



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**METABOLİK SENDROMDA SERUM
KALPROTEKTİN DÜZEYİ ve İNFLAMATUVAR
BELİRTEÇLERLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr.Yeter ÇAKMAK
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ş.Nur AKSOY**

Mart – 2015

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**METABOLİK SENDROMDA SERUM
KALPROTEKTİN DÜZEYİ ve İNFLAMATUVAR
BELİRTEÇLERLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr.Yeter ÇAKMAK
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ş.Nur AKSOY**

**Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından T.F.14.08
proje numarası ile desteklenmiştir.**

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**METABOLİK SENDROMDA SERUM KALPROTEKTİN DÜZEYİ ve İNFLAMATUVAR
BELİRTEÇLERLE İLİŞKİSİ**

DR YETER ÇAKMAK

27.03.2015

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof.Dr.Levent F. BEYLİ
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Doç. Dr. Ş. Nur AKSOY
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU
2. Doç. Dr. Ş. Nur AKSOY
3. Yrd. Doç. Dr. Hatice SEZEN
4. Prof. Dr. İclal GEYİKLİ ÇİMENÇİ (Yedek)
5. Prof. Dr. Mesut ÖZKAYA (Yedek)

I. ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca deneyimini ve bilgilerini benden esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIĞLU, Prof. Dr. A. Binnur ERBAĞCI, Prof. Dr. Seyithan TAYSI, Prof. Dr. İclal GEYİKLİ ÇİMENCİ, Doç. Dr. Ş.Nur AKSOY, Doç. Dr. Hülya ÇİÇEK'e teşekkür ederim.

Tez döneminde yaptığı katkılarından dolayı değerli danışman hocam Doç.Dr.Ş.Nur AKSOY' a çok teşekkür ederim. Tez çalışmam için gerekli hastaların toplanmasını sağlayan endokrinoloji BD öğretim üyesi Yrd.Doç.Suzan TABUR'a ve endokrinoloji BD personeline yardım ve katkıları için ayrıca teşekkür ederim. Tezimin istatistiki çalışmalarını yapan sayın Doç. Dr. Seval KUL hocama da teşekkür ederim. Eğitimim süresince birlikte görev yaptığım ve desteklerini esirgemeyen çalışma arkadaşlarım Dr.Mehmet BOZOK, Dr. Esra ÇELİK, Arş.Grv.Hasan ULUSAL'a teşekkürlerimi sunarım. Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini, yardımlarını esirgemeyen merkez laboratuvarı biyokimya birimi personeline ve anabilim dalımızın değerli sekreteri Öznur BARIŞ'a da ayrıca teşekkür ederim.

T.F.14.08 nolu tez projemi destekleyen GAÜN Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Fonu'na teşekkür ederim.

Ayrıca eğitimim süresince bütün sıkıntılara ortak olan ve benden desteklerini esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

Dr. Yeter ÇAKMAK

Gaziantep, 2015

II. İÇİNDEKİLER

	Sayfa
I. ÖNSÖZ	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	IV
IV. ABSTRACT	V
V. KISALTMALAR	VI
IV. TABLO LİSTESİ	VIII
VII. ŞEKİL LİSTESİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Metabolik Sendrom	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tanı Kriterleri	4
2.1.3. Epidemiyoloji	12
2.1.4. Risk Faktörleri	13
2.1.5. Metabolik Sendromun Bileşenleri ve Patogenezi	13
2.2. Obezite	21
2.2.1. Tanım	21
2.2.2. Vücut Kitle İndeksi	22
2.2.3. Bel Çevresi	23
2.2.4. Epidemiyoloji	24
2.2.5. Risk Faktörleri	25
2.3. İnflamasyon	25
2.4. Yüksek Duyarlılıklı C-Reaktif Protein	27
2.5. TNF-Alfa	28
2.6. İnterlökin-6	31
2.7. Metabolik Sendrom ile İnflamasyonun İlişkisi	33
2.8. Obezite ile İnflamasyonun İlişkisi	33
2.9. Kalprotektin (S100A8/A9 kompleksi)	35

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
3.1.Çalışmanın Tanımlanması ve Etik Kurallara Uygunluğu	39
3.2.Çalışma Grupları	39
3.3.Gereçler	40
3.3.1.Hastaların Antropometrik Ölçümleri.....	40
3.3.2. Vücut Kitle İndeksinin Hesaplanması	40
3.3.3.Tansiyon Ölçümü.....	40
3.3.4. Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması	40
3.3.5. Rutin Parametrelerin Ölçümü	41
3.3.6. İnsülin Direncinin Belirlenmesi.....	41
3.3.7. Kullanılan Cihaz ve Gereçler	41
3.4. Yöntemler.....	42
3.4.1. Kalprotektin Ölçümü	42
3.4.2. IL-6 Ölçümü.....	43
3.4.3. TNF-α Ölçümü.....	44
3.5. İstatistiksel Analizler	45
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	58
KAYNAKLAR	59

IV. ABSTRACT

ASSOCIATION BETWEEN SERUM CALPROTECTIN LEVEL AND INFLAMMATORY MARKERS IN METABOLIC SYNDROM

Dr. Yeter ÇAKMAK

Residency Thesis, Medical Biochemistry Department

Supervisor: Assoc.Prof.Ş.Nur AKSOY

March 2015, 77 pages

Metabolic syndrome (MetS) is characterized with abdominal obesity, dyslipidemia, hypertension, insulin resistance (along with or without diabetes mellitus or glucose intolerance), microalbuminuria, and prothrombotic situation. Both obesity and MetS is accepted to be a chronic inflammatory situation. The laying cause behind the pathogenesis of MetS is metabolic products emerging from adipose tissue caused by abdominal obesity, along with hormones and prothrombotic responses emerges from cytokines interaction. There are not enough studies expresses interactions between calprotectin and MetS. The goal of this study is to investigate interactions between calprotectin levels, TNF- α , IL-6, hsCRP, insulin resistance, and lipid profiles for MetS and obesity, and hence to contribute to diagnose, following and treatment of the disease. 115 people were included to this study as 40 MetS, 40 obese and 35 healthy control. Body mass index (BMI), waist circumference, SBP (mmHg), DBP (mmHg), OGTT, fasting glucose level, HbA1c, total cholesterol, LDL-K, HDL-K, triglyceride, insulin, HOMA-IR, hemogram and hs-CRP were measured. Elisa method was used to measure serum calprotectin, TNF- α and IL-6. Statistical analysis was done by using SPSS for Windows version 22.0 packet program, and $P < 0.05$ was accepted as significant meaning.

There was significant difference for all three groups in terms of calprotectin, TNF- α , IL-6, hs-CRP inflammatory markers. P values were 0.001 for Calprotectin, IL-6 and hs-CRP. P value was 0.009 for IL-6 levels. There was significant difference on calprotectin, TNF- α , IL-6, hs-CRP levels for MetS and control groups; obese and control groups. There was no significant difference between MetS and obese group. There was not any correlation between calprotectin and MetS diagnostic markers, which are HDL-K, and TG levels ($p > 0.05$). However, there was a significant correlation between BMI, waist circumference, HOMA, TNF- α , IL-6, hs-CRP, SBP and DBP.

As a result, calprotectin increases parallel to the BMI elevation in obesity and MetS. Low HDL-K and elevated TG levels, as MetS diagnostic criteria, does not have any influence on calprotectin levels. Increased BMI, Insulin resistance and inflammation markers because of Obesity and MetS may be the reason of elevated calprotectin levels.

Key Words: Calprotectin, Metabolic Syndrome, TNF- α , IL-6, hs-CRP

V. KISALTMALAR

MetS:	Metabolik sendrom
AKŞ:	Açlık Kan Şekeri
IL :	İnterlökin
TNF:	Tümör Nekroz Faktör
TK:	Total Kolesterol
HDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein
LDL :	Düşük Dansiteli Lipoprotein
VLDL:	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
TG :	Trigliserit
VKI:	Vücut Kitle İndeksi
BÇ:	Bel Çevresi
SKB	Sistolik Kan Basıncı
DKB:	Diastolik Kan Basıncı
OGTT:	Oral Glukoz Tolerans Testi
IFN:	İnterferon
IRS:	İnsülin Reseptör Substrat
IR:	İnsülin direnci
HT:	Hipertansiyon
DM:	Diabetes Mellitus
KVH:	Kardiyovasküler Hastalık
sd-LDL:	Küçük Yoğun Düşük Dansiteli Lipoprotein
SYA:	Serbest yağ asidi
WHO :	Dünya Sağlık Örgütü
EGIR :	Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu
NCEP :	Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı
AACE:	Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği
IDF:	Uluslararası Diyabet Fedarasyonu
AHA/NHLBI:	Amerikan Kalp Derneği / Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü
NCEP ATP:	Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı Yetişkin Tedavi Paneli
AGE:	İleri Glikasyon Son Ürünü

DM:	Diabetes Mellitus
HT:	Hipertansiyon
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
PKOS:	Polikistik Over Sendromu
BKO:	Bel Kalça Oranı
KB:	Kan Basıncı
BGT:	Bozulmuş Glukoz Toleransı
BAG:	Bozulmuş Açlık Glukozu
TEMĐ:	Türk Endokrin Metabolizma Derneği
TEKHARF:	Türk Erişkinlerinde Kalp ve Risk Faktörleri
METSAR:	Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
IRS:	İnsülin Reseptör Substrat
PPAR:	Peroksizom Proliferatörleri tarafından Aktive olan Reseptörler
SYA:	Serbest Yağ Asit
TURDEP:	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
TOHTA:	Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması
MSS:	Merkezi Sinir Sistemi
PDGF:	Platelet Derive Büyüme Fakörü
LPL:	Lipoprotein Lipaz
RAGE:	İleri Glikozilasyon Ürünleri için Reseptör
NF-κB:	Nükleer Faktör Kappa B
ROS:	Reaktif Oksijen Türleri
MMP:	Matriks Metalloproteinaz
EDTA:	Etilen Diamin Tetra Asetik asit
O.D:	Optik Dansite
ICAM:	İnterselüler Adhezyon Molekülü
HOMA:	Homeostasis Model Assessment
BYD:	Beyaz Yağ Dokusu

IV. TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1. WHO-1998 MetS tanı kriterleri.....	7
Tablo 2. EGIR MS tanı kriterleri	8
Tablo 3. NCEP-ATP III tanı kriterleri	8
Tablo 4. AACE MetS tanı kriterleri.....	9
Tablo 5. IDF MetS tanı kriterleri	10
Tablo 6. IDF'nin belirlediği etnik gruplara göre BÇ değerleri.....	10
Tablo 7. TEMD MetS Tanı Kriterleri	11
Tablo 8. Vücut yağ oranına göre obezite kriterleri	22
Tablo 9. Yetişkinlerde VKİ'ye göre kilo durumunun sınıflandırılması	23
Tablo 10. Çalışma gruplarının demografik verileri	47
Tablo 11. Çalışma gruplarının biyokimyasal parametreleri	48
Tablo 12. Çalışma gruplarının inflamatuvar belirteçleri	48
Tablo 13. Parametreler arası Pearson Korelasyonu	53

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Çeşitli kuruluşlar tarafından yapılmış metabolik sendrom.....	6
Tanımlamaları	
Şekil 2. Metabolik sendrom ve bileşenlerinin hastalık patogenezinde etkileşimleri..	14
Şekil 3. İnsülinin yapısı.	15
Şekil 4. İnsülin reseptörünün Yapısı	16
Şekil 5. İnsülin duyarlı dokuda insülin aracığı ile glukozun membrandan hücre içine alınması.....	17
Şekil 6. Şekil akut faz yanıtı boyunca meydana gelen lokal ve sistemik değişikliklerin şematik görünümü.....	28
Şekil 7. İnflamasyon ve kanserdeki sinyal kaskad modeli	37
Şekil 8. Çalışma gruplarının serum kalprotektin düzeyleri	49
Şekil 9. Çalışma gruplarının serum TNF- α düzeyleri.....	50
Şekil 10. Çalışma gruplarının serum IL-6 düzeyleri.....	50
Şekil 11. Çalışma gruplarının serum hs-CRP düzeyleri	51

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Metabolik sendrom (MetS) kardiyak ve metabolik komplikasyonları ile yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan dünyada ve ülkemizde erişkin toplumun yaklaşık olarak üçte birini etkileyen, yaşla birlikte görülme sıklığı artan ve giderek yaygınlaşan bir halk sağlığı sorunudur (1,2). Genetik ve çevresel faktörler sonucu meydana geldiği düşünülen MetS'in fizyopatolojisinin temelinde insülin direnci ve buna bağlı olarak gelişen hiperinsülinemi yatmaktadır (3).

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ortak sağlık problemi haline gelmiş MetS, aterosklerotik kardiovasküler hastalıkları (KVH) engellemede en büyük hedef haline gelmiştir (4). Bu sendromun KVH riski ile ilişkisinin giderek daha çok farkına varılması sonucunda, başta Dünya Sağlık Örgütü (WHO) olmak üzere Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR), Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı (NCEP), Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE), Uluslararası Diyabet Fedarasyonu (IDF), Amerikan Kalp Derneği/ Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü (AHA / NHLBI)' de dahil olmak üzere çeşitli örgütler tarafından resmi MetS tanımlamaları önermiştir (5). Bu tanımlardan en yaygın olarak kullanılanı, yüksek risk altındaki kişileri tanımlayan, kliniğe yönelik kriterlerin bütünü sunan, Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı Yetişkin Tedavisi Paneli III (NCEP ATP-III)'de önerilendir. NCEP ATP- III' e göre BÇ, açlık kan şekeri (AKŞ) yüksekliği, hipertansiyon (HT), hipertrigliseridemi ve yüksek dansiteli lipoprotein-Kolesterol (HDL- K) düzeyi düşüklüğünden üçünün varlığı MetS tanısı için yeterlidir (6). Dünyada MetS'li kişilerde MetS olmayanlarla karşılaştırıldığında kalp krizi ve inme riskinin üç kat daha fazla arttığını ve KVH mortalitenin de iki kat daha fazla olduğu bilinmektedir (7).

Hiperglisemi akut ve kronik olarak birçok biyokimyasal ve yapısal bozukluklara neden olur. Kronik hiperglisemi proteinlerin glikozilasyonu sonucunda; dokularda ileri glikasyon son ürünlerin (AGE) birikimine ve fonksiyon bozukluklarına, komplikasyonlara, serbest yağ asitlerinde artış sonucu insülin direncine ve MetS'ye neden olur. Dislipidemi, HT ve hiperglisemi gibi risk faktörleri ile oluşan oksidatif stres, endotel disfonksiyonuna ve damarda inflamasyona yol açar (8).

MetS ile ilişkili insülin direnci, yağ asidi metaboizmasında artış ve anormalliklerle ilişkili gibi görünmektedir. İnsülin direnci ve sonrasında gelişen serbest yağ asidi artışı bozulmuş glikoz toleransına ilaveten proinflamatuvar ve protrombotik durumların oluşmasına da katkıda bulunur (7).

Obezitenin düşük dereceli bir inflamatuvar durum olduğu kabul edilmektedir. Yağ dokusu sadece enerji deposu olarak değil, aynı zamanda dolaşıma çeşitli peptidler ve sitokinler salgılayan bir endokrin organ gibi çalışmaktadır. Abdominal obezite; diyabetes mellitus (DM), HT, dislipidemi, koroner arter hastalığı (KAH), inme, solunum problemleri, meme kanseri, prostat kanseri ve kolon kanseri gibi hastalıklarla birliktelikler göstermektedir (9,10). Yakın zamanda obezitenin yeni bir markırı olarak tanımlanmış inflamatuvar protein olan kalprotektinin dolaşımdaki yüksek seviyeleri aynı zamanda Tip 1 ve Tip 2 diyabetik hastalarda da görülmektedir (11,12).

Sistemik inflamasyonun artmış olması ateroskleroz ve MetS progresyonu için anahtar faktör olarak düşünülmektedir. MetS'in DM ve KVH gelişimiyle olan ilişkisi nedeniyle erken saptanması ve önlem alınması gerekir.(13) Obezitenin ve MetS'nin inflamasyonla ilişkili olduğu, İnterlökin 6 (IL-6), Tümör Nekroz Faktör- Alfa (TNF- α) ve yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hs-CRP) düzeylerinin arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (14-16), fakat kalprotektinle ilişkisi araştırılmamıştır. Bu çalışmanın amacı MetS ve obezitede serum kalprotektin düzeylerinin TNF- α , IL-6 ve hs-CRP ile ilişkisini araştırmaktır. Böylece MetS ve obezitenin etyopatogenezinin aydınlatılmasına katkı sağlanması düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Metabolik Sendrom

2.1.1. Tanım

MetS, Tip 2 DM gelişmesine ve KVH riskinin artmasına yol açan bir dizi risk faktörünün bir arada bulunmasıdır. MetS; genetik, hormonal, çevresel ve yaşam tarzı (yüksek kalorili diyet ve yetersiz egzersiz) faktörlerinin karşılıklı etkileşimi ile oluşan çok yönlü bir klinik antite ve insülin direncinin merkezi bir rol oynadığı bir dizi metabolik anormallikler kümesidir. MetS'un özellikleri, abdominal obezite, dislipidemi, HT, insülin direnci (diyabet veya glukoz intoleransı ile birlikte veya değil), mikroalbuminemi ve protrombotik veya proinflamatuvar durum ile karakterizedir. MetS Kylin tarafından ilk kez 1920'lerde HT, hiperglisemi ve gut üçlemesi şeklinde tanımlanmıştır.(17). Vague 1947 yılında erkek tipi obezitenin tip2 DM ve KVH ilişkili olan metabolik anormalliklerle birlikte görüldüğüne dikkat çekti (18) Avrupa Diyabet Çalışma Birliği'nin [(European Association for the Study of Diabetes (EASD)] 1965'teki yıllık toplantısında MetS'in HT, hiperglisemi ve obeziteden oluşan bir sendrom olduğu bildirilmiştir (19).

Alman araştırmacılar ilk kez MetS terimini 1970'li yıllarda kullanarak sendromun aterosklerozla ilişkisini incelemiştir. Gerald M. Reaven tarafından 1988 yılında HT, glukoz toleransı, TG yüksekliği ve HDL-K'ün düşüklüğü ile oluşan bu kardiyovasküler risk faktörleri grubunu "Sendrom X" olarak tanımlamıştır fakat bu tanımlamada sendromun klinik tanımlamasına obezite kriteri dahil edilmemiştir (20). Üst vücut şişmanlığı ilave edilerek "Syndrome X plus"; vücut üst yarısı şişmanlığı, glukoz intoleransı, hipertrigliseridemi ve HT birlikteliği nedeniyle Kaplan NM tarafından 1989 yılında 'ölümcül dördü' ve daha sonra bunlara eritrositoz ve ürik asit yüksekliği ilave edilerek "öldürücü altı" gibi isimler verilmiştir. Sonraki yıllarda '*İnsülin Direnci Sendromu*' olarak adlandırmışlardır. Günümüzde böyle çeşitli faktörlerin birlikteliği "insülin direnci sendromu", "metabolik sendrom" veya "plurimetabolik sendrom" olarak isimlendirilmektedir (21).

MetS tanımlaması ilk kez 1998 yılında WHO tarafından yapılmıştır ve bu tanımlamada insülin direncinin ana risk faktörü olduğu ve tanı için bulunmasının zorunlu olduğu açıklanmıştır. EGIR 1999 yılında WHO 'nun yapmış olduğu tanımlamayı; tanı için

insülin direncini şart koşarak ve insülin direncini tanımını da popülasyonun plazma insülin düzeyinin üst çeyrek dilimi olarak değiştirdi. EGIR, WHO'dan farklı olarak abdominal obeziteye daha çok önem vermiş ve bu tanımlamaya diyabeti dahil etmedi (22). Alternatif klinik tanımlama 2001'de NCEP-ATP III tarafından yapıldı. Bu tanımlamada tanı için tek kriter yerine en az 3 kriterin bulunması istendi. AACE 2003 yılında NCEP-ATP III tarafından yapılmış olan tanımlamayı düzenleyerek insülin direncini yeniden temel kriter olarak kabul etti (23). IDF 2005 yılında , abdominal obezitenin insülin direnci ile korelasyonunu belirtip, ATP III kriterlerini modifiye etti. IDF, abdominal obezite ile metabolik sendrom risk faktörleri arasındaki korelasyonda etnik farklılıkların olduğunu belirtip, abdominal obeziteyi etnik kökene göre farklı tanımlamıştır (24).

MetS günümüze kadar dismetabolik sendrom, plurimetabolik sendrom, kardiyometabolik sendrom, dislipidemik sendrom, prediyabet, dislipidemik HT, hipertrigliseridemik bel ve ölümcül dörtlü olarak farklı isimlerle adlandırılmış olup dislipidemi, HT, alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması, polikistik over sendromu (PKOS), uyku apnesi sendromu, Alzheimer hastalığı, akciğer, prostat ve pankreas kanserlerinin de dahil olduğu birçok tablonun bu sendromun klinik yansımaları olduğu kabul edilmiştir (5,25-28).

2.1.2. Tanı Kriterleri

MetS için günümüze kadar WHO, EGIR, NCEP-ATP III, AACE, IDF, AHA/NHLBI gibi bir çok farklı organizasyonlarca tanımlamalar yapılmıştır (Şekil.1)(24,29,30).

Farklı gruplar tarafından oluşturulan bu tanımlamaların özünü insülin direnci, obezite, HT ve aterojenik dislipidemi oluşturmaktadır.

WHO Tanımı-1998:

WHO 1998'de, diyabet, glukoz intoleransı, bozulmuş açlık glisemisi veya insülin direnci ile beraber, HT, dislipidemi (hipertrigliseridemi ve/veya düşük HDL-K), obezite veya mikroalbuminüriden en az 2'sinin bulunmasını MetS olarak tanımlamıştır (Tablo1). WHO tanımlaması, MetS'nin ana komponentinin insülin direnci olduğu varsayımı üzerine kurulmuştur ve tanı konması için insülin direncinin olması şartını

getirmiştir. Tanısı konması için insülin direncine ek olarak diğer komponentlerden en az ikisinin de bulunması gereklidir. Obezite kriteri için, beden kitle indeksi (VKİ) veya bel/kalça oranı (BKO) önerilmiştir. WHO tarafından oluşturulan kriterler tartışmalıdır. Klinikte ve epidemiyolojik çalışmalarda mümkün olmayan hastanın insülin duyarlılığının son çeyreğinde olup olmadığının belirlenmesinin gerekliliği ve insülin direncinin ölçülmesi tartışmalara neden olmuştur. WHO tanımında insülin direncini değerlendirmede öglisemik klemp tekniği kullanılmıştır. Mikroalbuminürinin bir kriter olarak dahil edilmesi de tartışmalı olarak değerlendirilmiştir. Son olarak santral obezitenin en uygun ölçüm metodu da tartışmalıdır. BKO abdominal yağlanmanın göreceli birikiminin kanıtıdır. Bel çevresi (BÇ), abdominal yağlanmanın eksik fakat uygun bir kanıtıdır ve bilgisayarlı tomografi ile ölçülen visseral yağ birikimi ile bağlantılı bulunmuştur (24).

WHO-1998 İnsülin Direnci:BAG, BGT, Tip 2 DM veya azalmış insülin duyarlılığı Herhangi 2 kriter: Obezite:BKO:Erkek$\geq$0.9,Kadın$\geq$0.85 ve/veya VKİ$\geq$30 kg/m² Glukoz:IFG, IGT veya Tip 2DM Kan Basıncı:$\geq$140/90 mmHg Dislipidemi:TG$\geq$150mg/dL,HDLK:Erkek$\leq$35mg/dL, Kadın$\leq$39 mg/dL Diğer:Mikroalbuminüri	EGIR-1998 2 kriter: Obezite:BÇ:Erkek$\geq$94 cm, Kadın$\geq$80 cm Glukoz:BGT veya BAG(fakat diyabet değil) Kan Basıncı:$\geq$140/90 mmHg veya hipertansiyon tedavisi Dislipidemi:TG$\geq$180 mg/dL HDL-K$<$40mg/dL	NCEP ATP III-2001 Herhangi 3 kriter: Obezite:BÇ:Erkek $\geq$102 cm,Kadın $\geq$88 cm Glukoz:$\geq$110 mg/dL veya DM Kan Basıncı:$\geq$130/85 mmHg Dislipidemi:TG$\geq$150 mg/dL ve/veya HDL-K:Erkek$\leq$40mg/dL,Kadın$\leq$50mg/dL
AACE-2003 İnsülin Direnci: BGTveya BAG Herhangi 1 kriter: Obezite:VKİ $\geq$25 kg/m² Glukoz: : IGTveya IFG(diyabet değil) Kan Basıncı:$\geq$130/85mmHg Dislipidemi:TG$\geq$150 mg/dL ve HDL-K:Erkek$\leq$40mg/dL,Kadın$\leq$50mg/Dl Diğer:İnsülin direncinin diğer özellikleri	IDF-2005 Obezite:Artmış bel çevresi(o topluma özgü) Glukoz:$>$100 mg/dLveya DM Kan Basıncı:SKB$\geq$130 mmHg veya DKB$\geq$85 mmHg veyaanti hipertansif tedavi Dislipidemi: TG$\geq$150 mg/dLveya TG tedavisi HDL-K:Erkek$\leq$40mg/dL,Kadın$\leq$50mg/dL veya HDL-K artırıcı tedavi	AHA/NHLBI-2005 Herhangi 3 kriter: Obezite: BÇ:Erkek $\geq$102 cm,Kadın $\geq$88 cm Glukoz:$\geq$100 mg/dL veya glukoz regülasyon bozukluğu için tedavisi Kan Basıncı: SKB$\geq$130 mmHg veya DKB$\geq$85 mmHg veya antihipertansif tedavi Dislipidemi: TG$\geq$150 mg/dLveya TG tedavisi

Şekil 1. Çeşitli kuruluşlar tarafından yapılmış metabolik sendrom tanımlamaları. BAG: Bozulmuş açlık glukozu (Impaired Fasting Glucose-IFG). BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (Impaired Glucose Tolerance-IGT). VKİ:Vücut Kitle İndeksi, SKB:Sistolik Kan Basıncı, DKB:Diyastolik Kan Basıncı, toleransı, BÇ:Bel çevresi, BKO:Bel Kalça Oranı

Tablo 1. WHO-1998 MetS tanı kriterleri

Aşağıdakilerden en az biri:
Aşikar DM BGT İnsülin Direnci
+
Aşağıdakilerden en az ikisi:
Abdominal Obezite ($VKİ > 30 \text{ kg/m}^2$ veya BKO erkekte > 0.90 , kadında >0.85) Aterojenik Dislipidemi(TG düzeyi $> 150 \text{ mg/dL}$ veya HDL-K düzeyi erkekte $< 35 \text{ mg/dL}$, kadında $< 39 \text{ mg/dL}$) HT (kan basıncı $> 140/90 \text{ mmHg}$ veya antihipertansif kullanıyor olmak) Mikroalbuminüri(idrar albumin atılımı $> 20 \mu\text{g/dakika}$ veya albumin/kreatinin oranı $>30 \text{ mg/g}$)

EGIR Tanımı-1999:

WHO tarafından yapılan tanımlama klinik uygulamada basit ve pratik olmadığından EGIR 1999'da WHO tanımına benzer bir tanım yapmıştır. İnsülin direnci için açlık insülin düzeyi ölçümünü yeterli kabul etmiştir EGIR, tanımlamasında “insülin direnci sendromu” terimini kullanmış ve diyabetik hastaları tanımlamanın dışında bırakmıştır. EGIR, WHO'dan farklı olarak abdominal obezitenin belirlenmesinde BÇ ölçümünü kullanmayı önermiştir. Yüksek insülin düzeyine risk faktörünün eşlik etmesi (abdominal obezite, HT, yüksek TG, düşük HDL-K ve yüksek açlık glukozu) insülin direnci sendromu olarak tanımlanmıştır (Tablo 2)(31).

Tablo 2. EGIR MetS tanı kriterleri (31)

Hiperinsülinemi
Ek olarak iki veya daha fazla kriter
AKŞ > 110 mg/dl
KB > 140/90 mmHg
TG $\geq$ 180 mg/dL ve/veya HDL-K <40 mg/dL ve/veya dislipidemi tedavisi
BÇ erkekte >94 cm, kadında >80 cm

NCEP-ATP III Tanımı-2001:

NCEP-ATP III metabolik sendromu tanımlamak için alternatif bir klinik kriter öne sürdü (32). ATP III kriterlerine göre MetS tanısı için tek bir faktörün değil abdominal obezite, TG yüksekliği, HDL-K düşüklüğü, KB yüksekliği ve AKŞ yüksekliğinden oluşan 5 faktörden 3'nün bulunmasını yeterli kabul etti (Tablo 3). Abdominal obezitenin bu tabloya alınması sendromun patogenezindeki önemini ortaya koymaktadır. ATP III, oral glukoz tolerans testini (OGGT) gerekli görmemesi ve AKŞ'yi temel alması nedeniyle daha pratiktir. İnsülin direnci olan hastaları kapsamaması bu tanımın eksik görülen kısmıdır. Tanı kriterleri arasında yer almamakla birlikte, proinflamatuvar durum da MetS başlığı altına alınmıştır.

Tablo 3. NCEP-ATP III tanı kriterleri (32)

Abdominal obezite:	Erkek >102 cm	Kadın >88 cm
TG düzeyi	$\geq$ 150 mg/dL	
HDL-K düzeyleri:	Erkek <40 mg/dL	Kadın <50 mg/dL
KB	>130/85 mmHg	
AKŞ	>110 mg/dL	

AACE Tanımı-2003:

2003 yılında AACE, MetS tanısı için farklı risk faktörlerinden oluşan ayrı bir tanımlama yapmıştır. İnsülin direnci sendromu’’ olarak da adlandırılan bu tanımlama daha çok WHO ve ATP III kriterlerinin kombinasyonu şeklindedir. MetS tanısı koymak için belli sayıda kriterin karşılanması gerekmez. Bu tanımlamada MetS tanısı için risk faktörlerinin sayısı belirtilmemiş ve yoruma açık bırakılmıştır. Bu tanımlamada sendromdaki anormallikleri tanımlamak için TG artışı, HDL-K düşüklüğü, yüksek KB, BAG ve BGT bileşenleri belirlenmiştir (Tablo 4). Sendromun ortaya çıkmasını arttırabilecek obezite ve HT gibi ek faktörler de belirtilmiştir. MetS tanısı koymak için belli sayıda kriterin karşılanması gerekmez. Tanı doktorun klinik değerlendirmesine bırakılmıştır. Santral obeziteden bahsedilmemiş olması bu tanımlanın eksik yönü olarak görülür. AACE önerileri, sendroma spesifik bir tanımlamaya ve tanıyı klinik tahmine dayandırmaya izin vermemektedir (33,34).

Tablo 4. AACE Metabolik Sendrom tanı kriterleri (33)

BAG veya BGT (DM hariç)
TG $\geq$ 150 mg/ Dl
Obezite VKİ $\geq$ 25 kg/m ²
HDL-K E < 40 mg/dL K < 50 mg/ dL
KB $\geq$ 130/85 mmHg
İnsülin direnci ve MetS için diğer risk faktörleri:
DM, HT ve KAH için aile öyküsü
Diyabet ve insülin direnci için yüksek riskli etnik gruba mensup olmak
PKOS
İleri yaş
Sedanter yaşam tarzı

IDF Tanımı-2005:

IDF, 2005 yılında farklı etnik gruplara göre farklı eşik değerlerinin tariflendiği, global bir kılavuz yayınlamıştır. IDF çalışma gurubunun MetS tanımlama amacı; dünya çapında klinik pratikte ve araştırmalarda kolay kullanılabilir olmasıdır. Bu tanımlamaya göre, MetS tanısı için BÇ ölçümü ile belirlenen santral obeziteye ek iki veya daha fazla kriterin olması yeterlidir Kriterler; yüksek TG, düşük HDL-K, yüksek KB ve yüksek açlık glukozundan oluşmaktadır (Tablo5).AKŞ sınırını değiştirerek ≥ 100 mg/dL olması önerilmiş ve diyabet tanımlayıcı özellikler arasına alınmıştır.Santral obezite kriterleri özellikle Asya halkında geçerli olmayacağından, IDF sınıflamasında obezite için etnik farklılıklar da göz önüne alınmıştır.Santral obezite için farklı ırklarda değişik bel çevresi değerleri kabul edilmiştir (Tablo 6) (35).

Tablo 5. IDF Metabolik Sendrom tanı kriterleri (35)

Santral Obezite; Erkek ≥ 94 cm ,Kadın ≥ 80 cm
+ Aşağıdakilerden iki kriterin eşlik etmesi
KB $\geq 130/ 85$ mmHg veya anti hipertansif tedavi almak
TG ≥ 150 mg/ dL veya hipertrigliseridemi tedavisi almak
HDL- K E < 40 mg/ dL, K < 50 mg/ dL veya HDL-K artırıcı tedavi almak
AKŞ ≥ 100 mg/ dL veya daha önce tanı konulmuş DM

Tablo 6. IDF'nin belirlediği etnik gruplara göre B.Ç değerleri (35)

Güney Asyalılar için: E ≥ 90 cm K ≥ 80 cm
Avrupalılar için: E ≥ 94 cm K ≥ 80 cm
Çinliler için: E ≥ 90 cm K ≥ 80 cm
Japonlar için: E ≥ 90 cm K ≥ 80 cm
Doğu Akdeniz ve Orta Doğu,Güney ve Santral Amerikalı,Sahara altı Afrikalılar için kendi bölgelerine özgü veriler elde edilinceye kadar Avrupa kriterlerini kullanmaları önerilmiştir.

Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği (TEMĐ) Metabolik Sendrom Çalışma Grubu’da tüm kılavuzları değerlendirerek 2007 yılında MetS tanı kriterleri önermiştir.

TEMĐ MetS Tanımı:

TEMĐ’in Metabolik Sendrom Çalışma Grubu MetS ‘u “insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya DM, dislipidemi, HT ve KAH gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopati” şeklinde tanımlamış ve tip 2 DM ‘yi ana kriterlerden birisi olarak almıştır .TEMĐ’in önerdiği MetS tanı kriterleri; insülin direnci, BGT ve DM’den en az biri ve diğer kriterlerden en az ikisinin olması şeklinde belirlemiştir.(Tablo 7) (2)

Tablo 7.TEMĐ MetS Tanı Kriterleri (2)

Aşağıdakilerden en az biri:
Aşkar DM
BGT
İnsülin direnci
+ Aşağıdakilerden en az ikisi:
Aterojenik Dislipidemi TG $\geq$ 150 mg/dL, HDL-K Erkek < 40 mg/dL; Kadın < 50 mg/dL
Obezite VKİ > 30 kg/m ² veya BÇ Erkek > 94 cm ; Kadın > 80 cm
HT KB >130/85 mmHg veya antihipertansif tedavi almak

2.1.3. Epidemiyoloji

MetS modern yaşamın sıklığını arttırdığı bir hastalıktır. Son yüzyıldaki teknolojik gelişmeler ve ekonomik durumdaki iyileşme sedanter yaşam tarzı ve değişen yüksek kalorili beslenme alışkanlığı MetS'nin en önemli komponenti olan obezitenin sıklığına ve dolayısıyla da MetS'de hızlı bir artışa neden olmuştur. Yapılan çalışmalar obezite sıklığı ile MetS görülme oranı arasında paralellik olduğunu göstermiştir (36). Bu durum MetS insidansının artışına ve gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeleri epidemik olarak tehdit etmesine yol açmıştır. MetS sıklığı, yaşın ilerlemesi ve vücut ağırlığının artışıyla artar, kullanılan kriterlere ve incelenen toplumlara göre de değişkenlik gösterir (37). Günümüzde dünyada ve ülkemizdeki en sık ölüm nedeninin KAH olduğu bilinmektedir. Bu nedenle KAH oluşmasına neden olan en önemli risk faktörleri DM ve MetS, dünyada ve ülkemizde mortalitesi ve morbiditesi en yüksek olan hastalık gruplarıdır. Hareketsiz ortamlarda çalışan bireyleri tehdit eden MetS'un görülme sıklığı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de artış göstermektedir.

WHO'nun yapmış olduğu bir çalışmaya göre; MetS görülme sıklığı hasta gruplarına göre sırasıyla; glukoz toleransı normal olan kişilerin % 10'unda, BGT'li kişilerin % 50'sinde ve tip 2 DM'li kişilerin % 80'de MetS bulunmaktadır (38). National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) çalışmasında NCEP ATP III kriterleri kullanılarak Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de metabolik sendrom sıklığı genelde %23,7 olarak belirlenmiştir ve yaş gruplarına göre 20-29 yaş grubunda %7 iken 60-69 yaş grubunda %44'e çıkmaktadır (22). EGIR'in, Avrupa'da yapılmış olan sekiz çalışmayı değerlendirerek yayınladığı raporda, MetS sıklığı 40-50 yaş arası erkeklerde %7 -%36 kadınlarda ise %5 -%22 olarak belirtmişlerdir (34).

MetS sıklığı dünyanın değişik bölgelerinde erkekler için %7.9-43.6, kadınlar için %7-56.7 gibi çok geniş aralıklı ve değişken olarak bulunmuştur (39). DM veya KVH'lığı olmayan 3323 kişiyle yapılan, Framingham Kalp Çalışmasında MetS prevalansı erkeklerde %26.8, kadınlarda %16.6 olarak bulunmuştur (40).

MetS'in tüm dünyaca kabul edilen bir tek tanımı olmadığından, MetS'nin yaygınlığına ilişkin veriler de farklılıklar göstermektedir. Finlandiya'da yapılmış olan erişkinlerde 24-39 yaş arası kişileri kapsayan bir çalışmada, MetS sıklığı EGIR kriterlerine göre % 9,8 iken, IDF kriterlerine göre % 14,3 olarak belirlenmiştir (41).

Ülkemizde Onat ve arkadaşlarının yaptığı Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında, NCEP-ATP III kriterleriyle tanı konduğunda MetS sıklığı 30 yaş ve üstü erkeklerde %31, kadınlarda %43 olarak belirlenmiştir. Aynı çalışma da MetS sıklığı 1990 yılında %24.4 iken, 2000 yılında %36.2'ye yükselmiştir (42).

Ülkemizde MetS sıklığının en yüksek oranları erkekler için 40-49 yaş grubunda % 44, kadınlar için 60-69 yaş grubunda % 56 olarak görülmektedir. 2004 yılında yapılan Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR) sonuçlarına göre 20 yaş üstü erişkinlerde MetS sıklığı %35 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada MetS sıklığı cinsiyete göre karşılaştırıldığında sıklık oranları kadınlarda (%41,1) erkeklere (%28,8) oranla daha yüksektir (43).

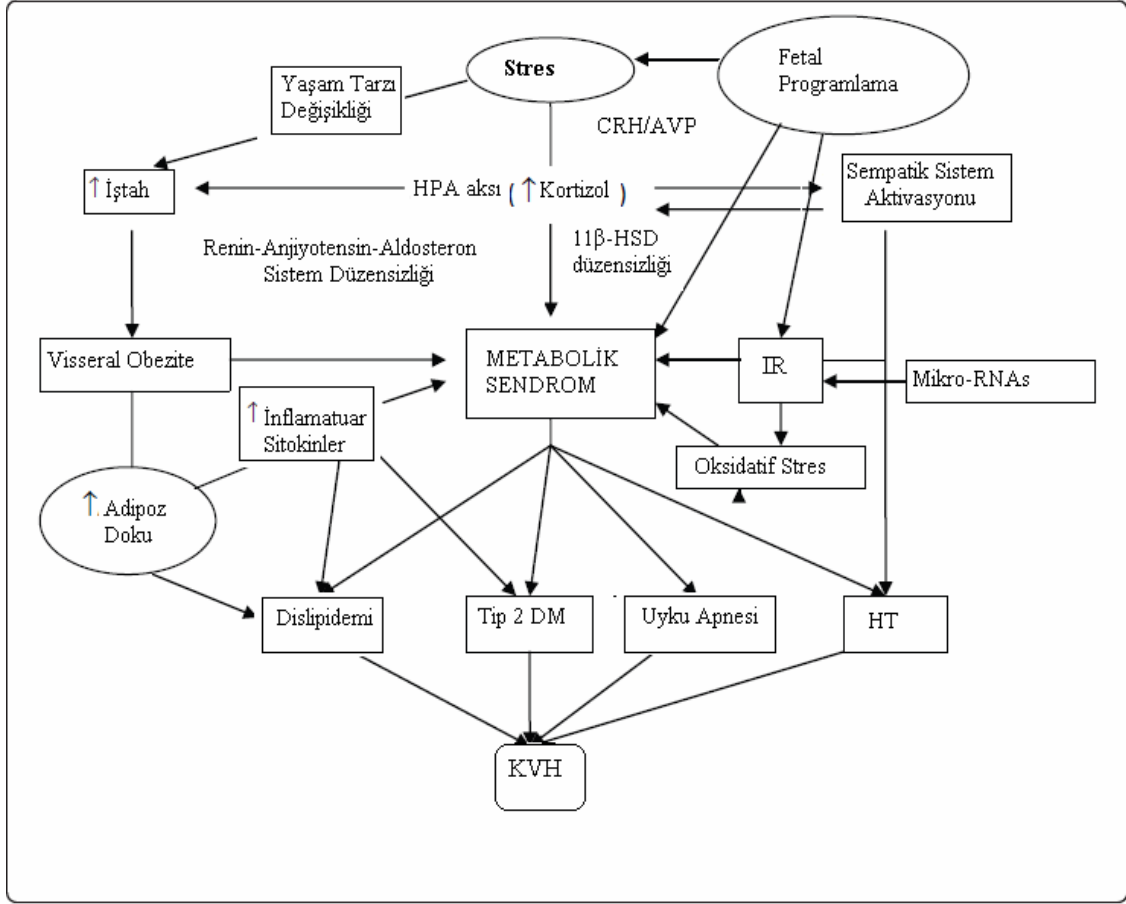
TEMED 'in yapmış olduğu ülkemizin tüm bölgelerinin 22 ilinde yapılan 7148 kişinin katılmış olduğu çalışmaya göre MetS sıklığı %34,9 (erkeklerde %25,6 ve kadınlarda %40,1) olarak bulunmuştur (44).

2.1.4. Risk Faktörleri

Vücut ağırlığındaki artış en önemli risk faktörüdür. Ayrıca; fiziksel inaktivite, yaşın ilerlemesi, karbonhidrat ve yağdan zengin beslenme, genetik faktörler, etnisite, düşük sosyoekonomik durum diğer risk faktörleridir (45).

2.1.5. Metabolik Sendromun Bileşenleri ve Patogenezi

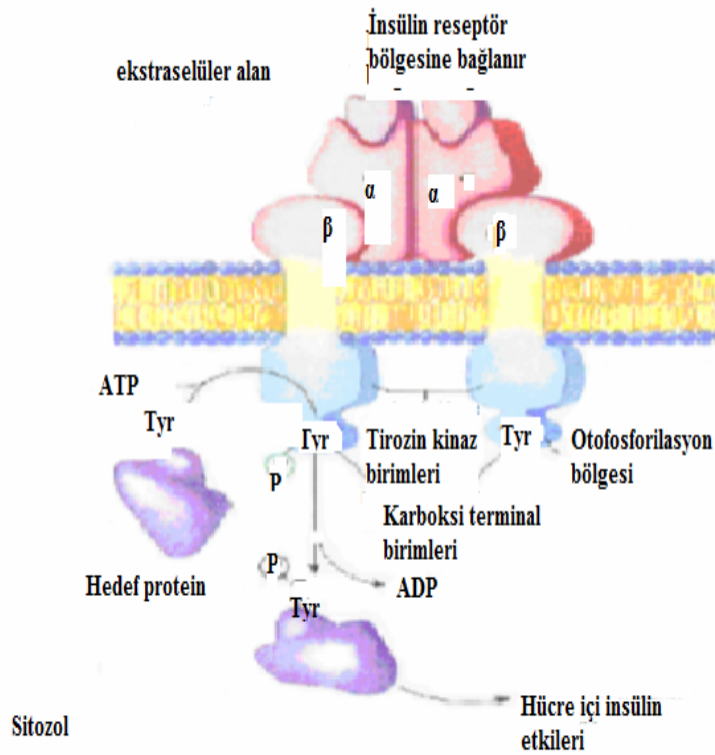
MetS'in risk faktörleri bilinmekte fakat etiyopatogenezi tam olarak anlaşılmamıştır. MetS 'nin tüm bileşenlerinin patogenezi genetik, çevresel ya da enfeksiyöz bir neden sorumlu tutulmamaktadır (Şekil 2). Çeşitli risk faktörlerinin rastgele ya da ortak bir mekanizmayla bir araya geldiği halen tartışma konusudur (46). Patogenezi olası iki neden vurgulanmıştır bunlar insülin direnci ve obezitedir (47).



Şekil 2. Metabolik Sendrom ve bileşenlerinin hastalık patogenezinde etkileşimleri
 IR:İnsülin direnci, HT:Hipertansiyon, HPA Aksı: Hipotalamopituitar aks, Tip2 DM: Tip 2 Diyabetes Mellitus, KVH:Kardiyovasküler hastalık, CRH:Kortikotropin Salgılatıcı Hormon , AVP:Arjinin vazopressin (48)

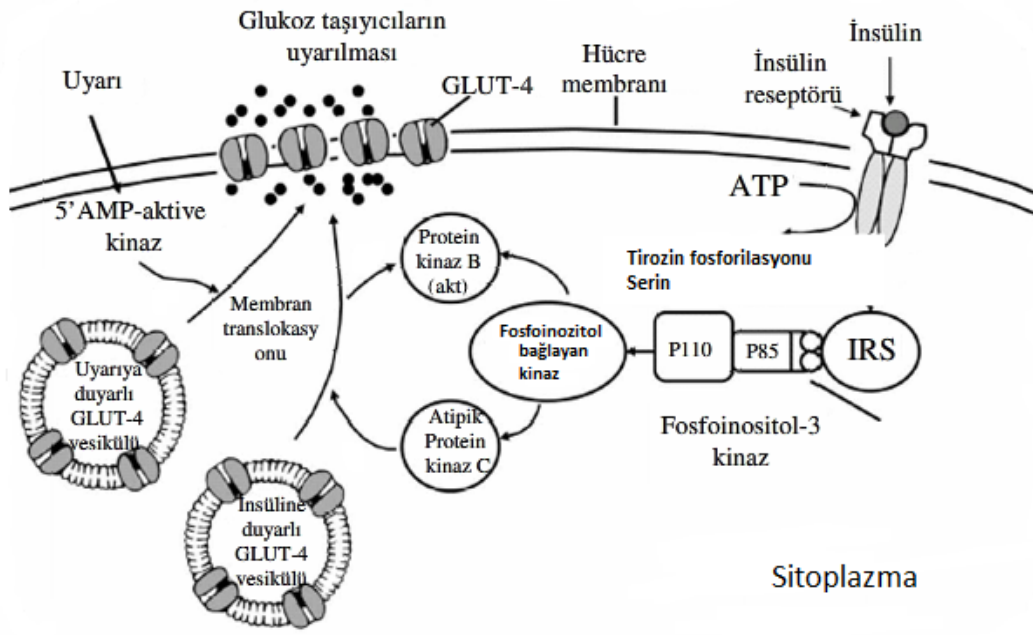
İnsülin Direnci

İnsülin pankreasın Langerhans adacıklarının beta hücrelerinde sentezlenen polipeptid yapıda bir hormondur.Molekül ağırlığı 6000 daltondur.İki amino asit zincirinden oluşmaktadır.Kısa zincir (A) 21, uzun zincir (B) 30 amino asitten oluşmaktadır. A ve B zincirleri birbirlerine sistein rezidüleri arasında yer alan iki adet disülfid köprüsü ile bağlıdır. A zincirinin kendi içinde zincir içi bir disülfid köprüsü daha bulunmaktadır (Şekil 3).



Şekil 4. İnsülin Reseptörünün Yapısı (51)

Gerçekleşen bu olaylardan sonra İnsülin Reseptör Substrat (IRS) adı verilen protein aktive olur. IRS insülinin hücre içindeki etkilerinden sorumlu moleküldür. IRS proteinini de çok sayıda fonksiyonel proteini de aktive eder (52). İnsüline duyarlı dokularda membrandan glukozun taşınmasını IRS-1'in İnozitol-3 fosfat(IP3) kinaz aracılığıyla fosfotidilinozitol 3,4,5-trifosfat oluşumunu artırarak yaptığı varsayılır (şekil 5). Glukoz ve lipid metabolizmasının ana düzenleyicileri peroksizom proliferatörleri tarafından aktive olan reseptörler (PPAR)'dir. Bu reseptörlerin gama (γ) türü insüline duyarlı dokularda bulunur ve dokuların insülin hassasiyetini artırır. Yağ dokusunda PPAR- γ 'nın insülin sinyal yolağı üzerine direkt etki ederek Glukoz Transporter-4 (GLUT-4)'ü artırıp bu sayede glukozun hücre içine girişini ve kullanımını artırdığı düşünülmektedir (53).



Şekil 5. İnsülin duyarlı dokuda insülin aracılığı ile glukozun membrandan hücre içine alınması (54)

İnsülin direnci, endojen veya ekzojen insüline karşı biyolojik yanıt alınamaması olarak tanımlanır. Normal konsantrasyonlardaki insülinin daha az biyolojik yanıt oluşturması olarak da tanımlanabilir. İnsülin direncinin ortaya çıkmasında genetik faktörler, fiziksel inaktivite, obezite ve yaşlanma gibi faktörler rol alır (2). İnsülin direnci hem glukoz hem de lipid metabolizmasıyla ilişkili ciddi bozukluklara neden olmakta ve MetS ve Tip 2 DM'nin önemli bir nedenini oluşturmaktadır (55). İnsülin karaciğerde glukoneogenezi ve glukojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz salınımını inhibe eder. Glukoz periferik dokulara özellikle kas ve yağ dokusuna taşınır ve bu dokularda ya enerji üretmek amacıyla okside olur yada glikojene çevrilerek depolanır. İnsülin direnci gelişmesi durumunda hepatik glukoz sekresyonu artarken kas ve yağ dokusu gibi dokular insülini içeri alamaz ve kullanamazlar. Pankreastan üretilen ve salgılanan insülin düzeyleri artırılarak glukoz metabolizması normale döndürülmeye çalışılır. Sonuç olarak normoglisemi sağlanırken insülin düzeyleri 1,5-2 kat gibi artış gösterir. İnsülin direnci obezlerde sık görülmektedir fakat bu her zaman geçerli değildir;

insülin direnci olmayan obez hastalar olduğu gibi obez olmayıp OGTT sonuçları normal çıkan kişilerin %25 'inde insülin direnci mevcuttur. Esansiyel HT'lu hastalarında yaklaşık %25 'inde ve PKOS'lu kadın hastaların üçte birinde insülin direnci saptanmıştır (56). Başka bir ifadeyle insülin direnci, insülinin pankreasta yapım aşamasından hedef hücrelerinde etkilerini gösterinceye kadarki aşamaların herhangi birinde meydana gelen aksamadır (57). İnsülin direnci gelişiminde preresseptör, reseptör ve özellikle postreseptör düzeyde bozukluklar mevcuttur (58). İnsülin geninde meydana gelen mutasyonlar sonucu anormal etkili insülin molekülleri oluşur. Proinsülin molekülünün proteolitik parçalanma bölgesinde mutasyon sonucu proteolitik parçalanma olmaz ve proinsülin-insülin dönüşümü tam olarak sağlanamaz. Bu nedenle endojen insülinin dokularda etkili olamaz bu şekilde gelişen dirence preresseptör düzeyinde direnç denir. İnsülin etkisini göstermek için reseptörüne bağlanır. İnsülin reseptörlerinin sayısının azalması ya da reseptörün kendinde mutasyon gelişmesi sonucu ortaya çıkan dirence reseptör düzeyinde insülin direnci denir.

Son zamanlar da MetS gelişmesinde en büyük payı postreseptör düzeyindeki insülin direncinin oluşturduğu düşünülmektedir. Post reseptör insülin direnci gelişmesinde;

a) İnsülin reseptör sinyal ileti sistemi anormallikleri, b) Reseptörün azalmış tirozin kinaz aktivitesi, c) Azalmış glukoz transportu, d) Glukoz fosforilasyonundaki azalma, e) Glikojen sentetaz aktivitesindeki bozukluk, e) Glukoz oksidasyonundaki /glikolizdeki defektler etkilidirler (59,60).

İnsülin direnci başlıca karaciğer, iskelet kası ve yağ dokusunda görülmektedir. Obezite de ve Tip 2 DM 'de insülinin başlıca antilipolitik etkisine direnç gelişmektedir. Bu nedenle insülin eksikliğinde ya da insülin direncinde hormon duyarlı lipaz aktivitesi artmakta ve serbest yağ asidi (SYA) salınımı artmaktadır. Karaciğere gelen SYA düzeylerinde artış olur ve bu hem karaciğerdeki yağ asidi oksidasyonunu artırır hem de hepatik glukoz üretimini artırmaktadır. Yağ dokusundaki insülin direnci gelişme mekanizması tam olarak anlaşılmamış olup postreseptör düzeyinde olduğu varsayılmaktadır.

Bir çok araştırmacı insülin direncinin MetS 'nin patogenezinde ana etken olduğuna inanır ve yapılan çalışmalarla MetS sıklığı ile insülin direnci derecesi arasında korelasyon olduğunu göstermektedir. Obeziteye de insülin direnci eşlik etmektedir, fakat MetS hastalarındaki insülin direncinin obeziteden bağımsız olarak temel

patofizyolojik mekanizmayı oluşturduğu düşünülmektedir. MetS hastalarındaki obezitenin insülin direncine bağlı olarak oluştuğu varsayılır. Özellikle visseral yağlanmadaki artışa insülin direncinin eşlik etmesine ek olarak , kas hücrelerinde biriken yağ dokusunun insülin duyarlılığını değiştirmekte önemli rolü olduğu da bilinmektedir (60,61).

İnsülin direncini ölçmek için araştırmacılar tarafından bir çok yöntem geliştirilmiştir. En yaygın olarak kullanılanlar aşağıdaki gibi gruplandırılabilir (62).

Direkt Ölçüm Metodları:

- 1) Homeostasis model assestment (HOMA),
- 2) Glukozun sürekli infüzyonu modeli,
- 3) İnsülin tolerans testi,
- 4) Minimal model ile sık örnekli intravenöz glukoz tolerans testi,
- 5) Hiperinsülinemik Öglisemik klemp testi,
- 6) Hiperglisemik klemp testi,

İndirekt Ölçüm Metodları:

- 1)Açlık insülin düzeyi,
- 2)Açlık insülin /glukoz oranı,
- 3)Açlık insülin/C-peptid oranı,
- 4)OGTT’de 1.saat insülin düzeyi
- 5)OGTT’de 1.saat insülin/glukoz oranı

İnsülin direncinin hesaplanması için klinikte en sık kullanılan yöntem HOMA formülüdür (63). 10 saatlik açlık sonrası tek kan örneği alınarak açlık glukozu ve insülini ölçülür ve aşağıdaki formül uygulanarak değerlendirilir:

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Açlık glukozu (mmol/L)} \times \text{Açlık İnsülini (}\mu\text{IU/ml)}] / 22,5$$

$$\text{veya} = [\text{Açlık insülini (}\mu\text{IU/mL)} \times \text{açlık glukozu (mg/dL)}] / 405$$

TEMED, HOMA değeri için 2.7 ‘yi eşik değer olarak önermiştir. 2.7 ‘nin üstündeki HOMA değerine sahip kişilerde insülin direnci olduğu kabul edilir (2).

2. Obezite

MetS patogenezinde üzerinde durulan ana konulardan biri obezitedir (47). Vücut yağ oranında artış olarak tanımlanan bir hastalıktır. WHO obeziteyi insan sağlığını olumsuz şekilde etkileyecek düzeyde vücut yağ miktarının artışı olarak tanımlamıştır (64,65) .

3. Aterojenik Dislipidemi

MetS'li hastalarda insülin direnci kaynaklı lipid bozuklukları görülmektedir. Görülen bozukluklar; TG düzeylerinde yükseklik, HDL-K düzeylerinde düşüklük ve küçük yoğun düşük dansiteli lipoprotein (sd-LDL) düzeylerindeki artış olarak sıralanabilir. Bu sendromda çoğunlukla düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeyleri anlamlı olarak artmamıştır (66).

İnsülin hormon duyarlı lipazı inhibe ederek ve yağ dokusu içerisine glukoz girişini artırıp TG sentezini artırarak yağ dokusundaki TG düzeyini dengede tutmaktadır. İnsülin direnci gelişmesi durumunda yağ dokusundan plazmaya salınan SYA miktarında artış vardır. Bu artış nedeniyle dolaşımdaki SYA düzeyleri artar ve bu artış karaciğerden TG'ce zengin çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) partiküllerinin salınımında artışa neden olmaktadır. VLDL-K salınımındaki artış kolesterol ester transfer proteini ile TG'den zengin HDL-K ve LDL-K partiküllerinin oluşmasına neden olur. Lipoproteinlerdeki TG miktarının artması onların metabolizmasını etkiler. TG'den zengin HDL-K düzeyleri daha hızlı düşer. TG 'den zengin LDL-K partikülleri daha ileri lipolize uğrayarak sd-LDL-K parçacıkları haline dönerler (67) sd-LDL-K daha çabuk okside olarak endotele daha toksik etkilidir. Glikozaminoglikanlara daha kolay yapışarak endotel bazal membranından daha kolay geçer ve bu nedenle daha aterojeniktir (68,69). Meydana gelen aterojenik dislipidemi insülin direnci olan bireylerdeki artmış KVVH riskinin nedenidir (3,70).

4. Hipertansiyon

Amerikan Ulusal Yüksek Kan Basıncı Önleme, Tanıma, Değerlendirme ve Tedavi Komitesi VII (Joint National Committee –JNV VII) raporuna göre arteriyel kan basıncını $< 120/80$ mmHg olduğunda normal, $\geq 140/90$ mmHg olduğunda HT olarak tanımlamıştır (74) MetS'li hastaların yaklaşık üçte birinde HT görülmektedir. HT

genellikle insülin direncine, dislipidemiye, glukoz intoleransına ve abdominal obeziteye eşlik eder (72).

Esansiyel HT'ye sıklıkla insülin direnci eşlik eder ve bunun tersi de doğrudur (73).İnsülin klemp tekniği kullanılarak yapılan bir çalışmada AKB normal olan ve normal kilolu esansiyel HT hastalarında insülinin etkileri araştırılmıştır.Bu çalışma sonunda SKB ile insülin direnci arasında pozitif bir ilişki olduğu ve esansiyel HT'li kişilerin yarısının MetS hastası olduğu ortaya konulmuştur (74).İnsülin normal kilolu bir kişiye damar yolu ile verildiğinde nitrik oksit (NO) salınımını artırarak vazodilatasyon oluşturur (75). İnsülin direncinde artmış insülin seviyeleri santral yoldan sempatik sistem aktivitesini artırırken böbreklerden de sodyum tutulumunu artırarak HT gelişmesine neden olur. Hastalarda insülin direnci tedavi edildiğinde HT'nde düzeldiği görülmüştür (76).

5. Proinflamasyon

İnsülin direnci olan hastalarda inflamasyonu uyaran değişiklikler meydana gelir.MetS'da akut faz reaktanlarında (C Reaktif Protein ;CRP, fibrinojen) artış görülür. Epidemiyolojik çalışmalarda önemli kardiyovasküler risk faktörlerinden biri olan CRP düzeylerinin MetS komponentlerinin sayısına paralel olarak arttığı gösterilmiştir (77). MetS'lu kişilerde yükselmiş sitokinler (interlökin-6 ve Tümör Nekroz Faktör alfa) ve akut faz reaktanlarıyla gösterilen proinflamatuvar bir durum bulunmaktadır (78).

2.2. Obezite

Obezite özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere günümüzün en önemli sağlık sorunlarından biri haline gelmiştir.Sıklığı giderek artan obezite, yol açtığı hastalıklarla birlikte ekonomik maliyeti sağlık harcamalarının önemli bir kısmını kapsamaktadır. Obeziteye bağlı hastalıklar sırasıyla Tip 2 DM (%57), HT (%17), KKH (%17), safra kesesi hastalıkları (%30), osteoartrit (%14), meme kanseri (%11), uterus kanseri (%11)ve kolon kanseri (%11) 'dir (79).

2.2.1. Tanım

Obezite, vücut yağ oranında artış olarak tanımlanan bir hastalıktır. WHO tarafından, vücut kompozisyonunda insan sağlığını olumsuz şekilde etkileyecek düzeyde yağ

miktarının artışı olarak tanımlanmıştır (64). Başka bir ifadeyle vücut yağ oranının ortalama olarak erkekte % 25'in kadında ise % 35'in üzerinde olmasıdır (64,80)(Tablo 8).Obezite nöroendokrin, genetik ve çevresel komponentleri olan multifaktöryel bir hastalıktır. Obezitenin gelişmesinde; genetik yatkınlık, beslenme ve fiziksel inaktivite önemli etkenlerdir.Obez kişilerin çocuklarının obez olma olasılığı, olmayanlara göre 2-3 kat daha fazladır (81).

Tablo 8. Vücut yağ oranına göre obezite kriterleri

VÜCUT YAĞ ORANI		
Kategori	Kadın	Erkek
Normal	%20-30	%12-20
Sınır	%31-33	%21-25
Obez	> %33	> %25

Obezite hem erkekler için hem de kadınlar için KKH için bağımsız bir risk faktörüdür (82). 1956 yılında Vague ve arkadaşları yaptıkları çalışmada obeziteyi 'android'(erkek tipi) ve 'jinoid'(kadın tipi) olarak sınıflandırarak ilk sistematik değerlendirmeyi yapmışlar ve bu çalışmada, android obezitenin diyabet ve KAH ile jinoid tip obeziteye kıyasla daha fazla ilişkili olduğu saptanmıştır. Kadın tipi şişmanlık kalça ve bacak bölgesindeki yağlanma artışı ,erkek tipi şişmanlık ise karın içi yağlanma artışı olarak tanımlanmıştır (83).

2.2.2.Vücut Kitle İndeksi

Obezitenin tanımında yaygın olarak kullanılan antropometrik parametre vücut kitle indeksi (VKİ)'dir. İlk olarak 1835'te Lambert Adolphe Jacques Quetelet tarafından tarif

edilmiş olup sonraları **Quetelet İndeksi** olarak isimlendirilmiştir .VKİ vücut ağırlığının (kilogram), uzunluğun (metre) karesine bölünmesi ile saptanır (79). WHO sınıflamalarında VKİ 18,5-24,9 kg/m² arası normal sınırlar olarak değerlendirilmiştir. VKİ 25-29,9 kg/m² arası olanlar '*kilolu*' (tombul, preobez, overweight) ;

30-34,9 kg/m² arası olanlar '*I. Derece Şişman*' (hafif obez);

35-39,9 kg/m² arası olanlar '*II. Derece Şişman*' (Orta derece obez);

≥ 40 kg/m² olanlar '*III. Derece Şişman*' (Aşırı Şişman, Morbid Obez) olarak tanımlanmıştır (Tablo 9). VKİ ölçümü ucuz ve kolay uygulanabilen bir yöntem olması nedeniyle en sık kullanılan yöntemdir.Toplum taramalarında da kullanılabilir. VKİ vücuttaki yağ oranı ile ilişkiliyken yağ dağılımı hakkında bilgi vermez.Büyüme çağındaki çocuklarda, gebelerde sporcularda,yaşlılarda ve ödemle seyreden hastalığı olanlarda ,uzakdoğu toplumunda yanlış sonuçlar verebilmesi dezavantajıdır (84).

Tablo 9.Yetişkinlerde VKİ'ye göre kilo durumunun sınıflandırılması (84)

Sınıflandırma	VKİ (kg/m ²)
Düşük kilolu	<18,5
Normal kilolu	18,5-24,9
Fazla kilolu	≥25
Preobez	25-29,9
Obez I (Orta)	30-34,9
Obez II (Şiddetli)	35-39,9
Obez III(Morbid)	≥40

2.2.3. Bel Çevresi

İntraabdominal yağ dokusu metabolik olarak oldukça aktiftir,burada üretilen SYA portal sistem aracılığı ile karaciğere taşınır ve insülin direncine neden olur. Santral obezite tanımını omentum ve mezenter yağ dokularını kapsayan visseral adiposite açıklar. Santral obezite insülin direnci ve KVH için risk oluşturur.Visseral yağlanmada daha fazla lipoliz gerçekleşmekte ve bu karaciğere daha fazla SYA salınımına neden olmaktadır.Bu yüzden insülin direnci gelişmekte ve trigliseridce zengin anormal yapılı lipid partikülleri oluşmaktadır. SYA düzeyleri ile insülin direnci arasında doğrusal bir orantı vardır (85). Visseral yağlar subkutanöz yağlara göre insülinin antilipolitik etkilerine daha dirençlidir.(31,24). BÇ ölçümü kişi ayaktaiken ekspiryum sonunda,

arkus kostarum ile spina iliaca anterior süperior arasındaki en dar çap ölçülerek yapılır (86). BÇ ölçümü ; BKO ve VKİ 'den daha iyi bir göstergedir.BÇ artışı VKİ'den bağımsız bir şekilde KAH riskini artırmaktadır (87). Visseral obezite; kan basıncı, açlık plazma glukozu ve insülin değerleri ile pozitif ilişki gösterirken HDL-K düzeyleri ile negatif ilişkilidir (85).

2.2.4. Epidemiyoloji

Obezite, hemen hemen her toplumda çok yaygın görülen bir sağlık sorunudur ve giderek küresel bir epidemi halini almaktadır.Gelişmiş ülkelerin orta ve az gelirli kesimlerinde görülmekteyken gelişmekte olan ülkelerde de orta ve üst gelir düzeyine sahip kesimlerinde daha sık görülmektedir.Tüm dünyada yaygın olarak ortaya çıkmakta ve sıklığı giderek daha da artmaktadır ve bu artış daha çok kadınları etkilemektedir(88) . Obezitenin dünya genelinde sıklığı %8.2 olarak hesaplanmıştır. Japonya ve Çin gibi ülkelerde %5 olan sıklık Samoa'da % 75'e çıkmaktadır (89).1995 yılında dünyadaki obez kişi sayısı 200 milyonken 5 yıl sonra sayı 300 milyona ulaşmıştır.(90). ABD'de yapılmış olan National Health and Nutrition Examination Survey III (NHNES III) çalışmasının I.ve II.sinin sonuçları karşılaştırıldığında obezite sıklığındaki artış dikkat çekicidir.Obezite sıklığının kadınlarda %16.5'ten % 25'e, erkeklerde ise %12'den %20'e çıktığı görülmüştür. 2025 yılındaki obezite sıklığının %50 olacağı tahmini olarak belirlenmiştir (91,92). Avrupadaki obezite sıklığı konusunda yapılan en kapsamlı çalışmalardan biri WHO Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases (MONICA) çalışmasıdır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre Avrupa'daki sıklık erkeklerde %15, kadınlarda ise %22 olarak bildirilmiştir.Yaşın artmasıyla birlikte bu oranlarda da artış görülmektedir (93). WHO'nun 2005 yılında yayınlamış olduğu raporda, tüm bölgelerin ortalama VKİ değerleri sıralamasında en yüksek ortalama yaklaşık 26.5 kg/m² ile Avrupa bölgesine aittir.Yetişkin erkeklerdeki obezite sıklığı % 20'ye ,kadınlarda ise % 30'a çıkmıştır.Obez yetişkin kadınlarda uluslararası düzeyde en yüksek sıklıkTürkiye'den (yaklaşık %30) bildirilmiştir (94). 1998 yılında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP) çalışmasına göre ülkemizdeki obezite sıklığı %23.3 ,kadınlarda %29.9 ve erkeklerde ise %12.9 olarak bulunmuştur (95). TEKHARF çalışmasına göre 2000 yılında ülkemizdeki obezite sıklığı 30 yaş ve üzerindeki kadınlarda%44.2;erkeklerde ise%25.2 Elli yaşından sonra kadınlardaki sıklığın anlamlı

ölçüde arttığı (%50.2) belirlenmiştir. Obezite sıklığı 2000 yılında 1990 yılına göre erkeklerde %75, kadınlarda ise %36 artış göstermiştir. Yaş dağılımına göre incelendiğinde obezite sıklığının üçüncü dekatta arttığı, 45–65 yaşları arasında pik yaptığı tespit edilmiştir. Obezite sıklığı kentsel yerleşimde (23.8) kırsal kesime (%19.6) daha yüksek saptanmıştır (96). Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması (TOHTA) çalışmasına göre obezite sıklığı genel toplamda %44.4 kadınlarda %50 erkeklerde ise %40'dır (97). TURDEP'den 12 yıl sonra 2010 yılında tekrarlanan TURDEP II çalışmasında obezite sıklığı genelde %32, kadınlarda ortalama %38; erkeklerde %22 olarak bulunmuştur. TURDEP II, TURDEP ile karşılaştırıldığında Türkiye'de obezite sıklığı artışı 12 yılda kadınlarda %34, erkeklerde %107 olarak saptanmıştır (98).

2.2.5. Risk Faktörleri

Obezitenin ortaya çıkmasında genetik, çevresel, sosyokültürel ve davranışsal faktörler rol oynamaktadır (99). Obezitenin gelişiminde genetik ve hormonal faktörler önemli bir yere sahiptirler. Genetik etkenlerin obezite etiyojisinin %25-40'ını oluşturduğu düşünülmektedir. Tek yumurta ikizlerinde eş zamanlı görülme ihtimali yüksektir. Bazı gen defektlerinin obeziteyle ilişkili olduğu anlaşılmıştır. Bu defektleri leptin geni, melanokortin reseptörü, bölünme enzimi ve PPAR- γ mutasyonlar oluşturmaktadır (100). Genetik nedenli; Prader- Willi sendromu, konjenital makrozomi adipozite, Laurence-Moon-Biedl sendromu, Kleine-Levin sendromu ile birlikte olan obezite, ailevi hipoglisemi sendromu, Adiposo-genital distrofi gibi sendromlarda da obezite görülmektedir. Obezitenin nedenleri arasında insülinoma, Cushing sendromu, hipotiroidi, Stein-Leventhal sendromu, erkek hipogonadizmi, hipotalamo-hipofizer cücelik gibi hormonal nedenlerde vardır (101).

2.3. İnflamasyon

İnflamasyon; herhangi bir uyarının (mikroorganizmalar, toksinler ve diğer etkenler) hücrelere zarar vermesinin önlenmesi, uyarın kaynaklı meydana gelen hasar sonucu oluşan nekrotik ve ölü dokuların uzaklaştırılmasına yönelik, organizmanın devamlılığı için geliştirilmiş koruyucu bir yanıttır (102). İnflamasyonun oluşmasında kan damarları ve lökositler önemli rol oynarlar. İnflamasyonun damarsal ve hücresel reaksiyonları, çeşitli hücrelerce üretilen veya bazı plazma proteinlerinden kaynaklanan araçlar

tarafından başlatılmaktadır. İnflamasyonun başlamasına ve inflamatuvar mediyatörlerin salınmasına mikroorganizmalar, toksinler, nekrotik hücreler, mekanik ve kimyasal ajanlar hatta hipoksik durum bile neden olabilir (103). İnflamasyon; uyaran tipine, uyarıyı elimine etme konusunda oluşturulan yanıtın yeterliliğine ve oluşan doku hasarına bağlı olarak akut veya kronik olabilir. Akut inflamasyon hızlı başlar, kısa sürelidir (birkaç saat ile birkaç gün arasında değişebilir), ödem ve lökositlerden zengin doku infiltrasyonunun olması önemli özelliğidir. İlgili ajan uzaklaştırılınca akut inflamasyonda olay sonlanır; yeterli yanıt olmadığı durumlarda kronik faza ilerleyebilir. Kronik inflamasyon akut inflamasyonu takip edebilir ya da sessizce başlayabilir. Kronik inflamasyon daha uzun sürelidir, akut inflamasyondan farklı olarak dokularda lenfosit ve makrofaj hakimiyeti vardır. Vasküler proliferasyon, fibrozis ve doku yıkımı ile karakterizedir (104).

Akut İnflamasyon

Akut inflamasyonun üç önemli bileşeni vardır:

- 1) Vasküler çap artışı; kan akımında artışa neden olur
- 2) Mikrovasküler alanda olan yapısal değişiklikler; plazma proteinlerinin ve lökositlerin dolaşımdan dokuya geçmesine neden olur
- 3) Ajanı yok etmek için lökositlerin aktive olarak mikrodolaşımı terk edip zedelenme bölgesinde toplanmaları.

İskemi, travma, fiziksel ve kimyasal zedelenme sonucu ortaya çıkan doku nekrozu, ürik asit, ortama salınan DNA, hipoksi ve yabancı cisimlerin yanısıra immün reaksiyonlar da inflamasyonu tetikleyebilmektedir.

Kronik inflamasyon

Kronik inflamasyon akut inflamasyonu izleyebilir ya da akut inflamasyon bulguları olmadan sessizce başlayabilir. Persistan enfeksiyonlar (mikobakteri, bazı virüs ve parazitler), immün aracılı inflamatuvar hastalıklar, potansiyel toksik ajanlara kronik maruziyet (silika gibi) kronik inflamasyona neden olabilir. Vasküler değişiklikler, ödem ve nötrofilik infiltrasyonla karakterize akut inflamasyonun aksine kronik inflamasyonda makrofaj, lenfosit ve plazma hücrelerinden zengin mononükleer hücre infiltrasyonu izlenir. Bunun yanı sıra doku yıkımı ve bunun bağ dokusu rejenerasyonu ile onarımı belirgindir (104).

2.4. Yüksek Duyarlılıklı C-Reaktif Protein

İnflamasyonun lokal etkilerine ek olarak; bazı protein ve diğer maddelerin artışıyla karakterize olan sistemik etkileri de vardır. Bu sistemik etki akut faz cevabı olarak bilinir (105). Ateş, lökositöz, ve bazı plazma proteinlerinde belirgin artışla karakterize olan akut faz cevabı; hastaların klinik değerlendirmesinde altta yatan patolojinin varlığını, aktivitesini ve yaygınlığını yansıtmaları açısından önemlidir. Hastalığın ciddiyeti ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek için akut faz reaktanlarının izlenmesi faydalıdır. CRP, akut faz reaktanı olarak davrandığı bilinen ilk proteindir. İlk kez 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından pnömoni hastalarında hastalığın akut döneminde *Pneumococcus pneumoniae* adı verilen bakteriye ait somatik C-polisakkaridinin hastalara ait plazmaya eklenmesiyle oluşan çökeltilerin gözlenmesi ile saptanmıştır ve adını da burdan almıştır (106).

Makrofajlar hasarlanan doku bölgesinden IL-1, IL-6 ve TNF- α salgılar. Bu sitokinler stromal ve endotelial hücreler gibi komşu hücreleri uyarak ek sitokinlerin ve kemokinlerin salınmasını ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunu başlatır. Sitokinlerin sistemik dolaşıma salınması karaciğerden akut faz reaktanlarının açığa çıkmasında önemli rol oynarlar (Şekil 6). CRP sentezi IL-6, TNF- α gibi sitokinlerin aracılığı ile karaciğerde yapılır. CRP inflamasyonun en önemli belirteçlerinden biridir. CRP kalsiyum iyonları varlığında hücre membranındaki fosfatidil koline bağlanarak klasik kompleman yolunu aktive etmekte ve inflamasyonda rol almaktadır (107).

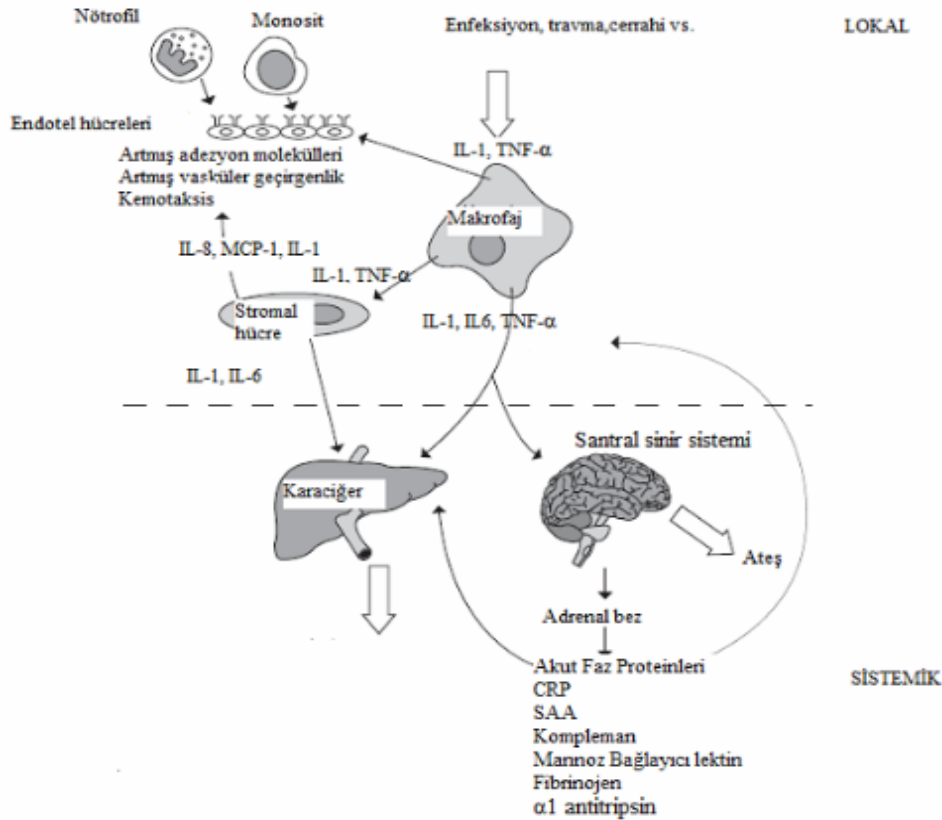
CRP düzeyini ölçmek için kullanılan metodların alt ölçüm sınırı 3 mg/L düzeyindedir. Bu rakam normal popülasyonun 90. persantiline eşdeğerdir. Bu metoda göre CRP düzeyi ölçüldüğünde çoğu kişinin CRP değeri 3 mg/L'nin altındadır. Sağlıklı kişilerin mutlak CRP düzeylerini saptayabilmek için yüksek duyarlılıklı (high sensitive CRP; hs-CRP) yöntemler geliştirilmiştir. hs-CRP ölçümlerinde alt ölçüm sınırı normal popülasyonun 2.5 persantiline denk gelen 0.15 mg/L 'dir (108). hs-CRP ölçümlerinin klinik laboratuvarlar tarafından güvenilir ve doğru bir şekilde yapılması KVVH 'ların global risk değerlendirmesinde ve MetS hastalarının tanısında yarar sağlamaktadır (109). Hs-CRP düzeylerine göre KVVH gelişme riski;

< 1mg/L düşük risk

1-3 mg/L orta risk

>3mg/L yüksek risk olarak kabul edilmektedir.

İnflamasyon, hipofibrinoliz ve insülin direncinin biyolojik özelliklerini de gösteren biyobelirteçlerin tersine hs-CRP testi ucuz, standardize edilmiş ve geniş kullanım alanına sahiptir (110).



Şekil 6. Akut faz yanıtı boyunca meydana gelen lokal ve sistemik değişikliklerin şematik görünümü.(106)

2.5. TNF-Alpha

TNF- α 'da yağ dokusundan salgılanan ve insülin direncinde rolü olduğu bilinen proinflamatuvar sitokinlerdendir (111). TNF- α , yağ dokusunda adiposit ve stroma-vasküler hücrelerde ifade edilir (112).İlk kez nekrozdan sorumlu faktör olarak sarkomda Carswell ve arkadaşları tarafından 1975 yılında tanımlanmıştır. TNF'nin α ve β olmak üzere iki formu vardır.Başlıca makrofajlar tarafından salınan klasik form TNF- α 'dır ve

kaşektin olarak bilinir. Lenfositlerden kaynaklanan ise TNF- β 'dır ve lenfotoksin α olarak da bilinir. Bu iki form arasında aminoasit homolojisi çok düşüktür.(sadece %35). Buna karşılık bu formların reseptörleri ve etki mekanizmaları aynıdır (113,114).

185 aminoasitlik bir glikoproteindir. Ancak bazı hücreler tarafından daha uzun veya daha kısa izoformları salgılanabilir. İnsanlarda 7. kromozomca kodlanır (115). TNF'nin her iki formunun da esas kaynağı aktif makrofajlardır; bunun yanısıra nötrofil, fibroblast, mast hücreleri, lenfosit ve düz kas hücrelerinden de salınmaktadır (116).

TNF- α , ilk önce 26 kDa ağırlığında hücre yüzeyi transmembran proteini olarak eksprese edilir, daha sonra 17 kDa ağırlığındaki solubl aktif formuna dönüştürülür (111). TNF- α ilk olarak makrofaj ürünü olarak tanımlanmıştır, malignite ve kronik inflamasyondaki metabolik bozukluklarda rol oynayan bir sitokindir (117). TNF- α , aktive monositler, makrofajlar ve daha az çoğunlukta aktive T lenfositler, B lenfositler, mast hücreleri, fibroblastlar, keratinositler, kupfer hücreleri, düz kas hücreleri, sinovial örtü hücreleri ve bazofil gibi birçok hücre tipinden salgılanmaktadır. Fibroblastlar ve endotel hücrelerinin TNF- α aracılığıyla proliferasyonu yara iyileşmesinde önemli bir rol oynar. Ayrıca TNF- α , endotelial vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM)'nın sentezlenmesi için de önemli bir uyarandır. TNF- α 'nın üretimi, İnterlökin-10, Transforme edici büyüme faktörü-beta, prostoglandin E, siklosporin A, deksametazon, ibuprofen, metilprednizolon ve pentoksifilin tarafından inhibe edilir (118). TNF- α 'nın inflamasyon, septik şok, romatoid artrit, konakçı paraziter hastalıklar, obezite ve insülin rezistansı ile birlikte artışa geçtiği görülmüştür. Endotel hücrelerinde anjiogenezi ve oksidatif stresi artırır, hematopoezi düzenler, kök hücrelerinin farklılaşmasını ve osteoblast oluşumunu artırır, CD4+ yardımcı T hücrelerinde (Th) proliferasyonu artırır (119). TNF- α 'nın büyümeyi indüklemeye, büyüme inhibisyonu, sitotoksikite ve anjiyogenez gibi önemli fonksiyonları vardır. Ayrıca Nükleer faktör kappa B'nin reseptör aktivatör ligand (RANKL)'ın sinyal iletimini artırarak osteoklastik aktiviteyi etkilediği belirtilmiştir. Adhezyon molekülleri, diğer sitokinler ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) gibi bir çok proteini kodlayan geni uyarabilir veya baskılayabilir. İnterlökin-1 ve IL-6 aktivasyonu ile immün yanıtı yönetir. TNF- α çeşitli immünolojik fonksiyonları ile multipotansiyel bir sitokindir. TNF- α 'nın insülin direncinin patogeneğinde ilgili potansiyel proinflamatuvar adipokin olduğu 1993 yılında

tanımlanmıştır (14). Adiponektin ve insülin TNF- α üretimini azaltır leptin ise IL-6 ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 üretimini artırır (120-122).

TNF- α 'nın iki reseptörü vardır: Bunlardan ilki p60 insülinin reseptör sinyali ve glukoz transportu ile ilgilidir ikincisi ise p80 insülin direnci patogeneğinde rol alır ve yağ hücre membranında bulunan reseptörlerdir. p60'nın aktivasyonu pre-adipositlerin farklılaşmasını inhibe eder, p80 ise uyarır (123).

TNF- α 'nın mRNA'sı iskelet kası ve adipoz dokuda bulunmaktadır. TNF- α yağ dokusu ve kas üzerinde etki göstererek insülin direncine yol açar. TNF- α 'nın ekspresyonu da VKİ ve plazma insülin düzeyleri ile korelasyon gösterir. Bu etkilerinin mekanizması tam olarak ortaya konulamamış olsa da TNF- α 'nın insülin uyarı iletimini, insülin reseptörü 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 (124). TNF- α , IRS-1 ve IRS-2'nin serin fosforilasyonunu artırarak insülin sinyal iletimini de bozar (125). TNF- α , PPAR- γ ve insülinin etkilerini sağlayan proteinlerin (yağ dokusunda adipsin, SYA bağlayan uncoupling protein (aP2) ve GLUT-4) üzerinde aşağı düzenleme (down regulation) yaparak IR' ını uyarmakta ve lipogenezisi baskılayarak lipolizi arttırmaktadır (126). Adipositlerin yağ asiti alımı, lipoliz ve lipogenezin düzenlenmesi gibi görevleri vardır. Bu görevler; SYA, sitokinler, insülin, kortizol, katekolaminler, büyüme hormonu ve testosteron gibi uyaranlara farklı yanıtlar oluştururlar. Adipositlerdeki yağ asitleri, hücre içi lipolizden, dolasındaki yağ asitlerinden ve glukozun yıkımından kaynaklanmaktadır. TNF- α 'nın yağ asit alımını hızlandıran lipoprotein lipaz aktivitesini azalttığı gösterilmiştir. Obezitede dolasındaki SYA'nın alımının azalması hiperlipideminin bir nedenini oluşturmaktadır (120). Obezite ve obezitenin ilişkili olduğu 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 (127,128). 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 (129). TNF- α düzeyi, kilo kaybı ile azalmaktadır (111).

2.6.İnterlökin-6

26 kd ağırlığındadır ve 184 aminoasitten oluşur.İnsanda IL-6 geni 7p15-p21 kromozomunda lokalizedir. Yağ hücresinden salgılanan ve insüline hassasiyeti etkileyen sitokinlerdendir (130). IL-6 başlıca T ve B lenfositler, monositler, fibroblastlar, keratinositler, endotelyal hücreler, astrositler, kemik iliği stromal hücreleri ve mezenkimal hücreleri ve yağ dokusu hücreleri tarafından sentez edilir. Ayrıca mesane ve akciğer hücreleri tarafından oluşturulabildiği gibi kardiyak miksoma, myeloma ve hipernefroma gibi tümör hücrelerince de oluşturabilmektedir (131).

IL-6, B hücre stimulatör faktör II (BCSF II), interferon b2 (INF b2), myeloma/plazmasitoma büyüme faktörü, hibridoma büyüme faktörü (HBF), hepatosit stimüle edici faktör, B hücre farklılaştırıcı faktörü (BHFF) ve sitotoksik T hücre farklılaştırıcı faktör olarak da adlandırılır (132). IL-1, TNF, platelet derive büyüme faktörü (PDGF) , interferon ve sikloheksimid gibi çeşitli uyaranlar IL-6 gen ekspresyonunu arttırıcı etki oluşturur. Kortikosteroidler, IL-6'nın gen düzenlenmesini baskılar. IL-6 değişik dokuların büyümesini ve farklılaşmasını düzenleyen çok fonksiyonlu bir sitokindir. IL-6'nın başlıca, B lenfositlerinin farklılaşması (immünglobulin salınımı), B lenfositlerinin büyümesini uyarma, hepatik akut faz yanıtına yol açma, makrofajların ve T hücrelerinin etkinleşmesi ile farklılaşması ve nöronal farklılaşma sayılabilir. IL-6'nın üretimi sitokinler arası zengin iletişim (sitokin ağı) ile düzenlenir (133). IL-6 etkisini IL-6 reseptörü aracılığı ile yapar. IL-6 reseptörü klas-1 sitokin reseptör sınıfındandır. IL-6 etkisini spesifik IL-6 reseptör ve gp 130 olarak adlandırılan alt ünitesinden oluşan reseptör kompleksi üzerinden JAK/STAT ve MAPK aktivasyonu ile göstermektedir. IL-6 kronik inflamasyonda anahtar rol oynamaktadır. Yağ hücresinde fonksiyonlarını otokrin ve parakrin olarak düzenler. Visseral yağ hücrelerinde deri altı yağ hücrelerine göre üretimi 3 kat fazladır. Sağlıklı kişilerde IL-6 düzeyi genellikle 1 pg/ml altında bulunur (134-136).

IL-6, hepatik akut faz yanıtının ana uyarıcısı olan bir sitokindir. Otokrin ve parakrin etkiyle monositleri uyarak fibrinojen salınımına ve damar duvarında birikimine neden olur. IL-6, lipoprotein lipaz aktivitesini (LPL) azaltarak monositlerin okside LDL alımını arttırmaktadır. TNF- α , inflamasyon kaskadında önemli rol oynayan polipeptid yapılı bir sitokindir. Aterosklerozun damar duvarındaki bulgularından olan

yağlı çizgilenme, ateromatöz plak, makrofaj köpük hücrelerinde IL-6 artışı vardır ki bu da IL-1 ve TNF- α ile birlikte ateroskleroz progresyonunda rol aldıklarını göstermektedir. IL-6, inflamasyon sürecinde hepatik akut faz protein cevabının temel düzenleyicisidir. IL-6 artışı, iki ana akut faz proteini olan CRP ve serum amiloid A (SAA)'nın 1000 kat kadar artmasına neden olmaktadır (136-138).

IL-6; IL-1 ve TNF- α 'nın etkisi ile salgılanır ve bu sitokinlerle sinerjistik etkilere sahiptir. En iyi tanımlanan etkileri hepatositler ve B lenfositleri üzerine olup, akut faz yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteininin hepatositlerce sentezine neden olur. IL-6'nın insülinin hepatik glikojen metabolizması üstündeki etkilerine ters etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (130). Açlık serum IL-6 konsantrasyonları, insülin direnci göstergesi olarak ölçülen tüm parametrelerle (açlık plazma insülini, açlık plazma glukozu ve fasting insülin resistance indeksi) ilişkilidir. IL-6, hipotalamo-hipofizer-adrenal aksı direkt uyarıp kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), adrenal kortikotropin hormon (ACTH) ve kortizol üretimini artırıp, açlık kan glukozu ve plazma glukagon düzeylerini arttırıp, lipolizi indirekt olarak uyararak insülin direncine neden olur (139-141). Visseral yağ hücresinden salgılanan IL-6 portal yolla karaciğere ulaşır hepatik TG sentezini ve sekresyonunu ayrıca prokoagülan madde sentezini arttırır ve sonuç olarak hipertrigliseridemiye neden olur. IL-6, yağ dokusunun LPL aktivitesini ve enerji depolanmasını azaltır, akut faz proteinlerinin sentezini ise stimüle eder (142).

Kristal yapıya sahip olan molekül, diğer sitokinlerden farklı olarak dört adet heliks demetinden oluşmaktadır. Bu dört heliks arasında hidrofobik etkileşimleri sağlayan bir kor bulunmektedir. A ve B heliksleri aynı yönde, C ve D heliksleri ise ters yönde konumlanmışlardır. Heliksler arası bağlantı E parçası ile gerçekleşmektedir. N-terminal kısmı 18 aminoasitten oluşup elektron dansitesi görüntülenemezken, iki adet C-terminal parçası ise iyi görüntülenebilir ve Gln183 ve Met184'den oluşmaktadır (143). IL-6'nın dolaşımdaki miktarının 1/3'ünün yağ dokusundan salındığı, visseral yağ dokusunda, subkutan yağ dokusuna göre 2-3 misli daha çok üretilmektedir (144). IL-6'nın adipoz dokudaki üretimi ve dolaşımdaki miktarı obezite, BGT ve insülin direnciyle pozitif korelasyon gösterir, kilo kaybıyla ise düşer (15). Plazma IL-6 düzeyleri Tip 2 diyabet ve KVH gelişimi açısından ön görücü bir özelliğe sahiptir (145). PKOS'lu kadınların IL-6 düzeylerinde artış gözlenirken adiponektin düzeylerinde düşüş söz konusudur (146). IL-6 ekspresyonunu insülin uyarırken glukokortikoidler

baskılar. IL-6, hepatik glukoz üretiminde glikojen sentazı inhibe ederek ve glikojen fosforilaz aktivitesini uyararak artış yapar (147). IL-6 periferde insülin etkisini azaltırken insülin üretimini arttırır. Ayrıca adipogenezi inhibe ederek adiponektin salgılanmasını da azaltır. Endotelden adezyon moleküllerinin salınmasında artış yapar (148). Obez insanlarda merkezi sinir sistemindeki (MSS) IL-6 düzeyleri ile yağ kitlesi arasında negatif bir ilişki mevcuttur ve bu obezitede santral IL-6 eksikliği olduğunun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Santral olarak IL-6'nın uygulanması enerji kullanımını arttırır ve vücut yağ kitlesini azaltır. Bu nedenle IL-6'nın enerji dengesi açısından periferik ve santral etkilerinin farklı olduğu kabul edilmektedir. İnsanlarda yapılan pek çok bağımsız çalışmada IL-6'nın artışı ve adiponektinin azalmasının insülin direnci, obezite ve Tip 2 diyabet gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. İn vivo olarak IL-6 uygulandığında insülin direncinde artış olurken adiponektin uygulandığında ise insülin direncinde düzelme olur (149). IL-6, karaciğerde insülin reseptör sinyal bileşenlerinin ekspresyonunu azaltarak ve sitokin sinyali baskılayıcısı 3'ü (suppressor of cytokine signaling 3, SOCS-3) uyararak insülin direnci gelişmesine yol açar (150).

2.7. Metabolik Sendrom ile İnflamasyonun İlişkisi

MetS bir kronik inflamasyon durumudur. Patogenezinde abdominal obeziteyi oluşturan yağ dokusundan köken alan metabolik ürünler, hormonlar ve sitokinler aracılığıyla meydana gelen protrombotik ve inflamatuvar yanıt yatmaktadır. Sonuç olarak insülin direnci ve buna bağlı olarak endotel disfonksiyonu gelişir. Endotel disfonksiyonunun ateroskleroz gelişiminin erken safhası olduğu bilinmektedir. Bu nedenle insülin direnci kardiyovasküler mortalite ve morbiditede artış meydana getirir (151).

2.8. Obezite ile İnflamasyonun İlişkisi

Abdominal obezite, hipertrofik ve disfonksiyonel adipozitlerden kontrolsüz salınan sitokinler aracılığıyla sistemik düşük seviyeli bir inflamasyona neden olur. Sitokinlerin parakrin ve sistemik etkileriyle yağ dokusundaki immün hücrelerin miktarında belirgin bir şekilde artış olur. Yağ dokusu tarafından salınan sitokinler adipokinler olarak da

isimlendirilir. Salgılanan adipokinlerin çoğu, dengenin inflamatuvar özelliği olanların tarafına kaymasıyla sonuçlanarak MetS'nin belirleyicisi olarak patolojik süreçleri başlatır (152).

Adipokinler inflamasyondaki rollerine göre pro ve anti-inflamatuvar olarak basitçe sınıflandırılabilir.

Proinflamatuvar adipokinler;

1. Sitokin aktivitesi olanlar: TNF- α , monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), rezistin, leptin
2. Akut faz proteini olanlar: CRP, seruloplazmin, PAI-1, SAA, haptoglobin
3. Alternatif kompleman sistem proteini olanlar: Adipsin, açılasyon stimülasyon protein (ASP), kompleman C3
4. İmmün hücreler için kemotaktik/kemoatraktan aktivitesi olanlar: MCP-1, makrofaj migrasyon inhibitör faktör, vasküler adezyon proteini, VCAM-1
5. Prostaglandinler.

Anti-inflamatuvar adipokinler: Adiponektin, IL-10, anneksin, NO, transforme edici büyüme faktörü -2, leptin

Yağ hücresinde lipid depolanmasının başlamasıyla birlikte, adipozitler tarafından leptin sekresyonunu arttırılarak kas dokusuna glukoz alımı artırılıp; yağ ve glukozun oksidasyonunu aktive edilerek, periferik organ lipotoksitesine karşı koruyucu etki sağlanır.(153). Yağ hücresi hipertrofisi ile artan leptin seviyesine karşı duyarsızlaşma, obezitenin önemli bulgularından biridir. Obeziteye eşlik eden hiperleptinemi; MSS aktivasyonu, oksidatif stres, endotelin ve renal sodyum geri emiliminde artma ve nitrik oksit düzeyinde azalma ile HT'ye neden olur. Obez tip 2 DM'lilerde omental ve cilt altı yağ dokusunun adiponektin düzeyi, normoglisemik olan obezlere göre daha düşüktür (154). Bazı çalışmalar da visseral yağ dokusundaki artışın TNF- α ve rezistin düzeylerinde artışa ve adiponektin düzeyinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (121,129,152). Yapılan araştırmalar sonucunda; visseral obezitedeki hepatik glukoneogenez artışının, SYA'ların oksidasyonu ile ilgili enzimlerdeki azalmanın ve hepatik lipogenezdeki artış gibi durumların tetikleyici faktörü olarak artmış SYA yüküne ek olarak TNF- α , leptin, rezistin ve adiponektin düzeylerindeki değişikliklerinin de rol aldığı düşünülmektedir (155).

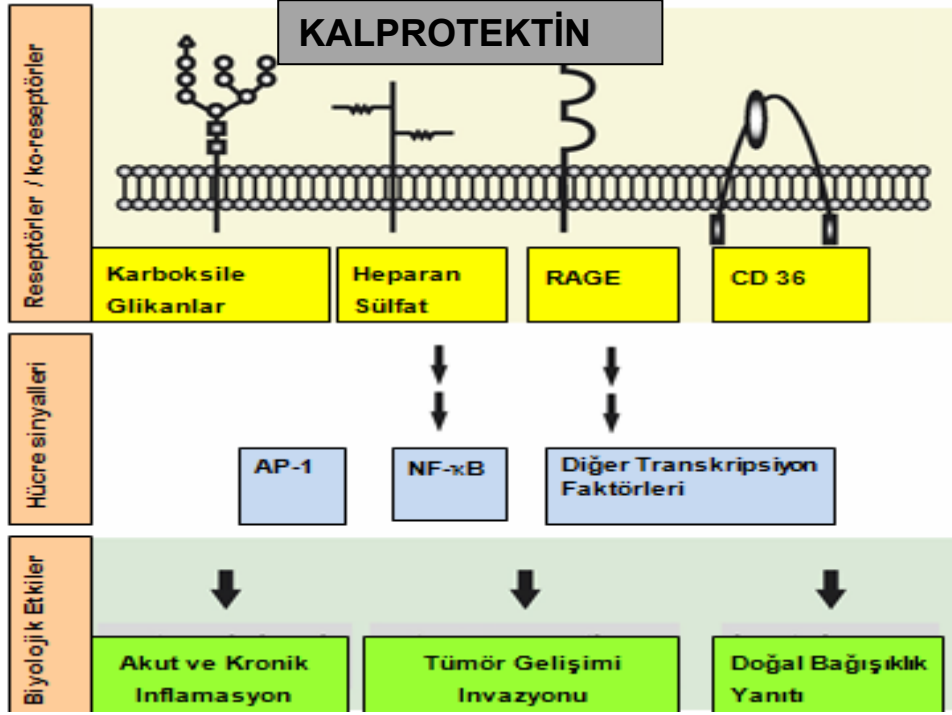
2.9. Kalprotektin (S100A8/A9 kompleksi)

İnflamatuvar protein olan kalprotektin yakın zamanda obezitenin yeni bir markırı olarak tanımlanmış, dolaşımdaki yüksek seviyeleri sadece obez hastalarda değil aynı zamanda Tip1 diyabetik hastalarda da bulunur. Kalprotektin, kalgranülinler olarak adlandırılan S100 kalsiyum bağlayan protein ailesinin düşük moleküler ağırlıklı üyesidir. Literatürde çok sayıda eş anlamlı isimlerde bulunabilir. (S100A8 ve S100A9 kompleks proteinleri, 27E10 antijen, makrofaj inhibitör faktör ilişkili protein MRP8/14, L1L, ve L1H proteinleri, Kalgranülin A/B). Hafif zincir (S100A8, kalgranülin A, Myeloid-Related Protein 8) ve ağır zincirlerden (S100A9, kalgranülin B, Myeloid-Related Protein 14) oluşan 36 kDa ağırlığında bir heterodimer yapıdır (156). Kalprotektin ilk olarak artmış granülosit yapımı için plazma belirteci aranırken, granülositlerin sitoplazmasında var olan antimikrobik bir protein olarak keşfedilmiştir. Daha sonra antibakteriyel savunma mekanizmaları, allogreft rejeksiyonu gibi Th1 aracılı otoimmün reaksiyonlardaki rolü ve inflamasyon belirteci olarak önemi anlaşılmaya başlanmıştır. Kalprotektin en fazla nötrofillerde ve mononükleer fagositer hücrelerin bazı alt gruplarında bulunmaktadır. Nötrofillerdeki toplam sitozol proteinlerinin yaklaşık olarak yarısını kalprotektin oluşturur. Kalprotektin nötrofiller ile monositlerin uyarılmasıyla salınır ve hücre parçalanması ve ölümü sırasında açığa çıkar. Kalprotektin hücre ölümünden sonra, mikroorganizmalara ait nükleohistonlarla birlikte abse ya da inflamasyon sıvısına salınır. İmmünohistokimyasal çalışmalar, kalprotektinin sadece nötrofiller ve doku makrofajlarında değil, keratinize olmamış yassı epitel hücrelerinin membranında ve böbrek tübüllerinde de olduğunu göstermiştir (157).

S100A8/A9 kompleksi bir doku ya da hücre tipine özgü davranan myeloid kökenli hücrelerin, monositlerin, nötrofillerin ve makrofajların erken farklılaşma evrelerinde eksprese edilir. S100A8/A9 kompleksi ayrıca uyarılabilir olgun makrofajlar, osteoklastlar, keratinositler, fibroblastlar ve mikrovasküler endotelial hücreler tarafından da eksprese edilir. Ekstraselüler fonksiyonlarının anti infeksiyöz konak savunma mekanizmalarıyla ilişkisinin yanı sıra kalprotektin kinaz aktivitesinin düzenlenmesi, hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesinde, diferansiyasyonu ve hücre göçüyle de ilgilidir. Ayrıca son araştırmalarda kanserle ilgili olduğuda görülmüştür. İnsanlarda çok çeşitli patolojik şartlarla alakalı inflamasyon artmış

S100A8 ve S100A9 düzeyleriyle ilişkilidir. İnflamatuvar barsak hastalığı, Romatoid artrit ya da allogreft rejeksiyonu gibi multiple inflamatuvar şartlar altında fagositlerin S100A8 ve S100A9 eksprese ettikleri bildirilmiştir (12). Ayrıca kalprotektin çözülmüş halde plazmada, idrarda, bağırsak sıvısında, çeşitli vücut sıvılarında ve gaitada bulunur (156,158). Kalprotektine kalsiyum bağlanmasıyla, MRP8/14 heterodimerik kompleks tetramerize olur ve heterotetramer haline dönüşür. Heterotetramer durumu diğer proteinlerin bağlanmasına olanak verir. Kalprotektinin diğer S100 ailesi üyelerinden daha fazla çinko bağlama özelliği vardır. Hem MRP8 hem de MRP14 histidin temelli Zn bağlayıcı sıralar (His-X-X-X-His motif) içerir. Bunlar kalprotektinin antibakteriyel aktivitesinde rol oynar.

S100A8/A9 sitokin benzeri fonksiyonu kanserde ve inflamasyonda anahtar rol oynar. Kalprotektinin CD36 ve ileri glikasyon son ürün reseptör (receptor for advanced glycation endproducts- RAGE)'leri üzerinden etki ettiği düşünülmektedir. Reseptörlerle etkileşim sonrasında sinyal kaskadı aktivatör protein 1 (AP-1), nükleer faktör kappa B (NF-κB) ve diğer transkripsiyon faktörlerinin aktivasyona yol açar. Böylece akut ve kronik inflamasyon, tümör gelişimi ve doğal immün yanıt gibi biyolojik etkiler ortaya çıkar. Şekil 7'de inflamasyon ve kanserdeki sinyal kaskad modeli gösterilmektedir. Kalprotektinin monositlerdeki CD11b ekspresyonunu artırarak ve transendotelyal migrasyon mekanizmasında yer alarak inflamatuvar süreçte rol oynadığı da düşünülmektedir (159,160).



Şekil 7 İnflamasyon ve kanserdeki sinyal kaskad modeli (160)

Kido ve ark. (161) kalprotektin salınım mekanizmasını araştırmak için yaptıkları çalışmada insan kanından elde edilen nötrofilleri porfiromonas gingivalis bakterisinin lipopolisakkaritleri ile uyarmışlar ve kalprotektin sentezinin arttığını gözlemlemişlerdir. Sonra NF-κB inhibitörünü verdiklerinde kalprotektinin salınımının azaldığını gözlemlemişler ve bu bulgularla insan nötrofillerinden kalprotektin salınımının NF-κB yoluyla olabileceğini savunmuşlardır. Üstelik inflamatuvar faktörler olan IL-1, IFN- γ ve TNF- α S100A8/A9 heterodimerlerinin ekspresyonunu ve sekresyonunu indüklerler (162,163).

İnflamatuvar uyarı boyunca monositlerden S100A8/A9 salınımı Protein Kinaz C aktivasyonu ile ilişkili enerji gerektiren bir yol aracılığı ile gerçekleştiği açığa çıkarılmıştır. Dolaşımdaki kalprotektinin insan monositlerindeki CD 11b'yi artırarak, transendotelyal migrasyon mekanizmasına katılmakta böylece inflamasyon bölgesine monositlerin toplanmasına katkı sağlamaktadır ve bu durum inflamasyonla ilişkili olabilir. İnflamasyon ilerlemesi sırasında ortaya çıkan reaktif oksijen türleri (Reactive Oxygen Species-ROS) ve NO sentezlenmesi S100A8/A9'un fonksiyonlarını

etkileyebilir. S100A8/A9 ayrıca NADPH oksidaz için regülatör olarak görev yapar ve ROS'ların oluşmasını artırmada aktivasyonunu kolaylaştırabilir. S100A8/A9 hetero-kompleksi heparin ve heparan sülfat glikozaminoglikanları (RAGE), çöpçü reseptör CD36, ve toll-like reseptör ile etkileşir. Ayrıca, kalprotektin çinko sekestrasyonu ile vücuttaki çoğu önemli işleri düzenleyebilir. Kalprotektin embriyonik gelişimde, anjiogeneze, yara iyileşmesinde, inflamasyonda, kanser ve doku hasarında rol oynayan çinko bağımlı enzim MMPs (Matriksmetalloproteinazları) inhibe eder. Kalprotektin ayrıca çinko için yarışma yoluyla mikrobiyal çoğalmayı inhibe eder. Kalprotektinin histidinden zengin bölgeleri ile gerçekleştirilen çinko şelasyonu konak defans mekanizmasında önemli bir antimikrobiyal rol oynar (156).

Ekstrasellüler matriks proteinleri $TNF\alpha$, IL-6 ve süperoksit anyonlarının üretimini yanı sıra kalprotektin üretimini de artırmaktadır. $TNF\alpha$ 'nın yüksek seviyeleri ile kalprotektin ekspresyonu arasındaki ilişki insan alveolar makrofajlarında gösterilmiştir (164). Sağlıklı kişilerdeki bakteriyel enfeksiyonlar süresince plazma kalprotektin düzeyleri, ateş başlangıcından sonraki ilk sekiz saat içinde yükselir. Septisemi, menenjit ve pnömoni gibi ciddi enfeksiyonların varlığında normalin 40-130 katına çıkar (165). Kalprotektin, nakil sonrası gelişen komplikasyonların takibinde de duyarlılığı yüksek bir belirteçtir. Böbrek ve kalp alıcılarında gelişen bakteriyel enfeksiyonlar ve akut rejeksiyon sırasında serum kalprotektin düzeyleri hızla artmaktadır (166).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışmanın Tanımlanması ve Etik Kurallara Uygunluğu

Çalışma için hastalardan ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı gönüllülerden bilgilendirilmiş onam formu alındı. Çalışma öncesinde araştırma için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan 20.06.2013 tarihinde 20.06.2013 / 234 karar numarası ile onay alındı ve bütün hastalara Helsinki deklarasyonunda belirtildiği gibi kendilerine yapılacak işlemler ve çalışma ile ilgili gerekli bilgiler verildi. Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimince proje no: TF.14.08 ile desteklenmiştir.

3.2.Çalışma Grupları

Çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği'nde takip edilen MetS tanılı 40 hasta, obezite tanılı 40 hasta ve 35 sağlıklı gönüllü üzerinde yapıldı. MetS tanısı NCEP ATP III kriterlerine uygun olarak ve obezite tanısı da WHO 'nun tanımladığı gibi $VKİ > 30 \text{ kg/m}^2$ olan hastalar olarak bir uzman endokrinolog tarafından konuldu. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, bilgileri dosyalarından elde edildi. Boy (m), kilo (kg), $VKİ \text{ (kg/m}^2\text{)}$, bel çevresi (cm), SKB (mmHg), DKB (mmHg), OGTT, AKŞ, HbA1c, serum kreatinin, alanin aminotransferaz, total kolesterol, LDL-Kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, insülin, HOMA-IR, hemogram ve hs-CRP verileri ölçüldü.

Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

18-65 yaş arası MetS ve obezite tanısı alan hastalar

Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- Akut Enfeksiyon
- Gebelik
- Onkolojik Hastalık
- Romatolojik Hastalık
- Renal Yetersizlik
- Karaciğer Yetersizliği

3.3.Gereçler

3.3.1.Hastaların Antropometrik Ölçümleri

Hastaların boy ve kiloları ölçüldü. Bel çevresi ölçümü esnek olmayan bir mezuro ile kişi ayaktayken ekspiryum sonunda, arkus kostarum ile spina iliaca anterior süperior arasındaki en dar çap ölçülerek yapıldı (167).

3.3.2. Vücut Kitle İndeksinin Hesaplanması

VKİ; Quetlet indeksi kullanılarak hastanın kilosunun, boyunun karesine bölünerek (ağırlık/boy²-kg/m²) hesaplandı. Çalışmaya katılan bireylerin; boyları metre olarak, vücut ağırlığı ise kg olarak ölçüldü. WHO sınıflamasına göre VKİ obezite için >30 kg/m² olarak kabul edildi.

3.3.3.Tansiyon Ölçümü

Hastaların kan basıncı; dik şekilde, oturur durumda, sağ koldan ve en az 10 dk'lık dinlenmeden sonra civalı manometre ile Korotkoff faz I ve faz V sesleri baz alınarak ölçüldü. Sistolik 130 mmHg ve üzeri, diyastolik 85 mmHg ve üzeri HT olarak kabul edildi. HT tanısı için JNC VII kriterleri kullanıldı.

3.3.4. Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması

Hastaların ve sağlıklı kontrollerin kanları Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı kan alma biriminde alındı. Hastaların; 8-12 saatlik açlık sonrası oturur pozisyonda ön kol antekubital bölgesi alkollü pamuk ile silinerek yapılan sterilizasyondan sonrası rutin analizler için kanları alındı. Kanlar tam kan sayımı ve HbA1c için EDTA'lı tüplere 2 mL, eritrosit sedimentasyon hızı ölçümü için sitratlı tüplere 2 mL, rutin biyokimya, hormon ve hs-CRP analizleri için 6 mL'lik jelli düz tüplere alınmıştır. Ayrıca TNF α , IL-6 ve kalprotektin düzeyleri parametrelerini çalışmak üzere jelli düz tüplere 6 mL kan alındı. Alınan kanlar 3000 x g 10 dakika boyunca santrifüj edildikten sonra serumları ayrılarak ependorf tüplerine konulup -80 °C'de saklandı. Serum örneklerinde, TNF α , IL-6 ve kalprotektin düzeyleri immunokimyasal yöntemlerle (ELISA) ölçüldü.

3.3.5. Rutin Parametrelerin Ölçümü

Hastalardan alınan EDTA'lı tüplerdeki kan örneklerinde otomatik kan sayım cihazı (Beckman Coulter LH780, ABD) kullanılarak tam kan sayımı yapıldı. Hastaların lökosit sayısına ve sedimantasyon hızına bakılarak enfeksiyöz bir durum dışlandı. HbA1c EDTA'lı tüplerdeki kan örneklerinde Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi metodu ile Premier Hb9210 (Trinity Biotech,USA) cihazı ile çalışıldı. Jelli düz tüplerdeki kan örneklerinde; insülin elektrokemilüminesans immünolojik testi ile (Roche Hitachi Cobas 800, Almanya), TG, TK, HDL-K, LDL-K testleri kolorimetrik enzimatik yöntemle ve AKŞ heksokinaz metodu ile (Roche Hitachi Cobas E602, Almanya) çalışıldı. hs-CRP düzeyi (Dade Behring BNII Nephelometer, Siemens) immünonefelometrik yöntemle ölçüldü.

3.3.6. İnsülin Direncinin Belirlenmesi

İnsülin direncinin belirlenmesinde HOMA formülü kullanıldı.

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Açlık glukozu (mmol/L)} \times \text{Açlık İnsülini (}\mu\text{IU/ml)}] / 22,5$$

$$\text{veya} = [\text{Açlık insülini (}\mu\text{U/mL)} \times \text{açlık glukozu (mg/dL)}] / 405$$

TEMED, HOMA değeri için 2.7 'yi eşik değer olarak önermiştir. 2.7 'nin üstündeki HOMA değerine sahip kişilerde insülin direnci olduğu kabul edilir (2).

3.3.7. Kullanılan Cihaz ve Gereçler

- ✓ Çeşitli ayarlanabilir otomatik pipet (Eppendorf, Almanya)
- ✓ Ayarlanabilir çoklu otomatik pipet (Eppendorf, Almanya)
- ✓ Eppendorf tüpler
- ✓ Serum separatörlü ve pıhtı aktivatörlü tüpler (VACUETTE, Greiner Bio-One, North America in Monroe,), EDTA'lı tüpler (VACUETTE, Greiner Bio-One, North America in Monroe), sitratlı tüpler (SİSTAT, Sıstat Tanı ve Tedavi Sistemleri, Ankara, Türkiye)
- ✓ Santrifüj (Nüve, NF 800, İstanbul, Türkiye)
- ✓ Mikroplak sallayıcı (Vibramax 100, Heidolgh Ins., Almanya)
- ✓ Mikroplak okuyucu (ELx 800 Universal Microplate Reader, Bio-Tek, ABD)
- ✓ Mikroplak yıkayıcı (ELx 500 Auto Strip Washer, Bio-Tek, ABD)

- ✓ Roche Cobas c 702 ve Roche Cobas e 602 tam otomatik biyokimya ve immünölçüm cihazları (Mannheim, Almanya)
- ✓ Siemens Dade Behring BNII Nephelometer nefelometre cihazı (Minnesota, USA)

3.4. Yöntemler

3.4.1. Kalprotektin Ölçümü

Serum Kalprotektin düzeyleri ticari Enzim bağlı immunosorbent ölçüm (ELISA) reaktifleri ile üreticinin önerileri doğrultusunda saptandı (Hycult biotech, Netherlands). Bu kit kalprotektinin insan serumunda ölçümü için uygundur. Kitin minimum ölçebileceği konsantrasyon 1.6 ng/mL'dir. Ölçülebilir konsantrasyon aralığı 1.6-100 ng/mL'dir. Yıkama solüsyonu, distile su ile 40 kat seyreltilerek hazırlandı.

Testin Prensibi:

Mikroplak üzerindeki insan kalprotektinini tanıyan antikorlarla kaplı mikro kuyucuklara analiz edilecek serum örnekleri ilave edilir. Örnekler ve standartlar mikro kuyucuklarda inkübe edilir. Biotinle kaplanmış antikor eklenerek örnekteki kalprotektine bağlanır. Streptavidin-peroksidaz konjugatı biotinle kaplı antikora bağlanır. Streptavidin-peroksidaz konjugatı substratı olan tetramethylbenzidine (TMB Substrat) solüsyonunun mikro kuyucuklara ilavesiyle reaksiyona girer. Reaksiyon okzalik asit eklenerek sonlandırılır. Oluşan renklemenin absorbansı 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür.

Çözeltiler

- Standart seri (100; 50; 25; 12,5; 6.3; 3.1; 1.6; 0 ng/mL)
- Konjugat solüsyonu
- TMB (3,3',5,5'-tetrametil benzidin dihidroklorid) substrat solüsyonu
- Stop solüsyonu
- Yıkama tamponu
- Örnek dilüsyon tamponu

Çalışma:

- 1- Standartlar, kör (dilüsyon tamponu) ve serum örnekleri kit içerisinde verilen mikroplak kuyucuklarına pipetlendi.
- 2- Mikroplak 1 saat oda sıcaklığında (25° C), bekletildi.
- 3- Yıkama solüsyonu ile kuyucuklar 4 kere yıkandı.
- 4- Her bir kuyucuğa 100 µl biyotinlenmiş işaretlenmiş antikor eklendi.
- 5- Mikroplak 1 saat oda sıcaklığında (25° C), bekletildi.
- 6- Yıkama solüsyonu ile kuyucuklar 4 kere yıkandı.
- 7- Her bir kuyucuğa 100 µl konjugat solüsyonu eklendi.
- 7- Mikroplak, oda sıcaklığında 1 saat bekletildi.
- 8- Yıkama solüsyonu ile kuyucuklar 4 kere yıkandı.
- 7- Her bir kuyucuğa 100 µl substrat solüsyonu direkt güneş ışığından korunarak eklendi.
- 8- Mikroplak 30 dakika karanlıkta ve oda sıcaklığında bekletildi.
- 9- Her bir kuyucuğa 100 µl stop solüsyonu eklenerek renk oluşumu durduruldu.
- 10- 5 dakika içinde, mikrolak okuyucu ile 450 nm’de absorbanslar okundu.
- 11- Standart konsantrasyonlarına karşılık gelen optik dansite (OD) değerleri kullanılarak, serum kalprotektin standart grafiği çizildi. Absorbanslar ng/mL olarak belirtildi. Konsantrasyonu 0 ng/mL olan kuyucuğun OD değeri, numune, kontrol ve standartların absorbans değerlerinden çıkarıldı.

3.4.2. IL-6 Ölçümü

Örnekler IL-6- DIASource EASIA ile kit prosedürüne göre çalışıldı ve sonuçlar pg/mL olarak verildi. edildi. Kalibratörler ve kontroller 1'er ml distile su ile hazırlandı. Numune seyreltici distile su ile şişenin üstünde belirtildiği gibi hazırlandı. Yıkama solüsyonu, distile su ile 200 kat seyreltilerek hazırlandı.

Çözeltiler

Kalibratörler

- Yüksek kontrol
- Düşük kontrol
- Konjugat (HRP) solüsyonu
- TMB (3,3',5,5'-tetrametil benzidin dihidroklorid) substrat solüsyonu
- Stop solüsyonu

- Yıkama tamponu
- Numune seyreltici
- İnkübasyon tamponu

Çalışma:

- 1- Her bir kuyucuğa 50 µl inkübasyon tamponu pipetlendi.
- 2- Her bir kuyuğa 100 µl kalibratör, kontrol ve serum örnekleri pipetlendi.
- 3- Mikroplak oda sıcaklığında (25° C), mikroplak karıştırıcıda 700 rpm'de 1 saat bekletildi.
- 4- Yıkama solüsyonu ile kuyucuklar 3 kere yıkandı.
- 5- Her bir kuyucuğa 100 µl anti-IL-6-HRP konjugatı ve 50 µl numune seyreltici eklendi.
- 6- Mikroplak oda sıcaklığında (25° C), mikroplak karıştırıcıda 700 rpm'de 1 saat bekletildi.
- 7- Yıkama solüsyonu ile kuyucuklar 3 kere yıkandı.
- 7- Her bir kuyucuğa 200 µl substrat solüsyonu direkt güneş ışığından korunarak eklendi.
- 8- Mikroplak, oda sıcaklığında mikroplak karıştırıcıda 700 rpm'de 15 dakika bekletildi.
- 9- Her bir kuyucuğa 100 µl stop solüsyonu eklenerek renk oluşumu durduruldu.
- 10- 10 dakika içinde, mikroplak okuyucu ile 450 nm'de absorbanslar okundu.
- 11- Standart konsantrasyonlarına karşılık gelen OD değerleri kullanılarak, serum IL-6 standart grafiği çizildi. Absorbanslar pg/mL olarak belirtildi. Konsantrasyonu 0 pg/mL olan kuyucuğun OD değeri, numune, kontrol ve standartların absorbans değerlerinden çıkarıldı.

3.4.3. TNF- α Ölçümü

Örnekler R&D Systems Quantikine ELISA kit prosedürüne göre sandviç ELISA metoduna göre çalışıldı ve sonuçlar pg/mL olarak verildi. Kitin minimum ölçebileceği konsantrasyon 0.5 pg/mL'dir. Ölçülebilir konsantrasyon aralığı 0.5-5.5 pg/mL'dir. Ortalama minimum saptanabilir doz 1.6 pg/mL'dir. Yıkama solüsyonu, distile su ile 25 kat seyreltilerek hazırlandı.

Çözeltiler

- Standart seri (1000; 500; 250; 125; 62.5; 31.2; 15.6; pg/mL)
- Kalibratör seyreltici

- Substrat solüsyonu
- Stop solüsyonu
- Yıkama tamponu

Çalışma:

- 1- Her bir kuyucuğa 50 µl ölçüm seyreltici pipetlendi.
- 2- Her bir kuyuğa 200 µl standartlar, kör (dilüsyon tamponu) ve serum örnekleri kuyucuklarına pipetlendi.
- 3- Mikroplak 2 saat oda sıcaklığında (25° C), bekletildi.
- 4- Yıkama solüsyonu ile kuyucuklar 3 kere yıkandı.
- 5- Her bir kuyucuğa 200 µl konjugat solüsyonu eklendi.
- 5- Mikroplak 2 saat oda sıcaklığında (25° C), bekletildi.
- 6- Yıkama solüsyonu ile kuyucuklar 3 kere yıkandı.
- 7- Her bir kuyucuğa 200 µl substrat solüsyonu direkt güneş ışığından korunarak eklendi.
- 8- Mikroplak, oda sıcaklığında 20 dakika bekletildi.
- 9- Her bir kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklenerek renk oluşumu durduruldu.
- 10- 10 dakika içinde, mikroplak okuyucu ile 540 nm’de absorbanslar okundu.
- 11- Standart konsantrasyonlarına karşılık gelen OD değerleri kullanılarak, serum TNF- α standart grafiği çizildi. Absorbanslar pg/mL olarak belirtildi. Konsantrasyonu 0 pg/mL olan kuyucuğun OD değeri, numune, kontrol ve standartların absorbans değerlerinden çıkarıldı.

3.5. İstatistiksel Analizler

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluk kontrolünde Kolmogorov Smirnov testi kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin 2 bağımsız grup karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi 2den fazla bağımsız grup karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler korelasyon katsayısı ile test edildi. Tanıtıcı istatistik olarak ortalama $\pm$ std.sapma değerleri verilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 22. 0 paket programı kullanılmış ve $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmada 40 MetS, 40 obez ve 35 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 115 kişi yer aldı. Çalışmaya alınan MetS grubunun 38'i kadın 2'si erkek, obez hasta grubunun 38'i kadın 2'si erkek ve kontrol grubunun 30'u kadın 5'i erkekti. Toplamda çalışmaya katılan kişilerin 106'sı kadın 9'u erkekti. İstatiksel olarak incelendiğinde gruplar arasında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0.233$, $p=0.139$). Çalışmaya alınan kişilerin MetS grubundan 2'si, obez gruptan 4'ü, kontrol grubundan 7'si sigara içiyordu. Sigara kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.181$). Çalışmaya alınan kişilerin MetS grubundan 1'i, obez gruptan 1'i, alkol tüketiyordu. Alkol tüketimi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.641$). Bel çevresi, kilo ve VKİ açısından gruplar arasında MetS ve kontrol arasında ve obezite ve kontrol arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (Tablo 10). SKB, MetS grubu için 140.13 ± 21.01 ; obezite grubu için 121.38 ± 12.95 ve kontrol grubu için 113.14 ± 6.65 mmHg'dir. SKB açısından gruplar arasında MetS grubu ile obezite grubu arasında, MetS grubu ile kontrol grubu arasında ve obezite grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.001$; $p=0.001$; $p=0.028$). DKB, MetS grubu için 94.25 ± 15.95 ; obezite grubu için 85.38 ± 19.62 ve kontrol grubu için 82.17 ± 19.65 'dir. DKB açısından gruplar arasında MetS grubu ile obezite grubu arasında, MetS grubu ile kontrol grubu arasında, obezite grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.044$; $p=0.001$; $p=0.001$)(Tablo 10). AKŞ, Triglicerid, HDL-K, HbA1c değerlerinde MetS ve obezite grupları arasında ($p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$), MetS ve kontrol grupları arasında anlamlı ilişki ($p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$) saptanmıştır. T.Kolesterol ve LDL-K değerlerinde MetS ve kontrol grupları arasında ($p=0.001$, $p=0.001$) ayrıca obezite ve kontrol grupları arasında anlamlı ilişki ($p=0.011$, $p=0.029$) saptanmıştır. İnsülin düzeylerinde ise MetS ve obezite grupları arasında anlamlı fark ($p=0.002$) gözlenmiştir (Tablo 11).

Tablo 10: Çalışma gruplarının demografik verileri

	MetS	Obezite	Kontrol	Toplam	P değeri
Örnek Sayısı (N)	40	40	35	115	
Cinsiyet (K/E, N)	38/2	38/2	30/5	106/9	0.233
Ort. Yaş(Yıl ± SS)	46.63±11.535	42.73 ±11.092	41.77±11.162	43.79 ±11.368	0.139
Bel çevresi	120.25±13.74	114.04±13.94	76.80±6.62	104.87±22.33	0.001 ^{b,c}
Kilo	106.03±12.42	103.03±16.41	65.57±9.46	92.67±22.33	0.001 ^{b,c}
SKB	140.13±21.01	121.38±12.95	113.14±6.65	125.39 ±18.70	0.001 ^{a,b,c}
DKB	94.25±15.95	85.38±19.62	64.71±7.94	82.17±19.65	0.001 ^{a,b,c}
VKİ	43.30±5.85	40.26±5.91	24.02±2.91	36.37±9.757	0.001 ^{b,c}
Sigara içen	2 (%5)	4 (%10)	1 (%2.9)	7 (%6.1)	0.181
Sigara içmeyen	38 (%95)	34 (%85)	34 (% 97.1)	106(%92.2)	
Bırakmış	0(%0)	2 (%5)	0(%0)	2 (1.7)	
Alkol Tüketimi					
Evet	1(%2.5)	1(%2.5)	0	2(%1.7)	0.641
Hayır	39(%97.5)	39(%97.5)	35(%100)	113(%98.3)	

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

a: Metabolik sendrom ile obezite arasındaki anlamlı ilişki, b: Metabolik sendrom ile kontrol arasındaki anlamlı ilişki, c: Obezite ile kontrol arasındaki anlamlı ilişki

Tablo 11: Çalışma gruplarının biyokimyasal parametreleri

Parametre	MetS	Obezite	Kontrol	P değeri
AKŞ	127.25 ± 65.98	88.23 ± 10.74	89.34 ± 5.95	0.001 ^{a,b}
Trigliserit	190.53 ± 74.59	123.50 ± 49.36	107.20 ± 28.61	0.001 ^{a,b}
T.Kolesterol	198.70 ± 34.87	189.43 ± 34.82	166.74 ± 22.71	0.001 ^{b,c}
HDL-K	48.20 ± 12.16	59.63 ± 13.66	58.26 ± 11.95	0.001 ^{a,b}
LDL-K	131.60 ± 31.04	122.30 ± 33.60	105.66 ± 19.41	0.001 ^{b,c}
HbA1c	6.70 ± 1.93	5.21 ± 0.56	5.14 ± 0.29	0.001 ^{a,b}
HOMA	8.52 ± 7.59	4.17 ± 2.02	1.87 ± 0.51	0.001 ^{a,b,c}

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı a: Metabolik sendrom ile obezite arasındaki anlamlı ilişki, b: Metabolik sendrom ile kontrol arasındaki anlamlı ilişki, c: Obezite ile kontrol arasındaki anlamlı ilişki

Tablo 12: Çalışma gruplarının inflamatuvar belirteçleri

	MetS	Obezite	Kontrol	P değeri
Kalprotektin ng/mL	4.83± 1.28	4.99±1.40	3.86±1.13	0.001 ^{b,c}
TNF- α pg/mL	3.03±2.85	3.62±5.66	1.18±0.95	0.009 ^{b,c}
IL-6 pg/mL	20.80±14.13	18.24±11.64	9.35±3.44	0.001 ^{b,c}
Hs-CRP mg/L	5.49±3.37	4.75±2.90	1.23±1.00	0.001 ^{b,c}

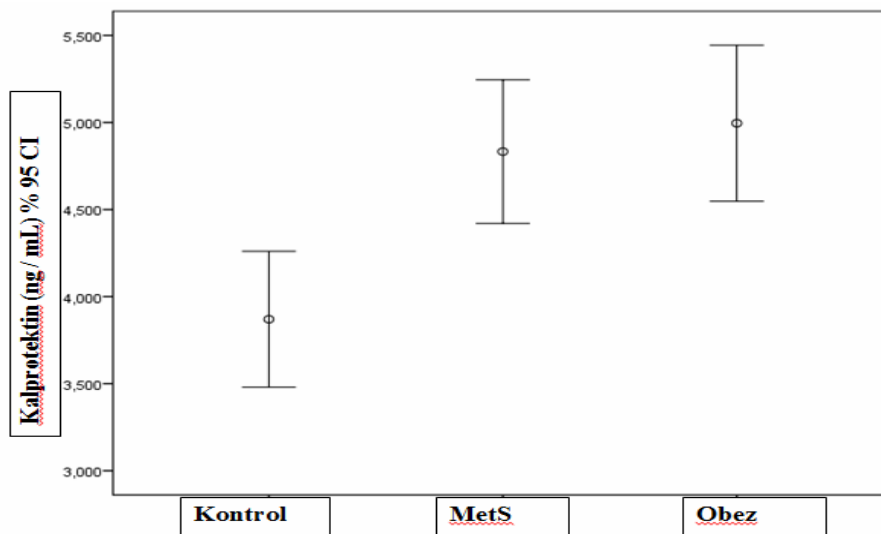
p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı. a: Metabolik sendrom ile obezite arasındaki anlamlı ilişki, b: Metabolik sendrom ile kontrol arasındaki anlamlı ilişki, c: Obezite ile kontrol arasındaki anlamlı ilişki

Kalprotektinin serum düzeyleri ortalama±SD olarak MetS, obez ve sağlıklı grup için sırası ile 4.83± 1.28, 4.99±1.40, 3.86±1.13 ng/mL olarak bulundu. TNF- α için serum

düzeyleri sırası ile 3.03 ± 2.85 , 3.62 ± 5.66 , 1.18 ± 0.95 pg/mL idi. IL-6 için ise 20.80 ± 14.13 , 18.24 ± 11.64 , 9.35 ± 3.44 pg/mL idi. hs-CRP düzeyleri için ise 5.49 ± 3.37 , 4.75 ± 2.90 , 1.23 ± 1.0 mg/L olarak ölçüldü.

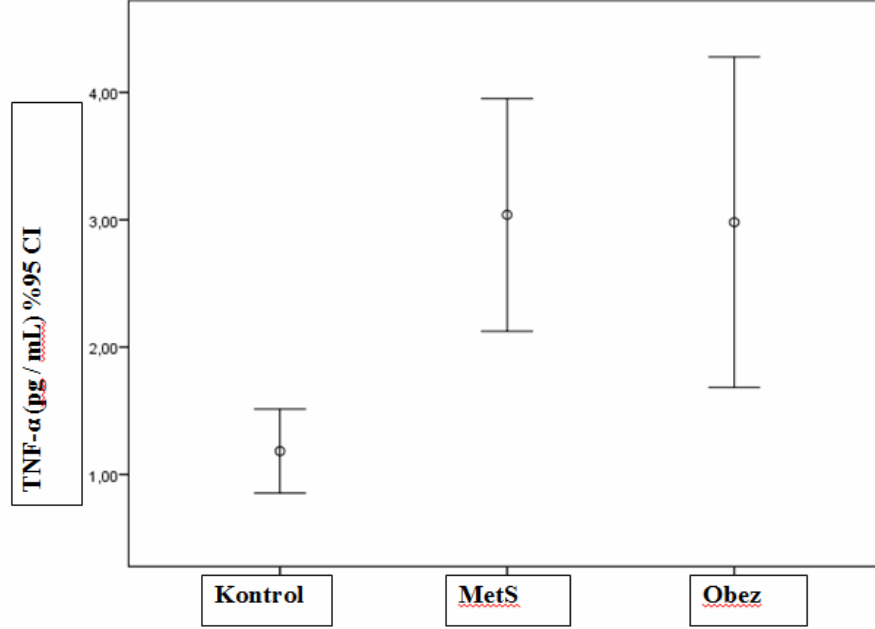
MetS, obez ve sağlıklı grupların kalprotektin, TNF- α , IL-6, hs-CRP inflamatuvar belirteçleri üç grup için karşılaştırıldığında anlamlı fark vardı. $p < 0.005$ idi. Kalprotektin, IL-6, hs-CRP düzeyleri için $p = 0.001$, TNF- α için $p = 0.009$ idi (Tablo 12). Çoklu karşılaştırmada ise alt gruplar arasında incelendiğinde kalprotektin için MetS ve kontrol grubu arasında ($p = 0.001$), ayrıca obezite ve kontrol grubu arasında ($p = 0.004$) anlamlı fark bulundu. Fakat MetS ve obez grupları arasındaki fark anlamlı değildi ($p = 0.522$). Yine TNF- α için alt grup karşılaştırmasında MetS ve kontrol grubu arasında ($p = 0.044$) ayrıca obezite ve kontrol grubu arasında $p = 0.01$ idi, anlamlı fark vardı. Fakat MetS ve obez grupları arasındaki fark anlamlı değildi ($p = 1$). IL-6 için alt grup karşılaştırmasında MetS ve kontrol grubu arasında ($p = 0.001$) ayrıca obezite ve kontrol grubu arasında ($p = 0.001$) anlamlı fark bulundu. Fakat MetS ve obez grupları arasındaki fark anlamlı değildi ($p = 0.616$). hs-CRP için alt grup karşılaştırmasında MetS ve kontrol grubu arasında ($p = 0.001$) ayrıca obezite ve kontrol grubu arasında ($p = 0.001$) anlamlı fark bulundu. Fakat MetS ve obez grupları arasındaki fark anlamlı değildi ($p = 0.390$)

Kalprotektinin serum düzeyleri ortalamaları MetS, obez ve sağlıklı grup için şekil 8’ de grafik olarak verilmiştir.



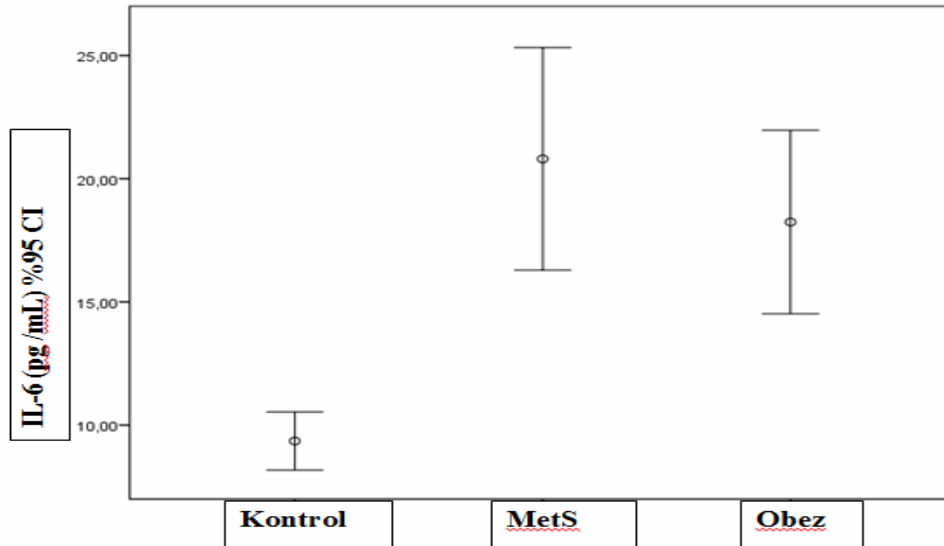
Şekil 8. Çalışma gruplarının serum kalprotektin düzeyleri

TNF- α 'nin serum düzeyleri ortalamaları MetS, obez ve sağlıklı grup için şekil 9' da grafik olarak verilmiştir.



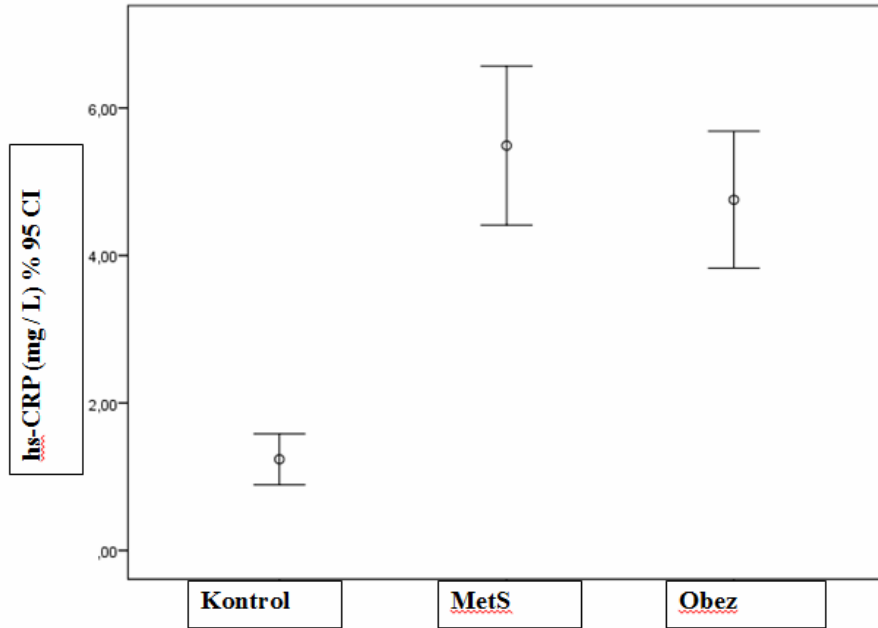
Şekil 9. Çalışma gruplarının serum TNF- α düzeyleri

IL-6'nın serum düzeyleri ortalamaları MetS, obez ve sağlıklı grup için şekil 10'da grafik olarak verilmiştir.



Şekil 11. Çalışma gruplarının serum IL-6 düzeyleri

Hs-CRP'nin serum düzeyleri ortalamaları MetS, obez ve sağlıklı grup için şekil 12' de grafik olarak verilmiştir.



Şekil 12. Çalışma gruplarının serum hs-CRP düzeyleri

Tüm parametreler arasında Spearman's Korelasyonuna bakıldı. Korelasyon katsayıları Tablo 13' de belirtildiği gibidir. * $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı, ** $p < 0.01$ düzeyinde anlamlı olarak ifade edilmiştir. Kalprotektin, TNF- α , IL-6, hs-CRP inflamatuvar belirteçlerinin VKİ ile korelasyonu anlamlı idi. r ve p değerleri sırasıyla kalprotektin için $r=0.303$, $p=0.001$; TNF- α için $r=0.250$, $p=0.007$; IL-6 için $r=0.515$, $p<0.001$; hs-CRP için $r=0.621$, $p < 0.001$ idi. Ayrıca kalprotektin, TNF- α , IL-6, hs-CRP inflamatuvar belirteçlerinin bel çevresi ile ilişkisi de anlamlı idi. r ve p değerleri sırasıyla kalprotektin için $r=0.237$, $p=0.011$; TNF- α için $r=0.185$, $p=0.048$ IL-6 için $r=0.488$, $p<0.001$, hs-CRP için $r=0.567$, $p < 0.001$ idi. Kalprotektin, IL-6 ve hs-CRP'nin kilo ile korelasyonunda anlamlı idi ve r ve p değerleri sırasıyla kalprotektin için $r=0.263$, $p=0.004$; IL-6 için $r=0.478$, $p<0.001$; hs-CRP için $r=0.543$, $p < 0.001$ idi. Kalprotektinin insülin ($r=0.299$, $p=0.001$) ve insülin direnci ($r=0.262$, $P=0.005$) ile ilişkisi anlamlı idi. IL-6'nın insülin ($r=0.512$, $p<0.001$) ve insülin direnci ($r=0.561$, $P<0.001$) ile ilişkisi anlamlı idi. TNF- α 'nın insülin ($r=0.317$, $p=0.001$) ve insülin direnci ($r=0.327$, $P=0.001$) ile ilişkisi anlamlı idi. hs-CRP'nin insülin ($r=0.434$, $p<0.001$) ve insülin direnci ($r=0.500$, $P<0.001$) ile ilişkisi anlamlı idi. Kalprotektin'in TNF- α ile $r=0.256$, $p=0.006$, IL-6 ile ($r=0.201^*$, $p=0.031$) ve hs-CRP ile ($r=0.185$, $p=0.047$)

ilişkisi de anlamlı idi. IL-6 'nın hs-CRP ile korelasyonu anlamlıydı. IL-6 ve hs-CRP arasında $r= 0.501$, $p< 0.001$ idi.

Kalprotektinin TK ile zayıf korelasyonu ($r=0.223$, $p=0.017$) olmasına karşın HDL-K, LDL-K, TG ile korelasyonu yoktu. Kalprotektinin SKB ve DKB ile korelasyonu anlamlı idi. SKB için korelasyonu $r=0.256$, $p=0.006$, DKB için $r=0.349$, $p< 0.001$ idi.

hs-CRP düzeyleri ile TK ($r=0.237$, $p=0.011$), HDL-K ($r=-0.269$, $p=0.004$), LDL-K ($r=0.261$, $p=0.005$), TG ($r=0.419$, $p<0.001$), SKB ($r=0.454$, $p<0.001$), DKB ($r=0.616$, $p<0.001$), arasında anlamlı korelasyon bulduk.

Tablo 13'de Parametreler arasındaki Spearman's Korelasyonu gösterilmektedir.

Tablo 13. Parametreler arası Spearman's Korelasyonu

	TNF-A	IL-6	hs CRP	bel ç.	BKI	kilo	AKŞ	İnsülin	HOMA	T.KOL	HDL	LDL	Triglis.	S.K.B	D.K.B
Kalprot. r	,256**	,201*	,185*	,237*	,303**	,263**	-,066	,299**	,262**	,223*	,087	,151	,143	,256**	,349**
TNF-A r	1	,143	,139	,185*	,250**	,118	,046	,317**	,327**	-,069	,025	-,150	,015	,234*	,267**
IL-6 r		1	,501**	,488**	,515**	,478**	,170	,512**	,561**	,040	-,035	,008	,174	,267**	,390**
hs CRP r			1	,567**	,621**	,543**	,138	,434**	,500**	,237*	-,269**	,261**	,419**	,454**	,616**
bel ç. r				1	,861**	,865**	,304**	,618**	,675**	,296**	-,238*	,249**	,377**	,517**	,623**
BKI r					1	,923**	,257**	,585**	,658**	,286**	-,298**	,295**	,423**	,498**	,653**
kilo r						1	,263**	,564**	,626**	,221*	-,273**	,230*	,417**	,484**	,607**
AKŞ r							1	,182	,451**	,105	-,256**	,086	,202*	,206*	,171
İnsülin r								1	,924**	,193*	-,084	,155	,241**	,399**	,553**
HOMA- r									1	,200*	-,162	,162	,306**	,444**	,585**
T.KOL r										1	,077	,881**	,415**	,262**	,309**
HDL r											1	-,133	-,489**	-,179	-,180
LDL r												1	,367**	,202*	,287**
Triglis. r													1	,367**	,364**
S.K.B r														1	,840**

r: Spearman's korelasyon katsayısı, * $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı, ** $p < 0.01$ düzeyinde anlamlı

5. TARTIŞMA

Metabolik Sendrom ve obezite dünyada her yıl giderek daha fazla sayıda insanı etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. MetS abdominal obezite, dislipidemi, hipertansiyon, insülin direnci (diyabet veya glukoz intoleransı ile birlikte veya değil), mikroalbuminemi ve protrombotik durum ile karakterize bir dizi metabolik anormallikler kümesidir. Obezite ve MetS, kronik inflamatuvar bir durumdur. (168)

Visseral obezitenin yol açtığı kronik inflamasyonun sorumlusu yağ dokusundan üretilen ve salgılanan adipokinler, sitokinler, kemokinler ve diğer faktörlerdir. İnflamasyon , hipertansiyon ve dislipidemi sonucunda tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riski artmaktadır. Obezite ile birlikte pro-inflamatuvar faktörlerin üretim ve salgılanmasındaki artışın sebebi tam olarak bilinmemektedir. Yağ dokusunda en çok bulunan hücre tipi adipositler olmasına rağmen % 10 oranında da CD14 + ve CD31+ makrofajlar bulunur. Yağ dokusundaki makrofajların miktarı yağlanma ile doğrudan ilişkilidir. Kadınların yağ dokusundaki makrofaj oranı erkeklerden fazladır. Ayrıca visseral yağ dokusundaki makrofaj sayısı da deri altı yağ dokusundakinden fazladır (11,12). Makrofajlar ve adipozitler arasında benzerlikler bulunmasına ve preadipositlerin makrofajlara dönüşebilmesine karşın bu iki hücre tipi oldukça farklı yapıdadır. Leptin hormonunun etkisi ile ICAM-1 (intraselüler adezyon molekülü-1) ve trombosit endotel hücre adezyon molekülü-1 indüklenir ve monositlerin adezyonu ve migrasyonu sağlanır (11,13). Beyaz yağ dokusunun (BYD)’nun monosit ihtiyacı MCP-1’in (Monosit Kemotaktik Protein 1) adipoz dokudan ekspresyonuyla gerçekleşir. BYD kökenli TNF- α (Tümör Nekroz Faktör- α) ve IL-6 ‘nın yaklaşık %50’si makrofaj kaynaklıdır. Kısacası obezite ile birlikte artan BYD ile birlikte, makrofaj sayısı da artmakta ve bunun sonucunda da makrofajların morfolojisinde ve fonksiyonunda değişiklikler meydana gelmektedir (13). Kalprotektin başlıca nötrofil, monosit ve makrofajlardan salınmakla birlikte az miktarda yağ hücreleri gibi diğer hücrelerde de salınmaktadır.

Son zamanlarda Kalprotektinin obezitenin yeni bir belirteci olabileceği ileri sürülmektedir. Bu konuda çok az sayıda çalışma vardır. Bizde bu çalışmada obez ve diabetik olmayan MetS gruplarında kalprotektinin TNF- α , IL-6, hs-CRP gibi inflamatuvar belirteçlerle, insülin ve insülin direnci ile ilişkisini araştırdık. İnsülin direnci olmayan kişilerde abdominal obezite oluştuğunda MetS gelişebilir. Bu bulgu

abdominal bölgedeki yağlanma artışının MetS etiolojisindeki önemini göstermektedir (45). Adipositokinler, obezite ve Tip 2 diyabetin potansiyel nedeni olan insülin duyarlılığının en önemli düzenleyicileridirler (169).

Yamaoka ve ark. (170) metabolik sendromda S100 A8 ve S100 A9 mRNA gen ekspresyon düzeylerinin insülin direnci, inflamasyon ve adipokin ile yakın ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Mortensen ve ark., catalan ve ark. (171,12) kalprotektinin obezlerde obez olmayanlardan daha yüksek olduğunu ve bunun kilo kaybı ile azaldığını ifade etmişlerdir. Catalan ve arkadaşları (12) İn vitro yaptıkları çalışmada yağ hücre kültüründe TNF alfa stimülasyonu ile MRP 8'in arttığını ileri sürmüşlerdir.. Ortega ve arkadaşları (172). Tip 2 DM'da kalprotektinin yüksek plazma ve idrar düzeylerinin insülin direnci ile ilişkili olduğunu belirttiler. Pedersen ve arkadaşları (173) obezite, MetS, otonomik nöropati, periferik arter hastalığı ve Myokard enfarktüsü ile ilişkili Tip 2 DM da plazma kalprotektin düzeylerinin artmış olduğunu bildirdiler. Tip 2 DM deki plazma kalprotektin düzeylerini DM olan MetS grubuna göre daha yüksek buldular. Kalprotektin düzeylerini Tip 2 DM da BMI, TG, hs-CRP, insulin and C-peptid, HOMA-IR ile ilişkili, HDL-K ile ters ilişkili buldularsa da ileri regresyon analizinde kalprotektinin insülin direnci ile ilişkili olmadığını bildirdiler. Sekimoto ve ark. (174) kalprotektinin dolaşımdaki düzeylerinin visseral yağ dokusu alanı ile pozitif ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Bizde bu çalışmaya nondiyabetik MetS, obez ve sağlıklı grupları dahil ettik. Kalprotektin, TNF- α , IL-6, hs-CRP serum düzeyleri MetS ve obez grubunda sağlıklılara göre anlamlı olarak yüksekti. MetS ve obez grup arasında fark yoktu. Spearman's korelasyonu yapıldığında Kalprotektinin VKİ, Bel Çevresi, IL-6, TNF- α , hs-CRP, insülin ve insülin direnci ile ilişkisi vardı ($p < 0.05$). Kalprotektin'in TNF- α ile ilişkisinde $r=0,256$, $p=0,006$ ve IL-6 ile ilişkisinde $r= 0,201$, $p=0,031$ idi. IL-6 daha çok lenfosit kaynaklı olup karaciğerden hs-CRP gibi akut faz rektanlarının salınımını artırır. Kalprotektin ve TNF- α 'nın her ikisinde daha çok makrofaj kaynaklıdır (106, 12). Obezlerde makrofajların adipoz dokudaki artışları daha önce kalprotektin dışında başka çalışmalarda da belirtilmiştir. Catalan ve arkadaşları (12) obezlerdeki kalprotektinin artışını adipoz dokudaki makrofajlarla ilişkilendirmişlerdir. Çalışmamız Yamaoka (170), catalan ve ark. (12)'nin çalışmaları ile uyumlu idi. İnsülin direnci ile ilişkisi

açısından Orteganınki (172) ilede uyumludur. Bu konuda fazla çalışma bulunmamaktadır.

Kalprotektin diğer bazı hastalık gruplarında da araştırılmıştır. S100A8/A9'ın NADPH oksidazı aktive ederek ROS'ların oluşmasını kolaylaştırdığı, RAGE ve toll-like reseptör ile etkileşerek sinyal yolağını hızlandırarak ateroskleroz patogeneğinde rol oynadığı belirtilmiştir (175). Romatoid artrit, stil hastalarında kan kalprotektin düzeyi hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (176,177). Sistemik Lupus Eritematosus hastalarında da serum kalprotektin seviyeleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (178). Antonio ve ark. (179) akut pankreatitli hastalarda yüksek kalprotektin seviyesini göstermişlerdir. Ayrıca yapılan başka bir çalışmada da akut miyokard enfarktüsü hastaların akut döneminde serum S100A8/A9 düzeyini yüksek saptanmıştır (180).

Obez hastaların portal ven plazma IL-6 konsantrasyonu periferik arter kanındakinden daha yüksektir. Bu visseral yağ dokusunun IL-6 için önemli bir kaynak olduğunu düşündürmektedir. Portal ven plazma IL-6 düzeyi ile periferik venöz CRP konsantrasyonu arasında doğrudan bir ilişki mevcuttur. Bu bilgiler bize visseral yağ kitlesi ile sistemik inflamasyon arasında direkt bir ilişki olduğu sonucunu gösterir (181). Yapılan başka bir araştırmada da visseral yağ dokusu hipertrofisi ile MCP-1 düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğu ortaya konmuştur (182). Visseral yağ dokusunda MCP-1 düzeyindeki artış; makrofajların yağ dokusuna toplanmasına, inflamasyonun alevlenmesine ve insülin direncine neden olmaktadır (183).

Çok sayıda fonksiyonu olan tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) inflamatuvar bir sitokindir (184). Obezlerde artmış TNF- α düzeyi ve insülin direnci arasındaki ilişki birçok çalışmada ortaya konmuştur (14). Obezlerin adipoz dokusunda TNF- α ekspresyonun arttığı, Tip 2 diyabet'in yüksek visseral adipozite ile ilişkili olduğu, insülin direnci patogeneğinde, dolayısıyla da Tip 2 diyabet gelişiminde rolü olduğunu belirtmişlerdir (185,186,187). Yine bazı çalışmalarda TNF- α 'nın İnsülin reseptör sayısını azaltarak insülin direnci oluşumuna sebep olduğu, insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini bozduğu ve böylece hücrelerin glukoz alımını azalttığı ifade edilmiştir (188-189).

TNF- α 'nın yağ dokusunda sistemik etkiden çok parakrin bir etki gösterdiğine inanılmaktadır. Trigliseridlerin yağ dokusunda depolanmasını sağlayan lipoprotein lipaz, yağ asidi transfer protein ve asetil koenzim A sentetazın üretimini baskılar,

lipolizi aktive eder, yağ dokusunda non-esterifiye yağ asidlerini ve glukozu dokuya alan ve depolayan genleri, adipogenez ve lipogenezle ilişkili genlerin transkripsiyonunu baskılar leptin üretimini arttırır (120). Yapılan bir çalışmada TNF- α konsantrasyonları obez insanlarda belirgin olarak artmış bulunurken, vücut ağırlığı eşleştirilmiş insülin duyarlı ve insülin dirençli bireyler arasında TNF- α düzeylerinde belirgin bir fark tespit edilmemiştir (149) Stears ve ark. (190) MetS hastalarında yaptığı bir çalışmada TNF- α düzeylerini HDL-K seviyesi ile negatif ilişkili buna karşın glukoz tolerans bozukluğu, obezite, insülin direnci ve hipertrigliseridemi ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Yine İndulekha ve ark. (191). Metabolik Sendromu olan 335 obez kişi ve MetS'i olmayan 195 obez kişide TNF- α düzeylerinin HDL-K seviyesi ile anlamlı negatif ilişkili içinde olduğunu açıklamıştır. Yaptığımız çalışmada TNF- α ve IL-6'nın düzeylerini obez ve MetS'de sağlıklılara göre anlamlı olarak yüksek bulduk. TNF- α ve IL-6'nın insülin, insülin direnci ile zayıf anlamlı ilişkisi vardı ($p<0.05$). TNF- α ve IL-6'nın TK, HDL-K, LDL-K, TG ile ilişkisi yoktu.

Yüksek CRP seviyeleri obeziteye ve MetS'e eşlik eder, bu da yağ dokularından sitokin salınımı ile alakalıdır (192). CRP artışı; MetS'un obezite, insülin direnci ve dislipidemi bileşenleriyle ilişkilidir. Bu ilişkilerin fizyopatolojisi açık değildir. İnsülin direnci ve diyabetin başka bir inflamatuvar markırı olan plazminojen aktivatör inhibitörü-1(PAI-1) ile CRP artışının ilgili olduğu bildirilmiştir. MetS 'un uzun dönemde aşırı duyarlılık reaksiyonu sonrası gelişebileceği düşünülmektedir (193). İnsülin karaciğerde hs-CRP sentezini azaltıcı etki gösterir. İnsülin direnci gelişmesi durumunda bu etkinin ortadan kalktığı düşünülebilir. İnsülin direnci ile ilişkili bozuklukların patogenezinde kronik subklinik inflamasyonun rolü olduğu bilinmektedir.(194). Laaksonen ve ark (195) CRP düzeyi ile metabolik sendrom ve diyabet gelişimi arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçlamışlar ve çalışmanın sonucunda CRP konsantrasyonları 3 mg/L'nin üzerinde olan olguların metabolik sendrom gelişimi için yüksek riske sahip olduklarını bildirmişlerdir. Ridker ve ark. (196) MetS'de hs-CRP, metabolik sendromun parametreleri olan yüksek TG, düşük HDL-K, obezite, HT, yüksek glikoz değerleri, bozulmuş fibrinolizis ile yakın korelasyon gösterdiğini belirtti. Bizde çalışmamızda hs-CRP düzeyleri ile bel çevresi, VKİ, insülin, HOMA, TK, HDL-K, LDL-K, TG, SKB, DKB arasında anlamlı korelasyon bulduk ($p<0.001$).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Kalprotektin, TNF- α , IL-6, hs-CRP'nin serum düzeyleri obez ve MetS'de sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu.
2. MetS ve obez grup arasında kalprotektin, TNF- α , IL-6, hs-CRP'nin serum düzeyleri açısından fark yoktu.
3. Kalprotektin belirteci VKİ, BÇ, kilo, TNF- α , IL-6, hs- CRP, insülin ve HOMA-IR ile anlamlı düzeyde ilişkili idi.
4. IL-6 nın hs-CRP, BÇ, VKİ, kilo, HOMA-IR ile ilişkileri anlamlı idi.
5. TNF- α 'nın BÇ, VKİ, insülin ve HOMA-IR ile anlamlı ilişkisi vardı.
6. Kalprotektinin HDL-K,LDL-K, TG, AKŞ ile ilişkisi bulunmadı.
7. Kalprotektin, TNF- α ve IL-6'nın SKB, DKB ile zayıf ilişkisi vardı.
8. hs-CRP düzeyleri ile BÇ, VKİ, insülin, HOMA-IR, TK, HDL-K, LDL-K, TG, SKB, DKB arasında anlamlı ilişki vardı.

Sonuç olarak. obezite ve MetS'da kalprotektin yüksekiği VKİ arttıkça artmaktadır. MetS'in tanı kriterlerinden olan düşük HDL-K ve TG yüksekliğinin bunun üzerinde etkisi bulunmamaktadır. Obezite ve MetS'de artmış VKİ, insülin direnci ve bunun sonucu gelişen inflamasyon belirteçleri kalprotektin düzeylerinde yükselmeye neden olabilir.

KAYNAKLAR

1. Pyorala M, Miettinen H, Halonen P, Laakso M, Pyorala K. Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:538–544.
2. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Metabolik sendrom kılavuzu. BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım, Kızılay, Ankara, 2009
3. 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
4. Dongfeng Gu, Kristi Reynolds, Xigui Wu, Jing Chen, Xiufang Duan, RobertF Reynolds, Paul K Whelton, Jiang He. Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. *The Lancet.* 2005;365:1398-1405.
5. Bruce KD, Byrne CD. The metabolic syndrome: common origins of a multifactorial disorder. *Postgrad Med J* 2009;85:614-621
6. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program(NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
7. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001;24:683-689.
8. Oğuz, A. Kardiyovasküler Hastalıkların Patogenezinde, Önlenmesinde ve Tedavisinde Doku Renin Anjiotensin Sistemi, Mas Matbaacılık, 2002, İstanbul.
9. Gregg EW, Cheng YJ, Cadwell BL, Imperatore G, Williams DE, Flegal KM, et al. Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults. *JAMA* 2005;293:1868- 74.

10. Brown CD, Higgins M, Donato KA, Rohde FC, Garrison R, Obarzanek E, et al. Body mass index and prevalence of risk factors for cardiovascular disease. *Obes Res* 2000;8:605- 19.
11. Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu. Rev. Physiol.* 2010;72:219–46.
12. Catalán et al. Increased Levels of Calprotectin in Obesity Are Related to Macrophage Content: Impact on Inflammation and Effect of Weight Loss. *Mol Med.* 2011;17:157 – 67.
13. Reaven G. Metabolic syndrome: Pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation.* 2002;106:286-8.
14. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α :direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993;259,87-91.
15. Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, et al. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1154-9.
16. Gonzalez AS, Guerrero DB, Soto MB, Diaz SP, Martinez-Olmos M, Vidal O. Metabolic syndrome, insulin resistance and the inflammation markers C reactive protein and ferritin. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60(6):802-9.
17. Kylin E. *Zentralblatt Fuer Innere Med.* 1923;44:105–127.
18. Grundy SM, Brewer BH, Cleeman JI, Smith SC, Claude JL. Definition of metabolic syndrome. *Circulation* 2004;109:433-434.
19. Alberti G. Introduction to the metabolic syndrome. *European Heart Journal Supplements.* 2005;7:3–5.
20. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37:1595-1607.

21. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* .1989;149 :1514-20.
22. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrom among US adults findings from the third national health and nutrition examination survey. *JAMA* 2002;287:356-359.
23. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL. Intra abdominal fat a major determinant of the national cholesterol education program adult treatment panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2004;53:2087-2094.
24. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and clasfication of diabetes mellitus and its complication, part 1: Diagnosis and clasification of diabetes mellitus provisional report of WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15:539-553.
25. Grundy SM. Does the metabolic syndrome exist? *Diabetes Care*. 2006;29:1689-1692.
26. Handelsman Y. Metabolic syndrome pathophysiology and clinical presentation. *Toxicologic Pathology*. 2009;37:18-20.
27. Reaven GM. The Metabolic Syndrome: Requiescat in pace. *Clinical Chemistry* 2005;51:931–938.
28. Rocic P. Why is coronary collateral growth impaired in type II diabetes and the metabolic syndrome? *Vascul Pharmacol*.2012;57:179-186.
29. National Institute for Health. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-2497.
30. World Health Organisation. Definition, diagnosis and classification of diabetes. Geneva: World Health Organisation, 1999.
31. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999;16: 442-3.

32. Third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III) Final Report. *Circulation*. 2002;106:3125-3142.
33. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH. American College of Endocrinology Position Statement on the Insulin Resistance Syndrom. *Endocr Pract*. 2003;9:237-252.
34. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, et al. Frequency of WHO-defined metabolic syndrome in European cohort and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab*. 2002;28:364-376.
35. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet*. 2005; 366:1059-1062.
36. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global end societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414: 782-87.
37. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med*. 1997; 14: 1-85.
38. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001; 24:683-9.
39. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PI. The metabolic syndrome prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004;33:351-375.
40. Wilson PWF. Estimating cardiovascular disease risk, the metabolic syndrome: a Framingham view. *Endocrinol Metab Clinics North Am*. 2004;33:467-81.
41. Mattsson N, Rönnekaa T, Juonala M, Viikari JSA, Raitakari OT. The prevalence of the metabolic syndrome in young adults. The cardiovascular risk in young Finns study. *J Intern Med*. 2007;261:159–69.

42. Onat A, Ceyhan K, Basar O, Erer B, Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels-a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis*. 2002;165:285-292.
43. Kozan Ö, Oğuz A, Erol Ç, Şenocak M, Öngen Z, Çelik Ş ve ark. Türkiye Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması (Metsar): Amaç ve Protokol. *MN-Kardiyoloji Dergisi*. 2003; 10:251-8.
44. Bayram F, Gündoğan K, Öztürk A, Yazıcı C. Dünyada ve Türkiyede metabolik sendromun dağılımı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2006;2:18-24.
45. 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 1988-1999. *Arch Intern Med*. 2003;145:427-436.
46. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:2289-2304.
47. Anderson PJ, Critchley JA, Chan JC, Cockram CS, Lee ZS, Thomas GN, Tomlinson B. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001 ;25:1782-8.
48. Kassi at al. Metabolic syndrome: definitions and controversies *BMC Medicine* 2011; 9:48
49. Gardner DG, Shoback D .(Edited). greenspan's basic clinical endokrinology. 9th edition. Mc Graw Hill.2011:575-77.
50. Schinner S SW, Bornstein SR, et al. Molecular mechanism of insulin resistance. *Diabet Med*. 2005;22:674-82.
51. Lehninger Principles of Biochemistry. Signal transduction.2000; 3.rd edition, chapter13.

52. Mlinar B, Marc J, Janez A, Pfeifer M. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. *Clin Chim Acta*. 2007;375(1-2):20-35.
53. Armoni M, Kritiz N, Harel C, Bar-Yosef F, Chen H, Quon MJ, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma represses GLUT4 promoter activity in primary adipocytes and rosiglitazone alleviates this effect. *J Biol Chem*. 2003;278:30614-30618.
54. Doaa A. Ghareeb, Shimaa Mohamed, Mohamed El-Sayed. The interrelationship between insulin resistance and Alzheimer development. *J. Biomedical Science and Engineering*. 2013;6:754-773.
55. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1415-1607.
56. Haffner SM. Prediabetes, insulin resistance, inflammation and CVD risk. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003;61:9-18.
57. Ginsberg HN, Stalenhoef AF. The metabolic syndrome: targeting dyslipidaemia to reduce coronary risk. *J Cardiovasc Risk*. 2003;10(2):121-8.
58. White MF, insulin receptor signalling and regulation. In: Pickup JG, Williams G, eds. *Textbook of Diabetes*. Oxford: Blackwell Science; 2003;14-17.
59. Bloomgarden, ZT. The 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care*. 2004;27(2):602-9.
60. Shulman, GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000 ; 106(2): 171-6.
61. Wilding JPH. Obesity and nutritional factors in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. In: pickup JC, Williams G, eds. *Textbook of Diabetes*. Oxford: Blackwell Science. 2003;211-6.
62. Her Yönuyle Diabetes Mellitus. Yenigün M (editör). İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri; 2001:839-52.

63. Soleimani M. Dietary fructose, salt absorption and hypertension in metabolic syndrome: towards a new paradigm. *Acta Physiol* 2011;201:55-62.
64. World Health Organization: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:1-253.
65. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute: Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults in evidence report. *Obes Res*.1998;651- 209.
66. Lewis GF, Steiner G. Acute effects of insulin in the control of VLDL production in human. Implication for the insulin resistant state. *Diabetes Care*. 1996;19:390-393.
67. Brunzell JD, Hokanson JE. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. *Diabetes Care* .1999;22(3):10-3.
68. Murakami T, Michelagnoli S, Longhi R, Gianfranceschi F, Calabresi L, Sirtari CR, Franceschini G. Triglycerides are major determinants of cholesterol esterification / transfer and HDL remodelling in human plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15:1819-28.
69. Brinton EA, Eisenberg S, Breslow JL. Increased apo A-I and apo A-II fractional catabolic rate in patients with low high density lipoprotein-cholesterol levels with or without hypertriglyceridemia. *J Clin Invest*. 1991;87:536-44.
70. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 2000;106(4): 453-58.
71. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003; 12: 1206-52.
72. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension and cardiovascular risk. *Am J Hypertens*. 2000; 13(6): 112-22.

73. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lethovirta M, Jacob S, Yki-Jarvinen H. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. *Hypertension*. 1997; 30: 1144-9.
74. DeFronzo RA. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidaemia and atherosclerosis. *Neth J Med*. 1997;50(5): 191-7.
75. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberb N, Baron AD. Insulin mediated skeletal muscle vasodilatation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest*. 1994;94:992-979.
76. Tooke JE, Hannemann MM. Advers endothelial function and the insulin resistance syndrome. *J Intem Med*. 2000;247:425-431.
77. Rutter MK, Meigs JV, Sullivan LM, Wilson PV, Agostino RB. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2004;110:380-5.
78. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrin organ. *Endocrinol Metab*. 2000; 11: 327-32.
79. Orhan Y, Bozbora A. Obezite. İstanbul Tıp Kitabevi İstanbul, Türkiye .2008
80. Duerenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: Age- and sex-specific prediction formulas. *British J Nutr* 1991;65:105-14.
- 81 Mogan J. Parental weight and its relation to infant feeding patterns and infant obesity. *Int J Nurs Stud* 1986;23:255-64.
82. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent Risk factor for cardiovascular disease: a 26- year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67:968- 77.
83. Vague, J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr*. 1956;4:20-34.

84. World Health Organization Expert Committee: Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. WHO Technical Report Series no. 854. Geneva, World Health Organization, 1995.
85. Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, Freund J, Chisholm DJ. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: Direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes*. 1996; 45:633-8.
86. Dixon J.B. and O'Brien P.E. Neck circumference a good predictor of raised insulin and free androgen index in obese premenopausal women: changes with weight loss. *Clinical Endocrinology*. 2002;57:769–78.
87. Rexrode, KM. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA*. 1998;280:1843-8.
88. Hinney A, Nguyen TT, Scherag A et al. Genome wide association (GWA) study for early onset extreme obesity supports the role of fat mass and obesity associated gene (FTO) variants. *PLoS One*. 2007;2:1361.
89. Seidell JC, Deerenberg I. Obesity in Europe: Prevalence and consequences for use of medical care. *Pharmacoeconomics*. 1994;5:38-44.
90. World Health Organization. Controlling the global obesity epidemic. WHO Nutrition, July 2001.
91. Kuczmarski R, Flegal K, Campbell S, Johnson C. Increasing prevalence of overweight among US adults: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *JAMA*. 1994;272:205-11.
92. National Institute of health. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. National Institute of health *Obes Res*. 1998;6:464.
93. Molarius A, Seidel JC, Sans S et al. Varying sensitivity of waist action levels to identify subjects with overweight or obesity in 19 populations of the WHO MONICA Project. *J Clin Epidemiol*. 1999;52:1213-24.

94. Rolls ET. Understanding the Mechanisms of Food intake and Obesity. *Obesity Reviews*.2007;8:67-72.
95. Satman İ, Şengül AM, Uygur S;et al. Population based study of diabetes and risk characteristics in Turkey; results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*.2002;25:1551- 6.
96. Onat A, Yıldırım B, Çetinkaya A ve ark. Erişkinlerimizde Obezite ve santral Obezite göstergeleri ve ilişkileri.*Türk Kardiyoloji Arşivi*.1999;27:209-17.
97. Hatemi H, Turan N, Arık N, YumukV. Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması (TOHTA). *Endokrinolojide Yönelişler Dergisi*. 2002;11:1-16.
98. Satman I veTURDEP-II Çalışma Grubu .Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışmaları I-II. 47.Ulusal Diyabet Kongresi 2011.
99. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic—Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 1997.
100. Caterson ID, Brom J. Pocket Picture Guide: Obesity. 1th ed,London: Harcourt Health Commnications; 2001.
101. Dickey RA. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology (AACE/ACE).Position Statement on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Obesity. Obesity Task Force and reports in the scientific literature as of February 1998. *Endocrine Practise*. 1998; 4(5):297.
102. Ferrero-Miliani L, Nielsen OH, Andersen PS, Girardin SE: Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1beta generation. *Clin Exp Immunol*.2007;147:227-35.
103. Goldman L, Schafer AI: “Mechanisms of inflammation and tissue repair”*Cecil Medicine: Expert Consult Premium* (24th Ed), Saunders Elsevier 2012;1604-7.
104. Kumar V. Abbas AK. Aster JC. “Inflammation and repair” *Robbins Basic Pathology* (9th ed), Saunders Elsevier, 2013;43:1781-5.

105. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999; 340(6): 448-54.
106. Michael T. Lotze ,Angus W. Thomson. *Measuring Immunity:Basic Biology and Clinical Assessment*. Elsevier Academic Press 2005;135
107. Buğdaycı G, Polat Düzgün A, Koca Y, Sezer S, Turhan T. Metabolik Sendromu olan ve Olmayan Yaşlı Bireylerde hs-CRP'nin Önemi. *Türk Geriatri Dergisi*.2005; 8(2): 57-60.
108. Roberts WL, Moulton L, Law TC, Farrow G, Cooper-Anderson M, Savory J,Rifai N. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. *Clin Chem*. 2001; 47(3): 418-25.
- 109.Rifai N. High sensitivity C-reactive protein: a useful marker for cardiovascular disease risk prediction and the metabolic syndrome. *Clin Chem*. 2005; 51(3): 504-5.
110. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol*. 2004;29(8): 439-93.
111. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insülin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:447-52.
112. Kershaw E and Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2548-2556.
113. Bienvenu J. Exploration of cytokines in biological suids. *CR Seances Soc Biol Fil* 1995;189:545-555.
114. Armstrong L, Jordan N, Millar A. Interleukin 10 regulation of TNF- α from human alveolar macrophages and pheripheral blood monocytes. *Thorax*. 1996;51:143- 9.
115. Larrubia JR, Benito-Martínez S, Miquel-Plaza J, Sanz-de-Villalobos E, González-Mateos F, et al. Cytokines – their pathogenic and therapeutic role in chronic viral hepatitis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2009;101(5):343–51.

116. Vassali P: The pathophysiology of tumor necrosis factors. *Annu Rev Immunol.* 1992;10:411-452.
117. Çorakçı A. Risk Faktörü olarak Obezite. *Aktüel Tıp Dergisi.* 2001;2:33-38.
118. Kuralay F, Çavda C. İnflamatuvar medyatörlere toplu bir bakış. *Genel Tıp Derg.* 2006;16(3):143-152.
119. Abbas AK, Lichtman Ah, Pober JS. *Cellular and Molecular Immunology*, 4th ed., 2000; 235-269.
120. Sethi JK, Hotamisligil GS. The role of TNF alpha in adipocyte metabolism. *Semin Cell Dev Biol.* 1999; 10:19-29
121. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2001;409:307-312.
122. Ruan H, Miles PD, Ladd CM, et al. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor-alpha: Implications for insulin resistance. *Diabetes.* 2002; 51:3176-3188.
123. Dr.Ahmet ERGÜN.Yağ Dokusu ve Yağ Hücresi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2005; 25:412-420.
124. Çorakçı A. Risk Faktörü olarak Obezite. *Aktüel Tıp Dergisi.* 2001;2:33-38.
125. Kershaw E and Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2548-2556.
126. Oneta CM, Dufour JF. Non-alcoholic fatty liver disease:treatment options based on pathogenic considerations. *Swiss Med Wkly.* 2002;132:493-505.
127. 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: 563-68.

128. Dandona P, Weinstock R, Thusu K, Abdel-Rahman E, Aljada A, Wadden T. Tumor necrosis factor- α in sera of obese patients: fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2907-2910.
129. Hotamisligil GS: The role of TNF α and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med.* 1999; 245: 621-25.
130. Berrin Zuhall Bulucu Altunkaynak, Elvan Özbek. Yağ Dokusu Endokrin Bir Organ mıdır? *Dicle Tıp Dergisi.* 2005; 32(4): 211-217.
131. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood.* 1989; 74:1-10.
132. Zang G, Klein B, Bataille R. Interleukin-6 is a potent myeloma cell growth factor in patients with aggressive multiple myeloma. *Blood.* 1989;74:11-3
133. Akira S, Taga T, Kishimoto T IL-6 biology and medicine. *Adv Immunol.* 1993; 54:1-78
134. Frühbeck G, J Gomez-Ambrosi, FJ Muruzabal, MA Burrell. The adipocyte : a model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation. *Am J Physical Endocrine Metab.* 2001;280:827-847
135. Smith J. P. A, D'Aluto F, Palmen J, Cooper A. J, Samuel J, Thompson S. et. al. Association of serum interleukin-6 concentration with a functional IL6 -6331T>C polymorphism. *Clinical chemistry* 2008;54(5):841-850
136. Memoli B, Procino A, Calabro P, Esposito P, Grandaliano G, Pertosa G. et. al. Inflammation may modulate IL-6 and C-reactive protein gene expression, *American Journal of Physiology. Endocrinology Metabolism* 2007;293(4): 1030–35
137. Kampoli AM, Tousoulis D, Antoniadis C, et al, Biomarkers of premature atherosclerosis. *Trends Mol Med.* 2009 ;15(7):323-332.
138. Taddei S., Caraccio N., Virdis A., et al, Low-Grade Systemic Inflammation Causes Endothelial Dysfunction in Patients with Hashimoto's Thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2006; 91, 12: 5076-5082.

139. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13(2):84-9.
140. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(3):293-300.
141. Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gomez JM, Gutierrez C, et al. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes Res.* 2004;12(6):962-71.
142. Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab.* 2002; 13:18-23.
143. Tadimitsu Kishimoto, IL-6: from its discovery to clinical applications, *International Immunology.* 2010;22:347-352
144. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: Depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:847-50.
145. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000;342:836-43
146. Ibanez L, de Zegher F. Ethinylestradiol-drospirenone, flutamide-metformin, or both for adolescents and women with hyperinsulinemic hyperandrogenism: Opposite effects on adipocytokines and body adiposity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1592-7.
147. Kanemaki T, Kitade H, Kaibori M, et al. Interleukin 1beta and interleukin 6, but not tumor necrosis factor alpha, inhibit insulin-stimulated glycogen synthesis in rat hepatocytes. *Hepatology.* 1998;27:1296-303.
148. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: Is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis.* 2000;148:209-14.
149. Adiponektin ve Diğer Sitokinler: Dr. Rıfat EMRAL Türkiye Klinikleri *J Med Sci.* 2006, 26:409-420

150. Senn IJ, Klover PJ, Nowak IA, et al. Supressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insülin resistance in hepatocyte. *J Biol Chem.* 2003;278:13740-13746.
151. Caglayan E, Blaschke F, Takata Y, Hsueh W. A Metabolic syndrome interdependence of the cardiovascular and metabolic pathways. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5:135-42.
152. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:561-602.
153. Reseland JE, Andersen SA, Solvoll K, Halvorsen B, et al. Effect of long-term changes in diet, and exercise on plasma leptin concentrations. *Am J Clin Nut.* 2001;73:240-245.
154. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, et al. Hypoadiponectinmeia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1930-1935.
155. Bergman RN, Kim SP, Catalano KJ, et al. Why visceral fat is bad: mechanisms of the metabolic syndrome. *Obesity.* 2006;14:16-19.
156. Strž, I., Trebichavský, I., Calprotectin A Pleiotropic Molecule İn Acute And Chronic Inflammation, *Physiol. Res.* 2004;53:245-253.
157. Brandtzaeg, P., Dale, I., Fagerhol, M.K., Distribution Of A Formalin-Resistant Myelomonocytic Antigen (L1) İn Human Tissues, Normal and aberrant occurrence in various epithelia, *Am J. Clin. Pathol.* 1987;87:700-707.
158. Uslu, N., Baysoy, G., Balamtekin, N., Hızal, G., Demir, H., Temizel, İ.N., Gürakan, F., Özen, H., Çocuklarda Enflamatuar Bağırsak Hastalığı Tanısında Noninvazif Bir Belirteç: Fekal Kalprotektin, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2011;54:22-27.
159. Hogg, N., Newton, R.A., Signaling Mechanisms And The Activation Of Leukocyte Integrins. *J. Immunol.* 1998;160: 1427-1435.

160. Gebhardt C, Ne'meth J, Angel P, Hess P. S100A8 and S100A9 in inflammation and cancer. *Biochemical pharmacology*. 2006;72:1622–1631.
161. Kido, J., Kido, R., Kataoka, M., Fagerhol, M.K., Nagata, T., Calprotectin Release From Human Neutrophils Is Induced By Porphyromonas Gingivalis Lipopolysaccharide Via The Cd-14–Toll-Like Receptor–Nuclear Factor κ B Pathway, *J. Periodont Res.* 2003;38; 557–563.
162. Rammes A. Myeloid-related protein(MRP) 8 and MRP14, calcium- binding proteins of the S100 family, are secreted by activated monocytes via a novel, tubulin-dependent pathway. *J. Biol. Chem.* 1997;272:9496–502.
163. Xu K, Geczy CL. IFN- γ and TNF regulate macrophage expression of the chemotactic S100 protein S100A8. *J. Immunol.* 2000; 164:4916–23
164. Zheng L., Teschler H., Guzman J., Hubner K., Striz I., Costabel U. Alveolar Macrophage TNF-alpha Release And BAL Cell Phenotypes In Sarcoidosis, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995;152:1061-1066.
165. Sander J., Fagerhol, M.K., Bakken J.S. Plasma Levels Of The Leukocyte L1 Protein In Febrile Conditions: Relation To Aetiology, Number Of Leukocytes In Blood, Blood Sedimentation Reaction And C-reactive Protein, *Scand J. Clin. Lab. Invest.* 1984; 44: 357-362.
166. Striz I, Jaresova M, Lacha J, Sedlacek J, Vitko S, MRP8/14 and Procalcitonin Serum Levels In Organ Transplantations, *Ann. Transplant.* 2001;6:6-9
167. Dixon J.B. and O'Brien P.E. Neck circumference a good predictor of raised insulin and free androgen index in obese premenopausal women: changes with weight loss. *Clinical Endocrinology*. 2002; 57:769–78.
168. Isildak M, Güven G.S., Gürlek A. Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2004; 35:96-99.
169. Adiponektin ve Diğer Sitokinler: Dr. Rıfat EMRAL Türkiye Klinikleri *J Med Sci* 2006;26:409-420

170. Yamaoka M, Maeda N, Nakamura S, Mori T, Inoue K, Matsuda K, Sekimoto R, Kashine S, Nakagawa Y, Tsushima Y, Fujishima Y, Komura N, Hirata A, Nishizawa H, Matsuzawa Y, Matsubara K, Funahashi T, Shimomura I. Gene expression levels of S100 protein family in blood cells are associated with insulin resistance and inflammation (Peripheral blood S100 mRNAs and metabolic syndrome). *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;19;433(4):450-5
171. O.H. Mortensen, A.R. Nielsen, C. Erikstrup, P. Plomgaard, C.P. Fischer, R. Krogh-Madsen, B. Lindegaard, A.M. Petersen, S. Taudorf, B.K. Pedersen, Calprotectin—a novel marker of obesity, *PLoS ONE*.2009;4:1-4.
172. Pedersen L, Nybo1 M, Poulsen MK, Henriksen JE, Dahl J and Rasmussen LM. Plasmacalprotectin and its association with cardiovascular disease manifestations, obesity and the metabolicsyndrome in type 2 diabetes mellitus patients. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2014;14:196
173. R Sekimoto, K Kishida, H Nakatsuji, T Nakagawa, T Funahashi, I Shimomura, High circulating levels of S100A8/A9 complex (calprotectin) in male Japanese with abdominal adiposity and dysregulated expression of S100A8 and S100A9 in adipose tissues of obese mice, *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2012;419:782–9
174. Hirata A., Kishida K., Nakatsuji H., Hiuge-Shimizu A., Funahashi T., Shimomura I. High serum S100A8/A9 levels and high cardiovascular complication rate in type 2 diabetic with ultrasonographic low carotid plaque density, *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2012;97:82–90.
175. Leclerc E, Fritz G, Vetter S.W, Heizmann C.W. Binding of S100 proteins to RAGE: an update, *Biochim. Biophys. Acta* 2009;1793:993–1007
176. Madland T.M, Hordvik M, Haga HJ, Jonsson R, Brun J.G. Leucocyte Protein Calprotectin And Outcome In RheumatoidArthritis, A LongitudinalStudy, *Scand J. Rheumatol*, 2002;31:151-354.
177. Jung, S.Y., Park, Y.B., Ha, Y.j., Lee, K.H., Lee, S.K., Serum Calprotectin As A Marker ForDisease Activity AndSeverity In Adult-OnsetStill's Disease. *J.Rheumatol*. 2010;37: 1029-34.
178. Soyfoo MS, Roth J., Vogl T., Pochet R, Decaux G. Phagocyte-specific S100A8/A9 Protein Levels During Disease Exacerbations And Infections In Systemic LupusErythematosus. 2009;36:2190-4.

179. Carroccio A, Rocco P, Rabitti PG, Prima LD, Forte GB, Cefal AB, Pisello F, Geraci G, Uomo G, Plasma Calprotectin Levels in Patients Suffering From Acute Pancreatitis, *Dig. Dis. Sci.* 2006;51:1749–1753.
180. Katashima T, Naruko T, Terasaki F, Fujita M, Otsuka K, Murakami S, Sato A, Hiroe M, Ikura Y, Ueda M, Ikemoto M, Kitaura Y, Enhanced Expression of the S100A8/A9 Complex in Acute Myocardial Infarction Patients. *Circ. J.* 2010;74:741–748.
181. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes* 2007;56:1010-1013
182. Bruun JM, Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Monocyte chemoattractant protein-1 release is higher in visceral than subcutaneous human adipose tissue (AT): implication of macrophages resident in the AT. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2282-2289.
183. Kamei N, Tobe K, Suzuki R, et al. Overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance. *J Biol Chem.* 2006;281:26602-26614.
184. 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.
185. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:911-919.
186. Hotamisligil GS. Mechanisms of TNF- α -induced insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1999;107:119-25.
187. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance.
188. Goldstein BJ. Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2002;90: 3-10.

189. Prins J B, Neisler CU, Winterford CM, et al. Tumor necrosis factor- α induces apoptosis of human adipose cells. *Diabetes*. 1997;46:1939-1944.
190. Stears AJ, Byrne CD: Adipocyte Metabolism and The Metabolic Syndrome. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2001;3:129-142.
191. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev*. 2003;24:278-301.
192. Loria P, Lonardo A, Carulli L, Verrone AM, Ricchi M, Lombardini S, et al. Review article: The metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22: 31- 36.
193. González AS, Guerrero DB, Soto MB, Díaz SP, Martinez-Olmos M, Vidal O. Metabolic syndrome, insulin resistance and the inflammation markers C reactive protein and ferritin. *Eur J Clin Nutr*. 2006; 60(6): 802-809.
194. Festa A, Hanley AJ, Tracy RP, D'Agostino R Jr, Haffner SM. Inflammation in the prediabetic state is related to increased insulin resistance rather than decreased insulin secretion. *Circulation*. 2003; 108(15): 1822-1830.
- 195- Laaksonen DE, Niskanen L, Nyyssönen K, Punnonen K, Tuomainen TP, Valkonen VP et al. C-reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetologia*. 2004;47(8):1403-1410.
196. Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation*. 2004;109(23):2818–2825.