzerdir (165). Basit şeker tüketimine bakıldığında, diyet enerjisinin % 8.3'ünün monosakkaritlerden, % 7'sinin ise disakkaritlerden karşılandığı görülmüştür. Sukrozun enerjiye katkısı % 4.7 oranındadır. Bu oran sadece çay şekerinin değil, tüm besinlerin içindeki sukroz miktarını kapsamaktadır. Fruktozun tek başına toplam

enerjiye katkısının ise % 4.3 olduğu saptanmıştır. Amerikan Diyabet Derneğinin diyetle günlük fruktoz alımı için belirlediği değerin % 15-20 olduğu düşünülürse (179), bu alım miktarının kabul edilir düzeyde olduğu görülmektedir (Tablo 4.12).

Diyet proteini MS bileşenleri açısından diyet karbonhidratı veya yağı kadar önemli rol oynamamaktadır. Sağlıklı beslenme önerilerinde olduğu gibi, MS diyet tedavisinde de diyet proteinin toplam enerjinin % 12-15'ni karşılaması önerilmektedir. Bu çalışmada iki grupta da bireylerin diyetle protein alımlarının önerilen düzeydedir.

Diyetin yağ miktarı ve yağ asitleri örüntüsü (doymuş, tekli doymamış, çoklu doymamış ve trans) MS ve bileşenleri için önemli risk etmeni olabilmektedir. Çalışmalar diyetle toplam yağ alımının MS riskini artırabildiğini göstermektedir (85). Riccardi ve Rivellese'nin yaptıkları derlemede diyetin yağ asidi örüntüsü de dikkate alınarak toplam yağın enerjiden gelen oranının % 30-40 aralığında sınırlandırılması önerilmektedir (83). ATP III tedavi edici yaşam tarzı değişiklikleri çerçevesinde diyetin yağdan gelen enerjisinin % 25-35 aralığında olması önerilmektedir (88). Bu çalışmada bireylerin toplam yağ alımının enerjinin % 33.5'ine (Pro allel taşıyıcılarında % 33.7 ve Ala allel taşıyıcılarında % 32.6) karşılık gelmektedir (Tablo 4.9). Bu hasta grubu için toplam yağ alımı istenen ortalama değerin üzerinde olmakla birlikte, önerilen aralıkta yer almaktadır. Çalışmalar diyetin doymuş yağ asidi içeriğinin atherojenik dislipidemi, insülin direnci ve hipertansiyonun gelişmesinde etkili olabildiğini göstermektedir (82,180,181). Diyetin doymuş yağ asidi içeriğinin enerjinin % 7-10'nundan daha fazla olmaması önerilmektedir (88). Bu öneri çerçevesinde bu çalışmada hasta grubunun doymuş yağ asidi alımı değerlendirildiğinde, alımın fazla olduğu görülmektedir (Tablo 4.13). MS'li bu bireylerin bir kısmının aynı zamanda KVH taşıdıkları, taşımayanların da bu hastalıklar için risk grubunda olduğu düşünürse doymuş yağ asidi alımındaki % 3 oranında fazlalığın önemi daha iyi anlaşılabilir. Doymuş yağ içeriği azaltılmış, tekli doymamış yağ içeriği artırılmış diyetlerde total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin düştüğü, HDL kolesterol ve TG düzeylerinin ise değişmediği saptanmıştır (15). Diyet karbonhidratının tekli doymamış yağ asitleri ile değiştirildiği çalışmalarda ise plazma TG düzeyinin düştüğü gösterilmiştir. Tekli doymamış yağ asitlerinin özellikle insülin direncinin azaltılması, LDL kolesterol düzeyinin

düşürülmesi, HDL kolesterol düzeyinin artırılması ve kan basıncının düzenlenmesinde etkili olduğu bilinmektedir (181). ATP III tedavi edici yaşam tarzı değişikliklerinde diyetin tekli doymamış yağ asitlerinden gelen oranının diyet enerjisinin % 10-20'sine karşılık gelmesi önerilmektedir (88). Bu çalışmada bireylerin tekli doymamış yağ asidi alımlarının, bu öneriye alt sınırına karşılık gelecek düzeyde olduğu görülmektedir. Akdeniz diyetinde tekli doymamış yağ asitlerinin doymuş yağ asitlerine oranının 2'den büyük olması önerilmektedir (96). Bu çalışmada hasta grubunun bu öneriyi karşılayamadığı görülmektedir. Diyetin çoklu doymamış yağ asidi içeriğinin MS riskini azaltabileceği gösterilmiştir (85,176). ATP III tedavi edici yaşam tarzı değişiklikleri diyetin çoklu doymamış asitlerinden gelen oranının enerjinin % 10'nunu karşılayacak düzeyde olmasını önermektedir (88). Bu çalışmada bireylerin çoklu doymamış yağ asidi tüketimlerinin enerjinin % 9.6'sına karşılık geldiği saptanmış, önerilere yakın bir değer olduğu için, MS şiddeti açısından ayrıca bir risk oluşturmayacağı düşünülmüştür. Omega-6 yağ asitlerinin MS bileşenlerinden yüksek TG düzeyinde etkili olduğu, plazma TG düzeyi ile birlikte LDL ve HDL kolesterol düzeylerini de düşürebildiği, insülin direnci ve kan basıncını etkilemediği bilinmektedir (181). Diyetin omega-3 yağ asidi içeriğinin artırılmasının plazma TG ve atherojenik, küçük ve yoğun lipoprotein düzeylerinde azalma, LDL ve HDL kolesterol düzeylerinde artma, kan basıncında düşme, endotel işlevlerde gelişme ve inflamatuar durumda iyileşme ile sonuçlandığı kaydedilmiştir (15,181-183). Omega-3 yağ asitlerinin insülin direncini etkilemediği gösterilmiştir (181). Amerikan Kalp Derneği 2002 yılında balık, balık yağı, omega-3 yağ asidi tüketimi ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilgili bir bilimsel demeç yayınlamıştır. Bu demeçte haftada en az 2 kez balık tüketilmesini ve diyetin omega-3 yağ asidi içeriğinin zenginleştirilmesini, hatta diyetle ve/veya suplemanlarla günde yaklaşık 1 g omega-3 yağ asidi alınmasını önermiştir (160). Bu çalışmada çoklu doymamış yağ asitlerinin yaklaşık % 93'nün omega-6 yağ asitlerinden, geri kalanının ise omega-3 yağ asitlerinden karşılandığı görülmektedir. Çoklu doymamış yağ asitleri için önemli bir noktanın da omega-6 ve omega-3 yağ asitlerinin birbirine oranı olduğu da bilinmektedir. Batı diyetlerinde omega-3 yağ asidi kaynaklarının az tüketilmesi ve omega-6 yağ asitlerinden zengin ucuz bitkisel yağların kullanımının artmasına parallel olarak diyetin omega6:omega 3 oranının 20:1 ve üzerinde

olduğunda bilinmektedir (180). Oysaki sağlıklı diyet modellerinde bu oranın 5:1-10:1 arasında olması önerilmektedir. Bu çalışmada da bireylerin diyetlerinde omega 6:omega 3 (15:1) oranının önerilenin üzerinde olduğu görülmektedir. Bu durum ayçiçeği yağının çok yaygın olarak kullanılması, buna karşın omega-3 yağ asidi kaynaklarının yeterince tüketilmemesi ile açıklanabilmektedir. Bu sonuç uzun dönemde bireylerin sosyoekonomik durumları da göz önüne alınarak, omega-3 yağ asidi içeriğinin ayçiçeği yağına göre daha zengin olduğu bilinen soya yağının diyete eklenmesi yönündeki hasta eğitimleri ile kısmen iyileştirilebilir.

Bitkilerde doğal olarak bulunan organik bileşiklerin toplamı olarak tanımlanan posa, son yıllarda hipertansiyon, diyabet, obezite, gastrointestinal sistem kanserleri ve kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu özelliğinden dolayı ilgi çekmektedir (96). Posa bileşenlerinin özgül kimyasal yapıları, kaynakları, fiziksel özellikleri, barsakta fermente olabilme durumlarına bağlı olarak, farklı mekanizmalarda yer alabildikleri bilinmektedir. Bu mekanizmalardaki görevleri vücut ağırlığının denetimi, glikoz ve lipid metabolizmalarında dengenin sağlanması, insülin duyarlılığının geliştirilmesi, inflamasyonun ve kan basıncının düzenlenmesi olarak sıralanmaktadır. Sonuçta posa bu görevlerine bağlı olarak MS riskini azaltabilmektedir (184). Yetişkin bireyler için günlük posa gereksinmesinin 25-30 gram olduğu bilinmektedir. Bu genel önerinin yanında, NCEP ve AHA koruyucu etkilerin görülebilmesi için günde 10-25 gram çözünür posa tüketilmesi gerektiğini önermektedirler. Bu çalışmada bireylerin günlük posa alımları 25-27 (allel gruplarında sırasıyla) gram olmasına karşın, çözünür posa miktarlarının (7.4 g, 8.0 g) önerilenin altında olduğu görülmektedir. Bu durum daha önce de tartışıldığı gibi bireylerin kepekli tahıl ürünleri yerine rafine tahıl ürünlerini sıklıkla tercih ediyor olmaları ile açıklanabilir.

Vitaminler arasında D vitamini, MS'ye etkisi ile ön plana çıkmaktadır. Çalışmalar D vitamini yetersizliğinin MS riskini artırabildiğini göstermektedir (15,185). D vitaminin pankreatik insülin salınımını doğrudan uyarabildiğini gösteren kanıtlar bulunmaktadır. D vitaminin bu etkisini çeşitli dokularda bulunan nükleer reseptörleri aracılığıyla oluşturduğu bilinmektedir. Diyabetik bireylerde 25-hidroksi vitamin D ve 1,25-dihidroksi vitamin D tedavilerinin insülin salınımını artırdığı ve glikoz toleransını geliştirdiği gösterilmiştir. Bunun dışında paratiroid hormonun

aktivitesinin artması ile insülin duyarlılığının azalması arasında da ilişki olabileceğine dair kanıtlar bulunmakta ve bu ilişkide D vitaminin rol oynadığı düşünülmektedir. Primer hiperparatiroidli hastalarda glikoz intoleransı ve tip 2 DM görülme sıklığının arttığı bilinmektedir. Ayrıca D vitaminindeki polimorfizimler tip 1 DM'a karşı yatkınlıkla ilişkilendirilmiştir (186). Bunlara karşın, bazı çalışmalarda D vitaminin MS veya bileşenlerine etkisinin kalsiyum alımından bağımsız olmadığı gösterilmiştir (101). D vitaminin kalsiyum dengesi için elzem bir vitamin olduğu ve bu iki besin öğesinin metabolik süreçlerde ilişkili olduğu bilinmektedir. D vitaminin insülin salınımını uyarıcı etkisinin sadece kalsiyum miktarı yeterli ise gerçekleşebileceği düşünülmektedir (186). Günlük D vitamini gereksinmesinin 2.5 μg olduğu düşünülürse, bu çalışmada hastaların diyetle D vitamini alımlarının önerilenin çok altında olduğu görülmektedir. Ancak bu durum besin bileşim rehberlerinde besinlerin D vitamini içeriklerinin çok düşük verilmesi ile açıklanabilir. Zaten balık yağı dışında doğal yiyeceklerde çok az D vitamini bulunduğu, D vitamini gereksinmesinin güneşin ultraviyole ışınları ile deride sentezlenen D vitamini ile karşılandığı bilinmektedir (187). D vitamini yanında diyetle alınan antioksidan vitaminlerin de inflamasyon süreçleri aracılığıyla MS riskini etkileyebildiği gösterilmiştir. MS'li bireylerde C vitamini, E vitamini, retinol ve karotenler gibi antioksidan özelliklere sahip vitaminlerin plazma düzeylerinin MS'li olmayan bireylerden daha düşük olduğu gösterilmiştir (188). Bu çalışmadaki bireylerin tamamı MS'li olduğu için bu tür bir karşılaştırma yapılamamaktadır. Ancak A, E ve C vitamini alımlarının bireylerin gereksinmelerini karşıladığı görülmektedir. Diğer taraftan önerilen miktarlarda sebze ve meyve ve yağlı tohum tükettiklerini de düşünürsek, bu vitaminlerin alım miktarları için bir risk bulunmamaktadır.

Bazı minerallerin MS bileşenlerinin gelişmesi ve/veya tedavisinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Kalsiyum ve magnezyum minerallerinin MS'ye karşı koruyucu özellikleri ve bu mekanizmalardaki rolleri ön plana çıkmaktadır. Kalsiyumun adiposit metabolizmasını değiştirebilme, kan basıncı, plazma insülin ve HDL kolesterol düzeylerini düzenleyebilme özelliklerine bağlı olarak koruyucu olabildiği gösterilmiştir (152,189). Bu çalışmada bireylerin diyetleri ile aldıkları kalsiyum miktarının gereksinmelerinin altında olduğu görülmektedir. Kalsiyum

gereksinmesinin 19-50 yaş grubu yetişkin bireyler için 1000 mg, 50 yaş üstü yetişkinler için 1200 mg (187)olduğu düşünülürse, bireylerin aldıkları 833 mg (Pro allel taşıyıcılarında 827 mg ve Ala allel taşıyıcılarında 871 mg) kalsiyumun arttırılması gerekmektedir. Bunun en iyi yolunun, MS riskini azalttığı çok sayıda çalışma ile gösterilmiş olan süt ve süt grubu besinlerin tüketiminin arttırılması olduğu düşünülmektedir. DASH diyetinde de obezite, KVH, MS'ye atıfta bulunarak, süt ve ürünlerinin tüketiminin (az yağlı olarak) arttırılması önerilmektedir (147). Magnezyum glikoz ve insülin metabolizmasında yer alan birçok enzimin elzem kofaktörü olduğu için, MS ile yakından ilişkilidir. Diyetle yetersiz magnezyum alımının MS riskini artırdığı, fazla magnezyum alımının ise MS riskini azalttığı gösterilmiştir (100,190,191). He ve arkadaşları (190) magnezyum alımının artması ile MS riskinin % 31 oranında azaldığını; Beydoun ve arkadaşları (152) ise diyetin magnezyum içeriğinin her 100 mg/gün artışının, MS riskinde ~ % 20 azalma ile sonuçlandığını göstermişlerdir. Çalışmalar magnezyumun MS'ye karşı koruyucu etkisinde enzim kofaktörlüğüne bağlı olarak insülin duyarlılığında oynadığı rolün yanında, kan basıncı dengesini sağlayabilme, lipoprotein lipaz enzimini aktive edebilme, inflamasyonu kontrol edebilme ve diyetin enerji sağlayan bileşenlerinin sindirimini azaltabilme özelliklerinin de etkili olduğunu göstermiştir. Sonuçta magnezyum alımı ile kan basıncı, plazma glikoz ve HDL kolesterol düzeyleri ve vücut ağırlığı arasında ters yönde bir ilişki bulunmaktadır (100,152). Magnezyum gereksinmesinin erkekler için 400-420 mg, kadınlar için 310-320 mg olduğu bilinmektedir (187). Bu çalışmada bireylerin diyetleri ile magnezyum alımlarının (kadınlarda ortalama 294 mg, erkeklerde ortalama 334 mg) gereksinmelerinden kadınlarda yaklaşık % 6.6, erkeklerde % 18.5 oranında düşük olduğu görülmektedir. Bireylerin diyetleri magnezyumun iyi kaynakları olan tam tahıl ürünleri, koyu yeşil yapraklı sebzeler, yağlı tohumlar, kurubaklagiller ve soya ürünleri ile zenginleştirilmelidir. En azından ekmek tüketimlerinin kepekli ekmek yönünde değiştirilmesi ile posa için olduğu gibi, magnezyum için de belirlenen hedefe ulaşılması sağlanabilir. Ayrıca aşırı tuz tüketime bağlı fazla sodyum alımı hipertansiyon için önemli risk oluştururken, potasyum alımı sodyumun bu olumsuz etkisini kısmen önlemektedir (96). Sodyum ve potasyum için günlük güvenilir alım miktarlarının sırasıyla 2.4 g ve 3.5 g; yetişkinler için en az gereksinmelerin ise 500

mg sodyum ve 2 gram potasyum olduğu bilinmektedir (187). Bu çalışmada bireylerin günlük sodyum ve potasyum alımlarının sorun oluşturmayacak düzeyde olduğu görülmektedir. Beydoun ve arkadaşları (152) tarafından yapılan çalışmada, diyetle fosfor alımındaki artışın MS riskini artırabildiği gösterilmiştir. Fosfor alımı ile MS riski arasındaki ilişki ilk kez bu çalışma ile ortaya konmuştur ve bu ilişkiyi destekleyen çalışmalar henüz yeterli değildir. Bu çalışmada bireylerin diyetleri ile aldıkları fosfor miktarının gereksinmeleri düzeyinde olduğu görülmektedir (Tablo 4.11).

Tablo 4.17-4.21'de bireylerin diyetleri ile aldıkları enerji ve besin öğelerinin miktarları allellere göre karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Karşılaştırmanın amacı ileri aşamalarda, biyokimyasal veya antropometrik verilerin alleller arasındaki farkının değerlendirilmesinde, bu sonuçları etkileyebilecek besin bileşenlerinin alımından kaynaklanan farkın olmadığının kanıtlanmasıdır. Bu nedenle karşılaştırmada normal koşullarda besin öğelerinin alınan miktarları arasında fark beklenmemekteydi ve değerlendirmeler de bu beklentiye paralel sonuçlanmıştır.

Pişirme yöntemleri arasında özellikle kızartmanın MS riski açısından önemli olabileceği gösterilmiştir (85,153). Lutsey ve arkadaşları (153) kızartılmış besin tüketimi fazla bireylerde MS gelişme riskinin % 25 oranında arttığını saptamışlardır. Bu çalışmada kızartma yönteminin en çok balık ve yumurta için kullanıldığı saptanmıştır. Kızartma gibi sağlığı olumsuz yönde etkilediği bilinen kavurma yönteminin ise pirinç, şehriye ve bulgur gibi tahılların pişirilmesi sırasında sıklıkla tercih edildiği saptanmıştır (Tablo 4.8). Bu sonuçlar, Arslan ve arkadaşlarının (165) TEKHARF örnekleminde gösterdiği sonuçlara benzerdir.

5.3.Bireylerin PPARγ Genotiplerine Göre MS Bileşenleri, Biyokimyasal Verileri ve Antropometrik Ölçüm Değerlerine İlişkin Bulguların Tartışması

PPARγ geni Pro12Ala polimorfizmi ilk olarak glikoz metabolizmasına etkisi ile ilgi çekmiş olmasına karşın, polimorfizmin açlık glikoz ve insülin düzeylerine etkisini araştıran çalışmalardan halen çelişkili sonuçlar elde edilmektedir. Bu polimorfizmin diyabetik olmayan bireylerde insülin duyarlılığını geliştirdiğini gösteren güçlü kanıtlar bulunmaktadır (6,192,193). Ancak diyabetik bireylerde Ala

allelinin olumsuz etkilerinin olabileceği de gösterilmiştir (14). Deeb ve arkadaşları (6), Ala/Ala homozigot bireylerde açlık insülin düzeyinin Pro/Pro homozigot veya Pro/Ala heterozigot bireylerden önemli oranda düşük olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada insülin direnci hesaplanan HOMA değeri ile değerlendirilmiştir. Alleller arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmamasına karşın, Ala allel taşıyıcılarında HOMA değerinin Pro allel taşıyıcılarından daha düşük olması, bu bireylerde insülin duyarlılığının daha fazla olabileceğini işaret etmektedir (Tablo 4.14). HOMA ve açlık plazma insülin düzeylerinin Ala allel taşıyıcılarında daha düşük olması Kao ve arkadaşlarının (194) çalışmasının sonuçları ile desteklenmektedir. Bu çalışmada örneklemin tamamı (Tablo 4.14) ve kadınların (Tablo 4.15) insülin ve HOMA değerlerinin Ala allel taşıyıcılarında daha düşük olduğu ancak bu farkın erkeklerde (Tablo 4.16) tam tersi olduğu görülmektedir. Erkeklerin oluşturdukları örneklemin küçük olması nedeniyle, örneklemde yüksek bir değerin ortalamayı daha kolay yükselteceği öngörülmektedir. Bu nedenle karşılaştırmanın ortancalar üzerinden yapılmasının daha doğru olacağı düşünülmektedir. Ortanca değerlerine bakıldığında genel ve kadın örneklemlerindeki durumun erkek örnekleminde de geçerli olduğu görülmektedir.

PPARγ Pro12Ala polimorfizminin ilişkilendirildiği konulardan biri de plazma lipid düzeyleri olmuştur. Çalışmalarda lipid profili içinde özellikle HDL kolesterol ve trigliserit düzeylerine odaklanılmış ve Ala alleli yüksek HDL kolesterol ve düşük TG düzeyi ile ilişkilendirilmiştir. Bazı çalışmalarda bu ilişki desteklenirken (14,65), bazı çalışmalarda desteklenememiştir (9,195,196). Deeb ve arkadaşları (6), Ala/Ala genotipine sahip bireylerin plazma HDL kolesterol düzeylerinin Pro/Pro ve Pro/Ala genotiplerine sahip bireylerden daha yüksek; plazma TG düzeylerinin ise daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Sanchez ve arkadaşlarının (65) çalışmasında da Ala allel taşıyıcılarının plazma TG düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Tai ve arkadaşları (14), ise Ala allel taşıyıcılarında HDL kolesterol düzeyinin ProPro genotipine sahip bireylerin HDL kolesterol düzeylerinden yaklaşık % 3.5 oranında daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu sonuçlara karşın, Swarbrick ve arkadaşlarının (127) yaptıkları çalışmada, obez bireylerde Ala allelinin düşük HDL kolesterol ve yüksek TG düzeyi ile karakterize atherojenik lipid profili tablosunu ağırlaştırdığı gösterilmiştir. Ancak bu sonuçların zayıf bireylerde görülmediği de

kaydedilmiştir. Beamer ve arkadaşları (134) da daha küçük bir obez grupta Ala alleli taşıyan bireylerin HDL kolesterol düzeylerinin daha düşük, TG düzeylerinin ise daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Obez bireylerde polimorfizmin, hiperlipidemi ile sonuçlanmasında PPARγ aktivitesinin azalmasının etkili olduğu düşünülmektedir. *In vitro* koşullarda PPARγ Ala izoformunun hedef genlerin aktivasyonunda daha az etkili olduğu gösterilmiştir. Bu hedef genlerden biri olan lipoprotein lipazın aktivitesi trigliserit ve HDL kolesterol düzeyleri ile doğrudan ilişkilidir (127). Bu çalışmada bireylerin plazma lipid profilleri açısından PPARγ Pro12Ala allel grupları arasında önemli bir farkın olmadığı saptanmıştır. İstatistiksel önem göz ardı edilerek verilere bakıldığında, total, LDL, VLDL kolesterol, TG ve Apo B'nin artma eğiliminde, HDL kolesterolün ise azalma eğiliminde olduğu görülmektedir. Çalışmaların çoğunda (14,66,194,195), bu çalışmada olduğu gibi total, LDL ve VLDL kolesterol düzeylerinin çok düşük ve önemsiz oranda artma eğilimi olduğu görülmektedir. Bu çalışmada HDL kolesterol ve TG düzeylerinde bazı çalışmalarda iddia edildiği gibi bir değişiklik kaydedilememiştir. Bu sonuç HDL kolesterol ve TG düzeylerinde allel grupları arasında değişiklik olmadığını gösteren diğer sonuçlarla desteklenmektedir (134,195).

Bu çalışmada bireylerin karaciğer fonksiyon göstergeleri (ALT, AST, GGT ve ALP), kardiyovasküler risk etmeni olarak kullanılan CRP ve ürik asit düzeylerinde de PPARγ allel grupları arasında önemli fark göstermediği saptanmıştır (Tablo 4.14, Tablo 4.15 ve Tablo 4.16). Kim ve arkadaşlarının çalışmasında (195) da bu parametrelerin bir kısmı için alleller arasında fark olmadığı gösterilmiştir.

Bu çalışmada bireylerin sistolik ve diyastolik kan basınçlarının Ala allel taşıyıcılarında daha düşük olduğu görülmektedir ancak bu farklılık istatistiksel olarak önemli düzeyde bulunmamıştır (Tablo 4.14, Tablo 4.15 ve Tablo 4.16). Kao ve arkadaşlarının çalışmasında SKB ve DKB değerlerinin Ala allel taşıyıcılarında daha düşük ve DKB'daki farkın önemli düzeyde olduğu kaydedilmiştir (194). Frederiksen ve arkadaşlarının (66), çalışmasında da benzer şekilde DKB değeri Ala allel taşıyıcılarında % 5 daha düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar, aynı istatistiksel önem gösterilememiş olmasına karşın, bu çalışmada elde edilen sonuçları desteklemektedir. İstatistiksel önemliliğin gösterilememiş olması 150 kişiden oluşan bu örneklemin sonuçlarının, sırasıyla 1441 ve 2245 kişiden oluşan örneklemlerin

sonuçları ile karşılaştırılıyor olmasıdır. Eğer bu çalışmada da örneklem büyüklüğü binli rakamlara ulaşabilmiş olsaydı, bu eğilimin istatistiksel olarak da önem kazanacağı düşünülmektedir.

Obezitenin göstergesi olarak sıklıkla kullanılan BKİ'nin Ala taşıyıcılarında daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi (134,194,195,197) daha düşük olduğunu gösteren çalışmalarda da bulunmaktadır (6,125). Bazı çalışmalarda ise bu ilişki hiç gösterilememiştir (66,127). Bazı çalışmalarda BKİ'nin yanında vücut ağırlığı, vücut yağ kütlesi, bel çevresi ve bel/kalça değerlerinin de Ala allel taşıyıcılarında Pro allel taşıyıcılarından daha fazla olduğu gösterilmiştir (13,194,195). Masud ve arkadaşlarının (126), yaptıkları meta-analizde BKİ değeri 27 ve üzerinde olan bireylerde Ala allel taşıyıcılığının yüksek BKİ değeri ile ilişkili olduğu, ancak bu ilişkinin zayıf bireylerde görülmediği saptanmıştır. Diğer taraftan Tonjes ve arkadaşlarının (198) yaptıkları meta-analizde ise Pro12Ala genotipi ile BKİ arasında hiçbir ilişki olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca BKİ'deki değişimin sadece % 1'inin bu polimorfizm ile açıklanabileceğinin ileri sürülmesi polimorfizmin obezitedeki rolünü sınırlamıştır (5). Bu çelişkili sonuçlar, obez bireylerde yüksek BKİ değerinin Ala alleli ile ilişkili olabileceğini, ancak obez olmayan bireylerde Ala allel taşıyıcılarının BKİ değerlerinin Pro allel taşıyıcılarından daha düşük olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Bu değişiklik araştırmacılar tarafından tam olarak açıklanamamıştır ancak, bu durumun polimorfizmin etkisinin çevresel ve/veya genetik etmenlerle şekillenmesinden kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür. Bu çalışmada, sonuçlar istatistiksel olarak önemli bulunmasa da, Ala allel taşıyıcısı olan bireylerin vücut ağırlıklarının, BKİ değerlerinin, bel ve kalça çevrelerinin Pro allel taşıyıcılarından daha fazla olduğu görülmektedir (Tablo 4.20- Tablo 4.22). Bireylerin PPARγ aleline göre BKİ değerlerinin dağılımları da Ala allel taşıyıcılarının BKİ değerlerinin daha yüksek olması eğilimini desteklemektedir (Tablo 4.23). Nitekim bu sonuçlar Kao ve arkadaşlarının (194) ve Kim ve arkadaşlarının (195) sonuçları ile de desteklenmektedir.

Pro12Ala polimorfizminin BKİ ile ilişkini açıklamaya çalışan çok sayıda çalışma olmasına karşın, bu polimorfizmin vücut bileşimine, özellikle vücut yağ dokusunun dağılımına, etkisini araştıran çalışmalar sınırlıdır. Franks ve arkadaşları (199), Ala allel taşıyıcılarında özellikle santral adipositenin daha fazla olduğunu

göstermişlerdir. Kim ve arkadaşları (195,200) ise PPARγ genotipinin subkutan yağ dokusundaki etkisinin visseral yağ dokusundaki etkisinden daha güçlü olduğunu saptamışlardır. Ruiz-Narvaez ve arkadaşları (200) adipoz dokunun bileşimi ile ilgili bir analiz yapmış ve Ala allel taşıyıcılarında diyetin çoklu doymamış yağ asidi içeriğine karşı oluşturulan yanıtın adipoz dokuda bu yağ asitlerinin biriktirilmesi şeklinde sonuçlandığını göstermişlerdir. Kim ve arkadaşlarının çalışmasında (195) vücut yağ dokusu dağılımı bilgisayarlı tomografi cihazı, vücut bileşimi ise biyoelektrik impedans yöntemi ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmada da vücut bileşimi biyoelektrik impedans yöntemi ile değerlendirildiği için bu sonuçların karşılaştırılmasının daha uygun olacağı düşünülmüştür. Biyoelektriksel impedans sonuçlarına göre yağsız kütle ve su içeriğinin allel grupları arasında farklı olmadığı, ancak yağ kütlesi ve yağ yüzdesinin Ala taşıyıcılarında önemli düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (195). Çalışmanın kadın bireyler üzerinde yapılmış olması nedeni ile sonuçların bu çalışmadaki kadın bireylere ait sonuçlarla (Tablo 4.21) karşılaştırılması daha uygun olacaktır. Bu çalışmada, Ala allel taşıyıcılarının antropometrik ölçüm değerlerinin hepsinin Pro allel taşıyıcılarının değerlerinden daha yüksek olduğu, ancak bu farkların Kim ve arkadaşlarının (195) bulduğu sonuçların aksine önemli düzeyde olmadığı bulunmuştur. Sonuçların birbiri ile tutarlı olmaması çalışma tasarımı, örnek büyüklüğü vb teknik farklılıklarla açıklanabileceği gibi, etnik farklılıklarla da açıklanabilmektedir. Etnik farklılıklar Koreli ve Türk kadınların genetik yapılarındaki ve yaşam tarzı alışkanlıklarındaki farklılıkları kapsamaktadır. Bu polimorfizmin gen ve/veya çevresel etmenlerden etkilenebilen bir polimorfizm olması, toplumlar arasında farklı sonuçların ortaya çıkmasını daha anlaşılır kılmaktadır. Bireylerin antropometrik ölçüm değerleri cinsiyetlerine göre ayrı ayrı değerlendirilmiş (Tablo 4.21 ve Tablo 4.22) ve benzer sonuçlar elde edilmiştir. Diğer çalışmalarda da biyokimyasal veriler veya antropometrik ölçüm değerlerinde allelere göre cinsiyetler arasında benzer eğilimler kaydedilmiştir (13).

Diyetin MS için ne denli önemli bir risk etmeni olduğunun anlaşılmasından sonra, otoriteler bu riski azaltmaya yönelik sağlıklı beslenme önerileri geliştirmeye çalışmışlardır. Bu önerilerin tamamında yağ ve/veya doymuş yağdan zengin diyet MS için en riskli çevresel etmen olarak tanımlanmıştır. Oysaki yağ ve/veya doymuş yağdan zengin diyete karşı verilen yanıtın her bireyde aynı olmadığı gösterilmiştir.

Aynı çevresel etmene karşı farklı bireylerin, farklı yanıtlar oluşturması bireylerin genetik özelliklerindeki farklılıklar ile açıklanmaktadır. Bu genetik özelliklerden birinin PPARγ Pro12Ala polimorfizmi olduğu gösterilmiştir (201). Araştırmacılar genetik özelliklerin diyet bileşenlerine karşı oluşturan yanıtı nasıl etkilediğinin aydınlatılması ile, MS ve diğer kronik hastalıkların tedavisinde önemli yol alınacağına inanmaktadırlar. Bu konuda ilk değerlendirme 2001 yılında Luan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Luan ve arkadaşları (12) diyetin çoklu doymamış yağ asitlerinin, doymuş yağ asitlerine oranın düşük olduğu diyetlerle beslenen Ala allel taşıyıcılarının, Pro allel taşıyıcılarından daha şişman olduğunu göstermişlerdir. Sonuçta o zamana kadar ilişkilendirilmeye çalışılan polimorfizm ve MS bileşenine, diyet bileşeni yeni bir önkoşul olarak eklenmiştir. Şöyle ki, eğer Ala allel taşıyıcılarının diyetlerinin ÇDYA:DYA oranı düşükse, BKİ değerleri yüksektir veya bunun tam tersi de geçerlidir denilmiştir. Bu sonuçları yeni çalışmalar izlemiştir; ancak oldukça yeni bir tarihe uzanan bu çalışmaların sayıları halen çok az ve sonuçları çelişkilidir.

Yağ asitlerinin, PPARγ'nın doğal ligandları olduğu bilinmektedir. Bazı çalışmalarda yağ asitlerinin PPARγ'ya bağlanma affinitesinin zincir uzunluğu ve doymamışlığına bağlı olarak değişebildiği gösterilmiştir (202). PPARγ'nın ligand olarak öncelikle çoklu doymamış yağ asitlerini tercih ettiği, doymuş yağ asitlerinin de PPARγ'yı bağlama kapasitesinin olduğu ancak bu kapasitenin daha dar kapsamlı olduğu gösterilmiştir. PPARγ'yı aktive etmek için daha çok miktarda doymuş yağ asidine gereksinim duyulmaktadır. Bu nedenle, diyetle yağ ve doymuş yağ alımı PPARγ'nın lipid ve glukoz metabolizmalarında görevli hedef genlerin PPER'lerine bağlanmasına destek olmaktadır. Deeb ve arkadaşları (6) Pro ve Ala PPARγ formlarının cevap elementlerine (PPRE) affinitelerini ve PPRE aracılığıyla transkripsiyonu aktive edebilme yeteneklerini karşılaştırmışlardır. Ala isoformunun PPRE'ye affinitesinin Pro isoformundan 2 kat (ortalama 1.6 ve 2.5 kat) daha düşük olduğu saptanmıştır. PPAR γ geni Ala allelinin transaktivasyon kapasitesinin düşük olması, bu allelin düşük BKI ve gelişmiş insülin duyarlılığı ile ilişkisinin altında yatan olası moleküler mekanizmaları işaret etmektedir. Bu mekanizmalara bağlı olarak, Ala isoformu PPAR γ hedef genlerinin uyarılmasında daha az etkili olabilir ve adipoz dokunun daha az olmasına neden olabilir. Bu mekanizmalara uygun

olarak, PPARγ2'yi kodlayan mRNA'nın ekspresyonunun şişman erkek ve kadınların adipoz dokularında arttığı bulunmuştur. Sonuçta Ala alleline sahip bireylerde diyetin yağ içeriğinin artması lipid ve glikoz metabolizmalarında ya hiçbir etki oluşturmayacak ya da çok küçük etkiler oluşturacaktır. Çünkü bu bireylerde PPARγ-yağ asidi kompleksinin hedef genlerin PPRE'lerine bağlanma affinitesi azalmıştır (13).

Doymuş yağ asitlerinin PPARγ genotipi-MS bileşeni ilişkisindeki rolü ilk kez Robitaille ve arkadaşları tarafından ele alınmıştır. Araştırmacılar PPARγ geni Ala taşıyıcılarının yağ ve doymuş yağdan zengin diyete karşı daha zayıf bir cevap oluşturdukları ve daha az riskli grupta yer aldıklarını göstermişlerdir (13). Yağ ve doymuş yağ tüketiminin Pro allel taşıyıcılarında plazma HDL kolesterol düzeyinin düşmesi ile sonuçlandığı, ancak Ala allel taşıyıcılarında diyet yağı ile HDL kolesterol düzeyi arasında hiçbir ilişki olmadığı saptanmıştır. Memişoğlu ve arkadaşlarının (104) çalışmasında Pro allel taşıyıcı bireylerde toplam yağ alımının plazma total ve HDL kolesterol düzeyleri ile ters yönde ilişkili olduğu ancak Ala allel taşıyıcılarında toplam yağ alımı ile HDL kolesterol arasında doğrusal bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada aynı zamanda, diyetin doymuş yağ asidi içeriğinin artmasının her iki allel grubunda da BKİ değerinin artması ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Rosado ve arkadaşları (203), toplam yağ ve doymuş yağ içerikleri zengin olan diyetin Ala allel taşıyıcılarında kısa dönemde lipid oksidasyonunu artırdığını göstermişlerdir. Vaccaro ve arkadaşlarının çalışmasında (204) ise, her iki allel grubunda da diyetin toplam yağ veya doymuş yağ içeriklerinin BKİ değerini etkilemediği gösterilmiştir. Bu çalışmada diyetin toplam yağ ve doymuş yağ asidi içeriklerinin her iki allel grubunda da MS bileşenlerini etkilemediği gösterilmiştir (Tablo 4.29, Tablo 4.30). Doymuş yağ tüketimin allel gruplarında antropometrik ölçüm değerlerine etkisine bakıldığında, Vaccaro ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi önemli bir ilişki saptanamamıştır (Tablo 4.24). Diyetle doymuş yağ alımının biyokimyasal bulgulara etkisi Tablo 4.17'de verilmiştir. Diğer çalışmalardan farklı olarak Ala allelinin diyetin doymuş yağ asidi içeriğine daha duyarlı olduğu görülmektedir. Bu durum diğer yağ asitleri için de benzer şekilde bulunmuştur. Pro allel grubunda doymuş yağ tüketiminin artması hiçbir biyokimyasal bulguyu değiştirmezken, Ala allel grubunda total ve LDL

kolesterol düzeyleri yağ tüketimine paralel olarak artmaktadır. Bu durumun bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak Ala allel grubunun çok küçük olmasından (n=21) kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca Tablo 4.14, Tablo 4.15 ve Tablo16'da kullanılan istatistiksel testlerde hastaların aldıkları ilaç tedavileri göz ardı edilememiştir. Her iki grupta da ilaç kullanan bireyler olmasına karşın, ilaçların etkin maddesi, dozu vb. nedenlerle gruplar arasında yağ asitlerinden başka etmenler de biyokimyasal bulguları etkileyebilecek farklılıkların olabileceği düşünülmektedir.

Diyetin tekli doymamış yağ asidi içeriğinin Pro12Ala polimorfizmi ile ilişkisi ilk olarak Memişoğlu ve arkadaşlarının (104) çalışmasında ele alınmıştır. Bu çalışmada TDYA alımının Ala allel taşıyıcılarında BKİ değeri ile ters yönde ilişkili olduğu ancak Pro allel taşıyıcılarında etkili olmadığı gösterilmiştir. Soriguer ve arkadaşları (202) da, Akdeniz diyeti ile beslenen İspanyol bir grupta diyetle alınan TDYA ile insülin direnci arasında ilişki olduğunu saptamışlar ve Ala allel taşıyıcılarında TDYA tüketimi az olan bireylerin insülin direnci göstergesi olan HOMA-IR değerinin daha yüksek olduğunu kaydetmişlerdir. Bu çalışmada ise diyetin toplam TDYA içeriğinin her iki allel grubunda da MS bileşenlerinin hiçbirini etkilemediği gösterilmiştir (Tablo 4.30). Diyetle TDYA alımının biyokimyasal bulgulara etkisi Tablo 4.18'de verilmiştir. Bu çalışmada Sorgier ve arkadaşlarının (202) elde ettikleri sonucun tam tersi olarak, sadece Ala allel taşıyıcılarında değil her iki allel grubunda da TDYA tüketimindeki artışın HOMA değerinde artış ile sonuçlandığı görülmüştür. TDYA'lerine karşı Ala allelinin Pro allelinden daha duyarlı olduğu gözlenmiştir ancak bunun yukarıda ifade edilen nedenlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. TDYA tüketiminin artışı Pro allel taşıyıcılarının antropometrik ölçüm değerlerinde bir değişikliğe neden olmazken, Ala allel taşıyıcılarının vücut yağsız doku kütlesinde önemli oranda artışa neden olduğu görülmüştür. Diğer çalışmalarda yağsız doku kütlesi antropometrik ölçümler arasında ele alınmadığı için bu sonucu destekleyen veya desteklemeyen bir sonuca ulaşılamamıştır. Tamamı sedanter olan Ala grubunda diyetle TDYA tüketiminin BKİ değerini 1.4 birim, vücut yağ kütlesini 0.5 gram artırırken, yağsız vücut kütlesinin 13.8 kg artması dikkat çekicidir (Tablo 4.25).

Çoklu doymamış yağ asitleri PPARγ'nın doğal ligandları oldukları, bu etkileşim çalışmalarında bu yağ asitlerine özel bir önem verilmiştir. Balık yağından zengin diyetle beslenen toplumlarda insülin direnci ve diyabetin daha az görülmesinin altında yatan nedenin ÇDYA'lerinin PPARγ'yı aktive edebilmeleri olduğu düşünülmektedir (199). ÇDYA'leri ile insülin duyarlılığı, vücut ağırlığı ve tip 2 DM riski arasındaki ilişkinin Ala allel taşıyıcılarında Pro allel taşıyıcılarından daha güçlü olduğunu gösteren çalışmalar bu hipotezi desteklemektedir (12,13). Diğer taraftan, diyetle ÇDYA alımının bu parametreleri etkilediğini gösteren çalışmalarda bulunmaktadır. Örneğin Memişoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında (104), ÇDYA alımı ile BKİ değeri arasında her iki allel grubunda da bir ilişki bulunamamıştır. Bu çalışmada diyetin toplam ÇDYA içeriğinin her iki allel grubunda da antropometrik ölçümleri ve MS bileşenlerini etkilemediği gösterilmiştir (Tablo 4.26 ve 4.30).

Yağ asitlerinin tek başına önemli bir etmen olmayacağı, bunların birbirlerine oranlarının değerlendirilmesi gerektiği düşünülmüş ve bu şekilde incelemeler de yapılmıştır. İlk olarak, daha önce ifade edildiği gibi, Luan ve arkadaşları (12) diyet ÇDYA:DYA oranın düşük olduğu diyetlerle beslenen Ala allel taşıyıcılarında obezitenin Pro allel taşıyıcılarından daha yaygın olduğunu göstermişlerdir. Franks ve arkadaşları (199), ÇDYA:DYA oranı ile abdominal obezite arasında ters yönde bir etkileşim olduğunu ve bu etkileşimin Ala allel taşıyıcılarında Pro allel taşıyıcılarına göre daha etkili olduğunu saptamışlardır. Diğer taraftan bazı çalışmalarda önerilen bu etkileşimler kanıtlanamamıştır (13,14). Bu çalışmada da doymuş yağ asitlerinin, çoklu doymamış ve tekli doymamış yağ asitlerine, çoklu doymamış yağ asitlerinin tekli doymamış yağ asitlerine ve omega-3 yağ asitlerinin omega-6 yağ asitlerini oranları alınmış (Tablo 4.13) ve bu oranların biyokimyasal bulgular, antropometrik ölçümler ve MS bileşenlerine etkisi incelenmiştir. Bu oranların hiçbirinin incelenen parametreleri etkilemediği saptanmıştır (Veri gösterilmemiştir).

Pro12Ala polimorfizmi ile MS bileşenleri veya diyet bileşenleri (özellikle diyet yağları) arasındaki ilişkiler pek çok kez ifade edildiği gibi, çalışmaların bir kısmında kanıtlanmış bir kısmında ise gösterilememiştir. Araştırmacılar bu ilişkilerin varlığının veya güçlülüğünün çalışmanın yapıldığı toplum ve etnik gruplara bağlı olduğunu düşünmektedirler. Bu durum iki gerekçe ile açıklanmaktadır. Birincisi çalışmanın yapıldığı toplumun genetik özelliklerinin gen-gen etkileşimleri ile bu

ilişkileri doğrudan etkileyebiliyor olmasıdır. İkincisi ise bu polimorfizmin etkinliğinin bağlı olduğu yaşam tarzı alışkanlıklarının (diyet, fiziksel aktivite vb.) toplumdan topluma farklılık gösterebilmesidir. Aslında çalışma sonuçlarının aynı toplumda yapılan diğer çalışma sonuçları ile karşılaştırması fikir verici olabilir. Bu çalışma bu konuda Türkiye'de yapılan ilk çalışmadır ve bireylerin genetik özelliklerinin sonuçlarını karşılaştırılan diğer toplumların genetik özelliklerinden farklıdır. Gen-gen etkileşimlerinin bu çalışmada kanıtlanmaya çalışılan ilişkiyi nasıl etkilediği halen bilinmemektedir. Örneğin Türk toplumunun genetik özelliği olarak kabul edilen düşük HDL kolesterol düzeyi çok sayıda tek nükleotid polimorfizminden etkilenebilmektedir. Apolipoprotein A1 (Apo A1), adenosine 5'-triphosphate-binding cassette protein 1 (ABC A1), hepatik lipaz (LIPC), lipoprotein lipaz (LPL), kolesterol ester transfer protein (CETP), paraoksonaz (PON), Apolipoprotein C3 ve Apolipoprotein E genlerinde sırayla, G75A, C83T; R219K, V771M; C514T; G250A; T710C; A763G; S447X, D9N, N291S; P12A; C629A, I405V, TaqIB; G192A polimorfizmleri ve *Sst*1 RFLP, S1 ve S2 ve E2, E3, E4 allellerinin her biri HDL kolesterol düzeylerinin belirlenmesinde rol oynamaktadır (11). Dolayısıyla bu genetik yapıların her birinin PPARγ Pro12Ala polimorfizmi ile etkileşimi bu çalışmanın hipotezinde ileri sürülen gen-diyet etkileşimini etkileyebilmektedir. Ayrıca bu polimorfizmlerin her birinin diyet ve diğer çevresel etmenlerle etkileşimi de düşünülürse, aslında çok karmaşık bir durumun çözülmeye çalışıldığı daha iyi anlaşılabilir. Bu noktada farklı toplumlarda bu polimorfizmlerin her birinin etkinliği de farklı olacağından, sonuç bu farklılıklardan etkilenecektir. Bu nedenle etnik kökenlere bağlı genetik özellikler elde edilen sonuçlarda önemli rol oynamaktadır.

Çalışmalardan farklı sonuçların elde edilmesi, diyetle alınan yağ asitlerinin doğru değerlendirmesini yapmamanın güçlüğü de etkili olmuş olabilir. Diğer çalışmaların bir kısmında diyetle yağ alımları 7 günlük, bir kısmında 3 günlük, bir kısmında ise, bu çalışmada da olduğu gibi, 1 günlük besin tüketim kaydına göre değerlendirme yapılmıştır. Bu çalışmada hastaları sadece rutin takiplerinde polikliniğe geldikleri gün görme şansının olması, daha sonraki günlerde de besin tüketim kaydı için hastanın hastaneye çağırılamaması nedeniyle 1 günlük besin tüketim kaydı alınmıştır. Hastaların eğitim düzeylerinin düşük olması ve ayrıca

fotoğraflı besin porsiyon atlasının kullanılması nedeniyle hastaların kendilerinin kayıt tutmaları istenmemiş, hastalara telefonla ulaşılmamıştır. Diyetle alınan yağ asitlerinin miktarlarının saptanmasında, bir günlük besin tüketim kaydının kullanılmasından kaynaklanan sorunlar oluşmuş olabilir. En azından farklı çalışmalarda uygulanan 1 günlük tüketim kaydı sonuçları ile 7 günlük tüketim kaydı sonuçlarının karşılaştırılması da yorumların farklılığına neden olmuş olabilir. Ayrıca ülkelerin kullandıkları besin bileşim cetveli/programlarının birbirinden çok farklı olmasının da, hesaplanan yağ asidi miktarlarının farklı olmasına neden olabileceği düşünülmektedir. Ek olarak, bu çalışmada plazma yağ asitleri düzeyleri saptanmamıştır ancak bundan sonra yapılacak çalışmalarda diyetle yağ alımının değerlendirilmesi yanında plazma yağ asidi düzeyleri de ölçülebilirse, bu aşamalardan kaynaklanacak sorunların ortadan kaldırılabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada MS'nin tanımlanmasında çalışmanın planladığı dönemde en güncel tanımlama olması nedeniyle, IDF tanımlama kriterleri ile kullanılmıştır. IDF kriterlerine göre MS bileşenleri abdominal obezite, açlık glikoz düzeyinin yüksek olması, trigliserid düzeyinin yüksek olması, HDL-kolesterol düzeyinin yüksek olması ve hipertansiyondur. Türkiye'de yapılan çalışmalarda MS bileşenlerinin görülme sıklıkları saptanmıştır. TURDEP (Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi) çalışması erişkinlerin % 7.2'sinde diyabet, % 6.8'inde glikoz tolerans bozukluğu, % 22'sinde obezite olduğunu göstermiştir (205). TEKHARF çalışmasında obezite sıklığı erkeklerde % 21.1, kadınlarda % 43 oranında bulunmuş, insülin direnci göstergesi olarak açlık insülin konsantrasyonlarının $\geq$ 10 mIU/l olma sıklığı her beş kişiden ikisinde saptanmıştır (30). TEKHARF ve Türk Kalp Çalışmasında metabolik sendrom bileşenlerinden biri olan HDL kolesterol düzeylerinin Türk halkında düşük olduğunu bildirilmiş (206); METSAR çalışmasında ise erişkin toplumumuzda HDL kolesterol ortalaması 49 mg/dl bulunmuştur (29). Bu çalışma örnekleminde ise HDL kolesterol düzeyinin kadınlarda ortalama 52 mg/dl, erkeklerde 43 mg/dl olduğu saptanmıştır. Metabolik sendromun diğer bir bileşeni olan hipertansiyon prevelansı ise, Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği tarafından yapılan Hipertansiyon Prevalansı Çalışması ile ortaya konmuş ve ülkemizde 18 yaş ve üzerinde hipertansiyon görülme sıklığının % 31,8; erkeklerde % 27,5 kadınlarda % 36,1 olduğu saptanmıştır (29). MS bileşenlerinin PPARγ Pro12Ala genotipine göre

dağılımlarının karşılaştırmasının yapılabileceği bir veriye ulaşılamamıştır. Bu çalışmada PPARγ allelerinin hem sendrom bileşenlerinin dağılımı hem de hastalığın şiddeti açısından önemli bir fark oluşturmadığı gözlenmiştir. Oysaki Ala allelinin diğer bazı çalışmalarda gösterilen tip 2DM'a, düşük HDL kolesterol düzeyine, yüksek trigliserit düzeyine karşı koruyucu etkileri bu çalışmada da gösterilebilseydi, o zaman bu dağılımlar ve dağılımlar arasındaki fark önemli olabilirdi.

6. SONUÇLAR:

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir:

1. MS'un görülme riski yaş, cinsiyet ve sosyokültürel etmenlerden etkilenmektedir. İleri yaşta olmak, kadın olmak, eğitim ve gelir düzeylerinin düşük olması sendrom riskini artırmaktadır.
2. Bu örneklemde PPARγ Ala allel sıklığı 0.14 ve Pro allel sıklığı 0.86'dır.
3. Bireylerin % 82.7'si obezite, % 70.7'si Tip 2 DM, % 4.7'si BGT, % 78'i hipertansiyon ve % 61.3'ü hiperlipidemi tanısı almıştır.
4. Bireylerin aile hikayelerinde kardiyovasküler hastalıklar veya hipertansiyon (% 72.7), tip 2 DM (% 64.0) ve şişmanlık (% 72.7) sıklıkla görülmektedir.
5. Bireylerin % 94'ü ilaç tedavisi görmekte ve % 6.7'si vitamin-mineral desteği almaktadır.
6. Bireylerin % 18.7'sinin düzenli olarak sigara içtiği, % 13.4'nün alkollü içecek tükettiği saptanmıştır. Alkol tükemi risk oluşturmayacak düzeydedir.
7. Bireylerin % 87.3'ü sedanter, % 12'si aktif ve % 0.7'si çok aktiftir.
8. Bireylerin süt grubunda yer alan besinlerden günde yaklaşık 2 porsiyon tükettikleri saptanmıştır.
9. Bireylerin et grubunda yer alan besinleri günlük tüketimleri şu şekildedir: kırmızı et günde ortalama 26.1±30.79 g, tavuk eti günde ortalama 32.0±35.95 g, hindi eti günde ortalama 0.9±6.18 g, balık 19.1±29.78 g, et ürünleri 4.3±10.89 g; yumurta 17.6±12.87 g.
10. Bireylerin günde ortalama 3.1 porsiyon sebze ve 4.2 porsiyon meyve tükettikleri görülmüştür.
11. Bireylerin sıklıkla kullandıkları yağların günlük tüketim miktarları şu şekildedir: ayçiçeği yağı 13.2±13.93 g, mısırözü yağı 5.7±10.27 g, zeytin yağı 4.9±9.95 g, katı margarin 2.2±5.40 g ve tereyağı 1.8±4.22 g.
12. Bireyler günde ortalama 5.7±12.31 g çay şekeri, 2.5±6.02 g reçel, 1.2±2.66 g bal, 0.8±2.83 g pekmez, 10.7±19.52 g sütlü tatlılar ve 2.6±7.58 g hamur tatlısı tükettikleri saptanmıştır.

13. Bireyler diyetleri ile günde ortalama 1751±647 kkal enerji almaktadırlar. Diyet enerjisinin ortalama % 51.8'i karbonhidratlardan, % 14.6'sı proteinlerden, % 33.5'i yağlardan karşılamaktadırlar.
14. Diyet enerjisinin % 8.3'ünün monosakkaritlerden, % 7'sinin disakkaritlerden ve % 33.9'unun polisakkaritten karşılandığı görülmüştür. Sukrozun enerjiye katkısı % 4.7 iken fruktozun tek başına enerjiye katkısının % 4.3 olduğu saptanmıştır.
15. Bireylerin diyetlerinin yağ asidi örüntüsü, enerjinin % 10.4'nün doymuş yağ asitlerinden, % 11.3'nün tekli doymamış yağ asitlerinden ve % 9.6'sının çoklu doymamış yağ asitlerinden karşılayacak şekilde olduğu saptanmıştır.
16. Bireylerin diyetleri ortalama 1.2 g omega-3 yağ asidi içermektedir ve diyetin omega3:omega 6 oranı 0.1'dir.
17. Bireylerin diyetleri ile 833 mg/gün kalsiyum, 301 mg/gün magnezyum ve 0.7 mcg D vitamini aldıkları saptanmıştır. Kalsiyum alımları yaklaşık % 16.7, magnezyum alımları ise ortalama % 12.6 oranında yetersizdir.
18. Hastaların sahip oldukları PPARγ Pro12Ala genotipi MS bileşenlerinin varlığını önemli düzeyde etkilememiştir.
19. Bireylerin biyokimyasal bulgularının PPARγ Pro12Ala genotipine göre önemli farklılık göstermediği saptanmıştır.
20. Bireylerin antropometrik ölçüm değerleri PPARγ Pro12Ala genotiplerinden önemli düzeyde etkilenmemiştir.
21. Bireylerin PPARγ Pro12Ala genotipleri, diyetleri ile aldıkları enerji ve makro besin öğelerine karşı oluşturulan yanıtı etkilememiştir.
22. Bireylerin PPARγ Pro12Ala genotipleri, diyetlerinin yağ asidi örüntüsüne karşı oluşturulan yanıtı etkilememiştir.

7. ÖNERİLER:

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir:

1. MS'lu bireyler için diyetin yağ içeriğinin azaltılıp, karbonhidrat içeriğinin arttırılmasını sağlayacak yeni beslenme programlarının hazırlanması ve bu programlara uyumlarının takip edilmesi yararlı olabilir.

2. MS'lu hastaların beslenme eğitimlerinde doymuş yağ içeriği zengin besinlerin tüketimlerinin sınırlandırılmasına yönelik öneriler vurgulanmalıdır. Hastaların diyetlerinde omega-3 kaynağı olan besin tüketimlerini arttırmaya yönelik değişiklikler yapılmalı, bu değişikliklerin önemi hastalara anlatılmalıdır.

3. Hastaların diyetlerinin kalsiyum ve magnezyum içerikleri zenginleştirilmelidir. Bu noktada MS bileşenlerine yararları bilinen ve kalsiyumun en iyi kaynağı olan süt ve süt ürünlerinin tüketimi arttırılması önerilebilir. Günde yaklaşık 2 porsiyon süt ve süt ürünü tüketen bu bireylerin diyetlerine 1 porsiyon az yağlı süt ve/veya süt ürünü eklenmelidir. Hastaların diyetlerinin magnezyum içeriğini zenginleştirmek için diyette tam tahıl ürünleri, koyu yeşil yapraklı sebzeler, yağlı tohumlar, kurubaklagiller ve soya ürünlerinin tüketimleri arttırılmalıdır.

4. Hastaların diyetlerinde tüketim miktarları yetersiz olan besinlerden süt ve/veya süt ürünleri, balık, kepekli tahıl ürünleri ve zeytinyağı tüketimlerini artırmaya önerilerin vurgulanması yararlı olabilir.

5. Hasta eğitimlerinde bireylerin fiziksel aktivitelerini arttırmaya ve sigarayı bırakmaya yönelik önerilerin vurgulanması yararlı olabilir.

6. Bireylerin posa özellikle çözünür posa tüketimleri önerilen miktarların altındadır. Hastaların beslenme programları hazırlanırken/yenilenirken çözünür posa kaynaklarına daha fazla yer verilmeli, bu besinleri tüketmelerinin önemi hastalara anlatılmalıdır.

7. MS ve bileşenlerini etkilediği bilinen bu gen ve diğer genler için ulusal düzeyde çalışmalarla allel sıklıklarının saptanması bundan sonraki çalışmalar için yararlı olacaktır.

8. Gen-gen ve gen-besin öğesi etkileşimleri konunun hipotez doğrultusunda ortaya konmasını güçleştiren etmenlerdir. Bu nedenle, mutlaka bu etmenlerin etkisini ortadan kaldırabilecek büyüklükte örneklemlere sahip çalışmalarda bu konular tekrar ele alınmalıdır.

9. Var olduğu ileri sürülen gen-diyet etkileşimlerinin açıklanması ve yorumlanması kesinlikle basit değildir. Çünkü çok sayıda farklı besin öğesi-gen-çevresel etmen-cinsiyet etkileşimleri iç içe girmiş durumdadır. Bu nedenle, bir gende oluşan SNP'e bağlı kompleks etkileşimler, mevcut verinin çok dikkatli analiz edilmesi zorunluluğuna ve aynı zamanda bu SNP ile ilişkili nutrigenetik resminin tamamlanabilmesi için bütün çalışma sonuçları ile bir veri havuzu oluşturulması gerekliliğine dikkat çekmektedir.

KAYNAKLAR

1.Zimmet, P., Magliano, D., Matsuzawa, Y., Alberti, G.,Shaw, J. (2005) The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb*, 12 (6), 295-300.

2.Nugent AP. (2004) The Metabolic Syndrome. *British Nutrition Foundation Bulletin,* 29, 36-43.

3.Roche, H.M., Phillips, C.,Gibney, M.J. (2005) The metabolic syndrome: the crossroads of diet and genetics. *Proc Nutr Soc*, 64 (3), 371-377.

4.Peeters, M.W., Thomis, M.A., Loos, R.J., Derom, C.A., Fagard, R., Vlietinck, R.F. ve diğerleri. (2008) Clustering of metabolic risk factors in young adults: Genes and environment. *Atherosclerosis*.

5.Meirhaeghe, A.,Amouyel, P. (2004) Impact of genetic variation of PPARgamma in humans. *Mol Genet Metab*, 83 (1-2), 93-102.

6.Deeb, S.S., Fajas, L., Nemoto, M., Pihlajamaki, J., Mykkanen, L., Kuusisto, J. ve diğerleri. (1998) A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet*, 20 (3), 284-287.

7.Altshuler, D., Hirschhorn, J.N., Klannemark, M. (2000) The common PPARgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet,* 26, 76-80.

8.Doney, A.S., Fischer, B., Cecil, J.E., Boylan, K., McGuigan, F.E., Ralston, S.H. ve diğerleri. (2004) Association of the Pro12Ala and C1431T variants of PPARG and their haplotypes with susceptibility to Type 2 diabetes. *Diabetologia*, 47 (3), 555-558.

9.Mancini, F.P., Vaccaro, O., Sabatino, L., Tufano, A., Rivellese, A.A., Riccardi, G. ve diğerleri. (1999) Pro12Ala substitution in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 is not associated with type 2 diabetes. *Diabetes*, 48 (7), 1466-1468.

10.Badii, R., Bener, A., Zirie, M., Al-Rikabi, A., Simsek, M., Al-Hamaq, A.O. ve diğerleri. (2008) Lack of association between the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma 2 gene and type 2 diabetes mellitus in the Qatari consanguineous population. *Acta Diabetol*, 45 (1), 15-21.

11.Ordovas JM,D, C. (2004). Genes, Diet and Plasma Lipids: The Evidence from Observational Studies. Simopoulos AP & Ordovas JM (Ed.). Nutrigenetics and Nutrigenomics (c. 93, s. 41-76). Basel: Karger

12.Luan, J., Browne, P.O., Harding, A.H., Halsall, D.J., O'Rahilly, S., Chatterjee, V.K. ve diğerleri. (2001) Evidence for gene-nutrient interaction at the PPARgamma locus. *Diabetes*, 50 (3), 686-689.

13.Robitaille, J., Despres, J.P., Perusse, L.,Vohl, M.C. (2003) The PPAR-gamma P12A polymorphism modulates the relationship between dietary fat intake and components of the metabolic syndrome: results from the Quebec Family Study. *Clin Genet*, 63 (2), 109-116.

14.Tai, E.S., Corella, D., Deurenberg-Yap, M., Adiconis, X., Chew, S.K., Tan, C.E. ve diğerleri. (2004) Differential effects of the C1431T and Pro12Ala PPARgamma gene variants on plasma lipids and diabetes risk in an Asian population. *J Lipid Res*, 45 (4), 674-685.

15.Feldeisen, S.E.,Tucker, K.L. (2007) Nutritional strategies in the prevention and treatment of metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab*, 32 (1), 46-60.

16.Grundy, S.M., Brewer, H.B., Jr., Cleeman, J.I., Smith, S.C., Jr.,Lenfant, C. (2004) Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*, 109 (3), 433-438.

17.Zimmet, P., KG, M.M.A.,Serrano Rios, M. (2005) [A new international diabetes federation worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results]. *Rev Esp Cardiol*, 58 (12), 1371-1376.

18.Moller, D.E.,Kaufman, K.D. (2005) Metabolic syndrome: a clinical and molecular perspective. *Annu Rev Med*, 56, 45-62.

19.Isomaa, B. (2003) A major health hazard: the metabolic syndrome. *Life Sci*, 73 (19), 2395-2411.

20.Metabolik Sendrom Çalışma Grubu. (2004) Metabolik Sendrom Kılavuzu. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği.*

21.Leonetti, F., Iacobellis, G., Zappaterreno, A.,Di Mario, U. (2002) Clinical, physiopathological and dietetic aspects of metabolic syndrome. *Dig Liver Dis*, 34 Suppl 2, S134-139.

22.Kahn, R., Buse, J., Ferrannini, E.,Stern, M. (2005) The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 28 (9), 2289-2304.

23.Alberti, K.G., Zimmet, P.,Shaw, J. (2005) The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*, 366 (9491), 1059-1062.

24.Meigs, J.B. (2003) The metabolic syndrome. *BMJ*, 327 (7406), 61-62.

25.Dagdelen, S., Yildirim, T.,Erbas, T. (2008) [Global confusion on the diagnostic criteria for metabolic syndrome: what is the point that guidelines can not agree?]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 8 (2), 149-153.

26.Reaven GM. (2006) The Metabolic syndrome:is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr*, 83, 1237-1247.

27.Duncan, G.E., Li, S.M.,Zhou, X.H. (2004) Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among u.s. Adolescents, 1999-2000. *Diabetes Care*, 27 (10), 2438-2443.

28.Grundy, S.M. (2005) A constellation of complications: the metabolic syndrome. *Clin Cornerstone*, 7 (2-3), 36-45.

29.Metabolik Sendrom Araştırma Grubu. (2005). METSAR Sonuçları [Bildiri].Metabolik Sendrom Kongresi, Antalya.

30.Onat, A., Sansoy, V. (2002) Halkımızda koroner hastalığının baş suçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilşkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 30, 8-15.

31.Sarti, C.,Gallagher, J. (2006) The metabolic syndrome: prevalence, CHD risk, and treatment. *J Diabetes Complications*, 20 (2), 121-132.

32.Das, U.N. (2001) Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition*, 17 (11-12), 953-966.

33.Festa, A., D'Agostino, R., Jr., Howard, G., Mykkanen, L., Tracy, R.P.,Haffner, S.M. (2000) Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*, 102 (1), 42-47.

34.Reaven, G.M., Lithell, H., Landsberg, L. (1996) Hypertension and associated metabolic abnormalities--the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med*, 334 (6), 374-381.

35.Pittas, A.G., Joseph, N.A.,Greenberg, A.S. (2004) Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, 89 (2), 447-452.

36.Yönem, A., Özata, M. (2005) Disglisemi Etyopatogenezinde Adiponektin ve Diğer Sitokinler. *Klinik Aktüel Tıp*, Metabolik Sendrom Özel Sayısı (Mayıs), 5-11.

37.Altuntaş, Y. (2005) İnsülin Direncinde Tanı Testleri. *Klinik Aktüel Tıp*, Metabolik Sendrom Özel Sayısı (Mayıs), 12-18.

38.Roth, J.L., Mobarhan, S., Clohisy, M. (2002) The Metabolic Syndrome: where are we and where do we go? *Nutr Rev*, 60 (10 Pt 1), 335-337.

39.Shaw, D.I., Hall, W.L.,Williams, C.M. (2005) Metabolic syndrome: what is it and what are the implications? *Proc Nutr Soc*, 64 (3), 349-357.

40.Das, U.N. (2002) Is metabolic syndrome X an inflammatory condition? *Exp Biol Med (Maywood)*, 227 (11), 989-997.

41.Bjorntorp, P.,Rosmond, R. (2000) The metabolic syndrome--a neuroendocrine disorder? *Br J Nutr*, 83 Suppl 1, S49-57.

42.Işıldak M, Güven GS, Gürlek A. (2004) Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 35, 96-99.

43.Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. (2003) *Diabetes Care*, 26 Suppl 1, S5-20.

44.Isomaa, B., Almgren, P., Tuomi, T., Forsen, B., Lahti, K., Nissen, M. ve diğerleri. (2001) Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 24 (4), 683-689.

45.Brunzell, J.D., Hokanson, J.E. (1999) Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. *Diabetes Care*, 22 Suppl 3, C10-13.

46.Ginsberg, H.N., Huang, L.S. (2000) The insulin resistance syndrome: impact on lipoprotein metabolism and atherothrombosis. *J Cardiovasc Risk*, 7 (5), 325-331.

47.Cefalu, W.T. (2001) Insulin resistance: cellular and clinical concepts. *Exp Biol Med (Maywood)*, 226 (1), 13-26.

48.Korhonen, S., Hippelainen, M., Niskanen, L., Vanhala, M.,Saarikoski, S. (2001) Relationship of the metabolic syndrome and obesity to polycystic ovary syndrome: a controlled, population-based study. *Am J Obstet Gynecol*, 184 (3), 289-296.

49.Hales, C.N., Barker, D.J. (1992) Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*, 35 (7), 595-601.

50.Hales, C.N., Ozanne, S.E. (2003) For debate: Fetal and early postnatal growth restriction lead to diabetes, the metabolic syndrome and renal failure. *Diabetologia*, 46 (7), 1013-1019.

51.Groop, L. (2000) Genetics of the metabolic syndrome. *Br J Nutr*, 83 Suppl 1, S39-48.

52.Gurnell, M. (2005) Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and the regulation of adipocyte function: lessons from human genetic studies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 19 (4), 501-523.

53.Parker, L., Lamont, D.W., Unwin, N., Pearce, M.S., Bennett, S.M., Dickinson, H.O. ve diğerleri. (2003) A lifecourse study of risk for hyperinsulinaemia, dyslipidaemia and obesity (the central metabolic syndrome) at age 49-51 years. *Diabet Med*, 20 (5), 406-415.

54.Hitman, G.A., Sudagani, J. (2004) Searching for genes in diabetes and the metabolic syndrome. *Int J Clin Pract Suppl* (143), 3-8.

55.Groop, L., Forsblom, C., Lehtovireta M. (1996) Metabolic Consequences of A Family History of NIDDM (The Botnia Study): Evidence for Sex-Spesific Parental Effects. *Diabetes*, 45, 1585-1593.

56.Ferrannini, E., Buzzigoli, G., Bonadonna, R., Giorico, M.A., Oleggini, M., Graziadei, L. ve diğerleri. (1987) Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med*, 317 (6), 350-357.

57.Lehtovirta, M., Kaprio, J., Forsblom, C., Eriksson, J., Tuomilehto, J.,Groop, L. (2000) Insulin sensitivity and insulin secretion in monozygotic and dizygotic twins. *Diabetologia*, 43 (3), 285-293.

58.Coady, S.A., Jaquish, C.E., Fabsitz, R.R., Larson, M.G., Cupples, L.A.,Myers, R.H. (2002) Genetic variability of adult body mass index: a longitudinal assessment in framingham families. *Obes Res*, 10 (7), 675-681.

59.Bouchard, C., Rice, T., Lemieux, S., Despres, J.P., Perusse, L.,Rao, D.C. (1996) Major gene for abdominal visceral fat area in the Quebec Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 20 (5), 420-427.

60.Samaras, K., Spector, T.D., Nguyen, T.V., Baan, K., Campbell, L.V.,Kelly, P.J. (1997) Independent genetic factors determine the amount and distribution of fat in women after the menopause. *J Clin Endocrinol Metab*, 82 (3), 781-785.

61.Bogardus, C., Baier, L., Permana, P., Prochazka, M., Wolford, J.,Hanson, R. (2002) Identification of susceptibility genes for complex metabolic diseases. *Ann N Y Acad Sci*, 967, 1-6.

62.Neel, J.V. (1962) Diabetes Mellitus:A 'Thritfy' Genotype Rendered Detrimental By 'Progres'. *Am J Hum Genet*, 14 (353-62).

63.Kohen-Avramoglu, R., Theriault, A.,Adeli, K. (2003) Emergence of the metabolic syndrome in childhood: an epidemiological overview and mechanistic link to dyslipidemia. *Clin Biochem*, 36 (6), 413-420.

64.Meirhaeghe, A., Cottel, D., Amouyel, P.,Dallongeville, J. (2005) Association Between Peroxisome Proliferator–Activated Receptor-♑ Haplotypes and the Metabolic Syndrome in French Men and Women. *Diabetes*, 54, 3043-3048.

65.Sanchez, G., Rios, S.,Perez, F. (2002) Effect of the Pro12Ala Polymorphism of the Peroxisome Proliferator–Activated Receptor-♑-2 Gene on Adiposity, Insulin Sensitivity and Lipid Profile in The Spanish Population. *Eur J Endocrinol*, 147, 495-501.

66.Frederiksen, L., Brodbaek, K.,Fenger, M. (2002) Studies of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR. ♑ Gene in the Danish MONICA Cohort:Homozygosity of the Ala Allele Confers A Decreased Risk of the Insulin Resistance Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 87, 3989-3992.

67.Dengel, D.R., Brown, M.D., Ferrell, R.E. (2002) Exercise-Induced Changes in Insulin Action Are Associated With ACE Gene Polymorphisms in Older Adults. *Physiol Genomics* 11, 73-80

68.Vendrell, J., Richart, C., Soler J. (1997) The TNF-alpha Gene Nco I Polymorphism Influences The Relationship Among Insulin Resistance, Percent Body Fat, and Increased Serum Leptin Levels. *Diabetes*, 46, 1468-1472.

69.Oh JY,Barrett-Connor, E. (2002) Association Between Vitamin D Receptor Polymorphism and Type 2 Diabetes or Metabolic Syndrome in Community-Dwelling Older Adults: The Rancho Bernardo Study. *Metabolism*, 51, 356-359.

70.Dallongeville, J., Helbecque, N., Cottel, D. (2003) The Gly 16->Arg16 and Gln27->Glu27 Polymorphisms of Beta2-adrenergic Receptor Are Associated With Metabolic Syndrome in M. *J Clin Endocrinol Metab* 88, 4862-4866.

71.Kilpelainen, T.O., Lakka, T.A., Laaksonen, D.E., Mager, U., Salopuro, T., Kubaszek, A. ve diğerleri. (2008) Interaction of single nucleotide polymorphisms in ADRB2, ADRB3, TNF, IL6, IGF1R, LIPC, LEPR, and GHRL with physical activity on the risk of type 2 diabetes mellitus and changes in characteristics of the metabolic syndrome: The Finnish Diabetes Prevention Study. *Metabolism*, 57 (3), 428-436.

72.Berger, J.,Moller, D.E. (2002) The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med*, 53, 409-435.

73.Pakala, R., Kuchulakanti, P., Rha, S.W., Cheneau, E., Baffour, R.,Waksman, R. (2004) Peroxisome proliferator-activated receptor gamma: its role in metabolic syndrome. *Cardiovasc Radiat Med*, 5 (2), 97-103.

74.Grimaldi, P.A. (2007) Peroxisome proliferator-activated receptors as sensors of fatty acids and derivatives. *Cell Mol Life Sci*, 64 (19-20), 2459-2464.

75.Desvergne, B., Michalik, L.,Wahli, W. (2004) Be fit or be sick: peroxisome proliferator-activated receptors are down the road. *Mol Endocrinol*, 18 (6), 1321-1332.

76.Lovegrove, J.A.,Gitau, R. (2008) Nutrigenetics and CVD: what does the future hold? *Proc Nutr Soc*, 67 (2), 206-213.

77.Lindi, V.I., Uusitupa, M.I., Lindstrom, J., Louheranta, A., Eriksson, J.G., Valle, T.T. ve diğerleri. (2002) Association of the Pro12Ala polymorphism in the PPAR-gamma2 gene with 3-year incidence of type 2 diabetes and body weight change in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes*, 51 (8), 2581-2586.

78.Rhee, E.J., Oh, K.W., Lee, W.Y., Kim, S.Y., Oh, E.S., Baek, K.H. ve diğerleri. (2006) Effects of two common polymorphisms of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene on metabolic syndrome. *Arch Med Res*, 37 (1), 86-94.

79.Nugent, A.P. (2005) LIPGENE: an EU project to tackle the metabolic syndrome. *Biochimie*, 87 (1), 129-132.

80.Reaven, G.M. (2005) The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. *Annu Rev Nutr*, 25, 391-406.

81.Stone, N.J. (2004) Focus on lifestyle change and the metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 33 (3), 493-508, v-vi.

82.Riccardi, G., Giacco, R.,Rivellese, A.A. (2004) Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. *Clin Nutr*, 23 (4), 447-456.

83.Riccardi, G.,Rivellese, A.A. (2000) Dietary treatment of the metabolic syndrome--the optimal diet. *Br J Nutr*, 83 Suppl 1, S143-148.

84.Nestel, P. (2004) Nutritional aspects in the causation and management of the metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 33 (3), 483-492, .

85.Freire, R.D., Cardosa, M.A., Gimeno, G.A. (2005) Dietary Fat is Associated With Metabolic Syndrome in Japanese Brazilians. *Diabetes Care*, 28, 1779-1785.

86.Mayer-Davis, E.J., Monaco, J.H., Hoen, H.M., Carmichael, S., Vitolins, M.Z., Rewers, M.J. ve diğerleri. (1997) Dietary fat and insulin sensitivity in a triethnic population: the role of obesity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Am J Clin Nutr*, 65 (1), 79-87.

87.NCEP. (2001). ATP III At-A-Glance: Quick Desk Reference, Ağ Sitesi: **http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atglance.htm**

88.AHA. (2006). Step I , Step II and TLC Diets, Ağ Sitesi: **http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4764**

89.Athyros, V.G., Bouloukos, V.I., Pehlivanidis, A.N., Papageorgiou, A.A., Dionysopoulou, S.G., Symeonidis, A.N. ve diğerleri. (2005) The prevalence of the metabolic syndrome in Greece: the MetS-Greece Multicentre Study. *Diabetes Obes Metab*, 7 (4), 397-405.

90.Parker, D.R., Weiss, S.T., Troisi, R., Cassano, P.A., Vokonas, P.S.,Landsberg, L. (1993) Relationship of dietary saturated fatty acids and body habitus to serum insulin concentrations: the Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr*, 58 (2), 129-136.

91.Vessby, B., Unsitupa, M., Hermansen, K., Riccardi, G., Rivellese, A.A., Tapsell, L.C. ve diğerleri. (2001) Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. *Diabetologia*, 44 (3), 312-319.

92.Brady, L.M., Williams, C.M., Lovegrove, J.A. (2004) Dietary PUFA and the metabolic syndrome in Indian Asians living in the UK. *Proc Nutr Soc*, 63 (1), 115-125.

93.Roche, H.M. (2005) Fatty acids and the metabolic syndrome. *Proc Nutr Soc*, 64 (1), 23-29.

94.McKeown, N.M., Meigs, J.B., Liu, S., Saltzman, E., Wilson, P.W.,Jacques, P.F. (2004) Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care*, 27 (2), 538-546.

95.Schulze, M.B., Hu, F.B. (2004) Dietary approaches to prevent the metabolic syndrome: quality versus quantity of carbohydrates. *Diabetes Care*, 27 (2), 613-614.

96.Panagiotakos, D.B., Polychronopoulos, E. (2005) The role of Mediterranean diet in the epidemiology of metabolic syndrome; converting epidemiology to clinical practice. *Lipids Health Dis*, 4 (1), 7.

97.Liese, A.D., Roach, A.K., Sparks, K.C., Marquart, L., D'Agostino, R.B., Jr.,Mayer-Davis, E.J. (2003) Whole-grain intake and insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Am J Clin Nutr*, 78 (5), 965-971.

98.Ludwig, D.S., Pereira, M.A., Kroenke, C.H., Hilner, J.E., Van Horn, L., Slattery, M.L. ve diğerleri. (1999) Dietary fiber, weight gain, and cardiovascular disease risk factors in young adults. *JAMA*, 282 (16), 1539-1546.

99.Donovan, D.S., Solomon, C.G., Seely, E.W., Williams, G.H.,Simonson, D.C. (1993) Effect of sodium intake on insulin sensitivity. *Am J Physiol*, 264 (5 Pt 1), E730-734.

100.Song, Y., Ridker, P.M., Manson, J.E., Cook, N.R., Buring, J.E.,Liu, S. (2005) Magnesium intake, C-reactive protein, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care*, 28 (6), 1438-1444.

101.Liu, S., Song, Y., Ford, E.S., Manson, J.E., Buring, J.E.,Ridker, P.M. (2005) Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care*, 28 (12), 2926-2932.

102.Lawlor, D.A., Ebrahim, S., Timpson, N.,Davey Smith, G. (2005) Avoiding milk is associated with a reduced risk of insulin resistance and the metabolic syndrome: findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabet Med*, 22 (6), 808-811.

103.Buttriss, J.,Nugent, A. (2005) LIPGENE: an integrated approach to tackling the metabolic syndrome. *Proc Nutr Soc*, 64 (3), 345-347.

104.Memisoglu, A., Hu, F.B., Hankinson, S.E., Manson, J.E., De Vivo, I., Willett, W.C. ve diğerleri. (2003) Interaction between a peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene polymorphism and dietary fat intake in relation to body mass. *Hum Mol Genet*, 12 (22), 2923-2929.

105.Pisabarro, R.E., Sanguinetti, C., Stoll, M.,Prendez, D. (2004) High incidence of type 2 diabetes in peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 Pro12Ala carriers exposed to a high chronic intake of trans fatty acids and saturated fatty acids. *Diabetes Care*, 27 (9), 2251-2252.

106.Verreth, W., De Keyzer, D., Pelat, M., Verhamme, P., Ganame, J., Bielicki, J.K. ve diğerleri. (2004) Weight-loss-associated induction of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma correlate with reduced atherosclerosis and improved cardiovascular function in obese insulin-resistant mice. *Circulation*, 110 (20), 3259-3269.

107.Nicklas, B.J., van Rossum, E.F., Berman, D.M., Ryan, A.S., Dennis, K.E.,Shuldiner, A.R. (2001) Genetic variation in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene (Pro12Ala) affects metabolic responses to weight loss and subsequent weight regain. *Diabetes*, 50 (9), 2172-2176.

108.Hafidh, S., Senkottaiyan, N., Villarreal, D.,Alpert, M.A. (2005) Management of the metabolic syndrome. *Am J Med Sci*, 330 (6), 343-351.

109.Nelson, M., Atkinson, M.,Meyer J. (2002). Food Portion Sizes A User's Guide to the Photographic Atlas. England: Crown Copyright.

110.Erhardt, J. (2006). BeBis:Nutrition Data Base Software. İstanbul.

111.FAO/WHO. (2001). Human energy requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Rome: FAO.

112.WHO. (2000). International Guide For Monitoring Alcohol Consumption and Related Harm. : World Health Organization.

113.Lohman, T.G., Roche, A.,Martorell, R. (1988). Anthropometric Standardization Reference Manual. Champain, USA: Human Kinetics Publishers.

114.Pekcan, G. (1999). Hastanın Beslenme Durumunun Saptanması A. Baysal (Ed.). Diyet El Kitabı (s. 61-107). Ankara: Hatipoğlu Yayınları

115.SPSS for Windows Release 15.0. (2007).

116.Santos, A.C., Ebrahim, S.,Barros, H. (2008) Gender, socio-economic status and metabolic syndrome in middle-aged and old adults. *BMC Public Health*, 8, 62.

117.Loucks, E.B., Magnusson, K.T., Cook, S., Rehkopf, D.H., Ford, E.S.,Berkman, L.F. (2007) Socioeconomic position and the metabolic syndrome in early, middle, and late life: evidence from NHANES 1999-2002. *Ann Epidemiol*, 17 (10), 782-790.

118.Lee, W.Y., Jung, C.H., Park, J.S., Rhee, E.J.,Kim, S.W. (2005) Effects of smoking, alcohol, exercise, education, and family history on the metabolic syndrome as defined by the ATP III. *Diabetes Res Clin Pract*, 67 (1), 70-77.

119.Onat, A., Uzunlar, B., Hergenç, G., Yazıcı, M., Uyarel, M., Toprak, S. ve diğerleri. (2003) Coğrafi Bölgelerimizde Risk Değişkenlerinin ve Global Koroner Riskin Dağılımı. *Türk Kardiyol Dern Arş* 31, 323-330.

120.Li, L.L., Ma, X.L., Ran, J.X., Sun, X.F., Xu, L.M., Ren, J. ve diğerleri. (2008) Genetic polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 Pro12Ala on ethnic susceptibility to diabetes in Uygur, Kazak and Han subjects. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 35 (2), 187-191.

121.Erdogan, M., Karadeniz, M., Eroglu, Z., Tezcanli, B., Selvi, N.,Yilmaz, C. (2007) The relationship of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 exon 2 and exon 6 gene polymorphism in Turkish type 2 diabetic patients with and without nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract*, 78 (3), 355-359.

122.Tok, E.C., Aktas, A., Ertunc, D., Erdal, E.M.,Dilek, S. (2005) Evaluation of glucose metabolism and reproductive hormones in polycystic ovary syndrome on the basis of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-gamma2 Pro12Ala genotype. *Hum Reprod*, 20 (6), 1590-1595.

123.Yilmaz, M., Ergun, M.A., Karakoc, A., Yurtcu, E., Cakir, N.,Arslan, M. (2006) Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*, 22 (6), 336-342.

124.Tok, E.C., Ertunc, D., Bilgin, O., Erdal, E.M., Kaplanoglu, M.,Dilek, S. (2006) PPAR-gamma2 Pro12Ala polymorphism is associated with weight gain in women with gestational diabetes mellitus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 129 (1), 25-30.

125.Pihlajamaki, J., Miettinen, R., Valve, R., Karjalainen, L., Mykkanen, L., Kuusisto, J. ve diğerleri. (2000) The Pro12A1a substitution in the peroxisome proliferator activated receptor gamma 2 is associated with an insulin-sensitive phenotype in families with familial combined hyperlipidemia and in nondiabetic elderly subjects with dyslipidemia. *Atherosclerosis*, 151 (2), 567-574.

126.Masud, S.,Ye, S. (2003) Effect of the peroxisome proliferator activated receptor-gamma gene Pro12Ala variant on body mass index: a meta-analysis. *J Med Genet*, 40 (10), 773-780.

127.Swarbrick, M.M., Chapman, C.M., McQuillan, B.M., Hung, J., Thompson, P.L.,Beilby, J.P. (2001) A Pro12Ala polymorphism in the human peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 is associated with combined hyperlipidaemia in obesity. *Eur J Endocrinol*, 144 (3), 277-282.

128.Moon, M.K., Cho, Y.M., Jung, H.S., Park, Y.J., Yoon, K.H., Sung, Y.A. ve diğerleri. (2005) Genetic polymorphisms in peroxisome proliferator-activated receptor gamma are associated with Type 2 diabetes mellitus and obesity in the Korean population. *Diabet Med*, 22 (9), 1161-1166.

129.Ghoussaini, M., Meyre, D., Lobbens, S., Charpentier, G., Clement, K., Charles, M.A. ve diğerleri. (2005) Implication of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma 2 gene in type 2 diabetes and obesity in the French population. *BMC Med Genet*, 6, 11.

130.Scacchi, R., Pinto, A., Rickards, O., Pacella, A., De Stefano, G.F., Cannella, C. ve diğerleri. (2007) An analysis of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-gamma 2) Pro12Ala polymorphism distribution and prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in world populations in relation to dietary habits. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 17 (9), 632-641.

131.Kim, K., Lee, S.,Valentine, R.J. (2007) Association of pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferative-activated receptor gamma2 gene with obesity and hypertension in Korean women. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 53 (3), 239-246.

132.Rhee, E.J., Oh, K.W., Lee, W.Y., Kim, S.Y., Oh, E.S., Baek, K.H. ve diğerleri. (2005) The effects of C161-->T polymorphisms in exon 6 of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene on bone mineral metabolism and serum

osteoprotegerin levels in healthy middle-aged women. *Am J Obstet Gynecol*, 192 (4), 1087-1093.

133.Radha, V., Vimaleswaran, K.S., Babu, H.N., Abate, N., Chandalia, M., Satija, P. ve diğerleri. (2006) Role of genetic polymorphism peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 Pro12Ala on ethnic susceptibility to diabetes in South-Asian and Caucasian subjects: Evidence for heterogeneity. *Diabetes Care*, 29 (5), 1046-1051.

134.Beamer, B.A., Yen, C.J., Andersen, R.E., Muller, D., Elahi, D., Cheskin, L.J. ve diğerleri. (1998) Association of the Pro12Ala variant in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene with obesity in two Caucasian populations. *Diabetes*, 47 (11), 1806-1808.

135.Paek, K.W., Chun, K.H.,Lee, K.W. (2006) Relationship between metabolic syndrome and familial history of hypertension/stroke, diabetes, and cardiovascular disease. *J Korean Med Sci*, 21 (4), 701-708.

136.Li, J.K., Ng, M.C., So, W.Y., Chiu, C.K., Ozaki, R., Tong, P.C. ve diğerleri. (2006) Phenotypic and genetic clustering of diabetes and metabolic syndrome in Chinese families with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*, 22 (1), 46-52.

137.Bestermann, W., Houston, M.C., Basile, J., Egan, B., Ferrario, C.M., Lackland, D. ve diğerleri. (2005) Addressing the global cardiovascular risk of hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, and the metabolic syndrome in the southeastern United States, part II: treatment recommendations for management of the global cardiovascular risk of hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, and the metabolic syndrome. *Am J Med Sci*, 329 (6), 292-305.

138.Nakanishi, N., Takatorige, T.,Suzuki, K. (2005) Cigarette smoking and the risk of the metabolic syndrome in middle-aged Japanese male office workers. *Ind Health*, 43 (2), 295-301.

139.Chen, C.C., Li, T.C., Chang, P.C., Liu, C.S., Lin, W.Y., Wu, M.T. ve diğerleri. (2008) Association among cigarette smoking, metabolic syndrome, and its individual components: the metabolic syndrome study in Taiwan. *Metabolism*, 57 (4), 544-548.

140.Dietary Guidelines for Americans (Rapor No). (2005). U.S: Department of Health and Human Services U.S. Department of Agriculture

141.Chang, P.C., Li, T.C., Wu, M.T., Liu, C.S., Li, C.I., Chen, C.C. ve diğerleri. (2008) Association between television viewing and the risk of metabolic syndrome in a community-based population. *BMC Public Health*, 8, 193.

142.Wijndaele, K., Duvigneaud, N., Matton, L., Duquet, W., Delecluse, C., Thomis, M. ve diğerleri. (2007) Sedentary behaviour, physical activity and a continuous metabolic syndrome risk score in adults. *Eur J Clin Nutr*.

143.Chen, X., Pang, Z.,Li, K. (2008) Dietary fat, sedentary behaviors and the prevalence of the metabolic syndrome among Qingdao adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*.

144.Nelson, T.L., Fingerlin, T.E., Moss, L.K., Barmada, M.M., Ferrell, R.E.,Norris, J.M. (2007) Association of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene with type 2 diabetes mellitus varies by physical activity among non-Hispanic whites from Colorado. *Metabolism*, 56 (3), 388-393.

145.Kahara, T., Takamura, T., Hayakawa, T., Nagai, Y., Yamaguchi, H., Katsuki, T. ve diğerleri. (2003) PPARgamma gene polymorphism is associated with exercise-mediated changes of insulin resistance in healthy men. *Metabolism*, 52 (2), 209-212.

146.Wirfalt, E., Hedblad, B., Gullberg, B., Mattisson, I., Andren, C., Rosander, U. ve diğerleri. (2001) Food patterns and components of the metabolic syndrome in men and women: a cross-sectional study within the Malmo Diet and Cancer cohort. *Am J Epidemiol*, 154 (12), 1150-1159.

147.Azadbakht, L., Mirmiran, P., Esmaillzadeh, A., Azizi, T.,Azizi, F. (2005) Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 28 (12), 2823-2831.

148.Panagiotakos, D.B., Pitsavos, C., Chrysohoou, C., Skoumas, J., Tousoulis, D., Toutouza, M. ve diğerleri. (2004) Impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA study. *Am Heart J*, 147 (1), 106-112.

149.Panagiotakos, D.B., Pitsavos, C., Skoumas, Y.,Stefanadis, C. (2007) The association between food patterns and the metabolic syndrome using principal components analysis: The ATTICA Study. *J Am Diet Assoc*, 107 (6), 979-987; quiz 997.

150.Alvarez, L.E.E., Henriquez, P.,Serra-Majem, L. (2006) Mediterranean diet and metabolic syndrome: a cross-sectional study in the Canary Islands. *Public Health Nutr*, 9 (8A), 1089-1098.

151.Esposito, K., Ciotola, M.,Giugliano, D. (2007) Mediterranean diet and the metabolic syndrome. *Mol Nutr Food Res*, 51 (10), 1268-1274.

152.Beydoun, M.A., Gary, T.L., Caballero, B.H., Lawrence, R.S., Cheskin, L.J.,Wang, Y. (2008) Ethnic differences in dairy and related nutrient consumption among US adults and their association with obesity, central obesity, and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr*, 87 (6), 1914-1925.

153.Lutsey, P.L., Steffen, L.M.,Stevens, J. (2008) Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circulation*, 117 (6), 754-761.

154.Elwood, P.C., Pickering, J.E.,Fehily, A.M. (2007) Milk and dairy consumption, diabetes and the metabolic syndrome: the Caerphilly prospective study. *J Epidemiol Community Health*, 61 (8), 695-698.

155.Snijder, M.B., van der Heijden, A.A., van Dam, R.M., Stehouwer, C.D., Hiddink, G.J., Nijpels, G. ve diğerleri. (2007) Is higher dairy consumption associated with lower body weight and fewer metabolic disturbances? The Hoorn Study. *Am J Clin Nutr*, 85 (4), 989-995.

156.Azadbakht, L., Mirmiran, P., Esmaillzadeh, A.,Azizi, F. (2005) Dairy consumption is inversely associated with the prevalence of the metabolic syndrome in Tehranian adults. *Am J Clin Nutr*, 82 (3), 523-530.

157.Ruidavets, J.B., Bongard, V., Dallongeville, J., Arveiler, D., Ducimetiere, P., Perret, B. ve diğerleri. (2007) High consumptions of grain, fish, dairy products and combinations of these are associated with a low prevalence of metabolic syndrome. *J Epidemiol Community Health*, 61 (9), 810-817.

158.Pfeuffer, M.,Schrezenmeir, J. (2007) Milk and the metabolic syndrome. *Obes Rev*, 8 (2), 109-118.

159.Yoo, S., Nicklas, T., Baranowski, T., Zakeri, I.F., Yang, S.J., Srinivasan, S.R. ve diğerleri. (2004) Comparison of dietary intakes associated with metabolic syndrome risk factors in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr*, 80 (4), 841-848.

160.Maki, K.C. (2004) Dietary factors in the prevention of diabetes mellitus and coronary artery disease associated with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*, 93 (11A), 12C-17C.

161.Liu, S., Manson, J.E., Lee, I.M., Cole, S.R., Hennekens, C.H., Willett, W.C. ve diğerleri. (2000) Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Study. *Am J Clin Nutr*, 72 (4), 922-928.

162.Liu, S., Serdula, M., Janket, S.J., Cook, N.R., Sesso, H.D., Willett, W.C. ve diğerleri. (2004) A prospective study of fruit and vegetable intake and the risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*, 27 (12), 2993-2996.

163.Esmaillzadeh, A., Kimiagar, M., Mehrabi, Y., Azadbakht, L., Hu, F.B.,Willett, W.C. (2006) Fruit and vegetable intakes, C-reactive protein, and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr*, 84 (6), 1489-1497.

164.Clifford, M.N. (2004) Diet-derived phenols in plasma and tissues and their implications for health. *Planta Med*, 70 (12), 1103-1114.

165.Arslan, P., Mercanligil, S., Özel Gökmen, H., Akbulut Çıtak, G., Dönmez, N., Çiftçi, H. ve diğerleri. (2006) Tekharf 2003-2004 taraması katılımcılarının genel beslenme örüntüsü ve beslenme alışkanlıkları. *Türk Kardiyol Dern Arş*, 34, 331-339.

166.Sahyoun, N.R., Jacques, P.F., Zhang, X.L., Juan, W.,McKeown, N.M. (2006) Whole-grain intake is inversely associated with the metabolic syndrome and mortality in older adults. *Am J Clin Nutr*, 83 (1), 124-131.

167.Liese, A.D., Schulz, M., Moore, C.G.,Mayer-Davis, E.J. (2004) Dietary patterns, insulin sensitivity and adiposity in the multi-ethnic Insulin Resistance Atherosclerosis Study population. *Br J Nutr*, 92 (6), 973-984.

168.Kontogianni, M.D., Panagiotakos, D.B., Chrysohoou, C., Pitsavos, C., Zampelas, A.,Stefanadis, C. (2007) The impact of olive oil consumption pattern on the risk of acute coronary syndromes: The CARDIO2000 case-control study. *Clin Cardiol*, 30 (3), 125-129.

169.Psaltopoulou, T., Naska, A., Orfanos, P., Trichopoulos, D., Mountokalakis, T.,Trichopoulou, A. (2004) Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr*, 80 (4), 1012-1018.

170.Garg, A. (1998) High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 67 (3 Suppl), 577S-582S.

171.Dhingra, R., Sullivan, L., Jacques, P.F., Wang, T.J., Fox, C.S., Meigs, J.B. ve diğerleri. (2007) Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation*, 116 (5), 480-488.

172.Mendoza, J.A., Drewnowski, A.,Christakis, D.A. (2007) Dietary energy density is associated with obesity and the metabolic syndrome in U.S. adults. *Diabetes Care*, 30 (4), 974-979.

173.Skilton, M.R., Laville, M., Cust, A.E., Moulin, P.,Bonnet, F. (2008) The association between dietary macronutrient intake and the prevalence of the metabolic syndrome. *Br J Nutr*, 100 (2), 400-407.

174.WHO. (2003). Diet, Nutrition, and the Prevention of Chronic Disease (Rapor No). Geneva, Switzerland: WHO.

175.Vrolix, R., van Meijl, L.E.,Mensink, R.P. (2008) The metabolic syndrome in relation with the glycemic index and the glycemic load. *Physiol Behav*, 94 (2), 293-299.

176.Eilat-Adar, S., Xu, J., Goldbourt, U., Zephier, E., Howard, B.V.,Resnick, H.E. (2008) Sex may modify the effects of macronutrient intake on metabolic syndrome and insulin resistance in American Indians: the strong heart study. *J Am Diet Assoc*, 108 (5), 794-802.

177.Basciano, H., Federico, L.,Adeli, K. (2005) Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutr Metab (Lond)*, 2 (1), 5.

178.Rutledge, A.C., Adeli, K. (2007) Fructose and the metabolic syndrome: pathophysiology and molecular mechanisms. *Nutr Rev*, 65 (6 Pt 2), S13-23.

179.Franz, M.J., Bantle, J.P., Beebe, C.A., Brunzell, J.D., Chiasson, J.L., Garg, A. ve diğerleri. (2002) Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care*, 25 (1), 148-198.

180.Haag, M.,Dippenaar, N.G. (2005) Dietary fats, fatty acids and insulin resistance: short review of a multifaceted connection. *Med Sci Monit*, 11 (12), RA359-367.

181.Rivellese, A.A., De Natale, C.,Lilli, S. (2002) Type of dietary fat and insulin resistance. *Ann N Y Acad Sci*, 967, 329-335.

182.Barre, D.E. (2007) The role of consumption of alpha-linolenic, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in human metabolic syndrome and type 2 diabetes--a mini-review. *J Oleo Sci*, 56 (7), 319-325.

183.Carpentier, Y.A., Portois, L.,Malaisse, W.J. (2006) n-3 fatty acids and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr*, 83 (6 Suppl), 1499S-1504S.

184.Galisteo, M., Duarte, J., Zarzuelo, A. (2008) Effects of dietary fibers on disturbances clustered in the metabolic syndrome. *J Nutr Biochem*, 19 (2), 71-84.

185.Ford, E.S., Ajani, U.A., McGuire, L.C., Liu, S. (2005) Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care*, 28 (5), 1228-1230.

186.Tai, K., Need, A.G., Horowitz, M., Chapman, I.M. (2008) Vitamin D, glucose, insulin, and insulin sensitivity. *Nutrition*, 24 (3), 279-285.

187.Baysal, A. (2004). Beslenme (c. 10. Baskı). Ankara: Hatipoğlu Yayınevi.

188.Ford, E.S., Mokdad, A.H., Giles, W.H., Brown, D.W. (2003) The metabolic syndrome and antioxidant concentrations: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes*, 52 (9), 2346-2352.

189.Drouillet, P., Balkau, B., Charles, M.A., Vol, S., Bedouet, M., Ducimetiere, P. ve diğerleri. (2007) Calcium consumption and insulin resistance syndrome parameters. Data from the Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 17 (7), 486-492.

190.He, K., Liu, K., Daviglus, M.L., Morris, S.J., Loria, C.M., Van Horn, L. ve diğerleri. (2006) Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. *Circulation*, 113 (13), 1675-1682.

191.McKeown, N.M., Jacques, P.F., Zhang, X.L., Juan, W.,Sahyoun, N.R. (2008) Dietary magnesium intake is related to metabolic syndrome in older Americans. *Eur J Nutr*, 47 (4), 210-216.

192.Stumvoll, M.,Haring, H. (2002) The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 Pro12Ala polymorphism. *Diabetes*, 51 (8), 2341-2347.

193.Li, S., Chen, W., Srinivasan, S.R., Boerwinkle, E.,Berenson, G.S. (2003) The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene polymorphism (Pro12Ala)

beneficially influences insulin resistance and its tracking from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes*, 52 (5), 1265-1269.

194.Kao, W.H., Coresh, J., Shuldiner, A.R., Boerwinkle, E., Bray, M.S.,Brancati, F.L. (2003) Pro12Ala of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene is associated with lower serum insulin levels in nonobese African Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes*, 52 (6), 1568-1572.

195.Kim, K.S., Choi, S.M., Shin, S.U., Yang, H.S.,Yoon, Y. (2004) Effects of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 Pro12Ala polymorphism on body fat distribution in female Korean subjects. *Metabolism*, 53 (12), 1538-1543.

196.Meirhaeghe, A., Fajas, L., Helbecque, N., Cottel, D., Lebel, P., Dallongeville, J. ve diğerleri. (1998) A genetic polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene influences plasma leptin levels in obese humans. *Hum Mol Genet*, 7 (3), 435-440.

197.Valve, R., Sivenius, K., Miettinen, R., Pihlajamaki, J., Rissanen, A., Deeb, S.S. ve diğerleri. (1999) Two polymorphisms in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene are associated with severe overweight among obese women. *J Clin Endocrinol Metab*, 84 (10), 3708-3712.

198.Tonjes, A., Scholz, M., Loeffler, M.,Stumvoll, M. (2006) Association of Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor gamma with Pre-diabetic phenotypes: meta-analysis of 57 studies on nondiabetic individuals. *Diabetes Care*, 29 (11), 2489-2497.

199.Franks, P.W., Jablonski, K.A., Delahanty, L., Hanson, R.L., Kahn, S.E., Altshuler, D. ve diğerleri. (2007) The Pro12Ala variant at the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene and change in obesity-related traits in the Diabetes Prevention Program. *Diabetologia*, 50 (12), 2451-2460.

200.Ruiz-Narvaez, E.A., Kraft, P., Campos, H. (2007) Ala12 variant of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene (PPARG) is associated with higher polyunsaturated fat in adipose tissue and attenuates the protective effect of polyunsaturated fat intake on the risk of myocardial infarction. *Am J Clin Nutr*, 86 (4), 1238-1242.

201.Santos, J.L., Boutin, P., Verdich, C., Holst, C., Larsen, L.H., Toubro, S. ve diğerleri. (2006) Genotype-by-nutrient interactions assessed in European obese women. A case-only study. *Eur J Nutr*, 45 (8), 454-462.

202.Soriguer, F., Morcillo, S., Cardona, F., Rojo-Martinez, G., de la Cruz Almaraz, M., Ruiz de Adana Mde, L. ve diğerleri. (2006) Pro12Ala polymorphism of the PPARG2 gene is associated with type 2 diabetes mellitus and peripheral insulin sensitivity in a population with a high intake of oleic acid. *J Nutr*, 136 (9), 2325-2330.

203.Rosado, E.L., Bressan, J., Martins, M.F., Cecon, P.R.,Martinez, J.A. (2007) Polymorphism in the PPARgamma2 and beta2-adrenergic genes and diet lipid effects on body composition, energy expenditure and eating behavior of obese women. *Appetite*, 49 (3), 635-643.

204.Vaccaro, O., Lapice, E., Monticelli, A., Giacchetti, M., Castaldo, I., Galasso, R. ve diğerleri. (2007) Pro12Ala polymorphism of the PPARgamma2 locus modulates the relationship between energy intake and body weight in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 30 (5), 1156-1161.

205.Satman, I., Yilmaz, T., Sengul, A., Salman, S., Salman, F., Uygur, S. ve diğerleri. (2002) Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*, 25 (9), 1551-1556.

206.Mahley, R.W., Palaoglu, K.E., Atak, Z., Dawson-Pepin, J., Langlois, A.M., Cheung, V. ve diğerleri. (1995) Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *J Lipid Res*, 36 (4), 839-859.

EKLER

EK-1: Etik Kurul Onayı

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi
Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu

Sayı : B.30.2.HAC.0.01.00.05/951
Konu :

04/07/2006

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 20.07.2006 PERŞEMBE
Toplantı No : 2006/7
Proje No : HEK 06/54 (Değerlendirme Tarihi: 17.04.2006)
Karar No : HEK 06/54 - 49

Üniversitemiz Sağlık Teknolojisi Yüksekokulu Beslenme ve Diyetetik Bölümü öğretim üyelerinden Prof. Dr. Gülden Köksal'ın sorumlu araştırmacısı olduğu, Prof.Dr. Tomris Erbaş, Öğr. Gör. Dr. Selçuk Dağdelen, Uzm. Dyt. Zehra Büyüktuncer ve Dr. Mehlika Işıldak ile birlikte çalışacakları, HEK 06/54 kayıt numaralı ve ***"Metabolik Sendromlu Hastaların Genetik Özellikleri ile Beslenme ve Diğer Yaşam Tarzı Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi"*** konulu proje önerisi kurulumuzda değerlendirilmiş, tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur.

1. Prof.Dr. E. Rüştü Onur (Başkan)
2. Prof.Dr. Sema Özer (Üye)
3. Prof.Dr. M. Emin Şenocak (Üye) KATILMADI
4. Prof.Dr. Meral Kanbak (Üye) KATILMADI
5. Prof.Dr. Türkan Eldem (Üye)
6. Prof.Dr. Gökhan Gedikoğlu (Üye) KATILMADI
7. Prof.Dr. Erdem Aydın (Üye)
8. Prof.Dr. Ediz Demirpençe (Üye)
9. Prof.Dr. Alev Türker (Üye) KATILMADI
10. Doç.Dr. Ümit Yaşar (Üye)
11. Avukat Serpil Besni (Üye)

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu 06100 Sıhhiye-Ankara
Telefon: (0 312) 305 10 82 Faks: (0 312) 310 05 80 E-posta: hums@hacettepe.edu.tr

EK-2: Metabolik Sendromlu Hastaların Genetik Özellikleri ile Beslenme ve Diğer Yaşam Tarzı Alışkanlıklarını Değerlendirilme Formu

No: ..... **Dosya No:**..... **Tarih:**.....

GENEL ÖZELLİKLER:

1 2 3 4 5	Adı Soyadı: ..... Doğum Tarihi: ..... Cinsiyet: ..... Telefon:..... Cep Tel:..... Adres:..... .....
6	Eğitim Durumu: 1.Okuryazar değil 2.Okuryazar 3.İlkokul 4.Ortaokul 5.Lise 6. Lisans 7. Lisansüstü
7	Medeni Durum: 1. Bekar 2. Evli
8	Meslek:.....
9	Aylık Gelir: ..... 1.<500 2.500-1000 3.1000-1500 4.1500-2500 5. 2500-3500 6.3500-4500 7. > 4500 YTL
10	Nerelisiniz:..... Kaç yıldır burada yaşıyorsunuz:.....

GENEL SAĞLIK DURUMU:

11	Bir doktor tarafından tanı konulmuş herhangi bir hastalığınız var mı?	1.Evet → Belirtiniz:..... 2. Hayır
12	Ailenizde koroner kalp ve damar hastalığı tanısı konulmuş kimse var mı? 1. Evet 2. Hayır	1. Anne 3. Kardeşler 5. Diğer..... 2.Baba 4. Çocuklar
13	Ailenizde diyabet tanısı konulmuş kimse var mı? 1. Evet 2. Hayır	1. Anne 3. Kardeşler 5. Diğer..... 2.Baba 4. Çocuklar
14	Ailenizde şişman kimse var mı? 1. Evet 2. Hayır	1. Anne 3. Kardeşler 5. Diğer..... 2.Baba 4. Çocuklar
15	a. İlaç- kullanıyor musunuz? (ticari ad-adlarını yazınız)	1.Evet → Belirtiniz:..... 2. Hayır
16	b. Vitamin-mineral vb diyet suplemanı kullanıyor musunuz?(ticari ad-adlarını ve üreten firmanın adını yazınız?)	1.Evet → Belirtiniz:..... 2. Hayır

SİGARA ALIŞKANLIĞI:

20	Sigara, puro,pipo içiyor musunuz?	1. Evet halen içiyorum (Açıklayınız.....) 2. Hayır hiç içmedim 3. Bıraktım
21	Ne zaman bıraktınız?	.....gün önce .....ay önce ..... yıl önce
22	Bırakmadan önce günde ne kadar içiyordunuz?	..... adet/gün
23	Günde kaç tane içiyorsunuz?	..... adet/gün
24	Ne zamandan beri içiyorsunuz?	..... gün ..... ay ..... yıl
25	Gün boyu ne kadar süre başkalarının içtiği sigaraya maruz kalıyorsunuz?	..... saat

D. ALKOL TÜKETİMİ:

26	Alkollü içecekler *Son 1yılı düşünerek ve genellikle içtiği duruma göre cevap verecek!*	1.hergün..... 2.haftada 5-6 kez 3.haftada 3-4 kez 4.haftada 2-3 kez 5.haftada 1 kez 6 ayda 2-3kez 7.ayda 1 kez *veya* daha seyrek 8.bilmiyor 9. İçmiyor	Hergün ise ..... (toplam) Diğerleri için ..... (bir defada)	En sık içtiğiniz hangisi? 1.bira (.....) 2.şarap(.....) 3.rakı 4.viski 5.cin 6.likör 7.kanyak 8.votka 9.diğer(.....)

E. FİZİKSEL AKTİVİTE KAYDI:

Aktivite Türü	Aktivite Faktörü	Süre		Toplam	
		Saat	Dakika	Süre	Süre*A.F
Dinlenme Uyku Yatakta dinlenme, yatar gibi oturma	 1 1.2				
Çok Hafif Aktivite Oturarak iş yapma, boya, dikiş, örgü, ütü, yemek yapma, kitap okuma, yazı yazma, çalışma, araba kullanma, masa başı oyun, müzik aleti çalma, TV seyretme	 1.5				
Hafif Aktivite Yavaş yürüme, marangoz işleri, lokanta işleri, ev temizliği, çocuk bakımı, golf, yelken, masa tenisi	 2.5				
Orta Aktivite Hızlı yürüme, tarla işleri, yük taşıma, bisiklete binme, kayak, tenis, dans	 5				
Ağır Aktivite Yokuş yukarı yük taşıma, elle yorucu kazma işi, basketbol, tırmanma, futbol, inşaat işçiliği	 7				
Toplam					

F. SIVI TÜKETİM SIKLIĞI VE MİKTARI

İÇECEKLER	Hergün	Haftada 3-5 kez	Haftada 1-3 kez	15 günde 1 kez	Aydal kez	Ayda 1'den az	Hiç	Ölçü	Miktar
Su									
Taze Sıkılmış meyve suyu									
Hazır meyve suyu									
Kolalı içecekler									
Oralet,tang gibi gazsız içecek									
Maden suları									
Kahve									
Çay									
Bitki çayları									
Diğer (.....)									

F. BESİN TÜKETİM SIKLIĞI VE MİKTARI

	Hergün	Haftada 3-5 kez	Haftada 1-3 kez	15 günde 1 kez	Aydal kez	Ayda 1'den az	Hiç	Ölçü	Miktar
SÜT VE ÜRÜNLERİ									
Süt									
Tam yağlı									
Yarım yağlı (%2 yağlı)									
Yağsız süt (Light-%1 yağlı)									
Ayran									
Dondurma									
Yoğurt									
Tam yağlı									
Yarım yağlı									
Yağsız									
Meyveli yoğurt, normal									
Meyveli yoğurt, light									
Prebiyotik / Probiyotik									
Peynir									
Tam yağlı									
Yarım yağlı									
Yağsız									
ET VE ET GRUBU BESİNLER									
Kırmızı et									
Yemeklerin içinde									
Tek başına (köfte, biftek)									
Tavuk Eti									
Göğüs (derisiz)									
Göğüs (derili)									
But (derisiz)									
But (derili									
Kanat									
Hindi									
Derili									
Derisiz									
Av etleri									
Balık (.....)									
Yaz									
Kış									
Et Ürünleri									
Salam, sosis									
Sucuk, Pastırma									
Sakatatlar									
YUMURTA									
KURUBAKLAGILLER									
Yaz									
Kış									
YAĞLI TOHUMLAR									
Zeytin (Siyah-Yeşil)									
Ceviz									
Fındık									

	Hergün	Haftada 3-5 kez	Haftada 1-3 kez	15 günde 1 kez	Aydal kez	Ayda 1'den az	Hiç	Ölçü	Miktar
Badem									
Fıstık									
Ayçiçek, kabak çekirdeği									
Diğer çerezler									
SEBZELER									
Pişmiş sebze yemekleri									
Çiğ sebzeler									
Yeşil yapraklı sebzeler									
Soğan, sarımsak, pırasa									
Lahana,karnabahar,brokoli vb.									
Biberler (dolma, sivri vb)									
Domates									
Salatalık									
Havuç, turplar, pancar									
Fasulye, bezelye, bamya vb.									
Kereviz, enginar, yer elması vb.									
Patates									
MEYVELER									
Elma, armut, ayva									
Mandalina-portakal-greyfurt, limon									
Çilek,böğürtlen,üzümler, nar vb.									
Erikler, kayısı, şeftali									
Karpuz-kavun									
Muz, kivi									
Kuru meyveler									
EKMEK ve TAHILLAR									
Beyaz ekmek ve türleri									
Kepekli ekmek									
Yağlı ekmekler (Sandviç ekm vb)									
Diğer ekmekler (.....)									
Pirinç									
Bulgur									
Makarna, erişte vb...									
Unlu mamuller									
Kahvaltılık tahıl ürünleri									
YAĞLAR									
Zeytin yağı									
Fındık yağı									
Ayçiçek yağı									
Mısır özü yağı									
Pamuk yağ									
Soya yağı									
Kanola yağı									
Tereyağ									
İç yağ									
Kuyruk yağ									
Katı margarin									
Yumuşak margarin (kase)									

	Hergün	Haftada 3-5 kez	Haftada 1-3 kez	15 günde 1 kez	Aydal kez	Ayda 1'den az	Hiç	Ölçü	Miktar
Sıvı margarin									
ŞEKERLER-TATLILAR									
Çay şekeri									
Şeker-akide,bonbon vb									
Çikolata,gofret ve barlar									
Sütlü tatlılar									
Hamur tatlıları									
Reçel									
Bal									
Pekmez									
Ekmek üzeri kremalar									
SOSLAR									
Ketçap									
Mayonez									
Hardal									
Salata sosları									

G. SON 24 SAATTEKİ BESİN TÜKETİM KAYIT FORMU .../..../2006

Saat	Tüketilenler	İçindekiler	Ölçü	Miktar

H. BESİN PİŞİRME YÖNTEMLERİ:

BESİN	Haşlama	Az Suda Pişirme	Kavurma	Fırında	Izgara	Tavada Kızartma	Yağda Kızartma
Yumurta							
Kırmız Et							
Tavuk							
Balık							
Taze sebze							
Bulgur							
Pirinç							
Makarna							
Şehriye							
Kurubaklagil							

I. YEMEKLERDE KULLANILAN YAĞ TÜRLERİ:

Yemek Adları	Kullandığı yağ türü	Kullandığı yağ türü	Kullandığı yağ türü	Yağ Türleri
Çorbalar				1. Yumuşak margarin
Et yemekleri (Parça et yem, kebaplar, köfteler)				2. Katı margarin
Tavuk Yemekleri				3. Sıvı margarin
Balık Yemekleri				4.Yumuşak margarin
Yumurta yemekler,				5. Tereyağ
Etli kurubaklagil yemekleri				6. Sade yağ
Etsiz kurubaklagil yemekleri				7. Kuyruk yağı
Etli dolma ve sarmalar				8. İç yağ
Etsiz dolma ve sarmalar				9. Ayçiçek yağı
Etli sebze yemekleri				10. Mısırözü yağı
Etsiz sebze yemekleri				11. Zeytinyağı
Pilav				12. Fındık yağı
Makarna, Erişte				13. Soya yağı
Börek-çörek, vb				14. Kanola yağı
Kek-pasta				15. Pamuk yağı
Hamur işi tatlıları				16. Susam yağı
Salatalar				17. Diğer (.....)
Kahvaltı-diğer öğünler				

İ. ANTROPOMETRIK ÖLÇÜMLER:

	ÖLÇÜM DEĞERİ
Boy uzunluğu (cm)	
Ağırlık (kg)	
BKI	
BMH	
Yağ %	
Yağlı doku kitlesi (kg)	
Yağsız doku kitlesi (kg)	
Total vücut suyu (kg)	
ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER	
Üst Orta Kol Çevresi (cm)	
Bel Çevresi (cm)	
Kalça Çevresi (cm)	
Bel/Kalça	

J. BİYOKİMYA SONUÇLARI VE KAN BASINCI :

	ÖLÇÜM DEĞERİ
Total kolesterol	
HDL kolesterol	
LDL kolesterol	
VLDL kolesterol	
Trigliserit	
Apolipoprotein A1	
Apolipoprotein B	
Lipoprotein (a)	
Glukoz	
İnsülin	
HOMA	
CRP	
Ürik asit	
ALT	
AST	
GGT	
ALP	
Sistolik Kan Basıncı	
Diastolik Kan Basıncı	

EK-3: Bireylerin süt ve süt ürünlerini tüketim sıklıkları (n=150).

Besinler	Her Gün		Haftada 3-5		Haftada 1-3		15 Günde 1		Ayda 1		Ayda 1'den az		Hiç	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Süt														
Tam yağlı	19	12.7	11	7.3	29	19.3	7	4.7	10	6.7	6	4.0	68	45.3
Yarım yağlı	9	6.0	6	4.0	9	6.0	4	2.7	2	1.3	2		118	78.7
Yağsız süt	3	2.0	2	1.3	-	-	1	0.7	1	0.7	-	-	143	95.3
Ayran	11	7.3	39	26.0	50	33.3	20	13.3	8	5.3	3	2.0	19	12.7
Yoğurt														
Tam yağlı	29	19.3	53	35.3	30	20.0	3	2.0	2	1.3	-	-	33	22.0
Yarım yağlı	10	6.7	14	9.3	4	2.7	-	-	1	0.7	-	-	121	80.7
Yağsız	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	150	100.0
Meyveli yoğurt	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	150	100.0
Prebiyotik/probiyotik	1	0.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	149	99.3
Peynir														
Tam yağlı	70	46.7	14	9.3	7	4.7	-	-	-	-	-	-	59	39.3
Yarım yağlı	49	32.7	13	8.7	1	0.7	-	-	-	-	1	0.7	86	57.3
Yağsız	6	4.0	1	0.7	1	0.7	-	-	-	-	-	-	142	94.7
Dondurma	1	0.7	5	3.3	30	20.0	19	12.7	19	12.7	16	10.7	60	40.0

EK-4: Bireylerin et grubunda yer alan besinleri tüketim sıklıkları (n=150).

Besinler	Her Gün		Haftada 3-5		Haftada 1-3		15 Günde 1		Ayda 1		Ayda 1'den az		Hiç	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Kırmızı et														
Yemek içinde	7	4.7	36	24.0	48	32.0	10	6.7	17	11.3	7	4.7	25	16.7
Tek başına et yemeği	-	-	3	2.0	34	22.7	26	17.3	21	14.0	20	13.3	46	30.7
Tavuk eti														
Göğüs eti (derisiz)	-	-	2	1.3	41	27.3	34	22.7	12	8.0	2	1.3	59	39.3
Göğüs eti (derili)	-	-	1	0.7	-	-	10	6.7	4	2.7	-	-	135	90.0
But (derisiz)			3	2.0	34	22.7	34	22.7	12	8.0	2	1.3	65	43.3
But (derili)	-	-	-	-	4	2.7	15	10.0	7	4.7	-	-	124	82.7
Kanat	-	-	1	0.7	5	3.3	9	6.0	2	1.3	3	2.0	130	86.7
Hindi eti														
Derili	-	-	1	0.7	-	-	-	-	1	0.7	1	0.7	147	98.0
Derisiz	-	-	-	-	1	0.7	2	1.3	5	3.3	5	3.3	137	91.3
Av hayvanlarının etleri	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	150	100.0
Balık														
Yaz	-	-	1	0.7	14	9.3	15	10.0	17	11.3	5	3.3	98	65.3
Kış	-	-	2	1.3	51	34.0	35	23.3	27	18.0	13	8.7	22	14.7
Salam, sosis	-	-	1	0.7	11	7.3	6	4.0	10	6.7	9	6.0	113	75.3
Sucuk, pastırma	-	-	3	2.0	21	14.0	14	9.3	24	16.0	16	10.7	72	48.0
Sakatatlar	-	-	-	-	-	-	3	2.0	10	6.7	27	18.0	110	73.3
Yumurta	4	2.7	15	10.0	104	69.3	14	9.3	4	2.7	3	2.0	6	4.0
Kurubaklagiller														
Yaz	-	-	2	1.3	30	20.0	36	24.0	31	20.7	14	9.3	37	24.7
Kış	-	-	9	6.0	84	56.0	35	23.3	15	10.0	4	2.7	3	2.0

EK-5: Bireylerin sebze ve meyve tüketim sıklıkları (n=150).

Besinler	Her Gün		Haftada 3-5		Haftada 1-3		15 Günde 1		Ayda 1		Ayda 1'den az		Hiç	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sebzeler														
Pişmiş sebze yemekleri	39	26.0	70	46.7	40	26.7	1	0.7	-	-	-	-	-	-
Çiğ sebzeler (toplam)	61	40.7	66	44.0	19	12.7	1	0.7	-	-	-	-	3	2.0
Yeşil yapraklı sebzeler	53	35.3	60	40.0	32	21.3	2	1.3	1	0.7	1	0.7	1	0.7
Soğan, sarımsak, pırasa	89	59.3	49	32.7	9	6.0	1	0.7	-	-	1	0.7	1	0.7
Lahana, karnabahar, brokoli	-	-	-	-	70	46.7	44	29.3	17	11.3	6	4.0	13	8.7
Biberler	13	8.7	80	53.3	42	28.0	7	4.7	3	2.0	1	0.7	4	2.7
Domates	47	31.3	94	62.7	8	5.3	-	-	-	-	-	-	1	0.7
Salatalık	30	20.0	94	62.7	21	14.0	3	2.0	-	-	-	-	2	1.3
Havuç, turp, pancar	2	1.3	38	25.3	89	59.3	10	6.7	4	2.7	1	0.7	6	4.0
Fasulye, bezelye, patlıcan	-	-	5	3.3	118	78.7	19	12.7	4	2.7	-	-	4	2.7
Kereviz, enginar, yerelması	-	-	1	0.7	8	5.3	19	12.7	8	5.3	4	2.7	110	73.3
Patates	-	-	9	6.0	84	56.0	42	28.0	10	6.7	1	0.7	4	2.7
Meyveler														
Elma, armut, ayva	92	61.3	33	22.0	18	12.0	2	1.3	2	1.3	1	0.7	2	1.3
Mandalina, portakal, greyfurt	99	66.0	35	23.3	13	8.7	2	1.3	-	-	-	-	1	0.7
Çilek, böğürtlen, üzüm	29	19.3	28	18.7	74	49.3	12	8.0	5	3.3	-	-	2	1.3
Erik, kayısı, şeftali	33	22.0	27	18.0	72	48.0	12	8.0	3	2.0	-	-	3	2.0
Karpuz, kavun	52	34.7	48	32.0	41	27.3	4	2.7	2	1.3	-	-	3	2.0
Muz, kivi	-	-	2	1.3	44	29.3	23	15.3	22	14.7	13	8.7	46	30.7
Kuru meyveler	2	1.3	9	6.0	19	12.7	15	10.0	16	10.7	12	8.0	77	51.3

Ek- 6: Bireylerin ekmek ve tahıl tüketim sıklıkları (n=150).

Besinler	Her Gün		Haftada 3-5		Haftada 1-3		15 Günde 1		Ayda 1		Ayda 1'den az		Hiç	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Beyaz ekmek	87	58.0	27	18.0	13	8.7	3	2.0	3	2.0	-	-	17	11.3
Kepekli ekmek	38	25.3	22	14.7	8	5.3	10	6.7	6	4.0	2	1.3	64	42.7
Sandviç, hamburger ekmeği	-	-	-	-	6	4.0	3	2.0	2	1.3	3	2.0	136	90.7
Yufka, bazlama ekmeği	1	0.7	3	2.0	13	8.7	15	10.0	30	20.0	18	12.0	70	46.7
Pirinç	-	-	20	13.3	93	62.0	26	17.3	6	4.0	2	1.3	3	2.0
Bulgur	-	-	2	1.3	50	33.3	48	32.0	30	20.0	11	7.3	9	6.0
Makarna, erişte	-	-	3	2.0	65	43.3	52	34.7	19	12.7	6	4.0	5	3.3
Unlu mamuller	2	1.3	4	2.7	30	20.0	23	15.3	45	30.0	12	8.0	34	22.7
Kahvaltılık tahıl ürünleri	-	-	-	-	2	1.3	1	0.7	1	0.7	1	0.7	145	96.7

EK- 7: Bireylerin yağ ve yağlı tohumları tüketim sıklıkları (n=150).

Besinler	Her Gün		Haftada 3-5		Haftada 1-3		15 Günde 1		Ayda 1		Ayda 1'den az		Hiç	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Zeytinyağı	41	27.3	16	10.7	4	2.7	1	0.7	2	1.3	-	-	86	57.3
Fındık yağı	2	1.3	1	0.7	-	-	-	-	1	0.7	-	-	146	97.3
Ayçiçek yağı	81	54.0	13	8.7	10	6.7	3	2.0	4	2.7	2	1.3	37	24.7
Mısırözü yağı	38	25.3	8	5.3	5	3.3			2	1.3	1	0.7	96	64.0
Pamuk yağı	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	150	100
Soya yağı	2	1.3	1	0.7	-	-	-	-	-	-	-	-	147	98.0
Kanola yağı	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	150	100
Tereyağı	11	7.3	9	6.0	25	16.7	4	2.7	14	9.3	6	4.0	81	54.0
İç yağ	-	-	2	1.3	-	-	1	0.7	1	0.7	-	-	146	97.3
Kuyruk yağı	-	-	1	0.7	-	-	1	0.7	-	-	-	-	148	98.7
Katı margarin	11	7.3	6	4.0	24	16.0	13	8.7	15	10.0	2	1.3	79	52.7
Yumuşak kase margarin	-	-	1	0.7	5	3.3	4	2.7	1	0.7	-	-	139	92.7
Sıvı margarin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	150	100.0
Yağlı tohumlar														
Zeytin	88	58.7	26	17.3	19	12.7	2	1.3	3	2.0	2	1.3	10	6.7
Ceviz	1	0.7	11	7.3	21	14.0	15	10.0	28	18.7	16	10.7	58	38.7
Fındık	-	-	10	6.7	20	13.3	12	8.0	25	16.7	18	12.0	65	43.3
Badem	-	-	2	1.3	5	3.3	5	3.3	10	6.7	14	9.3	114	76.0
Fıstık	-	-	4	2.7	14	9.3	12	8.0	26	17.3	16	10.7	78	52.0
Ay ve kabak çekirdeği	2	1.3	8	5.3	25	16.7	16	10.7	25	16.7	13	8.7	61	40.7
Diğer	1	0.7	4	2.7	18	12.0	17	11.3	27	18.0	22	14.7	61	40.7

EK-8: Bireylerin yemeklerde sıklıkla kullandıkları yağ türleri.

Yemekler	Yumuşak Margarin		Katı Margarin		Kase Margarin		Tereyağı		Sadeyağ		Kuyruk Yağı		İç Yağ		Ay çiçek Yağı		Mısırözü Yağı		Zeytinyağı		Fındık Yağı		Soya Yağı	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Çorbalar	-	-	23	11.9	1	0.5	25	12.9	1	0.5	-	-	2	1.0	76	39.2	38	19.6	24	12.4	3	1.5	1	0.5
Et yemekleri	-	-	7	4.0	1	0.6	10	5.8	1	0.6	-	-	-	-	83	48.0	41	23.7	25	14.5	3	1.7	2	1.2
Tavuk yemekleri	-	-	5	3.8	-	-	6	4.5	1	0.8	-	-	-	-	67	50.8	28	21.2	21	15.9	3	2.3	1	0.8
Balık yemekleri	-	-	4	2.5	-	-	2	1.3	1	0.6	-	-	-	-	85	54.1	35	22.3	25	15.9	3	1.9	2	1.3
Yumurta yemekleri	-	-	16	15.5	-	-	12	11.7	1	1.0	-	-	-	-	39	37.9	17	16.5	15	14.6	2	1.9	1	1.0
Etli kurubaklagil yem.	-	-	10	5.6	1	0.6	10	5.6	1	0.6	1	0.6	1	0.6	83	46.9	39	22.0	26	14.7	3	1.7	2	1.1
Etsiz kurubaklagil yem.	-	-	10	5.6	1	0.6	7	3.9	1	0.6	-	-	-	-	83	46.1	35	19.4	38	21.1	3	1.7	2	1.1
Etli dolma ve sarmalar	-	-	6	3.5	1	0.6	9	5.2	1	0.6	1	0.6	2	1.2	83	48.3	37	21.5	27	15.7	3	1.7	2	1.2
Etsiz dolma ve sarmalar	-	-	4	2.2	1	0.6	4	2.2	1	0.6	-	-	1	0.6	86	47.8	34	18.9	44	24.4	3	1.7	2	1.1
Etli sebze yemekleri	-	-	10	5.5	1	0.5	11	6.0	1	0.5	1	0.5	1	0.5	82	45.1	40	22.0	30	16.5	3	1.6	2	1.1
Etsiz sebze yemekleri	-	-	9	4.6	1	0.5	7	3.6	1	0.5	-	-	-	-	91	46.7	36	18.5	44	22.6	4	2.1	2	1.0
Pilavlar	-	-	37	15.5	2	0.8	54	22.7	1	0.4	-	-	1	0.4	78	32.8	33	13.9	28	11.8	2	0.8	2	0.8
Makarna. Erişte	-	-	34	15.7	1	0.5	45	20.7	1	0.5	-	-	1	0.5	73	33.6	30	13.8	28	12.9	2	0.9	2	0.9
Börek. çörek vb.	-	-	41	21.9	1	0.5	4	2.1	1	0.5	1	0.5	-	-	80	42.8	32	17.1	24	12.8	2	1.1	1	0.5
Kek. pasta vb.	-	-	51	27.7	1	0.5	3	1.6	1	0.5	-	-	-	-	77	41.8	28	15.2	20	10.9	2	1.1	1	0.5
Hamur işi tatlılar	1	0.6	40	23.8	2	1.2	5	3.0	1	0.6	-	-	-	-	68	40.5	30	17.9	18	10.7	2	1.2	1	0.6
Salatalar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	63	46.7	15	11.1	55	40.7	1	0.7	1	0.7
Kahvaltı-diğer öğünler	2	4.3	8	17.4	3	6.5	22	47.8	-	-	-	-	-	-	4	8.7	-	-	7	15.2	-	-	-	-
Kızartma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	87	56.1	27	17.4	1	0.6	3	1.9	-	-

EK-9: Bireylerin şeker ve tatlı tüketim sıklıkları (n=150).

Besinler	Her Gün		Haftada 3-5		Haftada 1-3		15 Günde 1		Ayda 1		Ayda 1'den az		Hiç	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Çay şekeri	49	32.7	2	1.3	2	1.3	-	-	1	0.7	-	-	96	64.0
Şekerleme	1	0.7	1	0.7	4	2.7	6	4.0	9	6.0	6	4.0	123	82.0
Çikolata. gofret. bar	2	1.3	2	1.3	24	16.0	12	8.0	22	14.7	9	6.0	79	52.7
Sütlü tatlılar	-	-	-	-	20	13.3	31	20.7	31	20.7	12	8.0	56	37.3
Hamur tatlıları	-	-	1	0.7	8	5.3	6	4.0	30	20.0	31	20.7	74	49.3
Reçel	4	2.7	9	6.0	23	15.3	9	6.0	10	6.7	5	3.3	90	60.0
Bal	6	4.0	7	4.7	20	13.3	7	4.7	12	8.0	5	3.3	93	62.0
Pekmez	1	0.7	5	3.3	12	8.0	5	3.3	4	2.7	-	-	123	82.0
Ekmek üzeri kremalar	-	-	-	-	7	4.7	2	1.3	6	4.0	1	0.7	134	89.3

EK-10: Bireylerin sıvı tüketim sıklıkları (n=150).

İçecekler	Her Gün		Haftada 3-5		Haftada 1-3		15 Günde 1		Ayda 1		Ayda 1'den az		Hiç	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Su	150	100.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Taze sıkılmış meyve suyu	1	0.7	2	1.3	21	14.0	10	6.7	7	4.7	3	2.0	106	70.7
Hazır meyve suyu	1	0.7	1	0.7	8	5.3	11	7.3	22	14.7	6	4.0	101	67.3
Kolalı içecekler	2	1.3	7	4.7	24	16.0	21	14.0	22	14.7	11	7.3	63	42.0
Toz içecekler	-	-	-	-	2	1.3	2	1.3	3	2.0	2	1.3	141	94.0
Maden suyu	8	5.3	7	4.7	25	16.7	11	7.3	11	7.3	11	7.3	77	51.3
Kahve	10	6.7	10	6.7	24	16.0	4	2.7	17	11.3	8	5.3	77	51.3
Çay	140	93.3	4	2.7	1	0.7	-	-	-	-	-	-	5	3.3
Bitki çayı	12	8.0	6	4.0	16	10.7	11	7.3	9	6.0	5	3.3	91	60.7

EK-11: Bireylerin diyetle günlük yağ asidi alımları.

Besin Öğesi	Pro Alel (n=129)				Ala Alel (n=21)				
	x ± s	Ortanca	Min.	Mak.	x ± s	Ortanca	Min.	Mak.	p
Doymuş Yağ Asitleri	20.4±11.00	17.9	3.3	70.6	21.7±13.47	18.6	2.7	54.5	0.835
C4	0.6±0.51	0.5	0.0	3.0	0.7±0.69	0.6	0.0	2.4	0.507
C6	0.4±0.31	0.4	0.0	1.8	0.5±0.44	0.4	0.0	1.6	0.439
C8	0.3±0.22	0.2	0.0	1.3	0.3±0.26	0.2	0.0	0.9	0.800
C10	0.6±0.51	0.4	0.0	3.3	0.6±0.53	0.4	0.0	1.8	0.934
C12	0.7±0.53	0.6	0.0	2.7	0.7±0.66	0.6	0.0	2.3	0.946
C14	2.2±1.52	1.9	0.1	8.2	2.5±2.08	2.1	0.0	7.5	0.994
C15	0.2±0.16	0.2	0.0	0.8	0.3±0.24	0.2	0.0	0.8	0.353
C16	10.5±5.60	9.2	1.6	44.8	11.0±6.46	9.1	1.8	25.7	0.875
C17	0.2±0.15	0.2	0.0	0.8	0.2±0.19	0.2	0.0	0.7	0.554
C18	4.1±2.19	3.6	0.7	14.2	4.3±2.51	3.6	0.7	9.9	0.854
C20	0.3±0.13	0.2	0.1	0.7	0.3±0.16	0.2	0.1	0.6	0.957
C22	0.2±0.16	0.1	0.0	0.8	0.2±0.16	0.1	0.0	0.6	0.644
C24	0.0±0.04	0.0	0.0	0.2	0.0±0.05	0.0	0.0	0.2	0.809
Tekli Doymamış YA	22.5±12.25	20.7	3.6	80.4	23.6±15.28	17.6	3.7	62.4	0.869
C141	0.3±0.22	0.3	0.0	1.1	0.3±0.29	0.3	0.0	1.1	0.305
C151	0.1±0.09	0.1	0.0	0.5	0.1±0.13	0.1	0.0	0.5	0.370
C161	1.1±0.87	0.9	0.2	7.7	1.0±0.70	0.8	0.1	2.9	0.856
C171	0.2±0.13	0.2	0.0	0.7	0.2±0.19	0.1	0.0	0.7	0.313
C181	20.3±11.30	18.8	3.0	70.2	21.5±14.38	16.1	3.5	59.9	0.860
C201	0.3±0.37	0.2	0.0	3.3	0.2±0.15	0.2	0.0	0.6	0.678
C221	0.2±0.43	0.0	0.0	4.1	0.1±0.12	0.0	0.0	0.4	0.646
Çoklu Doymamış YA	19.4±13.73	15.9	2.2	68.7	19.5±15.68	16.8	2.2	60.2	0.762
C182	18.0±13.39	14.8	1.8	65.1	18.0±15.62	14.6	1.6	58.3	0.693
C183	1.0±0.60	0.9	0.3	5.2	1.1±0.50	1.0	0.3	1.9	0.669
C184	0.0±0.03	0.0	0.0	0.4	0.0±0.01	0.0	0.0	0.1	0.655
C193	0.0±0.04	0.0	0.0	0.2	0.0±0.02	0.0	0.0	0.1	0.474

C202	0.0±0.01	0.0	0.0	0.1	0.0±0.00	0.0	0.0	0.0	0.137
C203	0.1±0.21	0.0	0.0	1.2	0.0±0.09	0.0	0.0	0.3	0.091
C204	0.1±0.24	0.0	0.0	1.4	0.1±0.11	0.1	0.0	0.3	0.797
C205	0.0±0.13	0.0	0.0	1.4	0.0±0.09	0.0	0.0	0.4	0.566
C224	0.0±0.00	0.0	0.0	0.0	0.0±0.01	0.0	0.0	0.0	0.317
C225	0.1±0.12	0.0	0.0	0.9	0.0±0.05	0.0	0.0	0.2	0.039
C226	0.1±0.29	0.0	0.0	2.9	0.1±0.23	0.0	0.0	1.1	0.981
Kısa Zincirli YA	1.0±0.76	0.8	0.0	3.9	1.2±1.12	1.0	0.0	4.0	0.268
Orta Zincirli YA	0.7±0.55	0.6	0.0	3.0	0.9±0.79	0.7	0.0	2.7	0.550
Uzun Zincirli YA	59.2±30.21	50.3	13.4	207.1	62.2±35.59	53.9	13.3	123.3	0.972

EK-12: Hastaların PPARγ genotipine göre biyokimyasal verileri ve kan basınçlarının değerlendirilmesi.

	Pro12Pro				Pro12Ala				Ala12Ala			
	x ± s	Ortanca	Min.	Mak.	x ± s	Ortanca	Min.	Mak.	x ± s	Ortanca	Min.	Mak.
Total kolesterol	193.4±48.7	188.0	114.0	428.0	205.3 ±46.1	200.0	125.0	295.0	53.1±8.1	53.1	47.3	58.8
HDL kolesterol	50.6±10.5	49.5	27.9	78.2	50.0 ±15.5	49.8	9.7	82.7	113.9±29.6	113.9	93.0	134.8
LDL kolesterol	116.9±41.7	112.9	38.7	282.0	124.6 ±39.8	128.0	53.0	192.0	25.3±5.8	25.3	21.2	29.4
VLDL kolesterol	34.3±22.7	28.6	9.4	189.2	38.6 ±27.7	29.8	10.8	118.6	126.5±29.0	126.5	106.0	147.0
Trigliserit	171.0±112.4	146.0	47.0	946.0	192.9 ±138.3	149.0	54.0	593.0	133.0±22.6	133.0	117.0	149.0
Apolipoprotein A1	135.6±22.5	136.0	31.6	203.0	136.2 ±37.0	136.0	25.0	207.0	89.1±7.4	89.1	83.9	94.3
Apolipoprotein B	108.1±32.6	104.0	35.0	236.0	115.2 ±35.9	119.0	45.9	181.0	13.4±4.7	13.4	10.0	16.7
Lipoprotein (a)	26.0±28.0	13.5	0.1	145.0	26.8 ±25.0	14.2	9.9	92.1	154.0±72.1	154.0	103.0	205.0
Glikoz	142.2±55.4	128.0	77.0	324.0	148.2 ±82.4	112.0	12.7	297.0	16.0±0.00	16.0	16.0	16.0
İnsülin*	14.7±11.0	12.0	4.6	95.0	14.3 ±7.1	11.5	5.5	31.0	4.1±0.00	4.1	4.1	4.1
HOMA*	4.7±4.0	3.6	1.2	33.5	4.0 ±3.4	2.9	0.3	14.4	5.2±1.4	5.2	4.3	6.2
Ürik asit	4.9±1.3	4.9	2.3	9.0	4.9 ±1.8	4.7	2.5	10.0	0.9±0.4	0.9	0.6	1.2
CRP	0.6±0.5	0.5	0.0	3.9	0.5 ±0.3	0.4	0.1	1.4	28.5±17.7	28.5	16.0	41.0
ALT	23.9±10.8	21.0	9.0	71.0	25.6 ±8.5	22.0	15.0	44.0	19.5±6.4	19.5	15.0	24.0
AST	21.7±6.8	21.0	9.0	52.0	22.1 ±5.8	21.0	16.0	36.0	29.0±4.2	29.0	26.0	32.0
GGT	27.9±21.4	21.0	7.0	165.0	30.1 ±22.7	22.0	8.0	73.0	97.5±14.8	97.5	87.0	108.0
ALP	79.7±23.9	78.0	32.0	160.0	81.2 ±30.4	73.0	36.0	135.0	115.0±7.1	115.0	110.0	120.0
SKB	138.0±18.9	140.0	100.0	220.0	135.8 ±12.2	140.0	110.0	160.0	75.0±7.1	75.0	70.0	80.0
DKB	85.9±10.5	90.0	55.0	120.0	82.1 ±11.3	80.0	60.0	100.0	189.5±47.4	189.5	156.0	223.0

*: İnsülin ve HOMA için hesaplamalar 115 kişinin verileri üzerinden yapılmıştır. İnsülin alan 35 kişinin (genotiplere göre sırasıyla 29,5,1) insülin değeri olmadığı için HOMA değeri de hesaplanmamıştır.

EK-13: Kadın hastaların PPARγ genotipine göre biyokimyasal verileri ve kan basınçlarının değerlendirilmesi (n=125).

	Pro12Pro				Pro12Ala				Ala12Ala			
	x ± s	Ortanca	Min.	Mak.	x ± s	Ortanca	Min.	Mak.	x ± s	Ortanca	Min.	Mak
Total kolesterol	198.6±48.43	191.0	121.0	428.0	206.5±47.68	212.0	125.0	295.0	189.5±47.38	189.5	156.0	223.0
HDL kolesterol	52.1±10.33	51.3	31.7	78.2	51.7±17.13	52.4	9.7	82.7	53.1±8.13	53.1	47.3	58.8
LDL kolesterol	120.5±42.40	114.6	38.7	282.0	123.5±38.27	128.0	53.0	190.8	113.9±29.56	113.9	93.0	134.8
VLDL kolesterol	35.1±23.78	29.5	9.4	189.2	37.3±30.58	28.8	10.8	118.6	25.3±5.80	25.3	21.2	29.4
Trigliserit	174.7±117.53	149.0	47.0	946.0	186.4±152.89	144.0	54.0	593.0	126.5±28.99	126.5	106.0	147.0
Apolipoprotein A1	139.4±19.89	139.0	101.0	203.0	140.6±40.65	140.0	25.0	207.0	133.0±22.63	133.0	117.0	149.0
Apolipoprotein B	109.8±33.21	105.0	35.0	236.0	113.5±37.12	119.0	45.9	181.0	89.1±7.35	89.1	83.9	94.3
Lipoprotein (a)	27.0±30.02	13.3	0.1	145.0	30.9±26.78	17.4	9.9	92.1	13.4±4.74	13.4	10.0	16.7
Glikoz	143.3±56.18	128.5	77.0	324.0	156.6±88.66	113.0	12.7	297.0	154.0±72.12	154.0	103.0	205.0
İnsülin*	14.2±11.06	12.0	4.6	95.0	13.2±6.03	11.5	5.5	23.0	16.0±0.00	16.0	16.0	16.0
HOMA*	4.7±4.24	3.5	1.2	33.5	3.3±1.85	2.9	0.3	5.8	4.1±0.00	4.1	4.1	4.1
Ürik asit	4.7±1.26	4.7	2.3	9.0	4.4±1.33	4.4	2.5	6.9	5.2±1.37	5.2	4.3	6.2
CRP	0.6±0.52	0.5	0.0	3.9	0.5±0.34	0.5	0.2	1.4	0.9±0.43	0.9	0.6	1.2
ALT	22.8±10.20	21.0	9.0	71.0	23.8±7.17	21.0	15.0	43.0	28.5±17.68	28.5	16.0	41.0
AST	21.1±6.46	20.0	11.0	52.0	22.2±6.37	20.0	16.0	36.0	19.5±6.36	19.5	15.0	24.0
GGT	27.2±21.75	19.0	7.0	165.0	27.1±22.73	15.0	8.0	73.0	29.0±4.24	29.0	26.0	32.0
ALP	80.6±25.11	78.5	32.0	160.0	78.9±30.08	68.0	36.0	131.0	97.5±14.85	97.5	87.0	108.0
Sistolik kan basıncı	139.3±19.19	140.0	100.0	220.0	137.3±12.23	140.0	110.0	160.0	115.0±7.07	115.0	110.0	120.0
Diastolik kan basıncı	86.3±9.98	90.0	55.0	110.0	83.3±9.76	80.0	70.0	100.0	75.0±7.07	75.0	70.0	80.0

*: İnsülin ve HOMA için hesaplamalar 95 kişinin verileri üzerinden yapılmıştır. İnsülin alan 30 kişinin (genotiplere göre sırasıyla 24,5,1) insülin değeri olmadığı için HOMA değeri de hesaplanmamıştır.

EK-14: Hastaların PPARγ genotipine göre antropometrik ölçüm değerleri (n=150).

	Pro12Pro				Pro12Ala				Ala12Ala			
	x ± S	Ortanca	Min.	Mak.	x ± S	Ortanca	Min.	Mak.	x ± S	Ortanca	Min.	Mak.
Boy (cm)	156.7±8.06	155.0	142.0	181.0	159.6±11.60	157.0	142.0	182.0	153.0±2.83	153.0	151.0	155.0
Ağırlık (kg)	83.8±13.76	81.9	57.6	132.0	88.4±14.64	87.0	68.1	111.9	95.2±4.74	95.2	91.8	98.5
BKI (kg/m^2)	34.1±4.83	33.4	25.9	52.2	34.9±5.90	34.9	27.2	51.5	40.7±3.54	40.7	38.2	43.2
Yağ (%)	39.5±6.25	40.3	21.0	52.7	39.1±5.51	39.0	27.6	48.9	44.9±0.57	44.9	44.5	45.3
Yağ (kg)	33.4±9.05	31.9	17.2	63.5	34.6±8.04	33.3	24.8	51.0	42.7±1.56	42.7	41.6	43.8
YDK (kg)	50.2±8.46	47.9	30.4	75.7	53.8±10.18	53.0	41.2	77.0	52.5±3.18	52.5	50.2	54.7
BÇ (cm)	101.8±10.10	101.0	81.0	126.0	103.8±10.26	106.0	83.3	117.5	118.8±8.20	118.8	113.0	124.6
KÇ (cm)	114.2±10.19	112.8	96.1	150.0	117.1±10.49	113.4	101.0	143.0	129.2±11.53	129.2	121.0	137.3
Bel/ Kalça	0.9±0.08	0.9	0.7	1.1	0.9±0.09	0.9	0.8	1.0	0.9±0.02	0.9	0.9	0.9

EK- 15: Kadın hastaların PPARγ aleline göre antropometrik ölçüm değerleri (n=125).

	Pro12Pro				Pro12Ala				Ala12Ala			
	x ± S	Ortanca	Min.	Mak.	x ± S	Ortanca	Min.	Mak.	x ± S	Ortanca	Min.	Mak.
Boy (cm)	154.3±5.94	154.0	142.0	171.0	155.1±8.2	155.0	142.0	168.0	153.0±2.8	153.0	151.0	155.0
Ağırlık (kg)	82.2±13.61	80.4	57.6	132.0	85.0±14.2	82.7	68.1	110.2	95.2±4.7	95.2	91.8	98.5
BKI (kg/m^2)	34.5±4.95	33.5	25.9	52.2	35.5±6.3	35.3	27.9	51.5	40.7±3.5	40.7	38.2	43.2
Yağ (%)	41.5±4.41	41.9	29.9	52.7	41.1±4.0	39.7	36.2	48.9	44.9±0.6	44.9	44.5	45.3
Yağ (kg)	34.5±9.01	33.3	17.2	63.5	35.3±8.6	33.3	24.8	51.0	42.7±1.6	42.7	41.6	43.8
YDK (kg)	47.4±5.42	47.2	30.4	68.5	49.8±6.7	47.2	41.2	66.6	52.5±3.2	52.5	50.2	54.7
BÇ (cm)	100.6±10.11	99.9	81.0	125.0	101.6±9.9	97.2	83.3	116.9	118.8±8.2	118.8	113.0	124.6
KÇ (cm)	115.2±10.48	113.9	96.1	150.0	118.3±11.3	115.1	101.0	143.0	129.2±11.5	129.2	121.0	137.3
Bel/ Kalça	0.9±0.07	0.9	0.7	1.0	0.9±0.1	0.8	0.8	1.0	0.9±0.0	0.9	0.9	0.9