

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

**METABOLİK SENDROMLU RATLARDA RESVERATROL,
KROM PİKOLİNAT VE TIAZOLİDİNDİONLARIN
ADİPOZİT YAĞ ASİD BAĞLAYICI PROTEİN, ADİPONEKTİN
VE TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR- α DÜZEYLERİ ÜZERİNE
ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Asiye Ferda DEMİR**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bilal ÜSTÜNDAĞ**

**ELAZIĞ
2009**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr.....

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

.....

.....**Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

..... _____

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

Sevgi ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim

Anne ve Babama

Sevgili Eşime, Kızlarım İlke Mediha ve Elif Belis'e

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmalarım sırasında benden gerekli her türlü desteği ve yardımı esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Bilal ÜSTÜNDAĞ' a teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmalarım sırasında ve eğitimim süresince yardım ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Necip İLHAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Anabilim dalımızın değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. M. Ferit GÜRSU' ya, Prof. Dr. İhsan HALİFEOĞLU'na, Prof. Dr. Nevin İLHAN'a, Doç. Dr. Nermin KILIÇ'a, Doç. Dr. Süleyman AYDIN' a ve Yrd. Doç. Dr. Dilara KAMAN'a teşekkür ederim. Çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşlarıma ve Biyokimya Anabilim Dalında görevli bütün personele teşekkür ederim.

Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Biriminde (FÜDAM) tezimin deneysel çalışmalarını gerçekleştirmemde bana yardımcı olan personele teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasını 1614 no'lu proje ile destekleyen Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projelendirme (FÜBAP) birimine teşekkür ederim.

ÖZET

Metabolik sendrom (MS) pandemiye doğru ilerleyen, çevresel etkenler yanında, kalıtsal özelliklerin de rol oynadığı önemli bir morbidite nedenidir. Bu çalışmada MS oluşturulmuş ratlarda tiazolidindion, krom pikolinat ve resveratrol gibi ajanların, adipoz dokudan salgılanan adiponektin, A-FABP ve TNF- α düzeyleri üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda 250 ± 20 gram ağırlığında 10 adet Sprague Dawley rattan oluşan 6 grup oluşturuldu. Kontrol grubunu oluşturan grup 1; 6 hafta süreyle standart rat yemi ile beslenen ratlardan oluşturuldu. Grup 2 ve 5'teki ratlar 6 hafta süreyle % 10 fruktoz verilerek MS oluşturulduktan sonra 6 hafta süreyle 3.gruba krom pikolinat, 4.gruba resveratrol, 5.gruba normal diyet, 6.gruba TZD verildi. Uygulamaların sonunda ratlar dekapite edilerek adiponektin, A-FABP, TNF- α ve bazı biyokimyasal parametreler kan örneklerinde çalışıldı.

MS grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MS grubunda; trigliserid, VLDL-K, T-Kol, glukoz, ürik asit, A-FABP, insülin, TNF- α ve insülin direnci daha yüksek, adiponektin ve HDL-K düzeyleri ise daha düşük tespit edildi. Çalışmamızda MS grubuna göre; TZD ve resveratrol grubunda adiponektin düzeyinin yüksek olduğu ($p<0.05$), krom pikolinat grubunda insülin düzeylerinin düşük olduğu ($p<0.05$) tespit edildi.

TZD ve krom pikolinat grubunda serum glukoz düzeyinin anlamlı olarak azaldığı ($p<0.05, p<0.01$) HDL-K'ün ise anlamlı olarak arttığı ($p<0.01$), krom pikolinat ve resveratrol grubunda T-Kol ($p<0.05, p<0.01$) ve TNF- α düzeyinin anlamlı olarak azaldığı ($p<0.01$), pioglitazon ve resveratrol grubunda ise HOMA-IR düzeyinin anlamlı olarak azaldığı tespit edildi ($p<0.01, p<0.05$).

Metabolik sendrom gelişiminde anahtar faktörler, artmış TNF- α ve azalmış adiponektin düzeyi olmakla beraber; çalışmalar insülin rezistansı, lipid metabolizması ve inflamasyonda A-FABP'nin de merkezi düzenleyici olarak rol alabileceğini göstermiştir. Tedavilere alınan olumlu sonuçların MS tedavisinde önemli katkı sağlayabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Metabolik Sendrom, A-FABP, adiponektin, TNF- α

ABSTRACT

THE EFFECTS OF RESVERATROL, CHROMIUM PICOLINATE AND THIAZOLIDINEDIONS TO THE A-FABP, ADIPONECTIN AND TNF- α LEVELS IN THE RATS WITH METABOLIC SYNDROME

Metabolic syndrome, developing into pandemic, is an important morbidity cause. Besides the environmental factors, the hereditary characteristics also have a role in the process of Metabolic Syndrome. In this study carried on the rats which were infected with MS we aimed at researching the effects of such agents as thiazolidindion, chromium picolinate and resveratrol on A-FABP, while observing and recording the levels of TNF- α and the adiponectin secreted by adipose tissue.

For our study, we formed six groups each of which consists of 10 Spraque Dawley rats the weight of which were 250 ± 20 gr. The first group was formed by the rats fed with standard rat feed for a period of six weeks. After developing MS by giving 10% fructose to the rats in the group 2-5 for 6 weeks, we gave chromium picolinate to the 3rd.group. The 4th. group was given resveratrol, the 5th. group was fed with normal diet and the 6th. group was fed with TZD. After the completion of the applications above, the rats were decapitated and A-FABP, TNF- α and some biochemical parameters were analysed in the blood samples.

When the MS group was compared with the control group, it was determined that triglyceride, VLDL-K, T-Kol, glucose, uric acid, A-FABP, insulin, TNF- α and the insulin resistance was higher and adiponectin and the levels of HDL-K was lower in the MS group. It was also determined that in comparison to the MS group the level of adiponectin was higher in TZD and resveratrol group ($p < 0.05$) and the insulin levels were lower ($p < 0.05$) in the chromium picolinate group.

It was also established that the serum glucose level in the group of TZD and chromium picolinate decreased significantly ($p < 0.05$, $p < 0.01$) while HDL-K ($p < 0.01$) was significantly increasing. T-Kol ($p < 0.05$, $p < 0.01$) and TNF- α ($p < 0.01$) level decreased significantly in the group of chromium picolinate and resveratrol while there was a significant decrease in the HOMA-IR in TZD and resveratrol group ($p < 0.01$, $p < 0.05$).

Although the main factors in the development of metabolic syndrome were the increased TNF- α and the decreased level of adiponectin, The researches showed that

A-FABP might have a role as central regulator of insulin resistance, lipid metabolism and inflammation. We are of the opinion that the positive results of the treatments may well be regarded as a significant contribution to the treatment of MS.

Key Words: Metabolic syndrome , A-FABP, adiponectin and TNF- α .

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1.GİRİŞ	1
1.1. Etyoloji	2
1.2. Epidemiyoloji	5
1.3. Metabolik Sendromun Tanısı	6
1.3.1. WHO	6
1.3.2. NCEP-ATP III	7
1.3.3. AACE	7
1.3.4. EGIR	8
1.3.5. IDF	9
1.4. Metabolik Sendromun Fizyopatolojisi	10
1.4.1. İnsülin direnci ve lipid metabolizması	10
1.4.2. Abdominal obezite:	11
1.4.3. Hipertansiyon	12
1.4.4. Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Diyabet	12
1.4.5. Dislipidemi	13
1.4.6. Endotel Fonksiyon Bozukluğu	14
1.5. Hastaya Yaklaşım	15
1.5.1. Diyet:	15
1.5.2. Egzersiz:	15
1.5.3. Obezite tedavisi:	16
1.5.4. Dislipidemi tedavisi:	16
1.5.5. Hipertansiyon tedavisi:	17
1.5.6. Diyabetes mellitus tedavisi:	17
1.6. Adiponektin	17
1.8. TNF- α	21
1.9. Resveratrol	22

1.10. Tiazolidindion Grubu İlaçlar	23
1.11. Krom Pikolinat	25
2. GEREÇ ve YÖNTEM	27
2. 1. Gereç	27
2.1.1. Deney Hayvanları	27
2.1.2. Örneklerin Alınması ve Hazırlanması:	28
2. 2. Yöntemler	29
2.2.1. Serum Adiponektin Düzeylerinin Ölçümü	29
2.2.2. Serum İnsülin Düzeylerinin Ölçümü	29
2.2.3. Serum A-FABP Düzeylerinin Ölçümü	29
2.2.4. Serum TNF- α Düzeylerinin Ölçümü	29
2.2.5. HbA1c Düzeylerinin Ölçümü	30
2.2.6. Diğer Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü	30
2.2.7. İstatistiksel Analizler	30
3. BULGULAR	31
3.1. Serum Glukoz Düzeyleri	31
3.2. Serum T-kolesterol Düzeyleri	31
3.3. Serum Trigliserid Düzeyleri	33
3.4. Serum Ürik Asit Düzeyleri	33
3.5. Serum HDL-K Düzeyleri:	33
3.6. Serum VLDL-K Düzeyleri:	34
3.7. Serum LDL-K Düzeyleri	34
3.8. HbA1c Düzeyleri	35
3.9. Serum A-FABP Düzeyleri:	35
3.10. Serum Adiponektin Düzeyleri	37
3.11. Serum İnsülin Düzeyleri	37
3.12. HOMA-IR Düzeyleri	38
3.13. Serum TNF- α Düzeyleri	39
4. TARTIŞMA	44
5. KAYNAKLAR	54
6.ÖZGEÇMİŞ	64

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Metabolik Sendrom için WHO Tanı Kriterleri	7
Tablo 2. Metabolik Sendrom için ATP III Tanı Kriterleri	8
Tablo 3. Metabolik Sendrom için AACE Tanı Kriterleri	8
Tablo 4. Metabolik Sendrom için EGIR Tanı Kriterleri	9
Tablo 5. Metabolik Sendrom için IDF Tanı Kriterleri	9
Tablo 6. Diyabet ve Bozulmuş Glukoz Toleransının İkinci Derece Tanı Kriterleri	13
Tablo 7. Standart Rat Yemi	27
Tablo 8. Rat Grupları ve Uygulamalı Metodlar	28
Tablo 9. Grupların Rutin Biyokimyasal Parametreleri	32
Tablo 10. Grupların Spesifik Parametreleri	36

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Aşırı Lipid Fazlalığı- Ektopik Yağ Modeli	3
Şekil 2. İnsülin Rezistansı ve Dislipidemi	14
Şekil 3. Adipoz Doku ve Perifer Organlar Üzerine (Karaciğer, Kan ve İskelet Kası) Adiponektinin Etkisi	18
Şekil 4. Kromun İnsülin Üzerine Etkisini Gösteren Bir Model	26
Şekil 5. Grupların Serum A-FABP Düzeyleri	35
Şekil 6. Grupların Serum Adiponektin Düzeyleri	37
Şekil 7. Grupların Serum İnsülin Düzeyleri	38
Şekil 8. Grupların HOMA-IR Düzeyleri	39
Şekil 9. Grupların TNF- α Düzeyleri	40
Şekil 10. Kontrol grubunda insülin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki.	40
Şekil 11. MS+ Normal diyet grubunda insülin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki.	41
Şekil 12. MS+ Krom pikolinat grubunda insülin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki.	41
Şekil 13. MS+ Pioglitazon grubunda insülin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki.	42
Şekil 14. MS+Resveratrol grubunda insülin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki.	42
Şekil 15. MS+Metabolik Sendrom grubunda insülin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki	43

KISALTMALAR LİSTESİ

AACE	: Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği
ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
Açil CoA	: Açil koenzim A
A-FABP	: Adiposit yağ asidi bağlayıcı protein
Apo- B	: Apolipoprotein B
ARB	: Anjiotensin reseptör blokerleri
ATP III	: Erişkin Tedavi Paneli III
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
CrPic	: Krom Pikolinat
DMACr	: Düşük molekül ağırlıklı krom bağlı madde
EGIR	: European Study Group of insulin Resistance
ELISA	: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
GLUT-4	: Glukoz transporter-4
HbA1c	: Glikolize hemoglobin
HDL-K	: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol
HOMA-IR	: İnsülin direncinin değerlendirildiği homeostatik model
IDF	: Uluslararası Diyabet Cemiyeti
IGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
IL-6	: İnterlökin-6
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL-K	: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
LPL	: Plazma lipoprotein lipaz
METSAR	: Türkiye Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
MS	: Metabolik sendrom
NCEP	: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
NF-κB	: Nükleer faktör kappa B
NHANES	: Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirmesi Araştırması
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitör-1
PPAR-γ	: Peroksizom proliferasyonunu aktive edici reseptör gamma
SYA	: Serbest yağ asidi

TEKHARF	: Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması
TG	: Trigliserid
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör-alfa
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi
TZD	: Tiazolidindion
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VLDL-K	: Çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1.GİRİŞ

Metabolik sendrom (MS), insülin rezistans sendromu ve sendrom X olarak da bilinen, temelinde insülin direnci olan, klinik tablosunda ise santral obezite, esansiyel hipertansiyon, dislipidemi, glukoz tolerans bozukluğu, diyabetes mellitus, protrombotik ve proinflamatuvar unsurları içeren, prematür aterosklerozun da olduğu, kardiyovasküler hastalık risk artışı ile ilişkili bir grup metabolik bozukluk topluluğudur (1). Aynı zamanda bireyin genetik faktörlerine ve çevresel etmenlere bağlı olarak ortaya çıkan hastalıklar grubudur (2).

MS'lu hastaların çoğunda insülin direncinin saptanmış olması, bu hastalarda aynı zamanda artmış tip 2 diyabet riskine de işaret etmektedir (3). İnsülin direnci, insülin duyarlılığındaki azalmaya bağlı olarak, plazma glukoz düzeyinin düşürülmesinin yetersizliği olarak tanımlanmaktadır (4). Bozulmuş açlık glisemisi ve glukoz tolerans bozukluğunun belirlenmesi prediyabet açısından kuşkusuz önemlidir. Çünkü kardiyovasküler komplikasyonlar, aşikar diyabet ortaya çıkmadan önce geliştiği için diyabetin geciktirilebilmesi ve makrovasküler komplikasyonların engellenmesi bu süreçte mümkün görünmektedir (5). Tip 2 diyabetin etiopatogenezinde insülin direnci rol almaktadır (6). MS ile ilişkili olan insülin direnci, yağ asidi metabolizmasında anormalliklerle birlikte. İnsülin direnci ve buna bağlı olarak serbest yağ asidi (SYA) artışı bozulmuş glukoz toleransına ek olarak protrombotik ve proinflamatuvar durumların gelişimini de yardımcı olmaktadır (7). Bazı araştırmacılara göre MS'un insülin direncini yansıtan bir komponenti de ürik asit seviyesinin yüksekliğidir (8).

Metabolik sendrom kavramı en az 80 yıldan beri mevcuttur. Günümüze yakın tanımlama 1956' da Vague ve 1964' de Albrink tarafından yapıldı. Bunlar ilk defa diabetes mellitus, atheroskleroz, hiperlipidemi ve android obezitenin birlikte bulunduğu bu duruma dikkat çektiler. 1964-1970 yılları arasında bu sendrom birbiriyle ilişkisiz olarak Fransa, Almanya ve İtalya' da bazı araştırma gruplarınca yoğun olarak ele alındı. 1965 yılında Crepaldi ve Avogaro, obezite ile esansiyel hiperlipideminin bir arada bulunduğu bir hastada nadir iskemik bir kalp hastalığına hipertansiyonun da eşlik ettiğini gözlemlenmeleriyle tabloyu "Pluri Metabolik Sendrom" olarak lanse ettiler. Yaklaşık bir yıl sonra Camus, gut hiperlipidemi ve diyabetin bir arada olduğu "Un Trisyndrome Metabolique" tanımını kullandı. İlk

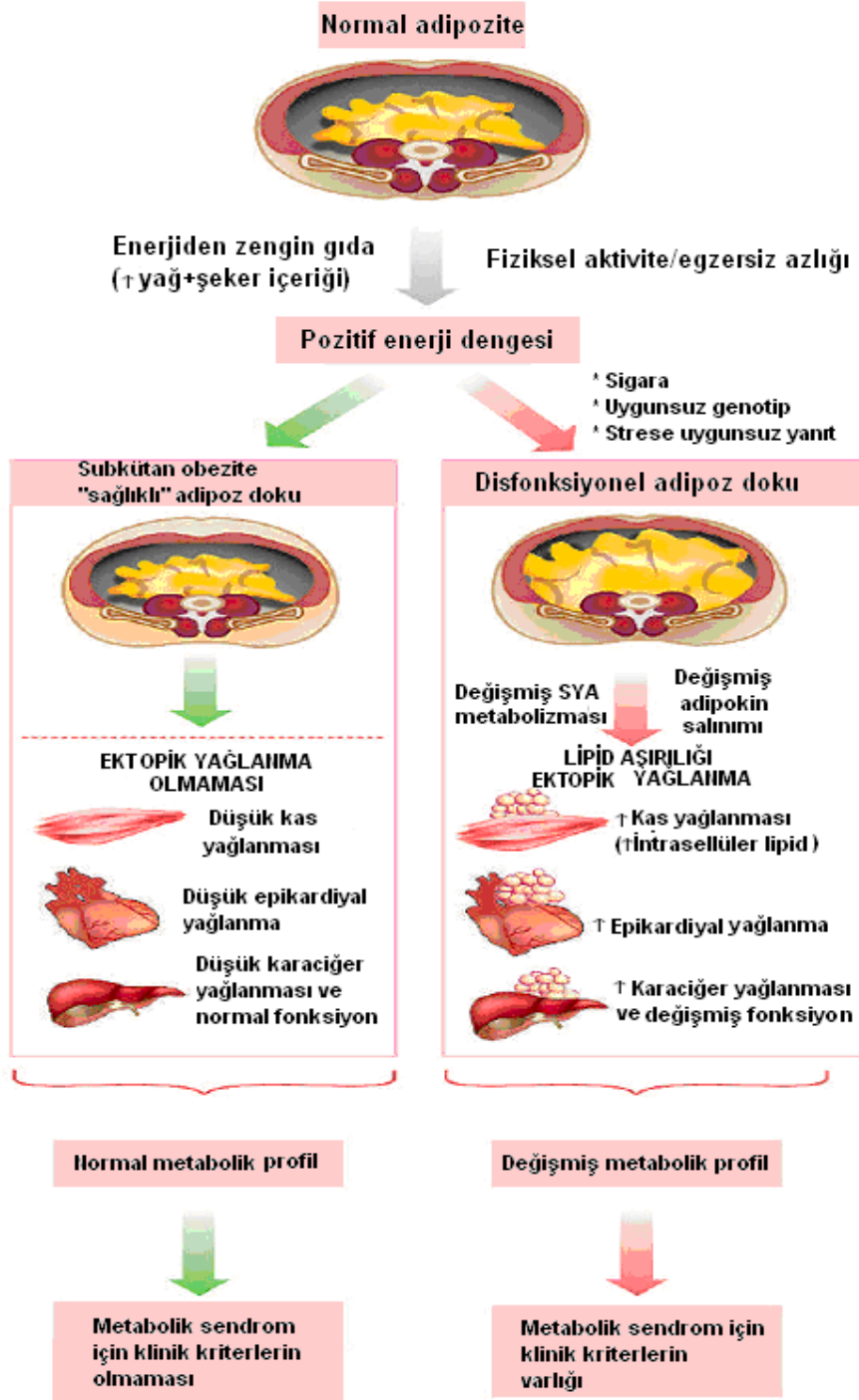
defa 1968’ de Dresden’li bir araştırıcı grup tarafından ileri sürüldü. 1979 yılında De Fronzo öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniğini geliştirdi ki halen insülin direncinin değerlendirilmesinde altın standarttır. Bununla birlikte de MS’un Tip 2 diyabet, hipertansiyon, obezite, insülin rezistansı, hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi ve düşük düzeyde yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) ile birlikte kardiyovasküler hastalıklarla iç içe geçtiği bir yumak olarak tanımlanması gerçekteşti. Reaven 1988’deki “Banting Lecture” da kendi hipotezi olan MS’ da merkezdeki patolojik faktörün insulün rezistansı olduğunu savundu ve tabloyu “Sendrom X” olarak tanımladı. Daha sonra De Fronzo ve Haffner, asıl defektin insülin rezistansı olduğunu kabul ettiler ve sendromu daha güçlü vurgulamak için de “İnsülin Rezistansı Sendromu” tanımını tercih ettiler. Dr. Reaven’ nin çalışmalarından sonra MS ile ilgili çalışmalar büyük bir ivme kazanarak günümüze kadar devam etmiştir. 1993’de MS çerçevesi içerisine fibrinolitik bozukluklar ve pıhtılaşma da katıldı. MS da endotel disfonksiyonu, damar tonusu ve kan basıncı arasındaki ilişkiyi 1994’de Standl ve Yudkin belirlediler ve konu büyük ilgi çekti (9). Dünyamızda son 20 yıl içerisinde, metabolik sendromlu hasta sayısında, diyabet ve obezite prevalansındaki artışla birlikte, ciddi artış gözlenmiştir (10).

1.1. Etyoloji

Metabolik sendromun ortaya çıkışında en çok suçlanan faktörler obezite ve insülin direncidir (1). Abdominal obezite özellikle diyabet ve koroner arter hastalığı ile yakın ilişkilidir. Obez genç kadınlarla yapılan bir çalışmada, bel çevresi ile insülin direnci arasında ilişki saptanmıştır (11). Obezite metabolik sendromun ortaya çıkışında temel bileşen olarak bilinir. Ancak, obezlerin tümünde bozulmuş metabolik profil ve insülin direncine rastlanılamamıştır (12). Yağ dokunun artışı, prematür ateroskleroza ek olarak, dislipidemi, hipertansiyon ve insülin direnci gibi birçok metabolik bozuklukla birlikte (13).

Yağ doku lokalizasyonunda toplam vücut yağının önemi visceral yağ dokusuna bağlıdır. Visceral yağ dokusu fazla olanlarda, insülin direnci ve metabolik sendrom riski artmıştır (14). Visceral adiposite insülin dirençlidir. Bu, insülin bağımlı anti-lipolizin azalması sonucunda plazma SYA düzeyinin yükselmesine neden olur. Portal ven aracılığıyla, visceral dokudan karaciğere gönderilen SYA miktarı artınca,

karaciğerde glukoz, trigliserid (TG) ve çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (VLDL-K) yapımı artar (15) (Şekil 1).



Şekil 1: Aşırı lipid fazlalığı - ektopik yağ modeli (15).

Ayrıca santral obezite, lipoprotein lipaz ve lipid metabolizmasını düzenleyerek, plazma lipid içeriğini değiştirerek karaciğerde insülin direnci, hiperinsülinemi, ve hipertrigliseridemi, düşük HDL-K ile karakterize dislipidemiye neden olur (1). Adipoz dokunun enerji deposu olmasının dışında, dolaşıma çok sayıda aktif molekül salgılayan endokrin bir organ gibi davranmasının keşfi obezite, insülin direnci ve metabolik sendrom arasındaki ilişkide önemli katkılar sağlamıştır (16). Metabolik sendrom gelişiminde muhtemelen adipoz doku (parakrin, otokrin ve endokrin fonksiyonlar gibi) esas rolü oynamakta ve adipokinler gibi biyoaktif maddeleri kan dolaşımına salmaktadır (17).

Adipokinler, metabolik sendrom ile yakından ilişkili olan endotel disfonksiyonu, dislipidemi, hiperkoagulabilite, inflamasyon gibi durumlara ve insülin direncine neden olabilirler (1). Metabolik sendromda protrombotik durumun gelişimi insülin direncinden dolayı uyarılmaktadır. Hiperinsülinemi karaciğerde plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ve fibrinojen yapımını artırarak kardiyovasküler risk artışına neden olmaktadır (18). Kronik inflamasyonun insülin direnci gelişiminde önemli rolü vardır. Birçok çalışma, metabolik sendrom unsurlarının proinflamatuvar sitokinler ve akut faz reaktanları ile ilişkili olduğu göstermektedir (19). Visceral yağ doku veya onu infiltre eden makrofajlar, interleükin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasında önemli yer almaktadır(20). Visceral obezlerdeki TNF- α ve IL-6 artışının insülin direnciyle bağlantıları gösterilmiştir. İlerlemiş yaş, genetik ve çevresel nedenler, adipoz doku ve bu dokudan salgılanan hormonlar da diğer önemli etmenlerdir. Yakın zamanda elde edilen veriler metabolik sendromun insülin direnci, obezite, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyon gibi bileşenlerinde düşük dereceli inflamasyonun etkili olduğunu göstermiştir(21). Tanımlardaki kavram karışıklıklarına rağmen insülin direncinin metabolik sendrom ile aynı anlamda olmadığı akıldan çıkarılmamalıdır. İnsülin direncinin bulunması, diğer metabolik bozuklukların da bulunması olasılığını arttırmaktadır.

Aterojenik dislipidemi olarak bilinen HDL-K düşüklüğü, trigliserid yüksekliği, küçük yoğun düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) oranının artışı, plazma ürik asit seviyelerinde artış ve renal ürik asit klirensinde azalma insülin direnci ile beraber bulunabilir. İnsülin direnci nedeniyle sempatik sinir sistemi

aktivasyonunun artışı, renal sodyum tutulumunda artma ve kan basıncında yükselme gibi hemodinamik bozukluklara yol açar. İnsülin direncinin endotel fonksiyonlarını etkilemesi endotele bağımlı vazodilatasyonun azalmasına, hücresel adhezyon moleküllerinin plazma seviyelerinin artmasına ve mononükleer hücre adezyonunda artışa yol açmaktadır. İnsülin direnci ile seyreden klinik tablolardan biri de polikistik over sendromudur (21).

1.2. Epidemiyoloji

MS, sıklığı yaş ile artan bir sendrom olup 2000'li yılların epidemisi olarak kabul edilmektedir. Ford ve arkadaşlarına göre, özellikle 50 yaşın üzerinde sıklık daha çok artmaktadır. Araştırmacılara göre bu sıklık 40-50 yaş arası erkeklerde %23, kadınlarda %18 oranında iken 60-70 yaş arasında her iki cinste %40-45 oranındadır (22). MS tanısı için kullanılan kriterlere ve toplumsal özelliklere göre değişebilmekle beraber sıklığı vücut ağırlığı artışıyla artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde MS için yapılan bir prevalans çalışmasında 20 yaş ve üzeri kişilerde MS sıklığı %27 oranında saptanmış olup özellikle kadınlarda daha hızlı olarak arttığı gözlenmiştir (23). Metabolik sendrom normal glukoz toleransı olan kadınlarda %10, erkeklerde %15 oranında, bozulmuş açlık toleransı olan kadınlarda %42, erkeklerde %64 oranında ve tip 2 diyabeti olan kadınlarda %78, erkeklerde de %84 oranında rastlanılmaktadır (24).

NHANES III (Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirmesi Araştırması) çalışmasındaki 50 yaş ve üzerinde olan bireylerde yaşa göre düzeltilmiş koroner arter hastalığı riski en yüksek olarak Tip 2 diyabeti ve metabolik sendromu olan bireylerde %19.2 oranında gözlenmiştir. Bunu metabolik sendromu olup da Tip 2 diyabeti olmayan grup %13.9 ile izlemektedir. Şaşırtıcı olan bir bulgu ise koroner arter hastalığı prevalansı için Tip 2 diyabeti olup da metabolik sendromu mevcut olmayan 50 yaş ve üzeri grupla, aynı yaştaki hem Tip 2 diyabeti, hem de metabolik sendromu bulunmayan grupla riskin hemen hemen benzer olmasıdır (25). Metabolik sendrom riskindeki artışı etkileyen diğer bir önemli faktör de vücut ağırlığının artışıdır. NHANES III'de normal kilodaki kişilerde metabolik sendrom sıklığı % 6 oranında iken, bu oran obez kişilerde % 60 oranında bulunmuştur (26).

Geniş kapsamlı bir başka çalışma olan TEKHARF (Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı) çalışmasında ise metabolik sendrom sıklığı

30 yaş ve üstü kadınlarda %45, erkeklerde %28 olarak tespit edilmiştir. TEKHARF ve Türk Kalp Çalışması'nda Türk halkında metabolik sendrom bileşenlerinden biri olan HDL-K düzeylerinin düşük olduğuna dair veriler elde edilmiştir. METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması)' da ise toplumumuzda HDL-K ortalama olarak 49 mg/dl bulunmuştur. TURDEP (Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi) çalışmasında da erişkinlerimizin %22' sinde obezite, %6,8' inde glukoz tolerans bozukluğu, %7,2' sinde ise diyabet tespit edilmiştir. TEKHARF çalışmasında insülin direnci göstergesi olarak açlık insülin konsantrasyonlarının ≥ 10 mIU/l düzeyi her beş kişiden ikisinde saptanmış olup obezite sıklığı ise, kadınlarda %43, erkeklerde ise %21.1 oranında bulunmuştur (21).

Türkiye' de ATP (Erişkin Tedavi Paneli) III kriterlerine göre sıklık % 33.9 oranında tespit edilmiş ve yaşın artışıyla her iki cinsiyette de metabolik sendrom görülme sıklığının arttığı belirlenmiştir. Kadınlarda metabolik sendrom görülme oranı erkeklere göre daha yüksek olup, bu oran kadınlarda % 39.6, erkeklerde ise % 28 olarak tespit edilmiştir. Kentsel (% 33.8) ve kırsal (% 33.9) bölgeler arasında metabolik sendrom sıklığı açısından fark bulunamamıştır. Metabolik Sendrom en sık olarak % 74.6 oranında 60-69 yaşları arasında gözlenmiştir (27). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşam tarzı değişiklikleri nedeniyle MS bir epidemi haline gelmiş ve dolayısıyla da aterosklerotik hastalıkların sıklığında artışa neden olmuştur. Ateroskleroz, tedavisi ve korunma konusunda sağlanan tüm gelişmelere rağmen, iskemik kalp hastalığı, inme ve periferik damar hastalığı gibi durumlar nedeniyle dünyada en önde gelen ölüm nedeni olarak yerini almaktadır (2).

1.3. Metabolik Sendromun Tanısı

1.3.1. WHO

1998 yılında, metabolik sendrom tanımı için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ilk kriterleri sunmuştur. Buna göre tanı için insülin direnci esas alınarak dislipidemi, obezite, hipertansiyonun yanı sıra mikroalbuminüri düzeyleri de kriterler arasına alınmıştır. İnsülin direncine ek olarak iki risk faktörü varsa tanı için yeterlidir. Bozulmuş açlık glukozu (IFG, impaired fasting glucose), bozulmuş glukoz toleransı (IGT, impaired glucose tolerance), tip 2 diyabet ya da hiperinsülinemik/öglisemik şartlarda bozulmuş glukoz kullanımı insülin direncinin kanıtları olarak kabul edilmiştir (3)(Tablo 1).

Tablo 1: Metabolik Sendrom için WHO Tanı Kriterleri:

1) Aşağıdakilerden biri ile insülin direnci tanısı:	2) Aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin insülin direncine eşlik etmesi:
Tip 2 diyabet	Antihipertansif tedavi veya kan basıncı sistolik ≥ 140 mmHg, diastolik ≥ 90 mmHg
Bozulmuş açlık glukozu	Trigliserid ≥ 150 mg/dl
Bozulmuş glukoz toleransı	HDL-K erkekte < 35 , kadında < 39 mg/dl
Glukozun hücreye alınımının incelenen popülasyonun en düşük yüzdesinin altında olması	Vücut kitle indeksi > 30 kg/m veya bel-kalça oranı erkekte > 0.9 , kadında > 0.85
	Üriner albumin atılımı ≥ 20 mcg/dk veya albumin kreatinin oranı ≥ 30 mg/g

1.3.2. NCEP-ATP III

2001 yılına kadar tanımlanan tanı kriterlerini toplum taramaları için pratik bulmaması nedeniyle tanımlanma için farklı tanı kriterleri sunmuştur. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP)-ATP III kriterlerine göre insülin direncinin gösterilmesi şart değildir. NCEP-ATP III kriterlerinde tanı için risk faktörlerinden en az üçünün mevcudiyeti temel alınmıştır. Bunlar abdominal obezite, kan basıncı yüksekliği, açlık kan şekeri yüksekliği (IGT veya tip 2 diyabet), trigliserid yüksekliği ve HDL-K düşüklüğüdür (28). "National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)" çalışmasından yararlanılarak yapılan bir araştırmaya göre, metabolik sendrom tanımı ATP III kriterlerine göre yapılan hastalar ile, WHO kriterlerine göre yapılan hastalar karşılaştırıldığında kardiyovasküler hastalık prevalansı açısından anlamlı bir fark tespit edilememiştir (29). ATP III, açlık kan şekerini temel alarak oral glukoz tolerans testi (OGGT)'yi gerekli görmemesinden dolayı daha pratiktir (1).(Tablo 2)

1.3.3. AACE

Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE), hipertansiyon, hipertrigliseridemi, düşük HDL-K, açlık veya OGGT sonrası kan şekeri yüksekliğini esas kriterler olarak alıp, insülin direnci açığını gidermeye çalışmışsa da, tanımda santral obeziteye yer vermemiş olması eleştiriye neden olmuştur (1). Bu metabolik

sendrom tanımında tanı için gerekli kriterlerin sayısı verilmeyerek tanı klinisyenin yorumuna bırakılmıştır (30).(Tablo 3)

Tablo 2: Metabolik Sendrom için ATP III Tanı Kriterleri:

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

Tablo 3: Metabolik Sendrom için AACE Tanı Kriterleri:

Risk Faktörü	Değerler
Fazla kilo- obezite	Vücut kitle indeksi ≥ 25 kg/m ²
Trigliserid	≥ 150 mg/dl
Düşük HDL-K	
Erkek	< 40 mg/dl
Kadın	<50 mg/dl
Kan basıncı	≥ 130/85 mm/Hg
2 saatlik OGTT	140-200 mg/dl
Diğer risk faktörleri	-Ailede tip 2 diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık öyküsü -Polikistik over sendromu -Sedanter hayat tarzı -İleri yaş -Tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık için yüksek riskli etnik gruba dahil olmak

1.3.4. EGIR

Başka bir değerlendirme de European Study Group of Insulin Resistance (EGIR) tarafından yapılmıştır. EGIR kriterleri insülin klamp tekniği kullanılarak

yapıldığından dolayı güvenilirliği en yüksek olandır. Ancak insulin klemp uygulamaları, pratik olmayan yöntemlerdir. EGIR kriterleri tablodaki gibidir (31). (Tablo 4)

Tablo 4: Metabolik Sendrom için EGIR kriterleri:

Risk Faktörü	Değerler
Hiperinsülinemi	(Açlık insülini diyabetik olmayanların üst ¼ diliminin üzerinde)
Trigliserid	> 200 mg/dl
HDL-K	<50 mg/dl
Kan basıncı	> 140/90 mm/Hg
Açlık plazma glukoza	> 110 mg/Dl
Bel çevresi	
Erkek	> 94 cm
Kadın	> 80 cm

1.3.5. IDF

Uluslararası Diyabet Cemiyeti (IDF), 2005'te santral obeziteyi (etnik spesifik değerlerle birlikte bel çevresi) hastalığın tanısı için primer risk faktörü olarak kabul ederek, tanımlamanın odağına almıştır (1,32). (Tablo 5)

Tablo 5: Metabolik Sendrom için IDF Tanı Kriterleri:

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

Bel çevresi \geq 94 cm Avrupalı erkek ve \geq 80 cm Avrupalı kadın, diğer grupların etnik kökenine göre spesifik değerler) kabul edilmiştir. Buna ilaveten diğer 4 faktörden 2 si mevcut olmalıdır.

IDF abdominal obezite kriterlerinin toplumların etnik veya milliyetine göre belirlenmesini önermiştir. Avrupada ve Amerikada yaşayan Avrupa orjinli kişiler için bel çevresinin erkeklerde \geq 94 cm, kadınlarda \geq 80 cm, Güney Asyalılar için bel

çevresinin erkeklerde ≥ 90 cm, kadınlarda ≥ 80 cm Japonlarda ise bel çevresinin erkeklerde ≥ 90 cm, kadınlarda ≥ 80 cm olarak kabul edilmesini önermiştir (32).

1.4. Metabolik Sendromun Fizyopatolojisi

Metabolik sendromun fizyopatolojisinde esas olarak insülin direnci ve yağ dokusu bozuklukları yer almaktadır. Metabolik sendromun belli başlı özellikleri glukoz intoleransı, aterojenik dislipidemi, abdominal obezite ve kan basıncı yükselmesi olarak belirlenmiştir (33).

1.4.1. İnsülin direnci ve lipid metabolizması

İnsülin direnci ile birlikte yağ dokusunda artış, tip 2 diyabet patogeneğinde rol almaktadır. İnsülin direncinde; plazma lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesinde azalma ile plazma trigliseritleri artarken, öte taraftan karaciğerde LPL aktivitesinin artması nedeniyle HDL-K'ün yıkımı hızlanır. İnsülin direncinin bir özelliği de artmış plazma SYA konsantrasyonudur. SYA karaciğerde trigliserid birikimini uyarmaktadır. İnsülin direnci obezite ilişkisinde; adipoz dokunun enerji deposu olmasıyla beraber, dolaşıma birçok peptid ve sitokin sekrete ederek endokrin bir organ gibi davranmasının önemi büyüktür. Normalde insülin etkisi insülinin hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanarak, reseptörün tirozin kinaz aktivitesini başlatmasıyla gerçekleşmektedir.

Yakın zamanda yapılmış çalışmalarla, görülmüştür ki; SYA' ları karaciğerden glukoz çıkışını arttırarak ayrıca kas dokusunda ise glukoz alımını azaltarak insüline zıt etkiler göstermektedirler. Her iki dokuda da SYA' larının hücrede açıl koenzim A (açıl CoA) türevlerinin miktarını arttırarak dolayısıyla artan açıl CoA' nın da normal tirozin fosforilasyon kaskadına karşı çalışan serin kinaz moleküllerinin etkisini arttırdığı anlaşılmıştır (34). Obez insanlardaki ektopik adipoz doku da açıl CoA molekülleri için önemli rezervdir (35). Adipoz dokudan salınan TNF- α ve IL-6 ve gibi moleküllerin de metabolizma üzerine istenmeyen etkileri vardır.

İnsülin direncine genetik olarak yatkınlığı olan kişilerde çevresel faktörlerin (fiziksel inaktivite, obezite gibi) de etkisiyle insülin direncinin ortaya çıkması kolaylaşmakta ve metabolik sendrom gelişimi için risk oluşmaktadır.

Metabolik sendromda insülin direncine bağlı olarak başlangıçta kaslarda insülin aracılığı ile glukoz alımı gerçekleşmez. Karaciğerde ise artan glikojenoliz ve glikoneogenezden dolayı glukoz çıkışı artar. Artan kan glukoz düzeylerini kompanse

etmek üzere pankreas beta hücrelerinden insülin salgısı artar ve hiperinsülinemi meydana gelir. Visseral yağ dokusu periferik yağ dokusuna oranla insülinin metabolik etkisine dirençlidir. Bu nedenle abdominal obezite ile ilişkili olarak hipertrigliseridemi, azalmış HDL-K, apolipoprotein B düzeyinde ve küçük yoğun LDL partiküllerinde artıştan oluşan dislipidemik tablo metabolik sendromlu hastalarda görülmektedir (16).

Metabolik sendrom bileşenleri bilindiği gibi artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir. Kardiyovasküler hastalığa eşdeğer sayılan tip 2 diyabetin temelinde de insülin direnci olduğuna göre, insülin direncinin düzeltilebilmesi diyabeti ve sonuçta kardiyovasküler hastalık gelişmesini önleyecektir. Her iki cinste de metabolik sendrom ile miyokard infarktüsü ve inme arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur (16). İnsülin direnci ayrıca karaciğerde PAI-1 ve fibrinojen yapımını arttırarak kardiyovasküler risk artışına sebep olmaktadır (18).

İnsülin direnci ile ilgili olarak birçok çalışmada insülin direncinin değerlendirildiği homeostatik model (HOMA-IR) yöntemi kullanılmış olup 2,5'in üzerindeki HOMA-IR değerleri insülin direnci için kabul edilmiştir (36,37). HOMA-IR yöntemle saptanan insülin direnci; hiperinsülinemik öglisemik klemp ve hiperglisemik klemp tekniğiyle ölçülen insülin direnciyle kuvvetli ilişki göstermektedir (37). Homeostasis Model Assesment (HOMA); β hücre fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilmek amacıyla glukoz ve insülin değerlerinin kullanılmasıyla hesaplanan pratik bir testtir.10 saatlik mutlak açlık sonrasında 5 dakika arayla alınan üç kan örneğinin ortalaması alınarak hesaplanır. Fakat rutinde çoğunlukla tek kan örneği alınarak formüldeki şekilde hesaplanır (38).

$HOMA-IR = [Açlık\ glukozu\ (mmol/L) \times Açlık\ insülini\ (mU/L)] / 22,5$

$HOMA-\% \beta = (20 \times Açlık\ insülini) / (Açlık\ glukozu - 3,5)$

1.4.2. Abdominal obezite:

Birçok ülkede son 10 yılda obezite prevalansı artış sergilemiştir (39). Santral adipozite ile MS, insülin direnci, Tip 2 diyabet ve koroner arter hastalığı arasında sıkı bir ilişki bulunmakla beraber viseral obeziteyi klinik olarak yansıtan abdominal obezitedir. Bunun en iyi göstergesi de bel çevresi ile bel-kalça oranı ölçümüdür (40). Obez genç kadınlarda yapılan bir çalışmada, bel çevresi ile plazma insülin düzeyi ve insülin direnci arasında ilişki görülmüştür (11). Santral adipozitler subkutan

adipositlerin tersine artmış lipoprotein lipaza daha duyarlı olup bazal lipoliz hızı yüksektir. Bu nedenle abdominal obezitede ektopik trigliserid depolanması (karaciğer, kas ve pankreas beta hücrelerinde) ve sonucunda da insülin rezistansı ile beraber beta hücre disfonksiyonu gözlenmektedir (41). Obezite varlığında görülen insülin direncinin insülin reseptörlerinin down regülasyonuna, reseptör ve enzim yapısındaki proteinlerin glikozilasyonuna ve glukoz taşıyıcılarının azalmasına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (42).

Erkeklerde sıklıkla görülen abdominal yağ dağılımı, kadınlarda daha sık görülen gluteofemoral yağ dağılımından, kardiyovasküler açıdan daha fazla risk ortaya çıkarmaktadır (3). Obezite gelişiminde genetik yatkınlık, fiziksel aktivite ve beslenme ile metabolizma etkileşim halindedir. Aynı zamanda, obezite düşük dereceli bir inflamasyon durumu olarak kabul edilmektedir. Obez kişilerin tümünde insülin direnci olmadığı gibi (EGIR'e göre obez kişilerin yaklaşık %25'inde) insülin direnci sadece obezlerde gözlenmemektedir (40,21). Afrika kökenli Amerikalılarda Asyalılara oranla derialtı yağ dokusu daha hakim olduğundan, metabolik sendrom prevalansı daha düşüktür (43).

1.4.3. Hipertansiyon

Hipertansiyon tanımlaması zaman içinde değişime uğrayarak sınırlar aşağıya çekilmiştir. Amerikan Ulusal Yüksek Kan Basıncı Önleme, Tanıma, Değerlendirme ve Tedavi Komitesi VII. raporunda (JNC VII) normal kan basıncı olarak <120/80 mmHg olarak kabul edilerek, önceki kılavuzdaki normal tansiyon sınırları içinde bulunan sistolik 120-139 mmHg ve diyastolik 80-89 mmHg kan basınçları prehipertansiyon şeklinde sunulmuştur (44). Metabolik sendromlu hastaların yaklaşık üçte birinde hipertansiyon görülmektedir. İnsülin direncinin hipertansiyon gelişmesindeki rolüne bakılınca insülin direnci ve hiperinsülineminin renal sodyum atılımında azalma, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve vasküler fonksiyonlarda bozulma yaparak hipertansiyon gelişiminde etkili olduğu gözlenmektedir (21).

1.4.4. Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Diyabet

OGTT'nin 2. saat değerlerinin 140 ile 200 mg/dl olmasıdır (45). Bozulmuş açlık glukozu ise açlık glukoz seviyelerinin 110 ile 126 mg/dl arasında olması iken, yakın zamanda alt sınırın daha da aşağıya çekilerek 100 ile 126 mg/dl arasında olması teklif edilmiştir (21) (Tablo 6).

Tablo 6: Diyabet ve Bozulmuş Glukoz Toleransının İkinci Derece Tanı Kriterleri (46)

	Açlık kan şekeri	OGGT 2. Saat
Normal	<100 mg/dl	<140 mg/dl
Bozulmuş açlık glisemisi	100-125 mg/dl	---
Bozulmuş glukoz toleransı	---	140-199 mg/dl
Diyabet	≥126 mg/dl	≥200 mg/dl

Bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozu ayrı ayrı veya birarada bulunabilir. Bu kişilerde diabetes mellitus ve makrovasküler komplikasyon gelişme riski artmıştır. Bu hastaların 10 sene içinde yaklaşık olarak üçte birinde aşikar diyabet gelişebilir. Diyabette görülen kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde insülin direnci, hiperinsülinemi ve hipergliseminin tetiklediği çeşitli mekanizmalar rol oynamaktadır (21). Diyabetli bir hastada miyokard infarktüsü riski, miyokard infarktüsü geçirmiş ama diyabeti olmayan bir hastanın tekrar miyokard infarktüsü geçirme riski ile benzer bulunmuştur (45). ATP III kılavuzunda diabetes mellituslu hastaların kardiyovasküler riski ile koroner arter hastalarındaki risk eşit kabul edilerek, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak tanımlanmıştır. Bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde, kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm gelişme riski normal glukoz toleransı olanlara göre daha yüksek bulunmuştur (47).

1.4.5. Dislipidemi

Aterojenik dislipidemi, düşük HDL-K, anormal trigliserid ve apolipoprotein-B (apo-B) düzeyleri ve küçük LDL partiküllerinden oluşmaktadır (5). Aterojenik dislipideminin temelinde apo-B içeren lipoproteinlerin dolaşıma verilmesindeki artış yatmaktadır (48).

İnsülin direncinde yağ hücreleri tarafından salınan SYA miktarı artmaktadır. Bu artış, karaciğerde trigliserid zengin VLDL partiküllerinin salınımının artmasına ve bu ise kolesterol ester transfer protein adlı enzimin katalizlediği trigliserid zengin HDL-K ve LDL partiküllerinin meydana gelmesine neden olmaktadır. Trigliserid içeriği fazla olan HDL-K partikülleri daha çabuk lipoliz olurlar ve seviyeleri düşer. Trigliserid içeriği yüksek LDL partikülleri ise daha ileri

artmasına aynı zamanda da nitrik oksit (NO) ve diğer vazodilatatörlerin azalmasına neden olarak endotelde disfonksiyon yapmaktadır (55).

1.5. Hastaya Yaklaşım

Metabolik sendrom tedavisinde tüm kılavuzlar hayat tarzı değişikliğini birinci basamak olarak görmektedirler. Düşük enerjili (500-1000 kal/gün daha az enerjili), düşük yağ ve düşük kompleks karbonhidrat içeren diet, fiziksel aktiviteyi arttırmak (günde 30 dakika hızlı yürüyüş), kilo vermek ve stresi azaltmak metabolik sendromlu hastalar için ilk öneriler olmalıdır Metabolik sendromun major klinik sonucu kardiyovasküler hastalık (KVH) ve tip 2 diyabettir. Metabolik sendromda diyabet için risk, metabolik sendrom olmayanlara göre 5 kat, kardiyovasküler hastalık için de 2 kat daha fazladır (43).

1.5.1. Diyet:

Günlük kalori alımının azaltılması ve kilo kaybına ek olarak, diyet içeriği doymuş yağ, basit şekerler, tuz ve kolesterolden fakir, sebze, meyve ve tahıllardan zengin olmalıdır. Yüksek oranda karbonhidrat alımı dislipidemiye arttırabilir. ATP III, gereken günlük kalorinin % 25-35'inin yağlardan alınmasını önermektedir. Yağ içeriği % 35'i aşarsa LDL-K'yi korumak için gereken düşük doymuş yağ alımını sürdürmek zor olmakta, % 25'in altına düşerse de, trigliseridler yükselip, HDL-K düşebilmekte ve metabolik sendromlu hastalarda aterosjenik dislipidemi alevlenebilmektedir (5). Özellikle kolesterol, doymuş ve trans yağların alımı azaltılmalıdır. Doymuş yağ total kalorinin < % 7' sinden az ve kolesterol alımı <200 mg/dl olmalıdır. Diyetle alınan yağ yüksek oranda doymamış yağ olmalıdır. Yağ tekli doymamış yağ şeklinde ise postbrandiyal glisemi azalır, trigliserid düşer ve HDL- K yükselir (43).

1.5.2. Egzersiz:

Egzersizinsülin direncinin kırılmasında etkili olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur. Thorell ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, egzersizin, glukoz transporter-4 (GLUT-4) reseptörlerinin plazma membranına taşınması yoluyla, iskelet kasında glikoz transportunu arttırdığı gösterilmiştir (56). Fiziksel aktivitenin artırılması, metabolik risk faktörlerinde düzelme yapacağı ve kilo kaybına yardımcı olacağı için aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) riskinde azalmaya neden olacaktır.

Tercih edilen tempolu yürüyüş şeklinde egzersizlerin, her gün 30-60 dakika yapılmasıdır (5). Aerobik egzersiz yapanlarda vücut kitle indeksinin %4, bel çevresinin %14, total kolesterolün %14, LDL-K' nin %11 azaldığı ve HDL-K düzeylerinin de %12 arttığı gözlenmiştir (22).

1.5.3. Obezite tedavisi:

Egzersiz ve kalori alımının azaltılması ile kilo verilmesi yanında, bunun idamesi, metabolik sendromu olan hastalarda öncelikli tedavi yaklaşımıdır. Hedef, 6-12 ay süresinde, başlangıç kilosunun % 7-10'u kadar kilo kaybının sağlanmasıdır. Bunun için günlük kalori alımının 500-1000 kalori azaltılması gerekmektedir. MS'lu hastada %5'lik kilo kaybı sonucunda; total kolesterol %13, LDL-K %11, VLDL-K %37 trigliserid %32 azalıp, HDL-K%12.5 artmaktadır. Seçilmiş bazı yüksek riskli hastalarda, ilk tedavi seçeneği olmamakla beraber, ilaç veya cerrahi tedavi düşünülebilir. Anti-obezite ilaçlarının kullanımının ilk amacı enerji alımı ve harcanması arasındaki dengenin düzenlenebilmesidir.

Farmakolojik tedaviler ya açlığı azaltarak veya besin emilimini engelleyerek enerji alımını azaltabilmektedirler. Günümüzde sibutramine ve orlistat antiobezite ilacı olarak kullanılmaktadır. Sibutramine beyinde açlık merkezlerini serotonin ve norepinefrin blokajı ile etkilemektedir. Orlistat ise selektif bir lipaz inhibitörü olarak barsaklardan diyetdeki yağın emilimini yaklaşık %30 oranında azaltmaktadır (5,22).

1.5.4. Dislipidemi tedavisi:

ATP III'e göre aterojenik dislipidemi, normal LDL-K hedefine erişildikten sonra lipid düşürücü tedavi için bir hedef haline gelebilmektedir. Esas olarak, yüksek LDL-K seviyesini azaltmak metabolik sendromda birinci hedefdir. Aterojenik dislipidemi olup, trigliserid düzeyi ≥ 200 mg/dl olan hastalar için, LDL-K düzeyi normale eriştikten sonra, HDL dışı kolesterol (non-HDL-C) diğer bir tedavi hedefi olmaktadır. Bir diğer ikincil hedef yüksek LDL-K'deki proteinin % 95'ini oluşturan apo-B 100'dür (5). Metabolik sendromlu yüksek riskli hastalarda statinler bütün apo B 100 içeren lipoproteinleri azaltarak majör kardiyovasküler hastalıkla ilgili olayları azaltır. Fibratlar da LPL artırarak aterojenik dislipidemiye azaltır (43).

1.5.5. Hipertansiyon tedavisi:

Kan basıncındaki hafif yükseklikler çoğu zaman yaşam tarzı değişiklikleri ile kontrol edilebilir. Eğer bunlar yetersiz ise antihipertansif tedaviye başlanır. Metabolik sendromda, özellikle tip 2 diyabet mevcutsa, hipertansiyon tedavisinde öncelikli olarak anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiotensin reseptör blokerleri (ARB) önerilmektedir. ACE inhibitörleri veya ARB ile renin anjiotensin sisteminin inhibisyonu yoluyla diyabetin ortaya çıkması azaltılabilir (5).

1.5.6. Diyabetes mellitus tedavisi:

Metabolik sendromlu hastalarda, glikoz tolerans bozukluğu veya bozulmuş açlık glukozu varsa bu hastalarda kilo kaybı ve fiziksel aktivitenin artırılması tip 2 diyabetin ortaya çıkışını yavaşlatabilir (5). Tiazolidindion ve metformin de bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı olanlarda tip 2 diyabet riskini azaltmaktadır (43).

1.6. Adiponektin

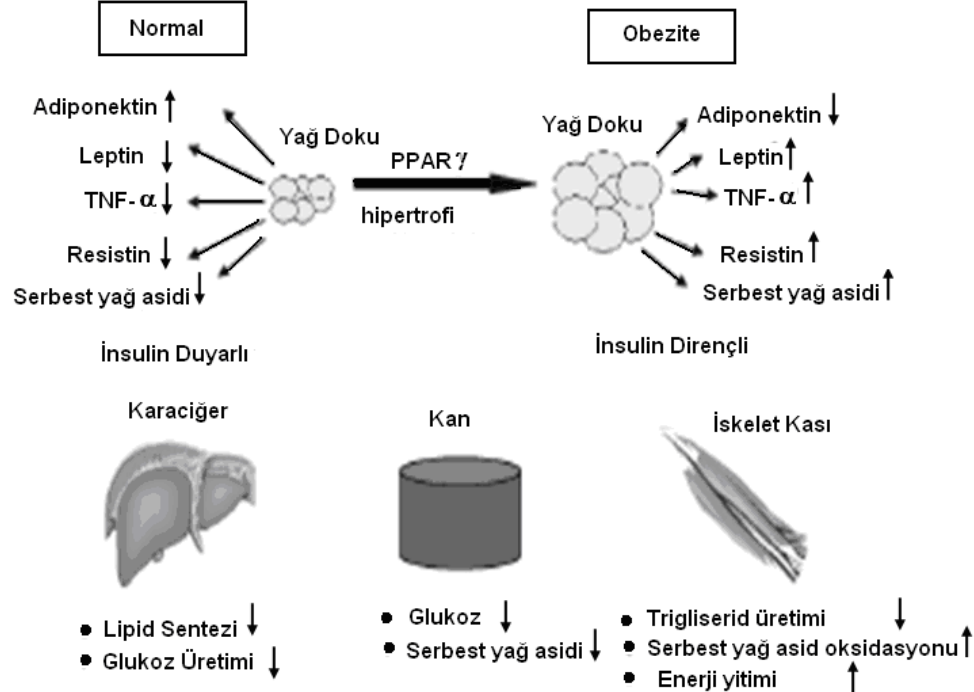
Son yıllarda, adipoz dokudan derive edilen proteinlerin obezlerdeki metabolik ve kardiyovasküler risk artışına katkıda bulunduğu yönünde kanıtlar bulunmuştur. Bunlardan biri olan adiponektin, insülin duyarlılaştırıcı ve vazoaaktif bir faktördür (57).

Adiponektin esas olarak beyaz adipositlerden salınan (bazı araştırmalarda kahverengi adipoz dokudaki T37i hücrelerinden salındığı bildirilmiştir) moleküler ağırlığı 30 kDa olan bir proteindir (58). Adiponektinin protein yapısı N- terminal fibröz domain (kollajene benzeyen) ve C-terminal globüler domainden (kompleman C1q'a benzeyen) oluşmaktadır. Adiponektin molekülü, multimer ve heksamer şeklinde olmak üzere iki major formdan oluşmaktadır. Önemli metabolik etkileri olan dolaşımdaki adiponektin obezite ile negatif koreledir. Adiponektin konsantrasyonu kilo kaybı ile artar. Adiponektin reseptörleri biri iskelet kasından eksprese edilen globüler yapıdaki adiponektin için olan reseptör Adipo R1, diğeri ise karaciğerden eksprese edilen tam zincir adiponektin için olan reseptör Adipo R2 formu olmak üzere iki tanedir (59). Adiponektin reseptörlerinin fizyolojik rolleri ve sinyal transdüksiyon yolları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Adiponektinin plazma konsantrasyonu plazma HDL-K konsantrasyonu ile pozitif koreleyken vücut

kitle indeksi (VKİ), açlık insülin konsantrasyonu, TG ve LDL-K düzeyleri ile negatif koreledir (60).

Metabolik sendromlu gruplarda yapılan çalışmalarda adiponektin düzeyleri düşük bulunmuştur (61). Düşük adiponektin düzeylerinin de insülin direnci ve tip 2 diyabet ile ilişkili olduğu, yapılan çalışmalarda da insülin direnci, diyabet ve KVH gelişimi açısından bu düzeyin önemli olduğu tespit edilmiştir (62).

Obez ve aşırı kilolu bireylerde plazma adiponektin düzeyleri normal kilolulara göre düşük bulunmuştur. Artmış adiposit dokunun, adiponektin düzeylerini azaltırken TNF- α 'nın salınımını arttırdığı görülmüştür. Bu iki molekül nükleer faktör kappa B (NF- κ B) adlı nükleer transkripsiyon faktörünün stimülasyonunda antagonistik etkilidirler. TNF- α aracılığıyla NF- κ B' nin indüksiyonu sonucunda LDL-K oksidasyonu ve dislipidemi ortaya çıkmaktadır. Adiponektin ise NF- κ B'nin TNF- α tarafından indüklenen aktivasyonunu inhibe ederek endoteldeki inflamatuvar etkisini baskılar. Normal adipositler insülin duyarlılaştırıcı hormon ve sitokinleri sekrete ederken hipertrofiye olmuş adipoz doku ise insülin direncine neden olan hormon ve sitokinlerin sentezini arttırmaktadırlar (59) (Şekil 3).



Şekil. 3. Adipoz doku ve perifer organlar üzerine (karaciğer, kan ve iskelet kası) adiponektinin etkisi (59).

Adiponektin kasta TG üretimini azaltırken enerji harcanmasını artırır. Bir diğer etki de karaciğerde lipid sentezini ve glukoz üretimini azaltarak kan glukoz ve SYA düzeylerinin azaltmasıdır (59).

1.7. A-FABP

Adiposit yağ asidi bağlayıcı protein (A-FABP, FABP4, Ap2) FABP üst familyasının bir üyesi olup adipoz dokudan salınmaktadır. A-FABP, adipositlerde total hücresel proteinlerin %1'inden fazlasını oluşturmaktadır (63). Sitoplazmik yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP) yağ dokuyu da içeren çeşitli dokulardan eksprese edilen bir protein ailesi olup sadece lipid metabolizmasında değil diğer metabolik regülasyonlarda da önemli rol oynamaktadırlar (64). Yakın zamanlarda A-FABP nin lipid ve glukoz metabolizmasındaki regülatuar fonksiyonları tanımlanmıştır. Deneysel çalışmalarda, A-FABP-eksik farelerde insülin rezistansı gelişiminden, azalmış glukoz toleransından ve aterosklerozdan korunduğu gösterilmiştir. A-FABP-deficient farelerden elde edilen adipositlerin lipolizin etkinliğini azalttığı ve yağ asid salınımında azalma yaptığı gözlenince, A-FABP nin normal fizyolojide yağ asidi salınımına aracılık ettiği düşünülmüştür. A-FABP lipidlerin metabolizmasında düzenleyici fonksiyona sahip 14 kDa luk bir proteindir. Öncelikle adipozit ve aktive makrofajlardan eksprese edilmiştir. Bu hücrelerde A-FABP, inflamatuvar sitokin üretimi ve kolesterol ester birikimini modüle eder. Makrofajlarda A-FABP nin ekspresyonu LDL-K nin okside edilmesi ile indüklenebilir ve statin tedavisi ile baskılanabilir. Yakın geçmişte serum A-FABP in obezite ile yakın ilişkili bir markır olduğu ve metabolik sendromun yeni bir markırı olabileceği öne sürülmüştür ve A-FABP metabolik sendromun dolaşan biomarkırı gibi tanımlanmıştır (63,65,66).

A-FABP düzeylerinin obezitenin antropometrik ölçümleri, insülin sensitivite ve diyabet parametreleri ile korele olduğu ve dolaşımdaki A-FABP düzeylerinin direkt insülin tarafından regüle edildiği gösterilmiştir. Tip 2 diyabetli hastalarda dolaşımdaki A-FABP düzeyleri; VKİ, kan glukozu ve glikozile hemoglobin düzeyleri ile pozitif ilişkilidir (64). Morbid obez hastalarda gastrik banding sonrası kilo kaybı ile A-FABP plazma konsantrasyonunun azaldığı gösterilmiştir (67).

Yapılan deneysel çalışmalar ile A-FABP' lerin hücresel kompartmanlar arasında yağ asitlerinin taşınımında, intrasellüler lipid metabolizmasının modülasyonunda ve gen ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynadığı

belgelenmiştir. Örneğin intestinal FABP, yağ asidi absorpsiyonunun ve şilomikron ekspresyonunun önemli bir modülatörü iken kalp ve karaciğer FABP' ler yağ asidi oksidasyonunda ve yağ asidi ligand sinyalizasyonunda rol oynamaktadır Karaciğer peroksizom proliferasyonunu aktive edici reseptörleri (PPAR) FABP'ı bağlar ve FABP nükleus içindeki PPAR ligandlarının transportunu etkileyerek PPAR fonksiyonlarını modüle edebilir (64).

Ayrıca bazalin üzerindeki serum A-FABP düzeyleri örneklerin kardiyometabolik risk profilini yansıtmaktadır. A-FABP in hangi mekanizma ile dolaşıma çıktığı bilinmemektedir. Serumda A-FABP birikiminin sekresyon olayının bir sonucu olduğunu kanıtlayan hiçbir çalışma mevcut değildir. Tüm bunlar dikkate alındığında en makul senaryo; serum A-FABP düzeylerinin, obezitede gözlenen inflamatuvar duruma katılan adiposit nekrozu sonucu oluşmasıdır. Bu hipotezi destekleyen başka bir durum ise kalp FABP (H-FABP), liver karaciğer FABP (L-FABP) ve intestinal FABP (I-FABP) in dolaşım düzeylerinin doku hasarının sensitif birer markırı olarak ileri sürülmesidir (57).

A-FABP, prediyabetik Asya popülasyonunda obezite ve MS' un plazma biyomarkırı olarak kabul edilmektedir. Yakın bir zamanda ise A-FABP ün Kafkas popülasyonunda MS' un bağımsız bir markırı olabileceği gösterilmiştir. Düşük molekül ağırlıklı doku spesifik proteinler olan yağ asidi bağlayıcı protein süper ailesine ait A-FABP, yağ asitlerini bağlar ve sitoplazmaya taşır. Adipositlerle yapılan invitro çalışmalar, A-FABP mRNA (mesajcı ribonükleik asit)' nın yağ asitleri, PPAR- γ ve insülin tarafından regüle edildiğini göstermektedir. A-FABP'in differansiye adipositlerin major sitoplazmik proteini olduğu düşünülmektedir (68). PPAR- γ , lipid ve glukoz homeostazında görevli (A-FABP gibi) proteinleri kodlayan genleri regüle eder. PPAR- γ in aktivasyonu ile pozitif feedback döngüsü olur ve A-FABP yağ asitlerini bağlar ve bunları nükleusa taşır (69). Makrofajlar ve adipositler intrasellüler yağ birikimi esnasında bazı biyolojik mekanizmaları paylaşırlar. A-FABP'in makrofajlardaki rolü bilinmese de kolesterol transport ve depolanmasına ve inflamatuvar cevaba katılabileceği düşünülmektedir. A-FABP metabolik sendromda değişen adiposite ve inflamasyonun farklı metabolik yolları arasındaki anahtar bağlantıdır (68).

1.8. TNF- α

İlk kez sarkomda nekrozdan sorumlu faktör olarak Carswell ve arkadaşları tarafından 1975'de tanımlanmıştır. Çok sayıda fonksiyonu olan tümör nekrosis faktör alfa (TNF- α) inflamatuvar bir sitokindir (70). TNF- α ilk olarak bir makrofaj ürünü olarak tanımlanmış olup, malignite ve kronik inflamasyondaki metabolik bozukluklarda rol oynayan bir sitokindir. TNF- α , mRNA'sı iskelet kası ve adipoz dokuda bulunmaktadır. TNF- α yağ dokusu ve kas üzerinde etki göstererek insülin direncine yol açar ve ekspresyonu da VKİ ve plazma insülin düzeyleri ile korelasyon gösterir. Bu etkilerin mekanizması tam olarak ortaya konulamamış olsa da TNF- α 'nın insülin uyarı iletimini, insülin reseptör tirozin kinaz ve bunu izleyen fosforilasyon ile insülin reseptör substrat-1 (IRS-1) seviyesinde inhibe ederek ve adiponektinin etkisini antagonize ederek insülin direncine neden olduğu gösterilmiştir (71).

TNF- α , PPAR- γ ve insülinin etkilerini sağlayan proteinlerin (yağ dokusunda adipsin, SYA bağlayan uncoupling protein (aP2) ve GLUT-4 üzerinde down regülasyon yaparak IR'ını uyarmakta ve lipogenezisi baskılayarak lipolizi arttırmaktadır (72). Adipositlerin yağ asiti alımı, lipoliz ve lipogenezin düzenlenmesi gibi görevleri vardır. Bu basamaklar SYA, sitokinler, insülin, kortizol, katekolaminler, büyüme hormonu ve testosteron gibi uyaranlara farklı yanıtlar oluştururlar. Adipositlerdeki yağ asitleri, hücre içi lipolizden, dolaşımdaki yağ asitlerinden ve glukozun yıkımından kaynaklanmaktadır. TNF- α 'nın yağ asit alımını hızlandıran lipoprotein lipaz aktivitesini azalttığı gösterilmiştir. Obezitede dolaşımdaki SYA'nın alımının azalması hiperlipideminin bir nedenini oluşturmaktadır (73).

Obezite ve obezite ile ilişkili parametrelerle ilişkisi ise kilo kaybını temel alan gözlemsel ve müdahale araştırmaları ile kanıtlandı. TNF- α düzeyi kilo kaybı ile birlikte azalır. TNF- α reseptör düzeyi de obezite ve insülin direnci ile paralellik göstermektedir (74,75). Obezlerin adipoz dokusunda TNF- α ekspresyonu artmıştır. TNF- α 'nın başlangıçta kaşeksiyi başlatan bir faktör olduğu bilinmektedir (öyleki diğer ismi kaşektindir). Tip 2 diyabet yüksek visseral adipozite ile ilişkilidir (76). Tip 2 diyabetli hastaların %80'inin obez olduğu düşünüldüğünde, TNF- α 'nın adiponektinin etkisini antagonize ederek ve insülin reseptöründeki tirozin kinazı

baskılayarak insülin direncine neden olduğu belirlenmiştir (77). TNF- α düzeyleri HDL-K seviyesi ile negatif ilişkili iken, glukoz tolerans bozukluğu, obezite, insülin direnci ve hipertrigliseridemi ile pozitif ilişkili bulunmuştur (42).

Ek olarak TNF- α geninin G-308 A promotör polimorfizmi MS ile ilişkilidir. Küçük, yoğun LDL-Knin makrofajların çöpçü reseptörleri ile etkileşimi adipoz dokudaki hemen hemen tüm TNF- α ekspresyonundan sorumludur (74).

1.9. Resveratrol

1976 yılında Langcake ve Pryce adlı araştırmacılar resveratrol ile ilgili olarak ilk çalışmaları yapmıştır (78). Resveratrol 1976 yılında üzümde fitoaleksinin olarak keşfedilmiştir (79). 1992 yılında Creasy ve Siemann adlı araştırmacılar ilk kez resveratrolün şarapta bulunduğunu göstermiştir (78). Polifenoller; flavonoidler, antosiyaninler, fenolik asitler, lignanlar ve stilbenler kapsayan bir antioksidan ailesidir. Resveratrol (3,4',5-trihydroxystilbene) stilbenlerin alt grubu olup üzüm, şarap, yer fıstığı ve yabanmersininde bulunan polifenolik bir bileşiktir. Resveratrolün hidrojen peroksit ile aktive olan insan lenfositlerinde glutatyon miktarını arttırdığı gösterilmiştir. Resveratrol biyosentezini stilben sentaz enzimi kataliz eder. Resveratrol bitkiler tarafından strese yanıt olarak üretilir ve normalde fazla miktarda üretilmez.

Üzüm ya da şarap ekstraktı, damar duvarında 3',5'-monofosfat (cGMP) miktarını artırır, hem relaksasyon hem de cGMP'de artış NG-monometil-L-arjinin ya da NG-nitro-L-arjinin (endotelyuma bağlı gevşetici faktörün sentezinin kompetitif inhibitörü) tarafından ters çevrilir. Üzümdeki ürünler tarafından indüklenen vazorelaksasyona NO-cGMP yolu aracılık eder.

Resveratrolün kardiyoprotektif, nöroprotektif, antikarsinojenik ve anti-enflamatuvar etkileri in vitro ve in vivo yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Resveratrolün kardiyoprotektif etkilerine miyokardiyumdaki katalaz etkinliğini artırma yeteneği de katılmaktadır. Resveratrol in vivo antioksidan olarak fonksiyon görür, kalpte peroksil radikalini yakalayabilir ve bu yolla iskemi-reperfüzyon hasarından kalbi korur (79). Trans-resveratrol immün sistem hücrelerinde inflamatuvar sitokinleri modüle ederek antioksidan ve antiinflamatuvar etkisini göstermektedir (78). Fizyolojik şartlar altında endotelden salınan maddelerin başlıca etkileri vazodilatasyon, antiproliferasyon ve antiagregasyondur. Hipertansiyon,

hiperglisemi, hiperkolesterolemi, yaşlanma, sigara içme, aterosklerotik hastalıklar, obezite, C-reaktif protein artışı ve kronik sistemik enfeksiyon gibi önemli risk faktörleri, hem çocuklarda hem de yetişkinlerde endotele bağlı vazodilatasyonda azalmaya neden olur.

Endotelde fonksiyon kaybı olması, vazodilatasyonun azalması yönünde giden çeşitli olaylar ile karakterizedir. Vasküler ve enflamatuvar hücrelerden kaynaklanan hidrojen peroksit, oksidatif stresi indükleyerek endotelde fonksiyon kaybına neden olmaktadır. Bu da koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, hipertansiyon, periferik arter hastalığı ve diyabet gibi hastalıklarda önemli rol oynamaktadır (79).

Resveratrolün kimyasal yapı ve biyolojik etkileri bakımından östrojene benzerlik göstermesi onun fitoöstrojen olduğunu düşündürmüştür de östrojen reseptör blokerleri ile etkileri bloke edilememiştir (80). Trombositlerde hücre içi Ca^{+2} düzeyini artırarak agregasyon yapan ve azaltarak da agregasyonu engelleyen ajanlar vardır. Trans-resveratrol hücre içi Ca^{+2} miktarını düşürerek agregasyonu engellemektedir (78). Resveratrolün ayrıca interlökinlerin ve TNF- α üretimini azalttığı ve lenfosit proliferasyonunu baskıladığı gösterilmiştir (81).

1.10. Tiazolidindion Grubu İlaçlar

Çeşitli tiazolidindion (TZD) türevi ilaçların, insülin rezistansı gelişmiş durumlarda hedef hücrelerin insüline duyarlılığını artırdıkları ve rezistansı kısmen kırdıkları bulunmuştur. Bunlara insüline duyarlılığı artırıcı ilaçlar adı da verilir. Klinik kullanıma giren ilk üye olan troglitazon 1990'ların ortasında kullanılmaya başlanmıştır. Seyrek de olsa, ölümcül olacak veya karaciğer transplantasyonu gerektirecek kadar ağır karaciğer nekrozu yaptığı için Mart 2000'de piyasadan çekilmiştir. Daha güvenli olan rosiglitazon ve pioglitazon halen kullanılmaktadır.

Bu grup ilaçların deney hayvanlarındaki insülin rezistansı modellerinde karaciğer, çizgili kaslar ve yağ dokusu hücrelerinde glukoz transportörü sayısını artırmak suretiyle, hücrelerin özellikle adipositlerin, glukoz ütilizasyonunu artırdıkları, insülin rezistansını azalttıkları ve ona duyarlılığı artırdıkları gösterilmiştir. Sonuç olarak rezistan hastalardaki hiperinsülinemiyi, hiperglisemiyi ve lipid düzeyini düşürdükleri saptanmıştır. İnsülin konsantrasyonunu düşürmelerine karşın, hedef hücrelerde glukoz ütilizasyonunu artırır. Glikozillenmiş hemoglobin düzeyini de düşürürler. Sadece antihiperglisemik etki yaparlar, hipoglisemi yapmazlar (82).

Hücre düzeyindeki etki mekanizmaları tam olarak henüz aydınlatılmamıştır. Etkili olabilmeleri için ortamda insülin bulunmalı ve ona rezistans gelişmiş olmalıdır. Tiazolidindionlar, insülin hedef hücrelerinde, özellikle yağ dokusu hücrelerinde PPAR- γ adlı aslında bir nükleer transkripsiyon faktörü olan nükleer reseptörlere bağlanarak onu aktive ederler; başka bir deyişle bu reseptörlerin agonistidirler. Yağ dokusu hücrelerinde bu reseptörlerin bilinen bir doğal agonisti kandan depolanmak üzere hücreye giren serbest uzun zincirli doymuş veya doymamış yağ asidleridir. Yağ asidleri çizgili kas hücresine de girerler, orada depo edilmeyip yakıt olarak kullanılırlar, böylece enerji oluştururlar. PPAR- γ çizgili kasta da bulunur. PPAR- γ , çekirdekte retinoid X-reseptörü ile etkileşir, onu stabilize eder ve onun genler üzerindeki etkinliğini güçlendirir. Bu etkileşme sonucu, gen transkripsiyonunu körükleyen (promoter) ko-faktörler, özgül genlerin düzenleyici bölgesinde toplanır. Bu olay lipid ve karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesinde rol alan genlerin, insülinin başlattığı sinyalleme kaskadı tarafından transkripsiyonunu hızlandırır. PPAR- γ , adipositlerde yoğun şekilde üretilir; ancak, iskelet kası hücresindeki miktarı azdır. Bu nedenle tiazolidindionların ana etki yerinin yağ dokusu olduğu sanılmaktadır. PPAR- γ etkinliğinin artması yağ depolanmasını artırır ve şişmanlamaya yol açar. Bu durumda gelişecek olan insülin rezistansının, belirli bir vücut ağırlığı düzeyinden sonra tiazolidindionların terapötik etkisini tersine çevirmesi beklenir.

Tiazolidindionların karaciğerden glukoz salıverilmesini azalttıkları ileri sürülmüşse de bu nokta tartışmalıdır. GLUT-4' lerin sentezini artırarak yağ ve çizgili kas hücrelerinde glukoz girişini artırır. Yağ depolanmasını artırmaları nedeniyle kanda serbest yağ asidi düzeyini ve çizgili kasa sunumunu azaltırlar. Her iki ilaç da su tutulması ve ödem yapabilirler; kalp yetmezliği olanlarda kontrendikedirler. VLDL içindeki trigliseridlerin hidrolizini artırdıklarından VLDL-K düzeyini düşürürler. HDL-K düzeyini artırır (82).

PPAR- γ agonistlerinin MS'lu rat modellerinde adiponektinin plazma seviyelerini arttırdığı görülmüştür (83).

Pioglitazonun ayrıca insülin resistansı direncini hesaplamak için kullanılan HOMA_{IR} için hemostasisiz model değerlendirmesini azalttığı da gösterilmiştir (84).

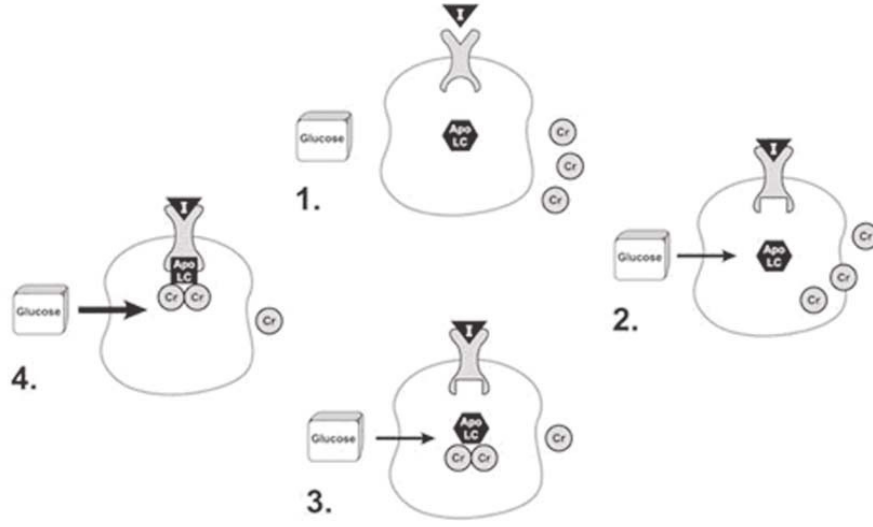
1.11. Krom Pikolinat

Krom pikolinat (CrPic), %88 pikolonik asit ve %12 krom ihtiva eder ve biyolojik olarak oldukça yararlı bir formdur. Diyetsetel kromun ortalama absorpsiyonu % 0.5 ile 2 arasındadır. Krom beslenmede temel bir eser elementtir. Özellikle tahıl, hububat, baharat, mantar, esmer şeker, kahve, çay, bira, şarap ve et ürünlerinde bulunur. Kromun sağlık üzerine etkileri kısmi olarak metalin değerklik sayısı ile ilişkilidir (85). Trivalan formu, Cr(III), ve hegzavalan formu Cr(VI) biyolojik olarak en önemli olanlardır. Cr(III), gıdaların çoğunda bulunur stabil çok düşük toksisiteli esansiyel bir elementtir. Cr tamamlayıcıları trivalan krom olarak kloridde (CrCl₃), picolinat (CrPic) ve nikotinat tuz formlarında mevcuttur. Cr ve glukoz metabolizması arasındaki ilişki ilk olarak 1950 lerde bildirilmiş olup bira mayasının içerdığı bir glukoz tolerans faktörü olarak deney hayvanlarında diyabeti önlemede önemli bir element olduğu ileri sürülmüştür (86).

Krom anormal karbonhidrat ve lipid metabolizmasının düzenlediği bildirilen eser elementtir öyle ki insülin rezistansı ve diyabet için terapötik bir ajan olarak kullanılmıştır. Daha sonra yapılan çeşitli çalışmalarda uzun süre parenteral beslenmeden sonra Cr yetmezlikli hastalarda tip 2 diyabetin komplikasyonları ve semptomları gözlenerek Cr un tip 2 diyabet kontrolünde, steroidin indüklediği diyabette ve glukoz intoleransında rol oynadığı gösterilmiştir. Diyet ilavelerinde çok yaygın kullanılan ve etkili olan CrPic in insülin reseptörlerinin sayısını arttırdığı ve insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini insülin aracılığıyla artırdığı , protein- tirozin fosfataz 1B seviyelerini azalttığı ve GLUT 4 alışverişini bir kolesterol bağımlı mekanizma aracılığıyla aktive ettiği gösterilmiştir (86).

Normal insan diyetindeki krom eksikliği kan glukozu, insülin, kolesterol, trigliserid seviyesinin yükselmesine ve HDL-K seviyesinin düşmesine sebep olmaktadır. Yeni araştırmalarda düşük molekül ağırlıklı krom bağılı madde (DMACr) insülinin reseptörlerine yanıtını artırabilir (85). (Şekil 4)

Kan glukoz seviyesi normal düzeye geldiğinde, hücrelerden düşük molekül ağırlıklı krom salgılanarak etkilerini sonlandırır. Son zamanlardaki çalışmalarda kromun, hücre membranına glukoz transferini, insülin düzeyindeki artışı sağlayarak sebep olduğuna işaret edilmektedir (85).



Şekil 4: Kromun insülin üzerine etkisini gösteren bir model (85)

1. İnsülin, insülin reseptörüne bağlanarak onu aktive eder.
2. Aktive olmuş insülin reseptörü hücrelerdeki kromun hareketini uyarır.
3. Krom Apo-DMACr (Apo-LC) olarak bilinen bir peptide bağlanır.
4. Fonksiyonel DMACr (LC) insülin reseptörüne bağlanır ve aktive olmuş reseptör aktivitesini daha da artırır.

Bunun yanı sıra hemen hemen bütün çalışmalar Cr^{3+} tamamlayıcılarının tip 2 diyabetli veya insülin rezistanslı deneklerde artmış olan glukoz, insülin veya lipid seviyelerini azaltmada pozitif etkileri olduğunu bildirmiştir. Son klinik çalışmalar glukoz toleransını düzeltmek amacıyla kullanılan Cr^{3+} suplementasyonun görevlerine ilave olarak, kardiyovasküler hastalıklar için kesin risk faktörlerini (total serum kolesterol, LDL-K ve serum trigliseridleri) azaltmada etkili olduğunu göstermiştir (87).

Bu çalışmada metabolik sendrom oluşturulmuş ratlarda, resveratrol, krom pikolinat ve tiazolidindion uygulamasının serum adiponektin, A-FABP ve TNF- α düzeyleri üzerine etkilerinin araştırılması, uygulanan protokollerin serum glukoz, insülin, trigliserid, total kolesterol, VLDL-K, HDL-K, LDL-K, ürik asit ve plazma HbA1c düzeyleri üzerine etkilerinin araştırılması ve bu etkilerin karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2. 1. Gereç

2.1.1. Deneysel Hayvanları

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Birimi'nde (FÜDAM) gerçekleştirildi. Çalışmada, 250 ± 20 gram ağırlığında Sprague Dawley cinsi 60 rat kullanıldı. Ratlar deney öncesi ve deney sırasında standart şartlarda ($22-24\text{ C}^\circ$ sabit ısı ve havalandırılmalı odalarda; 12 saat gün ışığı ve 12 saat karanlık fotoperiyodunda olmak üzere) 5'erli gruplar halinde özel kafeslerde bekletildi. Ratların beslenmesinde Elazığ Yem Fabrikasından temin edilen 8 mm'lik standart rat pellet yemi ve çeşme suyu kullanıldı. Ratların beslenmesinde kullanılan yemin bileşimi Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Standart rat yemi

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

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

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

Deneysel hayvanlarının seçimi ve yapılan uygulamalar sırasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu (29.05.2008 / Oturum sayısı 2008/3; Karar sayısı 2008/3-3) onayı alınarak; çalışma standart deneysel hayvan çalışmaları etik kurallarına uygun olarak yapıldı. Çalışma süresi 18 ay olarak belirlendi.

Ratlar eşit sayıda 6 gruba ayrıldı. Çalışmada gruplar ve uygulanan metotlar Tablo 8’ de gösterildiği gibi belirlendi:

Tablo 8. Rat Grupları ve Uygulanan Metodlar

Gruplar	
Grup 1	Kontrol (n =10) grubu 6 hafta süreyle standart rat yemi ile beslenecek olan ve dekapitasyonu takiben alınacak örneklerin biyokimyasal olarak inceleneceği grup.
Grup 2	6 hafta süreyle içme suyuna katılan % 10’luk fruktozlu diyet sonrası metabolik sendrom oluşturulacak (n =10) olan ve 6 hafta da normal diyetle beslenmesine devam edilen grup
Grup 3	Metabolik sendrom (6 hft) oluşturulmuş ratlarda 6 hafta da içme suyuna 8µg/ml krom pikolonat (n =10) uygulanacak olan ve dekapitasyonu takiben alınacak örneklerin biyokimyasal olarak inceleneceği grup
Grup 4	Metabolik sendrom (6 hft) oluşturulan ratlarda 10 mg/kg 6 hafta süreyle intraperitoneal pioglitazon (n =10) uygulanacak olan ve dekapitasyonu takiben alınacak örneklerin biyokimyasal olarak inceleneceği grup
Grup 5	Metabolik sendrom (6 hft) oluşturulduktan sonra 6 hafta gün aşırı intraperitoneal 10mg/kg resveratrol (n =10) uygulanacak olan ve dekapitasyonu takiben alınacak örneklerin biyokimyasal olarak inceleneceği grup
Grup 6	6 hafta süreyle içme suyuna katılan % 10’luk fruktozlu diyet sonrası metabolik sendrom oluşturulacak (n =10) olan ve dekapitasyonu takiben alınacak örneklerin biyokimyasal olarak inceleneceği grup

Resveratrolün Hazırlanması: Resveratrol (Sigma Chemicals, St Louis, MO, USA), taze hazırlanmış %50 lik etanolde çözüldü ve %2 lik serum fizyolojikle dilue edilerek enjeksiyona hazır hale getirildi.

2.1.2. Örneklerin Alınması ve Hazırlanması:

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

plazmalar küçük porsiyonlar halinde polipropilen tüplere konuldu analizler yapılanaya kadar -80°C’de saklandı.

2. 2. Yöntemler

2.2.1. Serum Adiponektin Düzeylerinin Ölçümü

Serum adiponektin düzeyleri, rat adiponektin enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti (Biosource, katalog no: KRP0041, Camarillo, USA) kullanılarak kit prosedürüne uygun olarak çalışıldı. Absorbanslar ELX800 ELISA okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm de okutuldu. Plate yıkamalarında ise otomatik yıkayıcı olarak Bio-tek ELX50 (BioTek Instruments, USA) kullanıldı. Test sonuçları 1:1000 dilüsyon nedeniyle 1000 ile çarpıldı ve ng/ml olarak belirtildi. Kit sensitivitesi: 50 pg/ml, intra-assay CV: %1.78-4.16 ve inter- assay CV değeri: %5.55-8.10’ di.

2.2.2. Serum İnsülin Düzeylerinin Ölçümü

Serum insülin düzeyleri, rat insülin ELISA kiti (SPIbio, katalog no: A05105) kullanılarak ve kit kullanım klavuzuna uygun olarak çalışıldı. Absorbanslar ELX800 ELISA okuyucusunda spektrofotometrik olarak 405-414 nm de okutuldu. Plate yıkamalarında ise otomatik yıkayıcı olarak Bio-tek ELX50 (BioTek Instruments, USA) kullanıldı. Test sonuçları ng/ml olarak belirtildi.

2.2.3. Serum A-FABP Düzeylerinin Ölçümü

Serum A-FABP düzeyleri, mouse A-FABP ELISA kiti (BioVendor research, katalog no: RD291036200R,) kullanılarak ve kit kullanım klavuzuna uygun olarak çalışıldı. Absorbanslar ELX800 ELISA okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm de okutuldu. Plate yıkamalarında ise otomatik yıkayıcı olarak Bio-tek ELX50 (BioTek Instruments,USA) kullanıldı. Test sonuçları Test sonuçları 1:1000 dilüsyon nedeniyle 1000 ile çarpıldı ve ng/ml olarak belirtildi. Kit sensitivitesi: 0,23 ng/ml, intra-assay CV: %6.3-11.0 ve inter- assay CV değeri: %5.3-8.9’ di.

2.2.4. Serum TNF- α Düzeylerinin Ölçümü

Serum TNF- α düzeyleri, rat TNF- α ELISA kiti (Biosource, katalog no:KRC3012, Camarillo, California, USA) kullanılarak ve kit kullanım klavuzuna uygun olarak çalışıldı. Absorbanslar ELX800 ELISA (BioTek Instruments, USA) okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm de okutuldu. Plate yıkamalarında ise otomatik yıkayıcı olarak Bio-tek ELX50 kullanıldı. Test sonuçları 1:1 dilüsyon

nedeniyle 2 ile çarpıldı ve pg/ml olarak belirtildi. Kit sensitivitesi: <4 pg/ml, intra-assay CV: %2.75 ve inter-assay CV değeri: %3.9 di.

2.2.5. HbA1c Düzeylerinin Ölçümü

HbA1-c (glikolize hemoglobin)γγ düzeyleri EDTA'lı tüplere alınan tam kan örnekleri Siemens RXL-MAX model biyokimya otoanalizör cihazında (Siemens, USA) siemens marka ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Bu yöntemle göre normal % HbA1c değeri % 4.0 ile % 6.2 aralığı olarak kabul edildi.

2.2.6. Diğer Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

Diğer biyokimyasal analizler olan serumda glukoz, trigliserit, total kolesterol, HDL-K, LDL-K, VLDL-K ve ürik asit düzeyleri Olympus AU 2700 (Olympus Optical Co. Ltd, Tokyo-Japan) otoanalizöründe Olympus marka ticari kitler kullanılarak ölçüldü. VLDL-K düzeyleri ise yine aynı otoanalizörde hesaplama ile elde edildi.

Açlık kan şekeri ve insülin değerleri, HOMA testi yardımıyla insülin direncinin saptanması amacıyla kullanıldı. İnsülin rezistansının tespitinde kullanılan HOMA-IR için açlık serum insülin düzeyleri 24,15 sabiti ile açlık serum glukoz düzeyleri 0,055 sabiti ile çarpıldı.

2.2.7. İstatistiksel Analizler

Çalışmada elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Gruplar arasında parametrelerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis tek yönlü varyans analiz testi kullanıldı. Gruplar arasında ikili karşılaştırmalarda ise Mann Whitney-U testi kullanıldı. En düşük anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ değerleri kabul edildi.

3. BULGULAR

Metabolik sendrom oluşturduğumuz rat grupları ve tedavi verilen rat gruplarından elde ettiğimiz rutin biyokimyasal parametre ve spesifik parametre sonuçları tablo 9 ve tablo 10' da görülmektedir.

3.1. Serum Glukoz Düzeyleri

Glukoz düzeyleri, kontrol grubunda (99.70 ± 9.47 mg/dl) MS+Normal diyet grubuna (142.70 ± 11.05 mg/dl), MS+krom pikolinat grubuna (130.50 ± 7.84 mg/dl), MS+ pioglitazone grubuna (135.90 ± 7.01 mg/dl) ve MS+resveratrol grubuna (142.70 ± 13.05 mg/dl) göre anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.001$). MS grubunda (150.60 ± 17.18 mg/dl) kontrol grubuna (99.70 ± 9.47 mg/dl) ve MS+krom pikolinat grubuna (130.50 ± 7.84 mg/dl) göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.01$). MS+krom pikolinat grubunda (130.50 ± 7.84 mg/dl) MS+Normal diyet grubuna (142.70 ± 11.05 mg/dl) göre anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.01$).

MS+krom pikolinat grubu (130.50 ± 7.84 mg/dl) MS+resveratrol grubuna (142.70 ± 13.05 mg/dl) göre karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$). MS grubunda (150.60 ± 17.18 mg/dl) MS+ pioglitazone grubuna (135.90 ± 7.01 mg/dl) göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p < 0.05$). MS+Normal diyet grubu (142.70 ± 11.05 mg/dl) ile MS+resveratrol grubu (142.70 ± 13.05 mg/dl) arasında anlamlı fark bulunamadı. (Tablo 9)

3.2. Serum T-kolesterol Düzeyleri

T-Kolesterol düzeyleri kontrol grubunda (48.90 ± 10.71 mg/dl) MS+ normal diyet alan gruba (67.80 ± 12.79 mg/dl) ve MS grubuna (88.40 ± 22.42 mg/dl) göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.01$). MS grubunda (88.40 ± 22.42 mg/dl), MS+Resveratrol alan gruba (55.20 ± 11.02 mg/dl) göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p < 0.01$). Kontrol grubunda (48.90 ± 10.71 mg/dl) MS+Pioglitazon alan gruba (62.40 ± 12.00 mg/dl) göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p < 0.05$).

MS+normal diyet alan grupta (67.80 ± 12.79 mg/dl) MS+Resveratrol alan gruba (55.20 ± 11.02 mg/dl) göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p < 0.05$). MS grubunda (88.40 ± 22.42 mg/dl), MS+Pioglitazon alan gruba (62.40 ± 12.00 mg/dl) ve MS+Krom pikolinat alan gruba (60.50 ± 11.23 mg/dl) göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p < 0.05$). (Tablo 9)

Tablo 9. Grupların Rutin Biyokimyasal Parametreleri

	Gruplar						P
	Kontrol (n=10)	MS+ND (n=10)	MS+CR (n=10)	MS+PİO (n=10)	MS+RES (n=10)	MS (n=10)	
Glukoz (mg/dL)	99.70±9.47 ^a	142.70±11.05	130.50±7.84 ^b	135.90±7.01	142.70±13.05	150.60±17.18	a P<0.01 MS-K, MS-MS+PİO MS+CR-MS+ND b P<0.001 K-MS+ND, K-MS+PİO, K-MS+CR c P<0.05 MS+CR-MS+RES, MS-MS+PİO
T.Kolesterol (mg/dL)	48.90±10.71 ^b	67.80±12.79 ^a	60.50±11.23	62.40±12.00 ^a	55.20±11.02	88.40±22.42 ^b	a P<0.05 MS+PİO-K, MS+PİO-MS+CR MS+ND-MS+RES b p<0.01 K-MS+ND, MS-MS+RES
Trigliserit (mg/dL)	65.80±12.83 ^{b,c}	127.50±12.36 ^b	121.30±27.02 ^a	121.90±33.93	90.00±24.13	184.80±12.26	a P<0.05 MS+CR-MS+PİO b P<0.01 K-MS+RES, K-MS, MS+ND-MS+RES c P<0.001 K-MS+ND, K-MS+CR, K-MS+PİO
Ürik asit (mg/dL)	0.77±0.22 ^{b,c}	1.22±0.23	1.20±0.28	1.19±0.25	1.20±0.31	1.04±0.19 ^a	a P<0.05 K-MS b P<0.01 K-MS+ND, K-MS+PİO, K-MS+RES c P<0.001 K-MS+CR
HDL-K (mg/dL)	39.80±4.54 ^a	35.70±2.66 ^c	49.00±6.69 ^b	44.80±5.59	38.20±6.64	36.00±1.58 ^b	a P<0.05 K-MS+ND b P<0.01MS+CR-K, MS+CR-MS+RES, MS+CR-MS, MS-MS+PİO c P<0.001MS+ND-MS+CR, MS+ND-MS+PİO
VLDL-K (mg/dL)	14.40±3.40 ^{b,c}	24.60±4.03	29.70±11.53	24.30±6.97 ^a	18.00±4.83 ^b	36.40±24.75 ^a	a P<0.05 K-MS, MS+PİO-MS+RES, b P<0.01 K-MS+PİO, MS+RES- MS+ND c P<0.001 K-MS+ND, K-MS+CR
LDL-K (mg/dL)	14.30±3.09	14.80±2.04 ^a	13.10±1.96	14.00±3.23	11.20±2.61 ^{a,b}	17.40±4.15	a P<0.05 MS+ND-MS+CR,MS+RES- MS, MS+RES-K b P<0.01 MS+ND-MS+RES
HbA1c (%)	4.3± 0.48 ^b	5.3± 0.67 ^a	4.4± 0.41	4.4± 0.51	4.5± 0.52	5.20± 0.83	a P<0.05 MS+ND-MS+CR,MS+ND- MS+PİO, MS+ND-MS+RES b P<0.01 K-MS+ND

K: Kontrol grubu **MS:** Metabolik Sendrom **MS+ND:** Met. Send. oluşturulup normal diyetle devam edilen grup **MS+RES:** Met.Send. oluşturulup resveratrol ile devam edilen grup **MS+CR:** Met.Send. oluşturulduktan sonra krom pikolinatla devam edilen grup **MS+PİO:** Met.Send. oluşturulup pioglitazon ile devam edilen grup

MS+ normal diyet alan grupla (67.80 ± 12.79 mg/dl) MS grubu (88.40 ± 22.42 mg/dl) karşılaştırıldığında fark anlamsızdı. (Tablo 9)

3.3. Serum Triglisericid Düzeyleri

Triglisericid düzeyleri, kontrol grubunda (65.80 ± 12.83 mg/dl), MS+normal diyet grubuna (127.50 ± 12.36 mg/dl), MS+Krom Pikolinat grubuna (121.30 ± 27.02 mg/dl) ve MS+Pioglitazon (121.90 ± 33.93 mg/dl) grubuna göre anlamlı olarak düşük düzeyde tespit edildi ($p < 0.001$). Kontrol grubunda (65.80 ± 12.83 mg/dl), MS+Resveratrol grubuna (90.00 ± 24.13 mg/dl) ve MS grubuna (184.80 ± 121.26 mg/dl) göre anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.01$).

MS+normal diyet grubunda (127.50 ± 12.36 mg/dl) MS+Resveratrol alan gruba (90.00 ± 24.13 mg/dl) göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0.01$). MS+Resveratrol alan grupta (90.00 ± 24.13 mg/dl), MS+Krom Pikolinat alan gruba (121.30 ± 27.02 mg/dl) ve MS+Pioglitazon alan gruba (121.90 ± 33.93 mg/dl) göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$). MS+Resveratrol alan grupla (90.00 ± 24.13 mg/dl), MS grubu (184.80 ± 121.26 mg/dl) karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmedi. (Tablo 9)

3.4. Serum Ürik Asit Düzeyleri

Ürik asit düzeyleri, kontrol grubunda (0.77 ± 0.22 mg/dl), MS+Krom Pikolinat alan gruba (1.20 ± 0.28 mg/dl) göre anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.001$). Kontrol grubunda (0.77 ± 0.22 mg/dl), MS+Normal diyet alan gruba (1.22 ± 0.23 mg/dl), MS+Pioglitazon alan gruba (1.19 ± 0.25 mg/dl) ve MS+ resveratrol (1.20 ± 0.31 mg/dl) alan gruba göre anlamlı fark görüldü ($p < 0.01$). (Tablo 9)

Kontrol grubunda (0.77 ± 0.22 mg/dl) MS grubuna (1.04 ± 0.19 mg/dl) göre anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.05$). MS+Krom Pikolinat alan grupla (1.20 ± 0.28 mg/dl) MS grubu (1.04 ± 0.19 mg/dl) karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmedi.

3.5. Serum HDL-K Düzeyleri:

HDL-K düzeyleri, MS+normal diyet alan grupta (35.70 ± 2.66 mg/dl), MS+Krom Pikolinat alan gruba (49.00 ± 6.69 mg/dl) ve MS+ Pioglitazon (44.80 ± 5.59 mg/dl) alan gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.001$). MS+Krom Pikolinat alan grupta (49.00 ± 6.69 mg/dl) kontrol grubuna (39.80 ± 4.54 mg/dl), MS+Resveratrol alan gruba (38.20 ± 6.64 mg/dl) ve MS grubuna (36.00 ± 1.58

mg/dl) göre düzeyler anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.01$). MS grubunda (36.00 ± 1.58 mg/dl), MS+ Pioglitazon (44.80 ± 5.59 mg/dl) alan gruba göre fark anlamlıydı ($p<0.01$). Kontrol grubunda (39.80 ± 4.54 mg/dl) MS+normal diyet alan gruba (35.70 ± 2.66 mg/dl) göre düzeyler anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Kontrol grubu (39.80 ± 4.54 mg/dl) MS grubu (36.00 ± 1.58 mg/dl) ile karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu. (Tablo 9)

3.6. Serum VLDL-K Düzeyleri:

VLDL-K düzeyleri, kontrol grubunda (14.40 ± 3.40 mg/dl) , MS+Normal diyet alan gruba (24.60 ± 4.03 mg/dl) ve MS+Krom pikolinat alan gruba (29.70 ± 11.53 mg/dl) göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.001$). Kontrol grubunda (14.40 ± 3.40 mg/dl) MS+ Pioglitazon (24.30 ± 6.97 mg/dl) alan gruba göre değerler anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.01$). MS+ Resveratrol alan grupta (18.00 ± 4.83 mg/dl), MS+Normal diyet alan gruba (24.60 ± 4.03 mg/dl) ve MS+Krom pikolinat alan gruba (29.70 ± 11.53 mg/dl) göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.01$). Kontrol grubunda (14.40 ± 3.40 mg/dl) MS grubuna (36.40 ± 24.75 mg/dl) göre düzeyler anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$). MS+ Pioglitazon (24.30 ± 6.97 mg/dl) alan grupta, MS+ Resveratrol alan gruba (18.00 ± 4.83 mg/dl) göre anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Kontrol grubu (14.40 ± 3.40 mg/dl) ile MS+ Resveratrol alan grup (18.00 ± 4.83 mg/dl) karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmedi. (Tablo 9)

3.7. Serum LDL-K Düzeyleri

LDL-K düzeyleri, MS+ Normal diyet alan grupla (14.80 ± 2.04 mg/dl), MS+Resveratrol alan grup (11.20 ± 2.61 mg/dl) karşılaştırıldığında fark anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.01$). MS+Resveratrol alan grup (11.20 ± 2.61 mg/dl), kontrol grubu (14.30 ± 3.09 mg/dl) ve MS grubu (17.40 ± 4.15 mg/dl) ile karşılaştırıldığında değerler anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). MS+ Normal diyet alan grupla (14.80 ± 2.04 mg/dl), MS+ Krom Pikolinat alan grup (13.10 ± 1.96 mg/dl) karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Kontrol grubu (14.30 ± 3.09 mg/dl) ve MS grubu (17.40 ± 4.15 mg/dl) karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmedi. (Tablo 9)

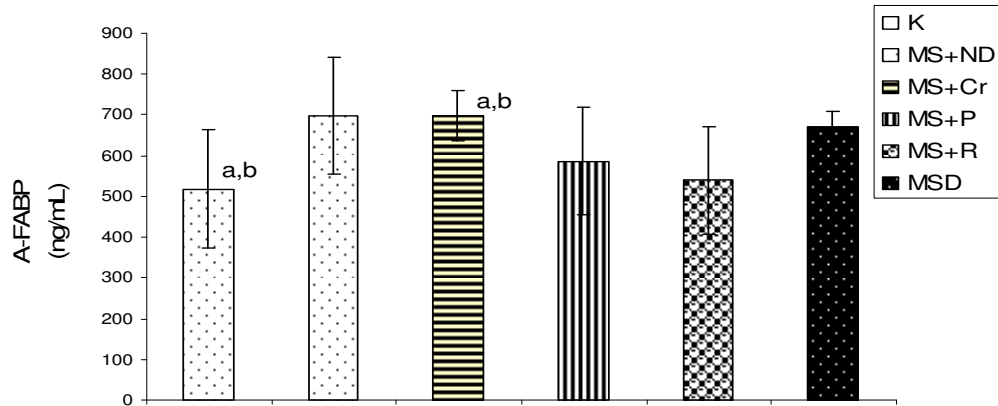
3.8. HbA1c Düzeyleri

HbA1c düzeyleri, kontrol grubunda (4.3 ± 0.48 %) MS+ Normal diyet alan gruba (5.3 ± 0.67 %) göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p < 0.01$). MS+ Normal diyet alan grupta (5.3 ± 0.67 %), MS+Krom Pikolinat alan gruba (4.4 ± 0.41 %), MS+Pioglitazon alan gruba (4.4 ± 0.51 %) ve MS+ Resveratrol alan gruba (4.5 ± 0.52 %) göre değerler anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). MS+ Resveratrol alan gruba (4.5 ± 0.52 %) ile MS grubu (5.20 ± 0.83 %) karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmedi ($P > 0.05$). (Tablo 9)

3.9. Serum A-FABP Düzeyleri:

A-FABP düzeyleri, kontrol grubunda (518.10 ± 116.37 ng/ml) MS+normal diyet grubuna (698.40 ± 144.48 ng/ml) göre ve aynı zamanda MS grubuna (669.40 ± 40.64 ng/ml) göre anlamlı şekilde düşük bulundu ($p < 0.05$). Tedavi verilen gruplar; MS+ pioglitazon alan grupta (586.20 ± 132.26 ng/ml) da MS+ krom pikolinat alan gruba (697.40 ± 61.91 ng/ml) göre anlamlı şekilde düşük düzeyde bulundu ($p < 0.05$).

Kontrol grubunda (518.10 ± 116.37 ng/ml) MS+ krom pikolinat alan grupla (697.40 ± 61.91 ng/ml) karşılaştırıldığında anlamlı şekilde düşük bulundu ($p < 0.01$). MS+ krom pikolinat alan grupla (697.40 ± 61.91 ng/ml) MS+Resveratrol alan grup (539.70 ± 131.04 ng/ml) karşılaştırıldığında anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p < 0.01$). Kontrol grubu (518.10 ± 116.37 ng/ml) ile MS+Resveratrol alan grup (539.70 ± 131.04 ng/ml) karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı. (Tablo 10, Şekil 5)



Şekil 5. Çalışma gruplarında elde edilen serum A-FABP düzeyleri (A-FABP---- a $P < 0.05$ Grup K-MS+ND, K-MSD, MS+Cr-MS+P, b $P < 0.01$ Grup K-MS+Cr, MS+Cr-MS+R)

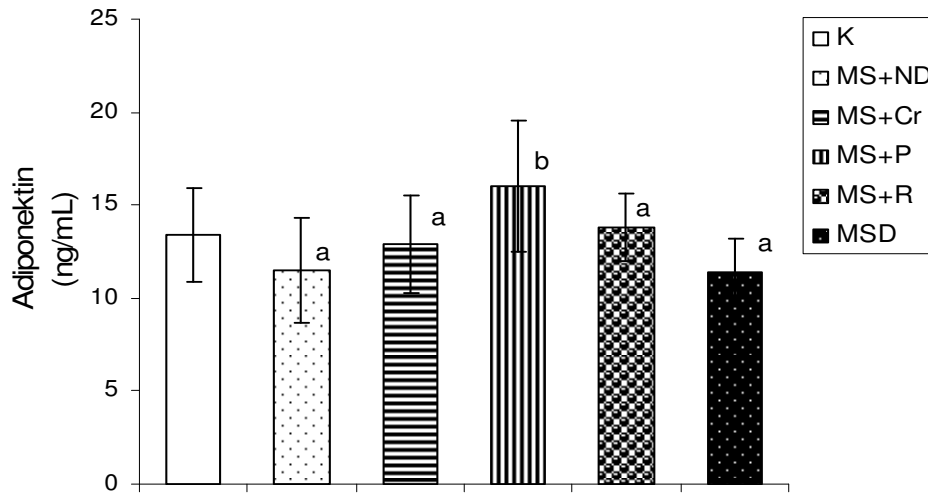
Tablo 10. Grupların Spesifik Parametreleri

	Gruplar						P
	Kontrol (n=10)	MS+ND (n=10)	MS+CR (n=10)	MS+PİO (n=10)	MS+RES (n=10)	MS (n=10)	
A-FABP (ng/ml)	518.10±116.37 ^{a,b}	698.40±144.48	697.40±61.91 ^{a,b}	586.20±132.26	539.70±131.04	669.40±40.64	a P<0.05 K-MS+ND, K-MS, MS+CR-MS+PİO b P<0.01 K-MS+CR, MS+CR-MS+RES
Adiponektin (ng/ml)	13.41±2.54	11.52±2.79 ^a	12.91±2.64 ^a	16.00±3.55 ^b	10.20±1.56	11.4±1.81 ^a	a P<0.05 MS+ND-MS+RES, MS+CR-MS+PİO, MS+PİO-MS, MS-MS+RES b P<0.01 MS+ND-MS+PİO
İnsülin (ng/ml)	1.46±0.45	2.03±0.71	1.54±0.55 ^a	1.97±0.45 ^a	2.75±1.12 ^c	2.81±0.99 ^a	a P<0.05 K-MS+PİO, K-MS, MS+CR-MS b P<0.01 K-MS+RES,MS+CR-MS+RES
HOMA-IR	2.91±0.81	5.28±1.30 ^b	4.65±1.46 ^b	4.09±0.65 ^a	5.02±0.81 ^{a,c}	6.50±1.12 ^b	a P<0.05 MS-MS+RES,MS+PİO-MS+RES, K-MS+PİO b P<0.01 K-MS,K-MS+ND,K-MS+CR,MS+PİO- MS+ND,MS+PİO-MS c P<0.001 K-MS+RES
TNF-α (pg/ml)	34.00±2.44 ^b	52.20±15.05 ^a	37.80±10.84 ^b	51.33±2.59 ^c	36.70±1.63 ^b	59.61±15.17	a P<0.05 MS+ND-MS+CR,MS+ND-MS+RES b P<0.01 K-MS+ND,K-MS+RES,K-MS, MS+CR-MS+PİO,MS+CR-MS,MS+RES-MS c P<0.001 K-MS+PİO,MS+PİO-MS+RES

K: Kontrol grubu **MS:** Metabolik Sendrom **MS+ND:** Met. Send. oluşturulup normal diyetle devam edilen grup **MS+RES:** Met.Send. oluşturulup resveratrol ile devam edilen grup **MS+CR:** Met.Send. oluşturulduktan sonra krom pikolinatla devam edilen grup **MS+PİO:** Met.Send. oluşturulup pioglitazon ile devam edilen grup

3.10. Serum Adiponektin Düzeyleri

Adiponektin düzeyleri, MS grubunda (11.4 ± 1.81 ng/ml) MS+pioglitazon alan gruba (16.00 ± 3.55 ng/ml) ve MS+Resveratrol alan gruba (13.80 ± 1.81 ng/ml) göre anlamlı şekilde düşük bulundu ($p < 0.05$). MS+Resveratrol grubunda (13.80 ± 1.81 ng/ml) MS+Normal diyet alan gruba (11.50 ± 2.79 ng/ml) göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). MS+ Pioglitazon alan grupta (16.00 ± 3.55 ng/ml), MS+Normal diyet alan gruba (11.50 ± 2.79 ng/ml) göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.01$). Ayrıca MS+ Pioglitazon alan grupta (16.00 ± 3.55 ng/ml), MS+Krom Pikolinat alan gruba (12.90 ± 2.64 ng/ml) göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p < 0.05$). Kontrol grubu (13.40 ± 2.54 ng/ml) ile MS+Krom Pikolinat alan grup (12.90 ± 2.64 ng/ml) karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. (Tablo 10, Şekil 6)

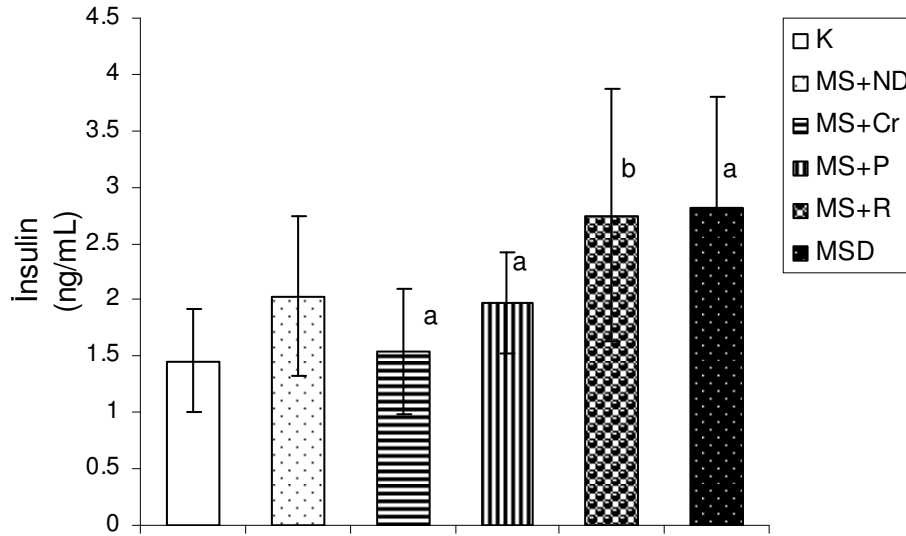


Şekil 6. Çalışma gruplarında elde edilen serum Adiponektin düzeyleri (Adiponektin--
- a $p < 0.05$ Grup MS+ND-MS+R, MS+Cr-MS+P, MS+P-MSD, MS+R-MSD b $p < 0.01$ Grup MS+ND-MS+P)

3.11. Serum İnsülin Düzeyleri

İnsülin düzeyleri kontrol grubunda (1.46 ± 0.45 ng/ml) MS grubuna (2.81 ± 0.99 ng/ml) göre aynı zamanda da MS+pioglitazon alan gruba (1.97 ± 0.45 ng/ml) göre anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p < 0.05$). MS grubunda (2.81 ± 0.99 ng/ml) MS+ Krom Pikolinat alan gruba (1.54 ± 0.55 ng/ml) göre anlamlı

olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). MS+ Resveratrol alan grup (2.75 ± 1.12 ng/ml) kontrol grubuna (1.46 ± 0.45 ng/ml) aynı zamanda da MS+ Krom Pikolinat alan gruba (1.54 ± 0.55 ng/ml) göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.01$). Kontrol grubu (1.46 ± 0.45 ng/ml) ile MS+ Normal diyet grubu (2.03 ± 0.71 ng/ml) karşılaştırıldığında fark anlamlı değildi (Tablo 10, Şekil 7)

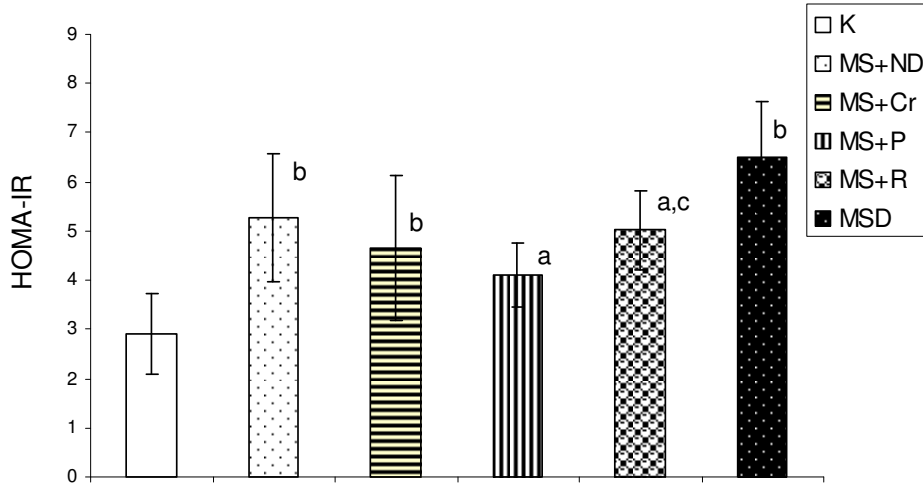


Şekil 7. Çalışma gruplarında elde edilen serum İnsülin düzeyleri (İnsülin -----a $P<0.05$ Grup K-MS+P, K-MSD, MS+Cr-MSD b $P<0.01$ Grup K-MS+R, MS+Cr-MS+R)

3.12. HOMA-IR Düzeyleri

HOMA-IR düzeyleri, kontrol grubunda (2.91 ± 0.81) MS+Resveratrol kullanan gruba (5.02 ± 0.81) göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.001$). Kontrol grubunda (2.91 ± 0.81) MS grubuna (6.50 ± 1.12), MS+Normal diyet alan grubuna (5.28 ± 1.30) göre ve MS+Krom Pikolinat (4.65 ± 1.46) alan grubuna göre değerler anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.01$). MS+ Pioglitazon alan grupta (4.09 ± 0.65) MS+Normal diyet alan gruba (5.28 ± 1.30) ve MS grubuna (6.50 ± 1.12) göre anlamlı fark tespit edildi ($p<0.01$). Kontrol grubunda (2.91 ± 0.81) MS+ Pioglitazon alan gruba (4.09 ± 0.65) göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$). MS+ Pioglitazon alan grupta (4.09 ± 0.65) MS+Resveratrol kullanan gruba (5.02 ± 0.81) göre değer anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.05$). MS grubunda (6.50 ± 1.12) MS+Resveratrol kullanan gruba (5.02 ± 0.81) göre anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$). MS+Normal

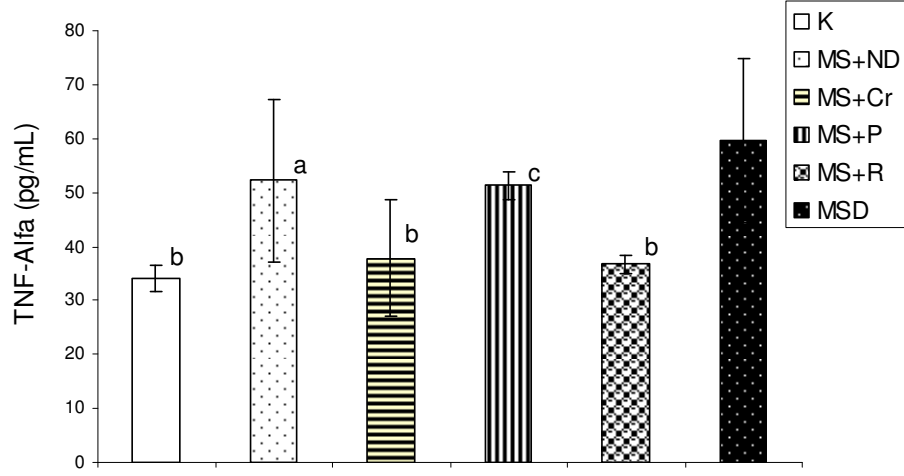
diyet alan grup (5.28 ± 1.30) ile MS+Resveratrol kullanan grup (5.02 ± 0.81) karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmedi.(Tablo 10, Şekil 8)



Şekil 8. Çalışma gruplarında elde edilen HOMA-IR düzeyleri (HOMA-IR-----a $P < 0,05$ Grup MSD-MS+R, MS+P-MS+R, K-MS+P b $P < 0,01$ K-MSD, K-MS+ND, K-MS+Cr, MS+P-MS+ND, MS+P-MSD c $P < 0,001$ K-MS+R)

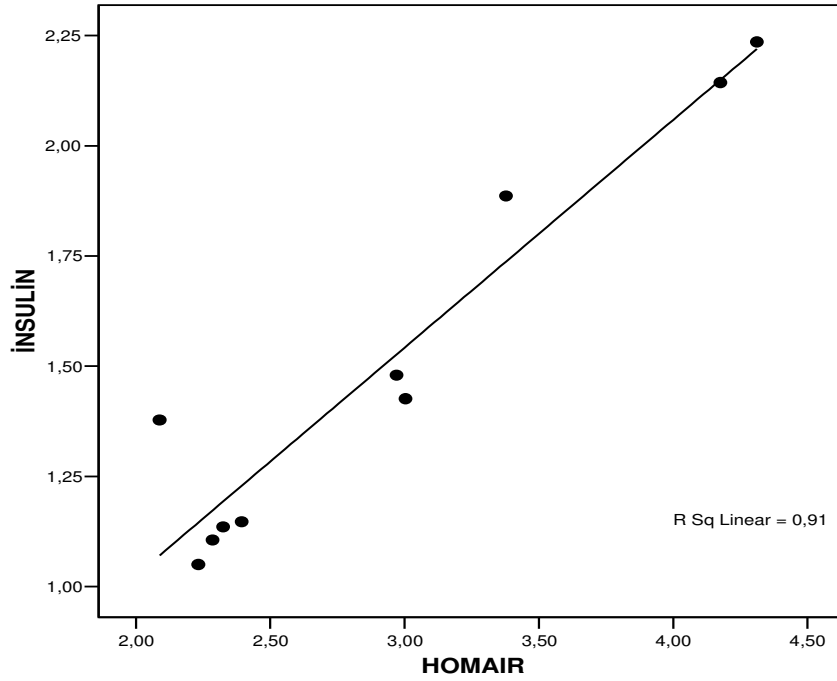
3.13. Serum TNF- α Düzeyleri

TNF- α düzeyleri, MS+normal diyet grubunda (52.20 ± 15.05 pg/ml) MS+Krom pikolinat grubu (37.80 ± 10.84 pg/ml) ve MS+Resveratrol grubuna (36.70 ± 1.63 pg/ml) göre anlamlı olarak yüksek düzeyde bulundu ($p < 0.05$). Kontrol grubunda (34.00 ± 2.44 pg/ml) MS+normal diyet grubuna (52.20 ± 15.05 pg/ml), MS+Resveratrol grubuna (36.70 ± 1.63 pg/ml) ve aynı zamanda da MS grubuna (59.61 ± 15.17 pg/ml) göre anlamlı olarak düşük düzeyde tespit edildi ($p < 0.01$). MS+Krom pikolinat grubunda (37.80 ± 10.84 pg/ml), MS+ pioglitazon grubuna (51.33 ± 2.59 pg/ml) ve MS grubuna (59.61 ± 15.17 pg/ml) göre anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p < 0.01$). MS+Resveratrol grubunda (36.70 ± 1.63 pg/ml), MS grubuna (59.61 ± 15.17 pg/ml) göre anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p < 0.01$). MS+ pioglitazon grubunda (51.33 ± 2.59 pg/ml) kontrol grubuna (34.00 ± 2.44 pg/ml) MS+Resveratrol grubuna (36.70 ± 1.63 pg/ml) göre anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.001$). MS+Krom pikolinat grubu (37.80 ± 10.84 pg/ml) ile MS+Resveratrol grubu (36.70 ± 1.63 pg/ml) karşılaştırıldığında fark anlamlı değildi. (Tablo 10, Şekil 9)

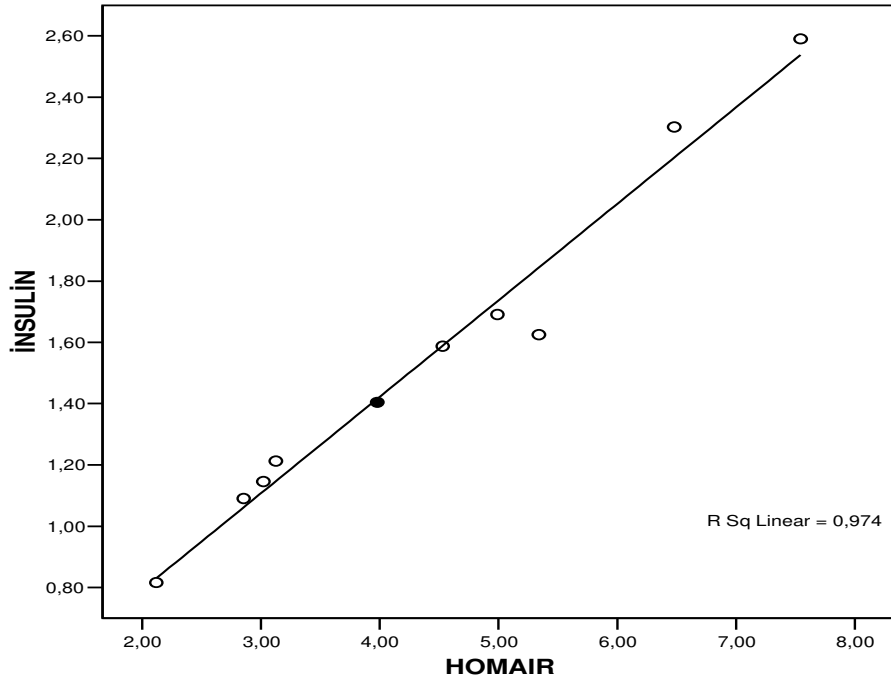


Şekil 9. Çalışma gruplarında elde edilen serum TNF-Alfa düzeyleri (TNF alfa---a $p < 0.05$ Grup MS+ND-MS+Cr, MS+ND-MS+R b $P < 0.01$ Grup K-MS+ND, K-MS+R, K-MSD, MS+Cr-MS+P, MS+Cr-MSD, MS+R-MSD, c $P < 0.001$ K-MS+P, MS+P-MS+R)

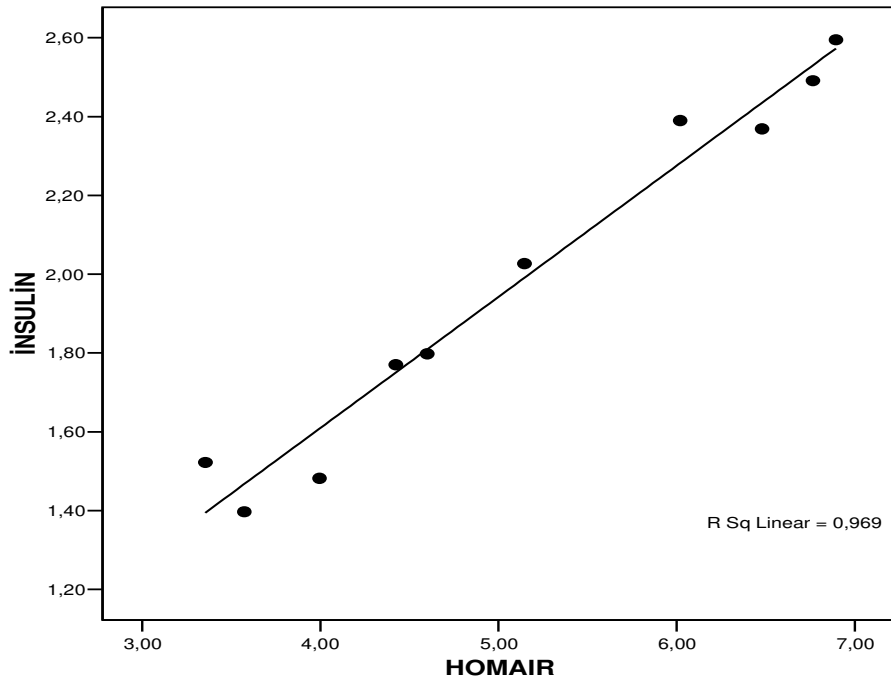
3.14. Tüm gruplarda Serum İnsülin Düzeyleri ile HOMA-IR Düzeyleri Arasındaki İlişki:



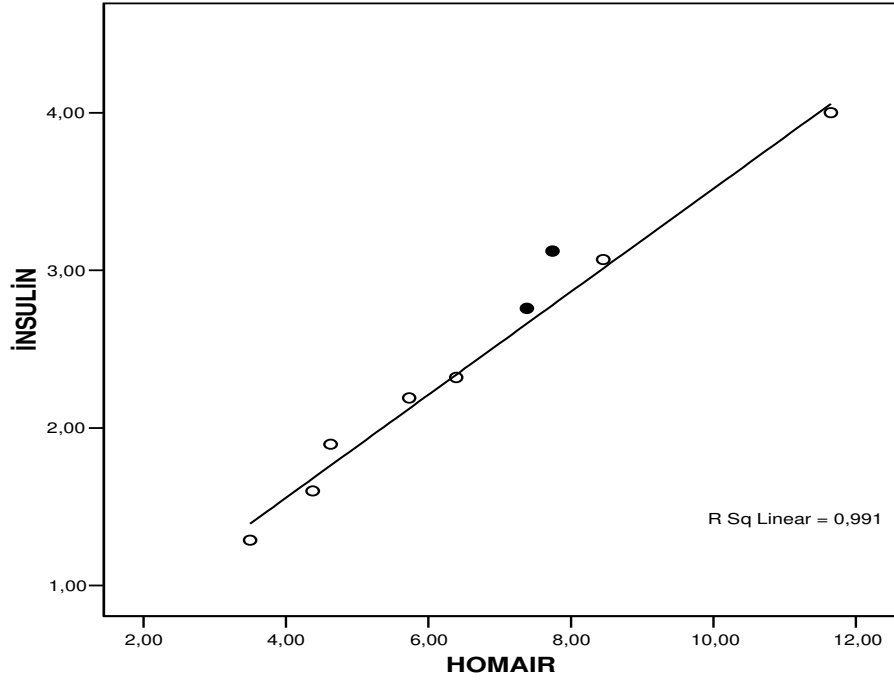
Şekil 10. Kontrol grubunda insülin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki. ($r:0,91$ $p < 0.001$)



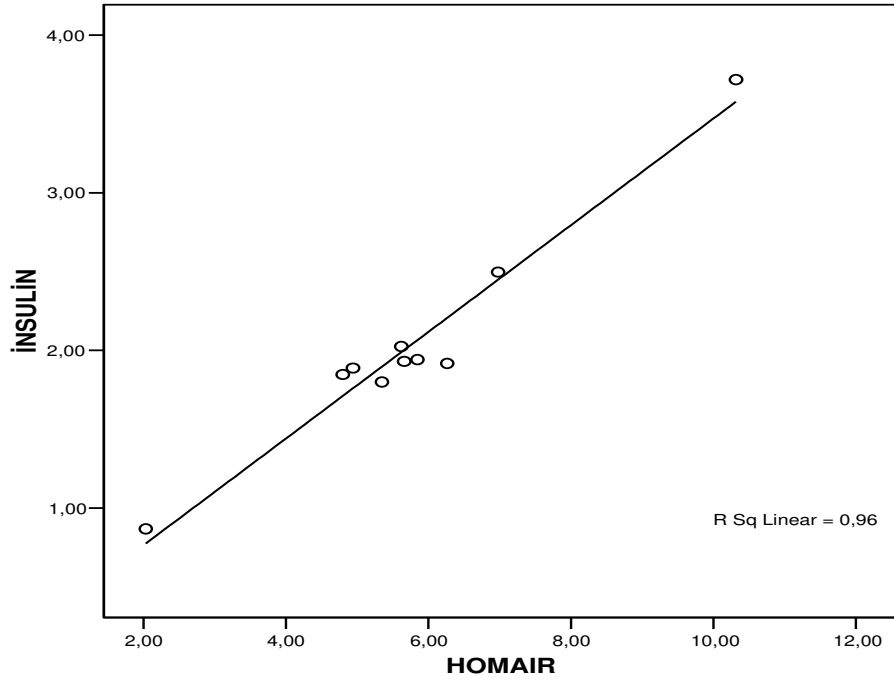
Şekil 11. MS+ Normal diyet grubunda insülin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki. ($r:0,91$ $p<0.001$)



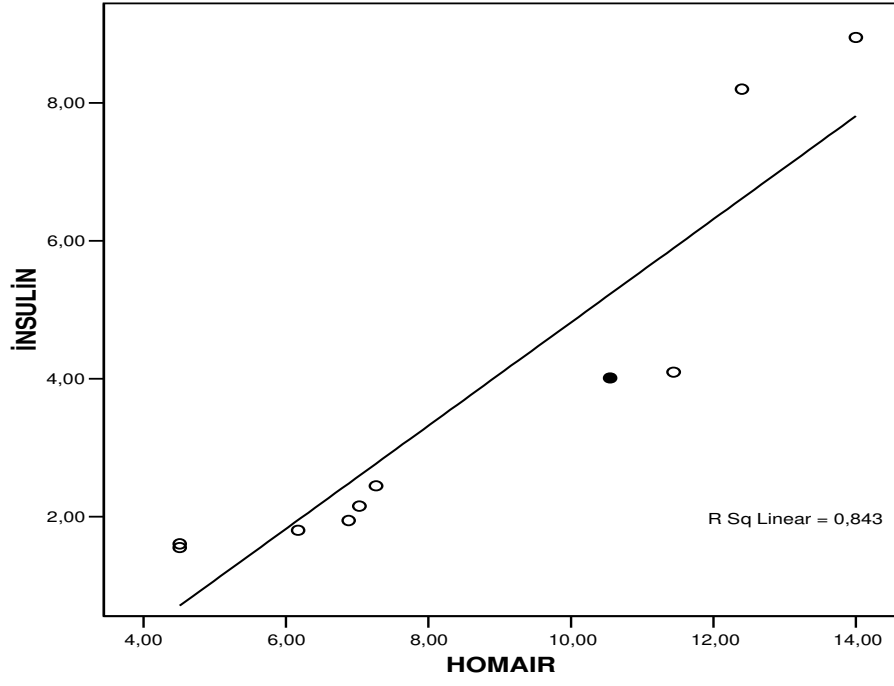
Şekil 12. MS+Krom pikolinat grubunda insülin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki. ($r:0,91$ $p<0.001$)



Şekil 13. MS+Pioglitazon grubunda insülin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki. ($r:0,91$ $p<0.001$)



Şekil 14. MS+Resveratrol grubunda insülin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki. ($r:0,91$ $p<0.001$)



Şekil 15. Metabolik Sendrom grubunda insülin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki.($r:0,84$ $p<0.01$)

4. TARTIŞMA

Metabolik sendrom dünyada giderek daha fazla sayıda insanı etkileyen önemli bir morbidite nedenidir. Pandemiye doğru ilerleyen bu artışta, hareketsiz yaşam tarzının benimsenmesi ve beslenme alışkanlığındaki değişimler gibi çevresel etkenler yanında, kalıtımla geçen özellikler de rol oynamaktadır (88). Metabolik sendromu oluşturan komponentlerin aterosklerozun fizyolojik risk faktörleri ile örtüşmesi; bu sendromun önlenmesi, tanısı ve tedavisini kardiyovasküler alanda son yılların en önemli ve en güncel konularından biri haline getirmiştir (22). Metabolik sendromda obezite ve yağ dokusu bozuklukları etyolojide oldukça önemli bir rol oynadığı için, adipoz dokudan salgılanan adiponektin, A-FABP ve TNF- α gibi moleküllerin bu süreçteki düzeyleri ve tedaviye yönelik yaklaşımlardan nasıl etkilendikleri kuşkusuz ki merak konusudur.

Adipoz dokudan salınan biyoaktif substanslardan biri olan adiponektin ateroskleroz ve insülin rezistansına karşı koruyucu etkisi nedeniyle metabolik sendrom ile ilişkili bulguların azaltılmasında etkilidir. VKİ artışı ve abdominal yağlanma ile adiponektinin plazma konsantrasyonu azalmaktadır ve temelde hipoadiponektinemi viseral yağ birikiminin nedeni olarak görülmektedir (89).

Adiponektinin endotelyum ve köpük hücre formasyonu üzerinde antiaterojenik ve antinflamatuar direkt etkileri gösterilmiştir. Bununla birlikte, PPAR- γ agonistlerinin adiponektin ekspresyonunu artırdığı da tanımlanmıştır. Combs ve arkadaşları adiponektin düzeyinin artmasının insülin sensitivitesini artırdığını tespit etmişlerdir. Onun içindir ki, insülin rezistansı adiponektin ekspresyonu için hem belirleyici bir faktör hem de bir sonuçtur. Engeli ve arkadaşları non-diyabetik obez kadınlarda yaptıkları bir çalışmada, obezitede insülin direncinin adiponektin-mRNA ekspresyonunun güçlü bir negatif prediktörü olduğunu göstermişlerdir. Rosso ve ark' ı (90) tarafından yapılan hipertrigliseridemik 47 erkeğin katıldığı bir başka çalışmada ise adiponektin seviyelerinin hipertrigliseridemik hastalarda, normotrigliseridemiklerden oldukça düşük olduğu ve yine adiponektinin negatif olarak glukoz, insülin, HOMA-IR, trigliseridler, VLDL-K, ürisemi, HbA1c ile bağlantılı olduğu ve pozitif olarak ise HDL-K ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (90). Benzer başka bir çalışmada ise iyi glikemik kontrol yapılan hastaların daha yüksek serum adiponektin düzeyine sahip

olduğu ve adiponektinin metabolik kontrol ve aterosklerotik risk açısından iyi bir belirteç olduğunu değerlendirmişlerdir (91).

Salvado ve ark.'nın (92) yaptığı bir çalışmada ise toplam 1023 kişi (440 erkek, 583 kadın) hiperglisemi, tip 2 diyabet ve sigara durumu ile ilişkilendirilerek karşılaştırıldığında MS' lu hastalarda plazma adiponektin düzeyleri hem kadınlarda hem de erkeklerde daha düşük olup hem kadınlar hem erkeklerde HDL-K ve adiponektin plazma düzeyleri arasında güçlü pozitif, trigliseridlerle ise negatif bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir. Adiponektinin karaciğer ve kasda SYA oksidasyonunu artırarak insülin sensitivitesini düzenlediği gösterilmiştir ve dolaylı yoldan pankreatik β hücre fonksiyonunu koruduğu da ileri sürülmüştür (92).

2008 yılında yapılan başka bir araştırmada ise çalışan 1520 Japon erkekte serum ürik asit seviyesinin adiponektin ile negatif ilişkili olduğu tespit edilmiştir. (93). Kubota ve ark.'nın (94) yaptığı bir başka çalışmada ise 14 gün boyunca 10mg/kg pioglitazon tedavisi alan ob/ob farelerin serum adiponektin seviyelerinin up regüle olduğu ayrıca insülin dirençlerinin ve diyabetlerinin düzeldiği görülmüştür.

Ratlara yüksek dozda fruktoz vererek metabolik sendrom oluşturmayı amaçladığımız çalışmada, etkilenen değişkenlere bakıldığında; metabolik sendrom oluşturulan rat grubunda, trigliserid, VLDL-K, T-kol, kan glukozu, A-FABP, insülin, TNF- α düzeylerinde ve insülin rezistansında istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edilirken adiponektin ve HDL-K düzeylerinde ise belirgin azalma gözlenmiştir. Çalışmamız sonucunda; serum adiponektin düzeylerinin, MS grubunda pioglitazon alan gruba göre anlamlı şekilde düşük olduğu ($p<0.05$), MS+Normal diyet alan grupta da MS+ Pioglitazon alan gruba göre anlamlı olarak düşük olduğu görüldü ($p<0.05$).

Metabolik sendromun santral nedeni olan insülin direncini pioglitazon azaltmaktadır. Periferde ve karaciğerde insülin direncinin azalması, periferik organlarda insülin bağımlı glukoz alımının artmasına ve hepatik glukoz çıkışının azalmasına neden olur. Pioglitazon yağ, iskelet kası gibi çeşitli organlardaki insuline cevabı artıran bir nükleer reseptör olan PPAR- γ ' yı aktive eder. Klinik çalışmalarda, pioglitazonun açlık plazma glukozu ve HbA1c düzeyini düzelttiği ve HDL-K'ü artırdığı ve trigliseridi azalttığı gösterilmiştir (84,95). Pioglitazonun ayrıca insülin

resistansı direncini hesaplamak için kullanılan HOMA-IR değerlendirmesini azalttığı da gösterilmiştir. Tiazolidindionların etki mekanizması yağ dokuda ve kas da insulin direncini azaltmaktır. Azalan insulin direnci, insulin ile oluşan glukoz alımının artışı ile birlikte, böylece daha az insulin sekrete edilir; diğer bir deyim ile tiazolidindion hiperinsulinemiği azaltır. Lester ve Fernandes' in (84) metabolik sendrom tanısını karşılayan tip 2 diyabetli hasta gruplarında yaptıkları çalışmada pioglitazon tedavisinin eklenmesi, bu ajanın önceki kontrolsüz tip 2 diyabetli popülasyonda HbA1c' yi düşürmede, glisemik kontrolü sağlamada, HDL-K' ü artırıp trigliseridi azaltmada etkili olduğunu gösterilmiştir (84).

Benzer başka bir çalışmada da pioglitazonun plazma glukozunu ve HbA1c düzeylerini azalttığı; buna ilaveten HDL-K düzeylerini artırıp TG düzeylerini azaltarak lipit metabolizmasını da olumlu etkilediği gösterilmiştir (95).

Derosa ve ark.'nın (96) yaptıkları klinik çalışmada metabolik sendromlu hastalarda TZD grubu içinde pioglitazon verilen grupta rosiglitazona göre daha belirgin olmak üzere açlık glukoz ve insulin düzeylerinde belirgin azalma olduğu gözlenmiştir. Yine total kolesterol, LDL-K, HDL-K ve TG düzeylerinde de önemli düzelme saptanmıştır (96) .

Shimuzu ve ark.'nın (97) yapmış olduğu bir başka çalışmada tip 2 diyabetli hastalarda pioglitazon tedavisinin tedaviye başlandıktan 4 hafta sonra serum adiponektin düzeyini arttırdığı 12 hafta sonra da TNF- α düzeyini düşürdüğü görülmüştür.

Igarashi ve ark.'nın (98) yaptığı tip 2 diyabetik hastalarda aterosklerotik sonuçlarla ilgili bir çalışmada pioglitazon tedavisinin açlık kan glukozu, HbA1c, TG, T-kol, LDL-K, TNF- α düzeylerini düşürdüğü ve HDL-K düzeylerini ise artırdığı gözlenmiştir (98).

Başka bir çalışmada ratlara 6 hafta süreyle % 10 fruktoz verilerek metabolik sendrom oluşturulmuştur. Bu ratlarda hiperlipidemi, hiperinsulinemi geliştiği ve daha sonra uygulanan 10 mg/kg/gün pioglitazon tedavisi sonucunda bu durumun gerileyip tedaviye cevap alındığı gözlenmiştir (99).

Bizim çalışmamızda serum glukoz ve HOMA-IR düzeyleri metabolik sendrom oluşturulup pioglitazon alan grupta MS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük, HDL-K düzeyleri de istatistiksel olarak anlamlı şekilde

yüksek saptandı. Yine serum insülin, T-Kol, VLDL-K, LDL-K ve TNF- α düzeyleri pioglitazon alan grupta MS grubuna göre düşüktü fakat anlamlı değildi.

Adipoz dokudan salgılanan diğer bir protein olan A-FABP yağ asitlerini bağlar ve bunları nukleusa taşır. Başlıca adipositlerden eksprese edilmesi ve makrofajları aktive etmesi, bu proteinin aterosklerozda önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca A-FABP makrofajlardaki kolesterol trafiğinin kontrolüne katkıda bulunmaktadır.

Sommer ve ark.'nın (57) Çinli erişkinlerle yaptığı bir başka çalışmada da, 5 yıllık takip süresince bazalden daha yüksek kan A-FABP konsantrasyonlarının metabolik sendrom gelişim riskinin bağımsız bir göstergesi olduğu bulunmuştur. Ayrıca bazalin üzerindeki serum A-FABP düzeyleri örneklerinin kardiyometabolik risk profilini yansıttığı tespit edilmiştir.

Xu ve ark.'nın (100) yapmış olduğu 495 Çinliden oluşan populasyon temelli bir kohort çalışmada ise prospektif olarak A-FABP seviyelerine göre metabolik sendrom gelişiminin 5 yıllık ilişkisi incelenmiştir. 5 yıllık takipte, A-FABP değerlerinin yüksek BMI, bel kalınlığı, sistolik ve diastolik kan basıncı, açlık glukoz, trigliserid, total ve LDL-K ve HOMA-IR ı içeren 5 yıllık multipl metabolik parametrelerle önemli derecede pozitif korele olduğu ve yine HDL-K seviyeleri ile de önemli negatif korele olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca serum A-FABP ve bunun 4 farklı anatomik lokasyonda (viseral, subkutan, epididimal ve interskapular) bulunan yağ dokudaki ekspresyonu 14 erkek C57BL/6J farede araştırılmıştır. Korelasyon analizi ile serum A-FABP ve bunun bütün dört yağ deposundaki ekspresyon seviyeleri arasında kuvvetli bir pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir (100) .

Cabre ve Lazaro (68) tarafından yapılan 169'u sigara içmeyen Tip 2 diyabetli ve 105'i kontrol olmak üzere 274 bireyin katıldığı bir başka çalışmada ilk defa plazma A-FABP konsantrasyonlarının dikkat çekici düzeyde MS'lu Tip 2 diyabetlilerde, MS'u ve Tip 2 diyabeti olmayan kontrol grubuna göre yükseldiği rapor edilmiştir. Yine bu çalışmada plazma A-FABP düzeylerinin obezite ile ilişkili olup MS' un diğer komponentlerinin sayısı ile arttığı ve trigliserid, oksidasyon ve inflamasyon markırları ve sistolik kan basıncı ile korele olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca TZD ile tedavi edilen diyabetiklerde ise serum A-FABP düzeyleri anlamlı

düzeyde yüksek bulunmuştur. Yine Stejskal ve ark.'nın (63) 71' i metabolik sendromlu ve 67'si sağlıklı olan 138 kişi ile yapmış olduğu diğer bir çalışmada sağlıklı kontrollere kıyasla metabolik sendromlu bireylerin A-FABP serum seviyeleri belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur.

Karpisek ve ark.'nın (69) yapmış olduğu bir çalışmada da hiperlipidemili 26 kişi analiz edilerek 3 aylık atorvastatin tedavisi sonrası tüm grupta total kolesterol, LDL-K, glukoz, A-FABP ($P<0.01$), ürik asit, AST ve trigliserit ($P<0.05$) düzeylerinde anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Mevcut çalışmayla, hiperlipidemili bireylerde A-FABP düzeylerinin atorvastatin tedavisi sonrası azaldığı gösterilmiştir. Bu durum A-FABP' ın hiperlipidemi patogenezinde görevli olduğuna dair klinik bir kanıttır.

Statinlerin, NF- κ B yolağını inhibe ederek ve /veya PPAR- γ ' yı aktive ederek etki gösterdiğine inanılmaktadır. Yolak tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen, NF- κ B ve PPAR- γ ' lar arasındaki negatif etkileşim PPAR- γ ' ların transaktivasyonunu engelleyebilir ve yağ asidi metabolizmasına katılan genlerin ekspresyonunda azalmaya neden olabilir (69).

Çalışmamızda serum A-FABP düzeyleri metabolik sendrom grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($P<0.05$). Bununla birlikte MS+ pioglitazon alan gruptaki A-FABP değerlerinin MS grubuna göre düşük olduğunu gözlemledik (Tablo 10). Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu konuda sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan biri olan Cabre ve Lazaro'nun tip 2 diyabetlilerde yapmış olduğu TZD tedavisi ile A-FABP düzeylerinin artmış bulunması çalışmamızın sonuçlarıyla uyumlu değildi. A-FABP metabolik sendromda değişen adiposite ve inflamasyonun farklı metabolik yolları arasındaki anahtar bağlantıdır. Metabolik sendrom komponentlerinin sayısı ile A-FABP düzeyinin artış gösterdiği bilinmektedir. Pioglitazon tedavisi ile bu komponentlerden olan glukoz, trigliserid ve HDL-K düzeylerinin iyileşmesi ile beraber A-FABP düzeylerinin de düşmesi beklenen bir bulgudur. İnsülin rezistansını geri döndürmek için kullanılan pioglitazonun insülin sensitivitesinde bozulma ile ilişkili olan A-FABP düzeyini düşürmesi paradoks değildir. Bazı çalışmalarda NF- κ B aktivitesinin pioglitazon, ciglitazon tarafından suprese edildiği ve PPAR- γ antagonistleri tarafından TZD lerin bu supresif etkilerinin inhibe edildiği görülmüştür (101).

Pioglitazon PPAR- γ agonisti olduğu için ve de NF- κ B aktivitesini suprese ettiği için statinler gibi etki ederek A-FABP düzeyini azaltmış olabilir. Zaten A-FABP'ın hangi mekanizma ile dolaşıma çıktığı hala çok net değildir. Bu nedenle bu farklılıkların anlaşılması için daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

Krom pikolinatla ilgili önceki çalışmalarda diyabetik hastalarda ve hayvanlarda krom ilavesinden sonra insülin ihtiyacının azaldığı, kan glukozunun, trigliseridin ve kolesterolün azaldığı bulunmuştur. Diyabette krom ilavesinin insülin sensitivitesini artırabilmesi ve vasküler inflamasyonu azaltmasının moleküler mekanizması bilinmemektedir (102).

Sushil ve ark.'nın (102) diyabetik ratlarda yapmış olduğu bir çalışmada kan TNF- α ve IL-6 düzeylerinin arttığı kanıtlanarak bu tablonun günlük krom pikolinat ve krom niasinat desteği ile giderildiği gösterilmiştir. Krom desteği ile diyabetlilerde dolaşımdaki vasküler inflamasyon markırlarının seviyesinin azaldığı görülmüştür. Krom diyabetik ratlarda trigliserid ve total kolesterol seviyesini düşürmektedir. Çok sayıdaki çalışmada diyabetik rat ve insanlarda krom desteğinin kan glukozu, glikozile Hb' i ve insülin ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir.

Wang ve Yao' nun (86) farelerin preadiposit hücreleri ile yaptığı bir çalışmada kontrol ve insüline dirençli hücrelerde krom pikolinat' ın bazal ve insülinle stimüle edilen glukoz alımını arttırdığı görülmüştür. Krom pikolinat tedavisinin kısmen hiperglisemiyi ve insülin direncini azalttığı ve bu etkinin insülininden bağımsız olduğu belirtilerek krom pikolinat insülin analogu olarak kabul edilmiştir. Yine farelerde yapılan bir çalışmada Cr⁺³ destek tedavisinin kan glukozunu yağ ve kas hücrelerindeki plazma membran kolesterolünü değiştirerek düşürdüğu belirtilmiştir (103).

Rabinovitz ve ark.'nın (104) 39 diyabetik hastada krom desteğiyle yaptığı çalışmada HbA1c'nin düzeldiği, T-Kol ve trigliserid seviyesinin azaldığı gözlemlenmiştir. Benzer olarak krom pikolinatla 28 gönüllüde yapılan bir başka çalışmada da T-Kol ve LDL-K'ün azaldığı HDL-K'ün ise arttığı gözlemlenmiştir (105).

Çalışmamızda krom pikolinat alan gruptaki glukoz (p<0.01), T-Kol (p<0.05), insülin (p<0.05) değerleri metabolik sendrom grubuna göre anlamlı olarak düşük HDL-K (p<0.001) düzeyleri ise anlamlı olarak yüksek bulundu. Yine TG, VLDL-K,

LDL-K, HbA1c ve HOMA-IR düzeyleri MS grubuna göre düşük adiponektin düzeyleri ise daha yüksek bulundu fakat bu fark anlamlı değildi. Krom pikolinat kullanımı ve A-FABP arasındaki ilişki ile ilgili yapılan taramalarda herhangi bir yayına rastlanılmamıştır. Biz çalışmamızda A-FABP düzeyleri açısından MS+Krom pikolinat alan grup ve MS + Normal Diyet alan grup arasında karşılaştırma yaptığımızda anlamlı fark göremedik (Tablo 10, Şekil 5).

TNF- α , endotelial duvar, adipoz doku hücreleri ve makrofajları tarafından salınan bir sitokindir. TNF- α , insülinin yağ ve kas dokusu üzerindeki etkisini inhibe etmektedir. Obez kişilerde adipositlerde ve vasküler bağ dokusu hücrelerinde TNF- α reseptörlerinin sentezi artmaktadır (106).

Paucillo ve ark.'nın (74) ailesel kombine hiperlipidemili 135 hasta ile yapmış olduğu bir çalışmada yüksek TNF- α düzeylerinin ailesel kombine hiperlipideminin bağımsız bir göstergesi olduğu tespit edilmiştir. You ve ark.'nın (107) 1914 katılımcı ile yaptığı bir başka çalışmada metabolik sendromda dolaşımdaki leptin, PAI-1, TNF- α ve CRP nin daha yüksek düzeyde adiponektinin ise düşük düzeyde olduğu saptanmıştır.

Miyazaki ve ark.'nın (108) yaptığı Tip 2 diyabetli 23 hasta ile yapılan bir başka çalışmada ise 16 hafta süren (45mg/d) pioglitazon tedavisinden sonra TNF- α seviyesinin azaldığı görülmüştür. Aynı konu ile ilgili olarak Sushil ve ark.'nın (102) ratlarda yapmış oldukları bir çalışmada ise diyabetik ratlarda artan TNF- α düzeyinin krom desteği ile düzelebildiği belirtilmiştir.

Çalışmamızda TNF- α düzeyini metabolik sendrom oluşturduğumuz ratlarda kontrol ratlarına göre anlamlı olarak yüksek bulduk($p<0.01$). Yine krom pikolinat ve resveratrol uyguladığımız gruplarda ise metabolik sendrom grubuna göre anlamlı olarak düşük bulduk($p<0.01$). Pioglitazon uyguladığımız grupta ise TNF- α düzeyi metabolik sendrom grubuna göre düşüktü fakat anlamlı düzeyde değildi. (Şekil 9)

Resveratrolün kardiyoprotektif, nöroprotektif, antikarsinojenik ve anti-enflamatuvar etkileri in vitro ve in vivo yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Csiszar ve arkadaşları resveratrolün, insan koroner arter endotel hücrelerinde TNF- α 'nın indüklediği NF- κ B aktivasyonunu ve enflamatuvar gen ifadenmesini doza bağlı olarak inhibe ettiğini göstermişlerdir (79). Yine benzer bir çalışmada

resveratrolün lenfosit kaynaklı IL'lerin ve TNF- α 'nın üretimini azalttığı gösterilmiştir (81).

Rivera ve ark.'nın (109) yaptığı başka bir çalışmada da metabolik sendromlu obez zucker ratlarda kronik (günlük 10mg/kg) olarak uygulanan resveratrolün insülin direnci ve dislipidemiye düzeltmesine beyaz yağ dokusundaki inflamatuvar durumun azalması da eşlik etmektedir. Obez ve Tip 2 diyabetli zucker rat ve insanlarda, adipoz dokuda TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler aşırı üretilmekte olup adiponektin gibi antiinflamatuvar sitokinlerin ise plazma konsantrasyonları azalmaktadır. Bu çalışmada kronik resveratrol uygulamasının adiponektin düzeylerini artırıp TNF- α düzeylerini azaltarak metabolik sendrom için yararlı olduğu doğrulanmaktadır.

Szkudelski' nin (110) erkek wistar ratlarda yaptığı bir çalışmada glukozla indüklenmiş insülin sekresyonu üzerine resveratrolün inhibitör etkisi anlamlı bulunmuştur.

Palsamy ve Subramanian' ın (111) yaptığı başka bir çalışmada ise diyabetik ratlardaki yüksek kan glukoz düzeyinin resveratrol ile tedavi edilen rat grubunda belirgin olarak düştüğü gözlenmiştir. Bu durum remnant β hücrelerinden resveratrolün insülin stimüle edici etkisini göstermektedir. Ayrıca resveratrol ile tedavi edilen diyabetik ratlarda plazma insülin seviyesinde artış gözlenmesi bunu daha da doğrulamıştır. Yine diyabetik ratlardaki yüksek HbA1c seviyesi resveratrol tedavisi ile düşmüştür. Aynı zamanda resveratrolün serbest radikal temizleyici etkisiyle diyabetik ratlardaki yüksek ürik asit seviyeleri de normale yakın düzeye gelmiştir. Diyabetik rat grubunda gözlenen bozulmuş glukoz toleransının resveratrol tedavisi ile normale yakın düzeltilmesi insülin stimulatuar etkilerini daha iyi ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda resveratrol alan grupta MS grubuna göre HOMA-IR, MS+ND grubuna göre HbA1c düzeylerinin anlamlı olarak azaldığını gözlemledik (P<0.05). (Tablo 9,10) T-Kol ve TNF- α düzeyleri de metabolik sendrom grubuna göre anlamlı olarak azalmış bulundu (p<0.01). Serum glukoz, Trigliserid, VLDL-K ve LDL-K düzeyleri, resveratrol kullanan grupta MS grubuna göre azalmıştı fakat anlamlı fark yoktu. Adiponektin düzeyi ise MS+Resveratrol kullanan grupta, metabolik sendrom grubuna göre anlamlı olarak yüksek çıktı (p<0.05). Resveratrol ve A-FABP düzeyi

arasındaki bağlantı hakkında yaptığımız taramalarda herhangi bir yayına rastlayamadık. Bizim çalışmamızda MS+Resveratrol kullanan gruptaki A-FABP düzeyi (539.70 ± 131.04 ng/ml) MS grubuna göre (669.40 ± 40.64 ng/ml) düşük olarak tespit edilmekle beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamız bu konu ile ilgili ciddi literatür katkısı sağlayacaktır.

İnsülin düzeyleri açısından incelendiğinde MS+Resveratrol alan gruptaki insülin düzeyleri ile MS grubunun serum insülin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Bu durum metabolik sendrom oluşturulmuş ratlarda resveratrol kullanımının insülin sekresyonu üzerine bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

Tamba ve ark.'nın (93) yaptığı bir araştırmada sıklık olarak hiperürisemilerin %10.6'sında metabolik sendrom ve metabolik sendromluların %23.5' inde ise hiperürisemi olduğu tespit edilmiştir. Hiperüriseminin genetik ve çevresel faktörlerden etkilenen kompleks bir bozukluk olup pürinden zengin besin ve alkol tüketimi, stres ve ağır egzersiz ile ilişkili olduğu bilinmektedir. 2008 yılında çalışan 1520 Japon erkekte yapılan bir araştırmada ise serum ürik asit seviyesi, visceral yağ birikimi ve serum adiponektin konsantrasyonu arasındaki birlikteliğin incelenmesi hedef alınmıştır. Çalışma sonucunda hiperüriseminin Japon erkeklerde visceral yağ birikimi ve hipoadiponektinemi ile önemli derecede ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca hiperüriseminin obezite, dislipidemi, yükselmiş kan basıncı ve insülin direncini içeren metabolik sendromla sıklıkla birlikte olduğu yine serum ürik asit seviyesinin kreatinin, sistolik ve diyastolik kan basıncı, serum trigliseridi ve γ glutamil transferaz ile pozitif olarak ilişkili ve adiponektin ile negatif ilişkili olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda serum ürik asit seviyeleri ise metabolik sendrom grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). Tedavi alan gruplarda metabolik sendrom komponentleri düzelmesine rağmen ürik asit düzeyinde azalma gözlenmedi. Bu durumun ratların dekapitasyon sırasında yaşadığı stresle ilgili olabileceğini düşünüyoruz.

Tüm bu bulgulara dayanarak şunları söyleyebiliriz;

Dislipidemi, insülin rezistansı, tip 2 diyabet, hipertansiyon, ateroskleroz gibi bir grup anormalliklere neden olan metabolik sendrom gelişimi için obezite en yaygın risk faktörüdür.

Metabolik sendrom gelişiminde muhtemelen adipoz doku esas rolü oynamakta olup adipokinler ve SYA gibi biyoaktif maddeleri kan dolaşımına salmaktadır ve özellikle visseral adipozite, kronik-düşük grade inflamasyonla yakın ilişkilidir.

Metabolik sendrom gelişiminde anahtar faktörler artmış TNF- α ve azalmış adiponektin düzeyi olmakla beraber prelinik ve klinik çalışmalar insülin rezistansı, lipid metabolizması ve inflamasyonda A-FABP nin merkezi düzenleyici olarak rol alabileceğini göstermiştir. Bu bağlamda konumuzun önemi daha net olarak ortaya çıkmaktadır. Bizde metabolik sendrom oluşturduğumuz ratlarda bu süreçteki değişimleri kullandığımız ilaçlarla gözlemlemeye çalıştık. Tedavilerimize aldığımız olumlu sonuçların konuya çok önemli katkı sağlayabileceği kanaatindeyiz.

Özellikle kullandığımız ilaçları karşılaştırdığımız zaman TZD'nin adiponektin profilini, resveratrolün lipid profili çok daha olumlu etkilemesi dikkat çekiciydi. Ayrıca resveratrolün metabolik sendrom prediktörü sayılan A-FABP'in düzeyini anlamlı olarak düşürmesi belki bu yola ışık tutabilir. Krom pikolinat'ın ise insülin düzeyini belirgin azaltmış olması önümüzdeki yıllarda ciddi bir problem olan hiperinsülineminin tedavisine yardımcı olabilir mi sorusunu aklımıza getirdi. Metabolik sendromda kullanılacak tedaviler ve bunların metabolik sendromla yakın ilişkisi bilinen A-FABP, adiponektin ve TNF- α düzeyleri ile etkileşimleri açısından çok daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR

1. Fulop T, Tessier D, Carpentier A. The metabolic syndrome. *Pathologie Biologie*, 2006;54:375-386.
2. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288:2709-2716.
3. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004; 109: 433-438.
4. Henry RR. Insulin Resistance: From predisposing factor to therapeutic target in type 2 diabetes. *Clin Ther* 2003;25suppl B:B47-B63.
5. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association /National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 2005;112:2735-2752.
6. Haffner SM. Prediabetes, insulin resistance, inflammation and CVD risk. *Diabetes Res Clin Pract*, 2003; 61 Supp 1: 9-18.
7. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-689.
8. Yoo TW, Sung KC, Shin HS, Kim BJ, Kim BS, Kang JH, et al. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circ J* 2005; 69: 928-933.
9. Gedik O. Metabolik Sendromun Tanımı ve Tanı Kriterleri. *Klinik Aktüel Tıp Dergisi* 2005:Metabolik sendrom özel sayısı:1-4.
10. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and social implications of the diabetes epidemic. *Nature*, 2001;414:782-787.
11. Maffei C, Corciulo N, Livieri C, Rabbone I, Trifiro G, Falorni A., et al. Waist circumference as a predictor of cardiovascular and metabolic risk factors in obese girls. *European Journal of Clinical Nutrition* 2003;S7:566-572.

12. Abbasi F, Brown BW, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Relationship between obesity, insulin resistance and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol*, 2002;40:937-943.
13. Hutley L, Prins JB. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. *Am J Med Sci*, 2005;330:280-289.
14. Despres JP. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med*, 2006;3:52-63.
15. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, 2006;444:881-886.
16. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of metabolic syndrome with history of the myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Examination Survey. *Circulation* 2004;109:42-46.
17. Chalidakov GN, Stankulov IS, Hristova M, Ghenev PI. Adipobiology of disease: adipokines and adipokine-targeted pharmacology. *Curr Pharm Des* 2003;9:1023–1031.
18. Haffner SM, D'Agostino Jr R, Mykkänen L, Tracy R, Howard B, Rewers M, et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 1999;22:562-568.
19. Sesti G. Pathophysiology of insulin resistance. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2006;20:665-679.
20. Weisberg S. P, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel R.L, and Ferrante A.W , Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue *J. Clin. Invest.* 2003;112:112:1796–1808.
21. http://www.metsend.org/makaleler/metabolik_sendrom.doc
22. Özbakkaloğlu M, Demirci C. Yüzyılın Salgını: Metabolik Sendrom. *SSK Tepecik Hast Derg* 2003; 13:121-127.
23. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care* 2004; 27: 2444-2449.
24. Ginsberg HN, Stahlenhoef AF. The Metabolic Syndrome: Targeting Dyslipidemia to Reduce Coronary Risk. *J Cardiovasc Risk*. 2003;10:121-128.

25. Alexander CM, Landsmann PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined Metabolic Syndrome, Diabetes and Prevalence of Coronary Heart Disease Among NHANES III Participants Age 50 Years and Older. *Diabetes*. 2003;52:1210-1214.
26. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003;163:427-436.
27. Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, Celik S. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:548-553.
28. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al; National Heart, Lung and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-239.
29. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003; 26:575-581.
30. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 2003;26:1297-1303.
31. The EGIR-RISC STUDY (The European Group for the study of insulin resistance); relationship between insulin sensitivity and cardiovascular disease risk; Methodology and Objectives. *Diabetologia*; 2004; 47: 566-570.
32. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. April 14, 2005: http://www.idf.org/webdata/docs/Metac_syndrome_def.pdf
33. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome and coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:2696-2698.
34. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106:171-176.
35. Ravussin E, Smith SR. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 967:363-378.

36. Osei K, Rhinesmith S, Gaillard T, Schuster D. Impaired insulin sensitivity, insulin secretion, and glucose effectiveness predict future development of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in pre-diabetic African Americans: implications for primary diabetes prevention. *Diabetes Care* 2004; 27: 1439-1446.
37. Jaber LA, Brown MB, Hammad A, Zhu Q, Herman WH. The prevalence of the metabolic syndrome among arab americans. *Diabetes Care* 2004; 27: 234-238.
38. Wallace JM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004;27:1487-1495.
39. Tammelin T, Laitinen J, Näyhä S. Change in the level of physical activity from adolescence into adulthood and obesity at the age of 31 years. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 775-782.
40. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *J Clin Invest* 1997; 100: 1166-1173.
41. Raz I, Eldor R, Cernea S, Shafrir E. Diabetes: insulin resistance and derangements in lipid metabolism. Cure through intervention in fat transport and storage. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21: 3-14.
42. Stears AJ, Byrne CD: Adipocyte Metabolism and The Metabolic Syndrome. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2001; 3:129-142.
43. Karcıer (Münipoğlu) S. Metabolik Sendromun Tanı ve Tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2:21-29.
44. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL,et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA*, 2003; 289:2560-2572.
45. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1998; 339: 229-234.
46. Genuth S, Alberti KG, Benneth P, Buse J, Defronzo R, Kahn R,et al. Follow- up report on diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2003; 26 :3160-3167.
47. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Sekikawa A Kato T. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care*,1999;22:920-924.

48. Venkatesan S, Cullen P, Pacy P, Halliday D, Scott J. Stable isotopes show a direct relation between VLDL apo B overproduction and serum triglyceride levels and indicate a metabolically and biochemically coherent basis for familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1110-1118.
49. Kendall DM, Harmel AP. The metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease: understanding the role of insulin resistance. *Am J Manag Care* 2002; 8: 635-653.
50. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000; 106: 453-458.
51. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The Metabolic Syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-1428.
52. Lamarche B, Lemieux I, Despers JP. The small dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: Epidemiology, pathophysiology and therapeutic aspects. *Diabetes Med* 1999; 25:199-211.
53. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Aquostino R.B. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1999;159:1104-1109.
54. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR: Metabolic Syndrome: Definition, Pathophysiology, and Mechanism. *Am Heart J.* 2005;149: 33-45.
55. Caballero AE. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: A road to diabetes and heart disease. *Obesity Research* 2003; 11: 1278-1289.
56. Thorell A, Hirshman MF, Nygren J, Jorfeldt L, Wojtaszewski JF, Dufresne SD, et al. Exercise and insulin cause GLUT-4 translocation in human skeletal muscle. *Am J Physiol* 1999; 277:733-741.
57. Sommer G, Ziegelmeier M, Bachmann A, Kralisch S, Lossner U, Kratzsch J, et al. Serum levels of adipocyte fatty acid-binding protein (AFABP) are increased in chronic haemodialysis (CD). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69:901-905.
58. Viengchareun S, Zennaro Mc, Pascual-Le Tallec L, Lombes M: Brown adipocytes are novel sites of expression and regulation of adiponectin and resistin. *FEBS Lett* 2002; 532: 345-350.
59. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: Review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004;50:1511-1529.

60. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004; 68: 975–981.
61. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation* 2006;116:1784-1792.
62. Matsuzawa Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease *Atherosclerosis Supplements* 2005;6:7–14.
63. Caucasian Stejskal D, Karpisek M. Adipocyte fatty acid binding protein in a Caucasian population: a new marker of metabolic syndrome *Eur J Clin Invest.* 2006; 36 : 621-625.
64. Haluzík MM, Anderlová K, Dolezalová R, Adamíková A, Haluzíková D, Housová J, et al. Serum adipocyte fatty acid binding protein levels in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity: the influence of fenofibrate treatment. *Physiol Res.* 2009;58:93-99.
65. Xu A, Wang Y, Xu JY, Stejskal D, Tam S, Zhang J, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome. *Clin Chem* 2006;52:405-413.
66. Boord JB, Maeda K, Makowski L, Babaev VR, Fazio S, Linton MF, Hotamisligil GS. Adipocyte fatty acid-binding protein, aP2, alters late atherosclerotic lesion formation in severe hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002 ;22:1686-1691.
67. Haider D.G., Schindler K, Bohdjalian A, Prager G, Luger A, Wolzt M, Ludvik B. Plasma adipocyte and epidermal fatty acid binding protein is reduced after weight loss in obesity. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2007 ;9:761-763.
68. Cabre A, Lazaro I, fatty acid binding protein 4 is increased in metabolic syndrome and with thiazolidinedione treatment in diabetic patients *Atherosclerosis* 2007; 195:150-158.
69. Karpisek M, Stejskal D, Kotolova H, Kollar P, Janoutova G, Ochmanova R, et al. Treatment with atorvastatin reduces serum adipocyte-fatty acid binding protein value in patients with hyperlipidaemia. *Eur J Clin Invest.* 2007;37:637-642.
70. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B: An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1975; 72:3666-3670.
71. Çorakçı A. Risk Faktörü olarak Obezite. *Aktüel Tıp Dergisi.* 2001;2:33-38.

72. Oneta CM, Dufour JF. Non-alcoholic fatty liver disease:treatment options based on pathogenic considerations. *Swiss Med Wkly* 2002;132:493-505.
73. Sethi JK, Hotamisligil GS: The role of TNF alpha in adipocyte metabolism. *Semin Cell Dev Biol*, 1999;10: 19-29.
74. Paulocillo P, Gentile M, Marotta G, Baiano A, Ubaldi S, Jossa F,et al. Tumor necrosis factor- α is a marker of familial combined hyperlipidemia, independently of metabolic syndrome. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2008;57: 563-568.
75. Dandona P, Weinstock R, Thusu K, Abdel-Rahman E, Aljada A, Wadden T. Tumor necrosis factor-a in sera of obese patients: fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2907-2910.
76. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 ;115:911-919.
77. Hotamisligil GS: The role of TNF alpha and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med.*, 1999; 245: 621-625.
78. Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM, Resveratrol: A Molecule Whose Time Has Come? And Gone? *Clins Biochem*. 1997;30:91-113.
79. Sayın O, Arslan N, Güner G.Resveratrol ve Kardiyovasküler Sistem *Turkish Journal of Biochemistry* 2008; 33: 117–121.
80. Andriambeloson E, Kleschyov AL, Muller B, Beretz A, Stoclet JC, Andriantsitohaina R. Nitric oxide production and endothelium-dependent vasorelaxation induced by wine polyphenols in rat aorta. *Br. J. Pharmacol*. 1997;120:1053-1058.
81. Gao X, Xu YX, Janakiraman N, Chapman RA, Gautam SC. Immunomodulatory activity of resveratrol: Suppression of lymphocyte proliferation, development of cellmediated cytotoxicity, and cytokine production. *Biochem Pharmacol* 2001;2:1299–1308.
82. Kayaalp S.O. Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. 11. Baskı, Ankara: Hacettepe-Taş, 2005: 1064-1065.
83. Sharabi Y, Oron-Herman M, Kamari Y, Avni I, Peleg E, Shabtay Z, et al. Effect of PPAR-gamma agonist on adiponectin levels in the metabolic syndrome: lessons from the high fructose fed rat model. *Am J Hypertens*. 2007;20:206-210.

84. Lester J.W, Fernandes A.W, Pioglitazone in a subgroup of patients with type 2 diabetes meeting the criteria for metabolic syndrome, *Int Clin Pract.* 2005; 59:134-142.
85. Geyikli İ, Bayıl S. Kromun İnsülin Duyarlılığı İle İlişkisi. *Gaziantep Tıp Dergisi* 2008;14:59-63.
86. Wang Y.Q. , Wang M.H. Effects of chromium picolinate on glucose uptake in insulin-resistant 3T3-L1 adipocytes involve activation of p38 MAPK. *J Nutr Biochem.* 2009 (Baskıda)
87. Guruprasad R. Pattar a, Lixuan Tackett a, Ping Liu a, Jeffrey S. Elmendorf Chromium picolinate positively influences the glucose transporter system via affecting cholesterol homeostasis in adipocytes cultured under hyperglycemic diabetic conditions *Mutation Research* 2006; 610:93–100.
88. Işıldak M, Güven G.S., Gürlek A. Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35:96-99.
89. Funahashi T, Matsuzawa Y. Metabolic syndrome: Clinical concept and molecular basis. *Ann Med*, 2007;39:482-494.
90. Rosso L.G., T. Merono T, Benitez M.B., Lopez G., Giunta G., D'Ambrosio M.L.,et al. Low adiponectin levels in primary hypertriglyceridemic male patients. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases.*2009; 19: 135-139.
91. Stejskal D, Ruzicka V., Adamovska S., Jurakavo R. Adiponectin concentrations as a criterion of metabolic control in persons with type 2 diabetes mellitus? *Biomed Papers.*2003;147: 167-172.
92. Salvado J.S., Granada M, Bullo M., Corominas A., Casas P, Foz M. Plasma adiponectin distribution in a Mediterranean population and its association with cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. *Metabolism Clinical and Experimental* 2007; 56:1486–1492.
93. Tamba S, Nishizawa H, Funahashi T, Okauchi Y, Ogawa T, Noguchi M, et al. Relationship between the Serum Uric Acid Level, Visceral Fat Accumulation and Serum Adiponectin Concentration in Japanese Men. *Inter Med* 2008; 47: 1175-1180.
94. Kubota N, Terauchi Y, Kubota T, Kumagai H, Itoh S, Satoh H,et al. Pioglitazone ameliorates insulin resistance and diabetes by both adiponectin-dependent and -independent pathways. *J Biol Chem.* 2006 ;281:8748-8755.

95. Dorkhan M, Frid A. A review of pioglitazone HCL and glimepiride in the treatment of type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3:721-731.
96. Derosa G, D'Angelo A, Ragonesi PD, Ciccarelli L, Piccinni MN, Pricolo F, et al. Metabolic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with diabetes and metabolic syndrome treated with metformin. *Intern Med J* 2007;37:79-86.
97. Shimizu H, Oh-I S, Tsuchiya T, Ohtani KI, Okada S, Mori M. Pioglitazone increases circulating adiponectin levels and subsequently reduces TNF-alpha levels in Type 2 diabetic patients: a randomized study. *Diabet Med.* 2006 ;23:253-257.
98. Igarashi M, Hirata A, Yamaguchi H, Jimbu Y, Tominaga M. Pioglitazone Reduces Atherogenic Outcomes in Type 2 Diabetic Patients. *J Atheroscler Thromb*, 2008; 15: 34-40.
99. Suzuki M, Nomura C, Odaka H, Ikeda H. Effect of an insulin sensitizer, pioglitazone, on hypertension in fructose-drinking rats. *Jpn J Pharmacol* 1997;74:297-302.
100. Xu A, Tso AW, Cheung BM, Wang Y, Wat NM, Fong CH, et al. Circulating adipocyte-fatty acid binding protein levels predict the development of the metabolic syndrome: a 5-year prospective study. *Circulation.* 2007 ;115:1537-1543.
101. Ohga S, Shikata K, Yozai K, Okada S, Ogawa D, Usui H, et al. Thiazolidinedione ameliorates renal injury in experimental diabetic rats through anti-inflammatory effects mediated by inhibition of NF-kappaB activation. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007;292:F1141-50.
102. Sushil K. Jain, Justin L. Rains, Jennifer L. Croad Effect of chromium niacinate and chromium picolinate supplementation on lipid peroxidation, TNF- α , IL-6, CRP, glycated hemoglobin, triglycerides, and cholesterol levels in blood of streptozotocin-treated diabetic rats *Free Radical Biology & Medicine.*2007;43 : 1124–1131.
103. Pattar GR, Tackett L, Liu P, Elmendorf JS. Chromium picolinate positively influences the glucose transporter system via affecting cholesterol homeostasis in adipocytes cultured under hyperglycemic diabetic conditions. *Mutat Res.* 2006;610:93-100.
104. Rabinovitz H, Friedensohn A, Leibovitz A, Gabay G, Rocas C, Habet B. Effect of chromium supplementation on blood glucose and lipid levels in type 2 diabetes mellitus elderly patients. *Int J Vitam Nutr Res.* 2004;74:178-182.
105. Press RI, Geller J, Evans GW. The effect of chromium picolinate on serum cholesterol and apolipoprotein fractions in human subjects. *West J Med.* 1990 ;152:41-45.

- 106.** Bulucu Altunkaynak B.Z., Özbek E. Yağ Dokusu Endokrin Bir Organ mıdır? Dicle Tıp Dergisi, 2005;4: 211-217.
- 107.** You T, Nicklas BJ, Ding J, Penninx BW, Goodpaster BH, Bauer DC, Tylavsky FA, et al. The metabolic syndrome is associated with circulating adipokines in older adults across a wide range of adiposity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008 ;63:414-419.
- 108.** Miyazaki Y, Mahankali A, Wajcberg E, Bajaj M, Mandarino LJ, DeFronzo RA. Effect of pioglitazone on circulating adipocytokine levels and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4312-4319.
- 109.** Rivera L, Morón R, Zarzuelo A, Galisteo M. Long-term resveratrol administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in obese Zucker rats. *Biochem Pharmacol.* 2009;77:1053-1063.
- 110.** Szkudelski T. Resveratrol inhibits insulin secretion from rat pancreatic islets. *European Journal of Pharmacology* 2006;552:176–181.
- 111.** P. Palsamy, S. Subramanian. Resveratrol, a natural phytoalexin, normalizes hyperglycemia in streptozotocin-nicotinamide induced experimental diabetic rats *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2008;62:598-605.

6.ÖZGEÇMİŞ

1973 yılında Van'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 1990 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım ve 1996 yılında bu fakülteden mezun oldum. Bir buçuk yıl Halk Sağlığı Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi aldıktan sonra oradan ayrıldım. Daha sonra Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evli ve iki çocuk annesiyim.