

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

**METABOLİK SENDROM OLUŞTURULAN RATLARDA
RESVERATROL UYGULAMASININ SERUM RESİSTİN VE
APELİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Arş. Gör. Dr. Sevgi ALTAŞ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M.Ferit GÜRSU**

**ELAZIĞ
2011**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Nevin İLHAN

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

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

Prof. Dr. M. Ferit GÜRSU

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

Sevgi ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim

Canım Babama, Anneme ve kızkardeşlerime

Sevgili Eşime, Oğullarım Muhammed Berkay ve Ahmet Eren'e

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmalarım sırasında benden gerekli her türlü desteği ve yardımı esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. M. Ferit GÜRSU'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmalarım sırasında ve eğitimim süresince yardım ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Nevin İLHAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Anabilim dalımızın değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Necip İLHAN'a Prof. Dr. İhsan HALİFEOĞLU'na, Prof. Dr. Bilal ÜSTÜNDAĞ'a, Doç. Dr. Süleyman AYDIN' a, Doç. Dr. Dilara KAMAN'a ve Patoloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi Doç. Dr. Bengü ÇOBANOĞLU'na teşekkür ederim. Çalışmalarım sırasında yardımını gördüğüm, Opr. Dr. Önder ALTAŞ'a, asistan arkadaşlarıma ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında görevli tüm personele teşekkür ederim.

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

Bu tez çalışmasını 1817 no'lu proje ile destekleyen Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projelendirme (FÜBAP) fonuna teşekkür ederim.

ÖZET

Metabolik sendrom (MeS) 21. yüzyılda tüm dünyada milyonları etkileyen önemli bir morbidite nedenidir. Bu çalışmada MeS oluşturulan Sprague Dawley cinsi erkek sıçanlarda; apelin, resistin ve insülin resistansı parametreleri üzerine resveratrolün etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Araştırmada 250 ± 20 gram ağırlığındaki 40 adet sıçan 4 gruba ayrıldı. Bazal diyetle beslenen grup kontrol grubu; bazal diyete %10'luk fruktoz eklenen 8 hafta beslenen MeS grubu; MeS grubuna ilaveten 10 mg/kg/gün resveratrol verilen grup; MeS grubuna 10 mg/kg/gün pioglitazon verilen gruplar oluşturuldu. Sıçanlar dekapite edilerek resistin, apelin ve biyokimyasal parametreler kan örneklerinde çalışıldı.

MeS oluşturulan sıçanlarda serum resistin düzeylerinin kontrol grubuna göre %95,83 artış gösterdiği, resveratrol grubunda bu artışın %35,09, pioglitazon verilen grupta ise %28,81 oranında olduğu görülmüştür ($p < 0,001$). Kontrol grubuna göre serum apelin düzeyleri MeS grubunda %30,91 artış ($2,07 \pm 0,46$ ng/ml) tespit edilmiş olup resveratrol uygulanan grupta artış %56,60 ($2,60 \pm 0,46$), pioglitazon uygulanan grupta ise %48,31 ($2,24 \pm 0,42$ ng/ml) olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,01$). MeS grubunda insülin ile HOMA-IR düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiş ($r = 0,783$; $p = 0,007$) ve resveratrol uygulanan grupta HOMA-IR ($p < 0,001$), insülin ($p < 0,001$) ve HbA1c ($p < 0,01$) düzeyleri anlamlı olarak azalmıştır. Aortun histopatolojik incelemelerinde resveratrol grubunda perivasküler lenfositik infiltrasyonunun azaldığı, pioglitazon grubunda ise perivasküler hafif lenfositik infiltrasyon belirginliği tespit edildi.

Sonuç olarak, yağ dokudan salgılanan resistin ve apelinin insülin direnci oluşumunda ya da bu direncin düzenlenmesinde önemli rol aldığı, ayrıca uygulanan tedavilerden resveratrolün serum apelin, resistin, HbA1c ve lipid düzeylerine olumlu etkilerinin olduğu açıkça gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Metabolik Sendrom, Resveratrol, Resistin, Apelin

ABSTRACT

THE EFFECTS OF ADMINISTRATION OF RESVERATROL ON SERUM RESISTIN AND APELIN LEVELS IN THE METABOLIC SYNDROME INDUCED RATS

Metabolic syndrome (MeS) is an important cause of morbidity affecting millions of people all over the world in 21st century. In this study, the effects of resveratrol on apelin, resistin and Insulin resistance parameters were planned to be investigated on MeS generated male Sprague Dawley rats.

In this study; 40 rats, 250 ± 20 grams in weight, were divided into 4 groups. The experimental groups were as follow: one control group was fed with basal diet; one MeS group was fed 8 weeks with basal diet supplemented with 10% fructose, one MeS group was fed with 10 mg/ kg/day resveratrol in addition to MeS group, one MeS group was fed with 10 mg/kg/day pioglitazone in addition to MeS group. The rats were decapitated and resistin, apelin and biochemical parameters were studied in blood samples.

Serum resistin levels of MeS rats were increased compared with control group (95,83%; $p < 0,001$) and were decreased by 35,09 % in resveratrol group and by 28,81% in pioglitazone group ($p < 0,001$). Apelin was detected in MeS group (30,91%; $2,07 \pm 0,46$ ng/ml) and this increase in resveratrol group (56,60%; $2,60 \pm 0,46$) was found more significant than pioglitazone group (% 48,31; $2,24 \pm 0,42$ ng/ml) ($p < 0,01$). A positive correlation between insulin and HOMA-IR was detected ($r = 0,783$; $p = 0,007$) in MeS group and HOMA-IR ($p < 0,001$), insulin ($p < 0,001$) and HbA1c ($p < 0,01$) levels were decreased in resveratrol group. Histopathological examination of the aorta revealed decrease in perivascular lymphocytic infiltration in resveratrol group and mild increase in perivascular lymphocytic infiltration in pioglitazone group.

Our studies show that resistin contributes to formation of insulin resistance, apelin plays an important role in the regulation of this resistance and they may act as central regulators in insulin resistance, besides resveratrol treatment has significant positive effects on serum apelin, resistin and lipid levels.

Keywords: Metabolic Syndrome, Resveratrol, Resistin, Apelin

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİL LİSTESİ	x
TABLO LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Metabolik Sendromun Etiyolojisi	2
1.2. Metabolik Sendromun Prevalansı	3
1.3. Metabolik Sendrom Tanısı	4
1.3.1. WHO	4
1.3.2. EGIR	5
1.3.3. NCEP-ATP III	5
1.3.4. AACE	6
1.3.5. IDF	7
1.4. Metabolik Sendromun Fizyopatolojisi	7
1.4.1. İnsülin Direnci	7
1.4.2. Aterojenik Dislipidemi	12
1.4.3. Obezite	12
1.4.4. Hipertansiyon	13
1.4.5. Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Diyabet	14
1.4.6. Endotel Fonksiyon Bozukluğu	15
1.4.7. Vasküler İnflamasyon ve Protrombotik Durum	16
1.5. Metabolik Sendromlu Hastaya Yaklaşım	16
1.5.1. Diyet	16
1.5.2. Egzersiz	16
1.5.3. Obezite Tedavisi	17
1.5.4. Dislipidemi Tedavisi	17

1.5.5. Hipertansiyon Tedavisi	17
1.5.6. Diabetes Mellitus Tedavisi	17
1.6. Resistin	18
1.7. Apelin	21
1.7.1. Apelinin Yapısı ve Lokalizasyonu	21
1.7.2. Apelin Reseptörü (APJ)	22
1.7.3. Apelinin Etkileri ve Fizyolojik Rollerini:	22
1.7.3.1. Kardiyoprotektif Özellikleri	25
1.7.3.2. Apelin Obezite ve Adiposüler Aks	26
1.7.3.3. Apelinin Sıvı Elektrolit Dengesine Etkisi	28
1.8. Adezyon Molekülleri	29
1.8.1. VCAM -1 (CD 106)	29
1.8.2. ICAM-1 (CD 54)	30
1.8.3. Hücrel Adezyon Moleküllerinin İnsülin Direnci ve Ateroskleroza Etkisi	30
1.9. Tiazolidindion	31
1.10. Resveratrol	34
2. GEREÇ VE YÖNTEM	41
2. 1. Gereç	41
2.1.1. Deney Hayvanları	41
2.1.2. Örneklerin Alınması ve Hazırlanması	43
2.2. Yöntemler	43
2.2.1. Enzim İmmün Ölçümler	43
2.2.1.1. Serum Resistin Düzeylerinin Ölçümü	44
2.2.1.2. Serum İnsülin Düzeylerinin Ölçümü	44
2.2.1.3. Serum Apelin Düzeylerinin Ölçümü	44
2.2.1.4. Serum sVCAM-1 Düzeylerinin Ölçümü	44
2.2.2. HbA1c Düzeylerinin Ölçümü	45
2.2.3. Diğer Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü	45
2.2.4. İstatistiksel Analizler	45
3. BULGULAR	46
3.1. Serum Glukoz Düzeyleri	46

3.2. Serum Triglisericid Düzeyleri	47
3.3. Serum Total Kolesterol Düzeyleri	50
3.4. Serum VLDL-K Düzeyleri	51
3.5. Serum LDL-K Düzeyleri:	51
3.6. Serum HDL-K Düzeyleri	51
3.7. Serum Ürik Asit Düzeyleri	52
3.8. Plazma HbA1c Düzeyleri:	50
3.9. HOMA-IR Düzeyleri	46
3.10. Serum İnsülin Düzeyleri	46
3.11. Serum Apelin Düzeyleri	47
3.12. Serum Resistin Düzeyleri	48
3.13. Serum sVCAM-1 Düzeyleri	49
3.14. Tüm gruplarda Serum İnsülin, Apelin ve Resistin Düzeyleri ile HOMA-IR Düzeyleri Arasındaki İlişki	54
3.15. Tüm Gruplardaki Karaciğer ve Aort Yapısının Histopatolojik İncelemeleri	60
4. TARTIŞMA	66
5. KAYNAKLAR	81
6. ÖZGEÇMİŞ	98

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. İnsülin sinyalizasyonu	8
Şekil 2. Metabolik sendromun patofizyolojisi	10
Şekil 3. Apelin Aminoasit zinciri	21
Şekil 4. İmmünositokimyasal olarak APJ ve Apelin	23
Şekil 5. Resveratrolün (3,5,4'- trihydroxystilbene) kimyasal yapısı	35
Şekil 6. Resveratrolün kan glukozu ve lipid üzerine etki yolları	37
Şekil 7. Metabolik sendrom ve kontrol grubundan sıçan örneği	42
Şekil 8. Gruplara ait serum insülin düzeyleri	46
Şekil 9. Gruplara ait HOMA-IR düzeyleri	47
Şekil 10. Gruplara ait serum apelin düzeyleri	48
Şekil 11. Gruplara ait serum resistin düzeyleri	48
Şekil 13. Kontrol grubunda insülin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki	54
Şekil 14. MeS grubunda insülin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki	54
Şekil 15. MeS+P grubunda insülin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki	55
Şekil 16. MeS+R grubunda insülin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki	55
Şekil 17. Kontrol grubunda resistin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki	56
Şekil 18. MeS grubunda resistin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki	56
Şekil 19. MeS+R grubunda resistin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki	57
Şekil 20. MeS+P grubunda resistin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki	57
Şekil 21. Kontrol grubundan aort'un histopatolojik olarak görünümü (x400)	60
Şekil 22. MeS grubundan aort'un histopatolojik olarak görünümü (x400)	60
Şekil 23. MeS grubundan aort'un histopatolojik olarak görünümü (x400)	61
Şekil 24. MeS+R grubunda, aort'un histopatolojik olarak görünümü (x400)	61
Şekil 25. MeS+P grubunda, aort'un histopatolojik olarak görünümü (x400)	62
Şekil 26. Kontrol grubundan karaciğerin histopatolojik olarak görünümü (x100)	62
Şekil 27. MeS grubundan karaciğer'in histopatolojik olarak görünümü (x200)	63
Şekil 28. MeS grubundan karaciğer'in histopatolojik görünümü (x200)	63
Şekil 29. MeS grubundan karaciğerin histopatolojik görünümü. (X200)	64
Şekil 30. MeS+R grubunda, karaciğerin histopatolojik olarak görünümü. (x200)	64
Şekil 31. MeS+P tedavisinden sonra karaciğerin histopatolojik görünümü. (x400)	65
Şekil 32. MeS+P tedavisinden sonra karaciğerin histopatolojik görünümü (x200)	65

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Metabolik Sendrom WHO Tanı Kriterleri	4
Tablo 2.	Metabolik Sendrom EGIR kriterleri	5
Tablo 3.	Metabolik Sendrom ATP III Tanı Kriterleri	6
Tablo 4.	Metabolik Sendrom AACE Tanı Kriterleri	6
Tablo 5.	Metabolik Sendrom IDF Tanı Kriterleri	7
Tablo 6.	Diyabet ve IGT'nin İkinci Derece Tanı Kriterleri	15
Tablo 7.	Apelin ve Apelin Reseptörünün Karakteristik Özellikleri	23
Tablo 8.	Apelin ve APJ'nin dokulardaki dağılımı	24
Tablo 9.	Apelinin Etkileri ve Fizyolojik Roller	27
Tablo 10.	Standart sıçan yemi	41
Tablo 11.	Rat Grupları ve Uygulanan Metodlar	42
Tablo 12.	Gruplara ait biyokimyasal parametreler	55
Tablo 13.	Kontrol Grubunda Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişki	58
Tablo 14.	MeS Grubunda Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişki	58
Tablo 15.	MeS+P grubunda Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişki	59
Tablo 16.	MeS+R grubunda Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişki	59

KISALTMALAR LİSTESİ

AACE	: Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AMPK	: Adenozin Monofosfat Aktive Protein Kinaz
Apo-B	: Apolipoprotein-B
Apo-C III	: Apolipoprotein C III
APJ	: Apelin Reseptörü (anjiotensin reseptör like 1)
APJ-LI	: Apelin Reseptörü Benzeri immünreaktivite
Apelin-LI	: Apelin Benzeri İmmünreaktivite
AT₁	: Anjiotensin II Tip 1
ATP III	: Erişkin Tedavi Paneli III
CETP	: Kolesterol ester transfer proteini
EGIR	: İnsülin Direnci Avrupa Çalışma Grubu
ELISA	: Enzim Bağlı Immuno Sorbant Ölçüm
GLUT-4	: Glukoz Transport Protein-4
HbA1c	: Glikozile Hemoglobin
HDL-K	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
HOMA-β	: Homeostasis Model Assessment Beta Hücre Fonksiyonu
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assessment İnsülin Resistansı
ICAM-1	: Hücreler Arası Adezyon Molekül-1
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IFG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
IGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı)
İκB	: İnhibitör κB
IL-4	: İnterlökin-4
IL-6	: İnterlökin-6
IFN-γ	: İnterferon
IRS	: İnsülin Reseptör substrat
kDa	: KiloDalton
LDL-K	: Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
LPL	: Plazma Lipoprotein Lipaz
LPS	: Lipopolisakkarid

METSAR	: Türkiye Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
MeS	: Metabolik sendrom
NCEP	: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
NF-κB	: Nükleer faktör kapa B
NHANES	: Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirmesi Araştırması
NO	: Nitrik oksit
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
PGC-1α	: Proliferatör Gamma Koaktivatör-1α
PI-3k	: Fosfatidil inozitol-3 kinaz
PIP2	: Fosfatidil İnozitol-3,4-bifosfat
PIP3	: Fosfatidil İnozitol-3,4,5-trifosfat
PKB	: Protein Kinaz B
PKC	: Protein Kinaz C
PPAR-γ	: Peroksizom Proliferasyonunu Aktive Edici Reseptör Gamma
RELM	: Resistin Like Molekül
SD-LDL	: Küçük Yoğun LDL
SREB-1c	: Sterol Düzenleyici Element Bağlanma Proteini-1c
SYA	: Serbest Yağ Asidi
TEKHARF	: Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması
TG	: Trigliserid
T- kol	: Total Kolesterol
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör-alfa
TZD	: Tiazolidindion
VLDL-K	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
VLA-4	: Very Late Antijen-4
s(VCAM-1)	: Solubül Vasküler Hücre Adezyon Molekül-1
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Metabolik sendrom (MeS) dünyada giderek daha fazla sayıda insanı etkileyen önemli bir morbidite nedenidir. Pandemiye doğru ilerleyen bu büyümede, hareketsiz yaşam tarzının benimsenmesi ve beslenme alışkanlığında değişimler gibi çevresel etkenler yanında, kalıtımla gelen bazı özellikler de rol oynamaktadır (1). Son 20 yılda, dünya genelinde, obezite ve diyabet prevalansındaki artışla yakından ilişkili olarak, metabolik sendromlu hasta sayısındaki ciddi artış, şimdi insan sağlığı için en büyük tehdit olarak gözlenmiştir (2).

Metabolik sendrom; insülin direnci sendromu ve sendrom X olarak da bilinen, insanlarda abdominal obezite, aterojenik dislipidemi, esansiyel hipertansiyon, insülin direnci, glukoz tolerans bozukluğu, protrombotik ve proinflamatuvar durum ile karakterize bir endokrinopatidir (3). MeS bireyin genetik faktörlerine ve çevresel etmenlere bağlı olarak ortaya çıkan kardiyovasküler hastalık risk artışı ile ilişkili bir grup metabolik bozukluk topluluğudur (4). Metabolik sendromun altında yatan esas etkenin insülin direnci olduğu tespit edilmiştir ve insülin direnci; plazma glukoz düzeyini azaltma fonksiyonunun bozulduğu insülin duyarlılığındaki azalma şeklinde tanımlanmaktadır (5).

Metabolik sendromu oluşturan kavramlar ilk olarak 1923 yılında İsviçreli Dr. Kylin tarafından hipertansiyon, hiperglisemi ve hiperüriseminin bir arada görüldüğü hastalarda tanımlanmıştır. 1940'lı yılların sonunda santral obezite, diyabet, ateroskleroz ve gutun ilişkili olduğu belgelenmiştir (6). 1965 yılında ise hipertansiyon, hiperglisemi ve obeziteden oluşan bir sendrom tariflenmiştir (7). 1970'li yıllarda Alman araştırmacılar ilk kez "Metabolik Sendrom" terimini kullanmışlar ve aynı zamanda sendromun aterosklerozla ilişkisini araştırmışlardır (8).

1988'de Dr. Reaven tarafından yapılan çalışma ile konu belirgin bir şekilde dikkat çekmiştir. Dr. Reaven, glukoz intoleransı, yüksek trigliserit (TG), düşük HDL-K (yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol)'den oluşan bu kardiyovasküler risk faktörleri grubunu Sendrom X olarak tanımlamıştır. Reaven çeşitli risk faktörlerinin sıklıkla bir arada bulunduğunu göstermiş ve bu beraberliğin kardiyovasküler hastalıkların gelişme riskini arttırdığını belirtmiştir. Dr. Reaven'nın çalışmalarından sonra metabolik sendrom ile ilgili çalışmalar büyük bir ivme kazanarak günümüze kadar devam etmiştir (9). Metabolik sendromu oluşturan kriterlerin altında yatan en

önemli mekanizma insülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemidir ve Sendrom X'de kardiyovasküler hastalıklar için ciddi bir risk faktörüdür (10).

Metabolik sendrom tarihsel süreç boyunca dismetabolik sendrom, plurimetabolik sendrom, kardiyometabolik sendrom, dislipidemik sendrom, prediyabet, dislipidemik hipertansiyon ve ölümcül dörtlü olarak da adlandırılmıştır (11).

1.1. Metabolik Sendromun Etiyolojisi

Metabolik sendrom etyolojisi temel olarak üç önemli kısımda incelenebilir.

1. Obezite, adipoz doku ve lipid metabolizması ile ilgili bozukluklar

2. İnsülin direnci ve glukoz metabolizma bozuklukları

3. Diğer bağımsız faktörler (vasküler, hepatik ve immünolojik kökenli moleküller gibi) (1). Metabolik sendromun ortaya çıkışında en çok suçlanan faktörler obezite ve insülin direncidir (12). Metabolik sendromun tüm bileşenlerinin birbirleriyle ve insülin direnci ile olan ilişkilerini gösteren çeşitli bulgular mevcuttur. (13). Metabolik sendromda görülen insülin direncinde, patoloji postreseptör düzeyde olup insülinin reseptörüne bağlanmasından sonra hücre içi yollardaki bozukluklara bağlı olarak gelişmektedir. Adipoz dokudan salgılanan hormonlar, hipotalamus-hipofiz-adrenal aks bozuklukları, ileri yaş, genetik ve çevresel nedenler de insülin direnci gelişmesinde rol alan diğer faktörler arasında sayılabilir (14).

Metabolik sendrom bileşenlerini taşıyan birçok insanda, insülin aracılı glukoz metabolizması bozuklukları olduğu epidemiyolojik çalışmalarla desteklendi. Fakat her obez olanda insülin direnci olmadığı veya insülin direnci olanlarda da metabolik sendrom prezantasyonunun değişik fenotiplerde olabildiği görülünce, genetik mirasın etkisinin araştırılması önem kazandı (1).

Yakın zamanda elde edilen veriler obezite, insülin direnci, kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet ve hipertansiyon gibi metabolik sendromun çeşitli bileşenlerinde düşük dereceli inflamasyonun ve doğuştan immünitinin etkilerinin olduğunu göstermektedir. Etiyolojisinde kalıtsal ve irksal faktörlerin rolü konusunda tereddüt olmamasına karşın, metabolik sendromun ortaya çıkışı ve aterosklerozun gelişim mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (15).

Serbest yağ asitleri (SYA) vücuttaki tüm yağ dokularından lipoliz sonucu ortaya çıkmaktadırlar. SYA'nın ortaya çıkışı adiposit boyutu ile doğru orantılıdır,

visseral yağ dokusu büyük adipositlerden oluşmaktadır ve bunlarda lipoliz hızı ile sitokin ortaya çıkışı fazla iken insülin duyarlılığı azdır. Bu nedenle visseral yağ dokusunun artışı SYA'ların artışı ile sonuçlanmakta bu da insülin direncine yol açmaktadır (16).

İnsülin direnci obezite ilişkisini anlamakta; adipoz dokunun bir enerji deposu olmak dışında, dolaşıma birçok peptid kompleman faktörü ve sitokin salgılayan bir endokrin organ görevi gördüğünün keşfi, devrim niteliğindedir (17). Kronik inflamasyonun insülin direnci gelişiminde önemli rolü vardır. Birçok çalışma, metabolik sendrom unsurlarının proinflamatuvar sitokinler ve akut faz reaktanları ile ilişkili olduğunu göstermektedir (18).

1.2. Metabolik Sendromun Prevalansı

Metabolik sendromun tüm dünyada kabul gören bir tanımı olmadığından, yaygınlığına ilişkin veriler de farklılık göstermektedir. 1981-1997 arasında 7 Avrupa ülkesinde toplanan verilere göre, erkeklerde görülme oranı yaklaşık %36, kadınlarda ise %22 olup, çalışmanın zamanlaması, seçilen hastaların özellikleri ve yaşam tarzı değişikliklerinin bu farklı değerlere neden olduğu görülmüştür (19). Metabolik sendromun Dünya Sağlık Örgütü (WHO, World Health Organization) kriterlerine göre tanımlandığı çalışmada normal glukoz toleransı olan erkeklerin %15'inde, kadınların %10'nunda, bozulmuş açlık glukozu/bozulmuş glukoz toleransı olan erkeklerin %64'ü ve kadınların %42'sinde ve tip 2 diyabeti olan erkeklerin %84'ü, kadınların ise %78'inde metabolik sendrom tespit edilmiştir (20).

Metabolik sendrom sıklığı, ilerleyen yaş ve vücut ağırlığı artışıyla artar. Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 yaş ve üzeri kişilerde metabolik sendrom sıklığı % 27 bulunmuş ve kadınlarda daha hızlı olmak üzere arttığı ortaya konulmuştur (21).

Finlandiya'da yapılan 24-39 yaş arası kişileri kapsayan bir çalışmada, İnsülin Direnci Avrupa Çalışma Grubu (EGIR, European Study Group of Insulin Resistance) kriterlerine göre metabolik sendrom prevalansı %9,8 iken Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF, International Diabetes Federation) kriterlerine göre %14,3 olarak saptanmıştır (22).

ABD'de 3. Ulusal Sağlık ve Beslenme Taraması (NHANES III) kriterlerine göre 47 milyon bireyde metabolik sendrom mevcuttur ve bu kişilerin %44'ü de 50 yaş ve üstü gruptadır (23).

Ülkemizde Onat ve ark. tarafından, 1990 yılından bu yana yürütülmekte olan "Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması" (TEKHARF) çalışmasında metabolik sendrom komponentlerinin farklı sıklıkları ve artış oranları ile birlikte sendromun sıklığı değerlendirilmektedir. TEKHARF 2000 yılı takibine ilişkin veritabanı incelendiğinde metabolik sendrom, 30 yaş ve üzerindeki erkeklerin %28'inde, kadınların %45'inde tespit edilmiştir (24).

2004 yılında yapılan diğer bir çalışma olan Türkiye Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması (METSAR) sonuçlarına göre, 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı % 35 olarak saptanmıştır (25).

2006 yılında Sanisoğlu ve ark.'nın Türkiyede yaptığı bir çalışmada, metabolik sendrom prevalansı erkeklerde %10 kadınlarda ise %27 olarak tespit edilmiştir (26).

1.3. Metabolik Sendrom Tanısı

1.3.1. WHO

1998'de WHO ilk evrensel tanımlamasını yayımlayarak en yaygın kullanılan dört tanımlamadan birini yapmıştır. Bu tanımlama hem diyabeti olan hem de diyabeti olmayan bireyleri bir arada kapsamaktadır ve kriterler arasında mikroalbuminüri yer almaktadır (Tablo 1) (27).

Tablo 1. Metabolik Sendrom WHO Tanı Kriterleri

1) Aşağıdakilerden biri ile insülin direnci tanısı	2) Aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin insülin direncine eşlik etmesi
-Tip 2 diyabet	-Antihipertansif tedavi veya kan basıncı sistolik ≥ 140 mmHg, diyastolik ≥ 90 mmHg
-Bozulmuş açlık glukozu	-Trigliserid ≥ 150 mg/dl
-Bozulmuş glukoz toleransı	-HDL-K erkekte < 35 , kadında < 39 mg/dl
-Glukoz uptake'inin incelenen popülasyonun en düşük yüzdesinin altında olması	-Vücut kitle indeksi > 30 kg/m ² veya bel-kalça oranı erkekte $> 0,9$, kadında $> 0,85$
	- Mikroalbuminüri

1.3.2. EGIR

1999 yılında EGIR, tanımlamasında “insülin direnci sendromu” terimini kullanmış ve diyabetik hastaları tanımlamanın dışında bırakmıştır. İnsülin direncinin gösterilmesi bu tanımlamada da zorunlu kılınmıştır. WHO kriterlerinden farklı olarak obezitenin belirlenmesinde bel çevresi ölçümünü kullanmayı önermiştir. Yüksek insülin düzeyi ile birlikte 2 risk faktörünün eşlik etmesi (abdominal obezite, hipertansiyon, yüksek TG, düşük HDL-K ve yüksek açlık glukozu) insülin direnci sendromu olarak tanımlanmıştır (Tablo 2) (19).

Tablo 2. Metabolik Sendrom EGIR kriterleri

Risk Faktörü	Değerler
Hiperinsülinemi	(Açlık insülini diyabetik olmayanların üst ¼ diliminin üzerinde)
Trigliserid	>180 mg/dl
HDL-K	<40 mg/dl
Kan basıncı	≥140/90 mm/Hg
Açlık plazma glukozu	≥110 mg/dl
Bel çevresi	
Erkek	≥ 94 cm
Kadın	≥ 80 cm

1.3.3. NCEP-ATP III

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı - Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP-ATP III) 2001’de erişkinlerde yüksek kan kolesterolü tespiti, değerlendirme ve tedavisi raporunu hazırlamıştır. Bunlar hipertrigliseridemi, HDL-K düşüklüğü, hipertansiyon, serum glukozu ve abdominal obezite kriterlerini içermektedir. Tanı için beş kriterden üçünün varlığı yeterli kabul edilmiştir. ATP III, açlık kan şekerini temel alarak OGTT’yi gerekli görmemesinden dolayı daha pratiktir (12).

NHANES çalışmasından yararlanılarak yapılan bir araştırmaya göre, metabolik sendrom tanımı ATP III kriterlerine göre yapılan hastalar ile, WHO kriterlerine göre yapılan hastalar karşılaştırıldığında kardiyovasküler hastalık prevalansı açısından anlamlı bir fark tespit edilememiştir (28) (Tablo 3).

Tablo 3. Metabolik Sendrom ATP III Tanı Kriterleri

Risk Faktörü	Değerler
Abdominal Obezite	
Erkek	> 102 cm
Kadın	> 88 cm
Trigliserit	≥ 150 mg/dl (≥ 1,69 mmol/l)
Düşük HDL-K düzeyleri	
Erkek	< 40 mg/dl (1,04 mmol/l)
Kadın	< 50 mg/dl (1,29 mmol/l)
Artmış Kan Basıncı	Sistolik ≥ 130 mm/Hg veya diastolik ≥ 85 mm/Hg
Artmış Açlık Kan Şekeri	≥ 110 mg/dl (6,1 mmol/l)

1.3.4. AACE

Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE, American Association of Clinical Endocrinologists) 2003'de ATP III ve WHO kriterlerini kombine ederek insülin direnci üzerine odaklanan yeni bir tanımlama yapmıştır (27) (Tablo 4).

Tablo 4. Metabolik Sendrom AACE Tanı Kriterleri

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

1.3.5. IDF

Amerikan Kalp Cemiyeti tarafından yayınlanan kriterlere göre, NCEP ATP III klavuzundaki açlık kan glukozu değeri 110 mg/dl'den 100 mg/dl'ye indirilmiştir (3). Metabolik sendrom tanısı koyabilmek için santral obezite mutlaka aranmalı, buna ek olarak yüksek TG, düşük HDL-K, yüksek kan basıncı ve yüksek açlık glukozundan en az iki tanesi bulunmalıdır. (29) (Tablo5).

Tablo 5. Metabolik Sendrom IDF Tanı Kriterleri

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

Bütün bu tanımlamadaki farklılıklara rağmen amaç; kardiyovasküler hastalık gelişme riski yüksek olan bireylerin belirlenmesi, belirli risk faktörleri saptanan kişilerde bulunabilecek diğer risk faktörlerinin sorgulanması ve erken dönemde gerekli ve etkin önlemlerin alınmasıdır.

1.4. Metabolik Sendromun Fizyopatolojisi

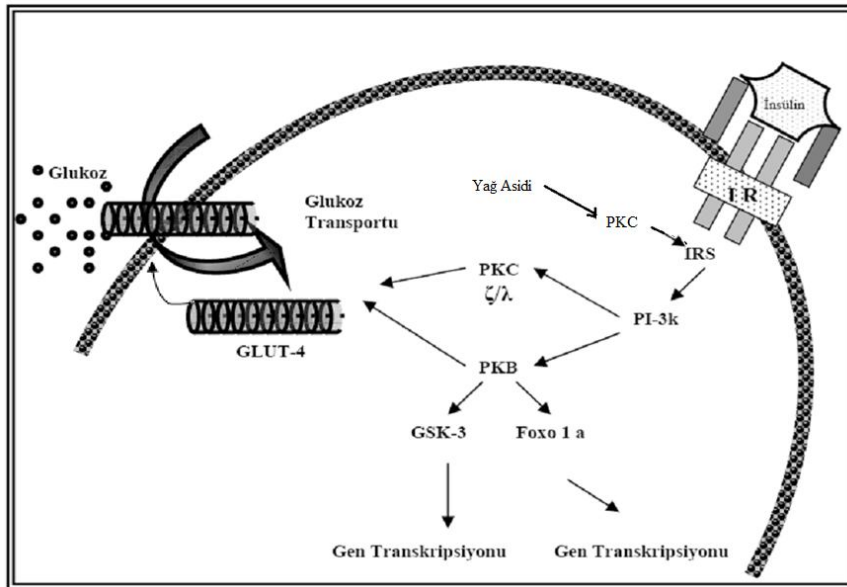
1.4.1. İnsülin Direnci

İnsülin karbonhidrat, yağ ve protein moleküllerinden enerji sağlama ve normal metabolizma için gerekli bir hormondur. Karaciğerde glukoneogenez ve glikojenolizi inhibe ederek glikojen depolanmasını sağlar. Kas ve yağ dokusunda ise glukozun tutulumunu, depolanması ve kullanımını uyarır. İnsülin ayrıca protein ve lipid metabolizmasında önemli role sahiptir (30).

İnsülin polipeptit yapıda olup, langerhans adacıklarının beta-hücreleri tarafından üretilen bir hormondur. İnsülin hormonunun aktif formu A zinciri 21, B zinciri 30 amino asit taşıyan iki zincirden oluşan bir polipeptiddir (31).

İnsülin etkisi, hedef hücrelerin plazma membranındaki özel yüksek afiniteli transmembran glikoprotein yapısında olan reseptörleri ile etkileşime girmesi ile başlar. İnsülin reseptörü, reseptör tirozin kinaz ailesinin bir üyesi olup, disülfid

bağlarıyla bağlı 2 α ve 2 β subünitten oluşan heterotetramerik bir glikoproteindir. α subüniti ekstraselüler yerleşimli olup, insülin bağlanma bölgesini içerir. β subüniti ise, intrinsik tirozin kinaz aktivitesine sahip intraselüler, transmembran ve ekstraselüler bölümlerden oluşur. İnsülin reseptörünün hücre membranının dış yüzeyinde hormonu bağlayan kısmı iç yüzeyinde ise tirozin kinaz kısmı vardır. İnsülinin, reseptörün dış yüzeyine bağlanması ile birlikte reseptör aktive olur ve tirozin kinaz fosforile olarak kinaz aktivasyonu başlar. Aktive tirozin kinaz, insülin reseptör substrat proteinlerini (IRS) fosforile eder. Fosforillenmiş IRS proteinleri aracılığı ile fosfatidil inozitol-3 kinaz (PI-3k) aktive olur. PI-3k insülin sinyalizasyonunda temel rol oynar ve fosfatidil inozitol-3,4-bifosfat (PIP2) ile fosfatidil inozitol-3,4,5-trifosfat'ı (PIP3) oluşturur. Artmış PIP2 ve PIP3 protein kinaz kaskadını başlatır ve ilk olarak fosfo-inosit bağımlı kinaza bağlanır. Fosfo-inosit bağımlı kinaz'ın substratları protein kinaz B (PKB) ve protein kinaz C (PKC)'dir. PKB bir serin/treonin kinazdır ve glukoz transport protein-4 (GLUT-4)'ün plazma membranına doğru hareketini uyararak; hücre içine glukoz alımını ve metabolizmasını kolaylaştırır. PI-3k, iskelet kası ve adipositlerde, GLUT-4 içeren veziküllerin hücre membranına hareketine, glikojen ve lipid sentezinin artmasına ve diğer metabolik yolların uyarılmasına yol açar. PKB ayrıca glikojen sentaz kinaz-3'ü inaktive edip glikojen sentazın defosforilasyonunu arttırarak glikojen sentezini stimüle eder (32-34) (Şekil 1).

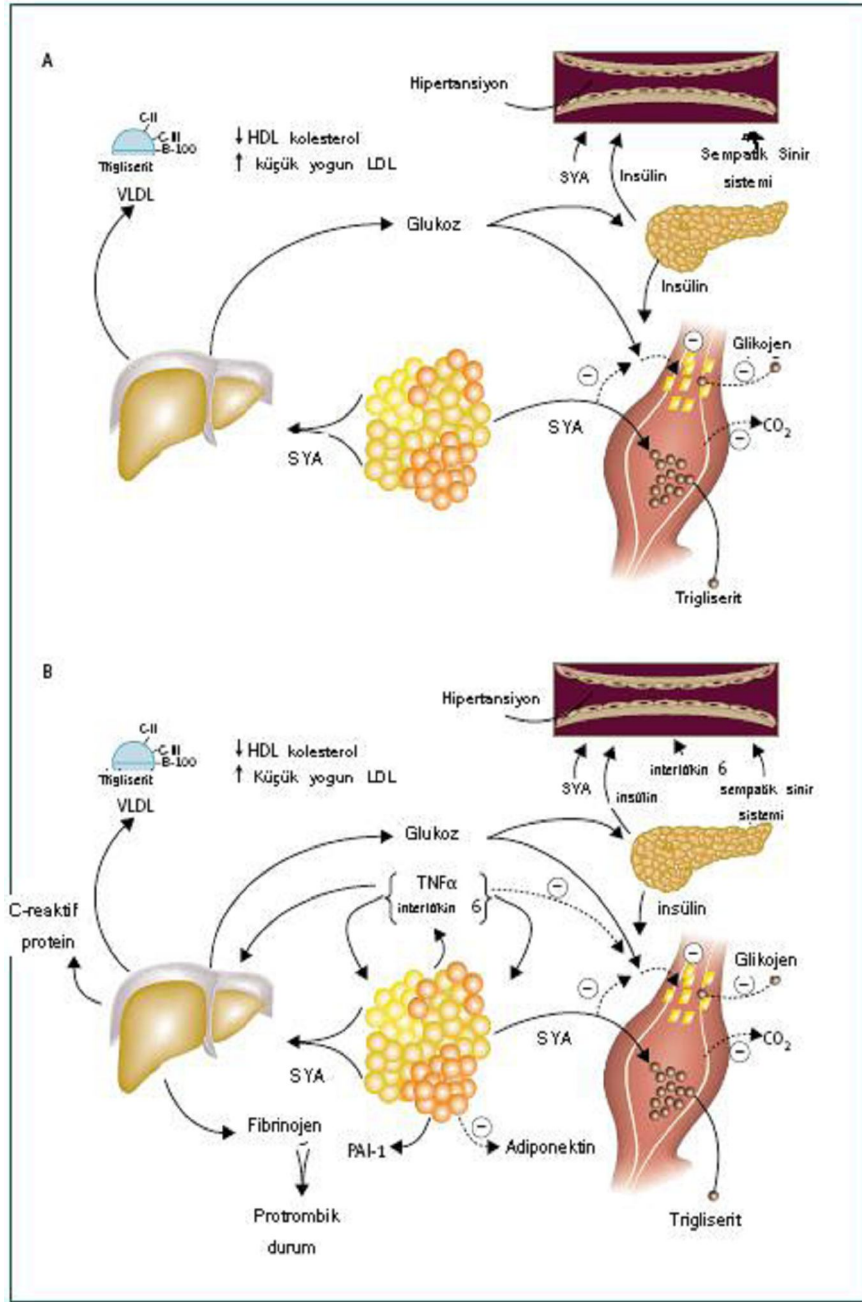


Şekil 1. İnsülin sinyalizasyonu (34).

İnsülin direnci, abdominal obezite ile birlikte metabolik sendromun altta yatan baskın bir risk faktörüdür. İnsülin direnci hedef organların insülin varlığına normal cevabının yetmezliği olarak tanımlanmaktadır. İnsülin sinyalizasyonunun her basamağındaki aksaklıklar insülin direncine yol açabilir. İnsülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesinde azalma, glukoz transportunda azalma, glikojen sentaz aktivitesinde azalma ve pirüvat dehidrogenaz stimülasyonunda azalma, insülinin reseptöre bağlanmasından sonra gerçekleşen aksaklıklar arasında sayılabilir (35).

İnsülin; karaciğerde glukoneogenez ve glikojen yıkımını inhibe ederek glukoz üretimini azaltır. Kas dokusu ve karaciğerde ise hücre membranındaki glukoz taşıyıcılarının sayısını arttırarak, glukoz alımını arttırır. İnsülin yağ dokusunda hormona duyarlı lipaz enziminin aktivitesini inhibe ederek dolaşımdaki yağ asitlerinin düzeyini azaltır (31).

İnsülin direnci ve yağ dokusunda artış, tip 2 diyabet patogenezinde etkilidir. İnsülin direncinin özelliklerinden biri artmış plazma SYA konsantrasyonudur. SYA'leri karaciğerde TG birikmesini uyarır. Fakat SYA'lerinin insülin direnci oluşumundaki rolü bundan daha karmaşık mekanizmaları da içerir. İnsülin direnci, obezite ilişkisini anlamakta; adipoz dokunun bir enerji deposu olmak dışında, dolaşıma birçok peptid kompleman faktörü ve sitokin salgılayan bir endokrin organ görevi olduğunu bilmek gerekir. Yakın zamanda yapılmış çalışmalar, SYA'lerinin insülin direnci patogenezindeki rolleri hakkında fikir vermektedir. Görülmüştür ki; SYA'leri hem kas dokusunda glukoz alımını azaltmak hem de karaciğerden glukoz çıkışını arttırmak yönünde insülin karşıtı etkiler sergilemektedirler (17).



Şekil 2. Metabolik sendromun patofizyolojisi. A- SYA'leri insülin aracılı glukoz alımını engelleyerek kastaki insülin sensitivitesini azaltır. Glukozun glikojene dönüşmesinde azalma ve artan TG birikimi gözlenmektedir. Dolaşımdaki glukoz ve yağ asidi artışı hiperinsülinemiyle sonuçlanan pankreatik insülin sekresyonu artırır. Hiperinsülinemi sodyum reabsorbsiyonunu ve sempatik sinir sistemi aktivitesini artırarak hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur. B-İnsülin direncine katkıda bulunan diğer faktörler parakrin ve proinflamatuvar durumlardır. Adipoz dokudaki adiposit ve monosit kökenli makrofajlar ve çeşitli hücrelerde sitokinlerin artmış sekresyonu daha fazla insülin direncine ve adipoz dokudaki TG' in lipolizine neden olur. Sitokinlerin düzeyleri dolaşımda artar ve hepatic glukoz üretimini ve karaciğerden çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) üretimini artırabilir (36).

Günümüzde hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, obezite, dislipidemi, glukoz intoleransı patofizyolojisindeki temel etken olan insülin direnci, toplumun %25'inde bulunan ve genetik olarak geçen hücre içi bir patolojidir. Santral obesite, fiziksel aktivite, ileri yaş ve genetik faktörler insülin direncinin başlamasına katkıda bulunmaktadır. İnsülin direncine neden olan genetik defektin çoğu kişide poligenik olduğu kabul edilen bir görüştür. Şiddetli insülin direnci ve tip 2 diyabetli hastaların bir kısmında “peroksizom proliferatör aktive reseptör-gamma (PPAR- γ)” da dominant mutasyonlar tanımlanmıştır (30). Tip 2 diyabetlerin obez olmayan ve diyabeti bulunmayan yakınlarında da insülin direncinin saptanması genetik yatkınlığın rolünü desteklemektedir (37).

İnsülin direnci hipertansiyon, dislipidemi, koagülasyon anormalliği, endotel disfonksiyonu ve albüminüri gelişimine dolayısıyla da kardiyovasküler hastalıkların oluşmasına da zemin hazırlamaktadır (30).

Günümüzde periferik insülin direncini değerlendirmek için farklı metodlar kullanılmaktadır. Bunlardan hiperinsülinemik öglisemik klemp testi insülin direncini ölçmek için standart bir metoddur. Fakat pratik olmaması ve maliyetinin yüksek olması nedeniyle uygulanması zordur. Diğer bir metot olan homeostasis model assessment insülin resistansı (HOMA-IR) formülü ise ilk defa Matthews ve arkadaşları (38) tarafından tanımlanmıştır. Bu metot β hücre fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilmek amacıyla glukoz ve insülin değerlerinin kullanılmasıyla hesaplanan pratik bir testtir.

HOMA formülü hesaplanması aşağıdaki gibi yapılmaktadır

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{açlık serum insülini } (\mu\text{U/ml}) \times \text{açlık serum glukozu (mmol/l)}}{22,5}$$

$$\text{HOMA- } \beta = \frac{20 \times \text{açlık serum insülini } (\mu\text{U/ml})}{\text{açlık serum glukozu (mmol/l)} - 3,5}$$

HOMA-IR testiyle bulunan değerler sağlıklı insanlarda 2,0-2,5'dir

Bu teknik bazal glukoz, insülin veya C-peptid konsantrasyonundan β hücre fonksiyonu ve insülin direnci (IR) değerlendirme metodudur. Bu modelde normal β hücre fonksiyonu %100 ve normal IR 1 (bir) olarak düzenlenmiştir (38).

1.4.2. Aterojenik Dislipidemi

Metabolik sendromlu hastalar hiperinsülinemi ve insülin direncinin eşlik ettiği, plazma serbest yağ asitlerinin artışı, hipertrigliseridemi, küçük-yoğun LDL (SD-LDL) partikül miktarında artma, HDL düzeylerinde düşüklük, normal veya hafif yüksek LDL-K ile karakterize bir dislipidemi tablosu gösterirler (39).

İnsülin direnci varlığında lipoprotein lipaz enzimi yeteri kadar süprese edilemediğinde adipositler tarafından dolaşıma salınan serbest yağ asidi miktarında artış olur. Kanda VLDL miktarının artması, VLDL ile HDL ve LDL arasında kolesterol ester transfer protein aracılığı ile trigliserid ve kolesterol ester transferine yol açmaktadır. LDL'de trigliserid miktarının artması ve bunun da hepatik lipaz enzimi ile yıkılması sonucu LDL küçülmekte ve çok aterojenik olan, kolaylıkla okside olan küçük yoğun LDL meydana gelmektedir. (30).

Kolay okside olabilme ve damar endotelinden rahatça geçebilme özelliğine sahip bu SD-LDL partiküllerindeki artış kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür (40). Obezlerde hepatik lipaz aktivitesi artmış olup HDL'deki fosfolipidleri yıkarak HDL'nin çapını küçültür ve özellikle HDL'nin antiaterojenik etkilerine katkıda bulunan HDL2 düzeylerini düşürür (41, 42).

1.4.3. Obezite

Obezite vücut kompozisyonunda insan sağlığını olumsuz etkileyecek düzeyde yağ miktarı artışı olarak tanımlanmıştır. Epidemiyolojik çalışmalar santral obezitenin erkek ve kadınlarda metabolik sendromun en önemli özelliklerinden biri olduğunu göstermektedir. Bel çevresinin erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm üzerinde olması santral obeziteyi gösterir. Vücut kitle indeksi (VKİ) gibi basit ölçümler insülin direncinin varlığını gösterebilir. VKİ 30 kg/m²'den fazla olan kişilerin çoğunda insülin direnci gelişmektedir (30, 43, 44). Obezite gelişiminde; genetik yatkınlık, beslenme ve fiziksel aktivite ile metabolizmanın karşılıklı etkileşimi söz konusudur (42).

Subkutan adipositlerin tersine santral adipositler yağ mobilize edici hormonlara daha duyarlı olup, bu dokularda artmış LPL aktivitesi ile bazal lipoliz hızı daha yüksektir. Bu nedenle abdominal obezite ile kas, karaciğer ve pankreas beta hücrelerinde ektopik trigliserid depolanması ve sonucunda insülin rezistansı ve beta

hücre disfonksiyonu görülmektedir (45). Artmış abdominal yağ dokusunun, dislipidemiye ve glukoz toleransında bozulmayla yakın ilişkisinin gösterilmesi, abdominal obezitenin metabolik sendromda önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca obezite metabolik sendromda insülin direncinin oluşmasında ve diğer metabolik sorunların kökeninde önemli bir rol oynamaktadır (46, 47).

Visseral yağ dokusu subkutan dokuya göre insülinin etkilerine daha dirençlidir (48). Visseral yağ dokunun artması ile insülin lipolitik aktiviteyi baskılayamamakta ve SYA'lerinin artmasına neden olmaktadır (49). Yağ dokudan salınan serbest yağ asitleri direkt olarak insülin sinyal yolağını bloke edebilmektedir. Ayrıca visseral yağ dokusu doğrudan portal dolaşım ile bağlantılıdır. Vena porta yoluyla karaciğere ulaşan fazla miktardaki yağ asitleri karaciğerdeki bazı metabolik süreçleri etkileyerek insülin direnci gelişimine zemin hazırlamaktadır. İnsülin klirensini azaltarak hiperinsülinemiye, hepatik glukoz üretimini arttırarak glukoz intoleransına ve VLDL sekresyonunu arttırarak hipertrigliseridemiye yol açarlar (48, 50).

Obezitenin varlığı, adenosin monofosfatın etkinleştirdiği protein kinaz (AMPK) / Malonil Koenzim A oranında değişime neden olmaktadır. Fazla yağ birikimi de, hücre sel yağ asit metabolizmasını değiştirmekte ve sonuçta hücre sel fonksiyon bozukluğu meydana getirmektedir. Bu durumun metabolik sendromdaki tabloyu oluşturduğu sanılmaktadır. Egzersiz veya tiazolidindionların (TZD) kullanılmasının AMPK aktivasyonu ya da malonil Koenzim A azalması yaparak, anormallikleri düzeltip, oluşan tabloyu önlemesi bunun delilidir (51).

1.4.4. Hipertansiyon

Metabolik sendromlu hastaların da yaklaşık üçte biri hipertansiftir. Metabolik sendromlu hastalarda hipertansiyonun gelişim mekanizmaları ve insülin direnci ve hipertansiyon ilişkisini açıklamak için birçok mekanizma ileri sürülmüştür

- Visseral/ abdominal obezite
- İnsülin rezistansı
- Artmış semptomimetik aktivite
- Oksidatif stres
- Renin-Anjiyotensin sisteminde aktivasyon artışı

- İnflamatuar faktörlerin artan salınımı
- Endotel disfonksiyonu, Nitrik Oksit salınımında azalma
- Vazodilatatör özellikteki Prostaglandinlerin sentezinde azalma
- İnsülin proksimal renal tübülde sodyum reabsorbsiyonunu artırarak anti-natriüretik etki gösterir (52, 53).

Metabolik sendromda hipertansiyon etiyolojisi ile ilgili en kuvvetli hipotez hiperinsülinemi sonrası oluşan artmış sodyum reabsorbsiyonudur (54).

Obez olmayan hipertansiyon hastalarında da insülin direnci gözlemlenmektedir. Primer olarak insülin direncini tedavi etmenin kan basıncını düşürmede yararlı olması mümkün olup, pioglitazon ve rosiglitazon gibi insülin sensitize edici ilaçların kan basıncını kontrol etmede yararlı olduklarına ilişkin çalışmalar mevcuttur (55). Bununla birlikte hedef kan basıncı değeri olan 130 mmHg seviyelerine ulaşmak için anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, β -bloker ve kalsiyum kanal blokörleri gibi standart antihipertansifler ilk sırada tercih edilmelidir (56).

1.4.5. Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Diyabet

Metabolik sendromda glukoz metabolizma bozukluğunun sonuçları, Tip 2 diyabet, Bozulmuş açlık glukozu (IFG) ve bozulmuş glukoz toleransı (IGT) olarak sınıflanabilir. Diğer tüm komponentler gibi glukoz metabolizması bozukluğu da, obezite ve insülin direnci ekseninde gelişmektedir (57).

Bozulmuş Açlık Glukozu: Açlık plazma glukoz düzeyi 100-125 mg/dl arasında olup, OGTT ile 2. saat plazma glukoz düzeyi 140 mg/dl'nin altında bulunan bu hastalarda, IFG söz konusudur. Ancak bu durum diyabet tanısı için yeterli değildir. Bu grup hastalar (IFG) genellikle IGT sekline dönüşür.

Bozulmuş Glukoz Toleransı: IGT'yi tanımlayabilmek için OGTT yapmak gereklidir. OGGT'de 2. saat plazma glukoz düzeyi 140-199 mg/dl olarak tespit edilen vakalarda glukoz toleransı bozukluğu söz konusudur. Bu grup hastalarda klinik diyabet henüz ortaya çıkmamıştır ve bu kişiler günlük yaşamlarında öglisemik olup, glikozile hemoglobin düzeyleri (%HbA1c) normal veya normale yakındır (58, 59).

Tablo 6. Diyabet ve IGT'nin İkinci Derece Tanı Kriterleri (59).

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

IFG ve IGT olan kişiler yüksek diabetes mellitus riski taşırlar, ancak tüm IGT'li kişilerde diyabet gelişmez ve bazıları normal glukoz toleransına dönüşür. Diğerleri ise yıllarca IGT ile yaşamaya devam ederler (60).

1.4.6. Endotel Fonksiyon Bozukluğu

Diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve sigara içimi gibi risk faktörleri ile oluşan oksidatif stres, endotel disfonksiyonuna ve damarda inflamasyona yol açar. Bununla beraber vazodilatör etkili nitrik oksit düzeyi düşmesi oksidatif stresin daha da artmasına neden olarak diğer biyolojik mediyatörler aktifleşir ve böylece vasküler komplikasyonlara yol açan çeşitli patobiyolojik olaylar başlatılmış olur (61).

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi endotel fonksiyonları bozarak vasküler hasar gelişmesine yol açar. İnsülin direnci, NO aracılı vazodilatasyonu bozar. Metabolik sendromda ve diyabette süperoksit dismutaz gibi reaktif oksijen radikallerinin aşırı üretimine bağlı olarak NO miktarları azalır. Endotel disfonksiyon derecesi insülin direnci ile orantılıdır (62).

Ateroskleroz kronik inflamatuvar bir süreç olup, hiperinsülinemide yükselmiş insülin seviyesi; oksidatif stres sonucu nükleer faktör kappaB (NF- κ B)'nin aktivasyonu ile solubl hücrelerarası adezyon molekül-1 (sICAM-1)'leri ve solubl vasküler hücre adezyon molekül-1 (sVCAM-1)'lerinin salınımlarının artmasına neden olur. Aynı zamanda proinflamatuvar mediyatörler üretilir, C-reaktif proteinin lokal artışı, interlökinler gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur. (61). Böylece hiperinsülinemi, endotel ve damar düz kas hücrelerine direkt etki ile aterosklerozun ortaya çıkmasına katkıda bulunur (62).

1.4.7. Vasküler İnflamasyon ve Protrombotik Durum

Adipoz dokudan başta inflamatuvar sitokinler olmak üzere çok sayıda madde salgılanır. İnterlökin-6 (IL-6) inflamatuvar aktivitede rolü olan en önemli sitokinlerden birisidir. IL-6, C-reaktif protein yapımında en güçlü uyarıcısıdır. Bunun dışında Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve birçok inflamatuvar sitokin adipoz doku tarafından salgılanır. TNF- α lipogenezi inhibe edip, lipolizi ve apoptotik adiposit oluşumunu arttırarak obeziteyi önlemektedir. Protrombotik veya prokoagulan durumu en iyi yansıtan göstergeler ise bu hastalarda saptanan fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) yüksekliğidir. Bu durum hem aterogenezi hızlandırır hem de akut koroner olayların gelişimine neden olan trombüs oluşumuna eğilim yaratır (30).

1.5. Metabolik Sendromlu Hastaya Yaklaşım

Metabolik sendromun tedavi hedefleri; insülin direncine neden olan risk faktörlerinin yaşam şekli değişiklikleri ile kontrol altına alınması ve gerekli koşullarda klinik hedeflere ulaşmak amacıyla ilaç tedavisinin başlanmasıdır (63).

1.5.1. Diyet

Kalori kısıtlaması kilo kaybını sağlar ve insülin direncini azaltır. Özellikle hepatik glukoz yapımını azaltarak insülinin etkilerinde düzelme ortaya çıkar ve insülin sekresyon bozukluğu düzelir (64). Düşük enerjili (500-1000 kal/gün daha az enerjili), düşük yağ ve düşük kompleks karbonhidrat içeren diyet, fiziksel aktiviteyi arttırmak (günde 30 dakika hızlı yürüyüş) ve stresi azaltmak metabolik sendromlu hastalar için ilk öneriler olmalıdır (65).

1.5.2. Egzersiz

Düzenli fizik aktivite insülin direncini düzelterek glukoz, lipid ve kan basıncı kontrolünü sağlar ve kardiyovasküler fonksiyonları düzeltir (63). Fiziksel aktivite, sedanter yaşamı olan kişilerin 6 ay boyunca düzenli olarak egzersiz yapmaları halinde kilo kaybı olmasa bile insülin duyarlılığında artış olduğu rapor edilmiştir (66). Fiziksel aktivite iskelet kasının lipid içeriğini ve insülin direncini beden kütle indeksinden bağımsız olarak azaltır. Düzenli egzersiz vücut ağırlığını ve yağ oranını

azaltır, HbA1c, LDL kolesterol ve trigliseridleri düşürür, HDL kolesterolü artırır (67).

1.5.3. Obezite Tedavisi

Obezite tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri ile beraber kullanılan farmakolojik tedaviler ya açlığı azaltarak veya besin emilimini engelleyerek enerji alımını azaltabilmektedirler. Vücut kitle indeksi (VKİ) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ olanlarda santral etkili bir zayıflama ilacı olan sibutraminin hipertansif yan etkileri dikkate alınarak kullanılmalıdır. Ayrıca pankreatik lipaz inhibitörü olan ve yağ emilimini engelleyerek etki gösteren orlistat'da kullanılmaktadır (1).

1.5.4. Dislipidemi Tedavisi

Dislipidemi tedavisi için NCEP, statinleri ilk kullanılacak ilaçlar olarak önermektedir. Statin tedavisinde hedef LDL-K'ü düşürürken diğer yandan HDL-K'ü arttırmak, TG düzeylerini de azaltmaktır (68). Fibratlarda aterosklerotik dislipidemi azaltır. Bazı durumlarda statinlerin fibratlarla birlikte kullanılması miyopati riskini artırır. Statin nikotik asit kombinasyonunda diğer bir alternatiftir (65)

1.5.5. Hipertansiyon Tedavisi

Diyabeti ve kronik böbrek yetmezliği olmayan hipertansif hastalarda kan basıncı 140/90 mmHg'nin altında tutulmaya çalışılmalıdır. Diyabet veya kronik böbrek yetmezliği varlığında ise hedef, kan basıncının 130/80 mmHg'nin altına düşürülmesi olmalıdır (3). Diyetle tuz kısıtlanmalıdır. ACE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör antagonistleri insülin sensitivitesini artırdıkları ve tip 2 diyabet gelişimini önlediklerinin yanısıra kardiyoprotektif ve renoprotektif etkileri nedeniyle metabolik sendromda kullanılırlar (63).

1.5.6. Diabetes Mellitus Tedavisi

Bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı olanlarda yaşam tarzı değişiklikleri tedavinin temelini oluşturur. Hem PPAR γ hem de PPAR α üzerinde etkili olan TZD ajanları; insülin direnci, glukoz intoleransı, hipertrigliseridemi ve HDL kolesterolde arttırıcı yönde etki etmektedir (68).

Farmakolojik olarak ikinci tercih edilen metformin insülin direncini ve insülin düzeyini azaltmakta, lipid profili üzerine olumlu etki yapmaktadır (16). Akarboz

kullanımının da hem tip 2 diyabet, hem de hipertansiyon ve kardiyovasküler olayların gelişiminin önlenmesinde etkili olduğuna dair sonuçlar bulunmaktadır (69).

Yağ dokusu üzerine doğrudan etkileri olduğu bilinen TZD'lerin kasların insülin hassasiyetini belirleyen adiposit kaynaklı serbest yağ asidi, adiponektin, leptin ve TNF- α gibi sinyal faktörlerinin salınımını da etkilemektedir. Adiponektinin insülin rezistansını azalttığı, TZD'nin ise *in vivo* ve *in vitro* olarak adiponektin sekresyonunu artırdığı gösterilmiştir (70).

Günümüzde yeni tedavi seçenekleri için çalışmalar yapılmaktadır (71):

- İnsülin reseptör aktivasyonu
- Adenozin Monofosfat kinaz
- İnflamatuar aktivitenin bileşenleri
- Endokannabinoid reseptörleri
- Nükleer reseptörler.
- Kortikosteroid üretim sistemi
- Mitokondrial oksidatif süreç

Bu çalışmalar devam ederken, hastanın tedaviye uyumundaki problemlerden yola çıkarak tüm komponentlere yönelik tek tablet uygulaması gündeme gelmiştir. Ancak metabolik sendromun her insanda aynı klinik ile seyretmemesi ve tedavi titrasyonunun zorluğu bu yöntemi sınırlamaktadır.

1.6. Resistin

Resistin son zamanlarda tanımlanan 12,5 kDa ağırlığında bir adipositokindir. Resistin, fare yağ hücresinden salgılanan 114 amino asitli bir polipeptit olup mesajcı ribonükleik asit (mRNA)'e 20 aminoasitli bir sinyalle kodlanarak sentezlenir. Resistin sisteinden zengin olup, disülfid köprüleri ile homodimerizasyona sahip bir polipeptittir (72). İnsan resistini ise 108 aminoasitli olup cys-26 da disülfid köprüleriyle bağlı dimerik yapıda bir proteindir (73).

Fare ve insan resistini amino asit düzeyinde %59 benzerlik taşısa da ekspresyon paterni önemli oranda farklıdır. Farelerde resistin esas olarak adiposit farklılaşması ve yağ dokusunun hacmi ile orantılı olarak beyaz yağ dokusundan salgınır (74). Bir çalışma dışında resistinin insanlarda yağ dokusundan salındığı gösterilememiştir. İnsanlarda, kemik iliği ve periferik mononükleer hücrelerden

yüksek miktarda üretilmekte ve salınmaktadır (75). Ayrıca daha düşük oranda akciğer (75), plasental doku (76) ve pankreas beta hücrelerinden de eksprese edilmektedir (77).

Resistin like molekül (RELM) denilen bir protein ailesine aittir. Bu ailenin karakteristik özelliği C-terminal ucunda sisteinden zengin bir segment olmasıdır. Bu gruba ait 3 farklı protein RELM- α , RELM- β ve resistindir. RELM- α 'nın alerjik olaylarla, RELM- β 'nın ise özellikle kolon tümörlerinde tümör oluşumuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (78).

Resistin, insüline karşı gösterdiği dirençten (resistans) dolayı bu şekilde adlandırılmıştır. Resistin, 3 farklı grup ve birbirinden bağımsız 3 farklı deneysel çalışma sonucu keşfedilmiştir. İlki, TZD'lerin hedef belirleme çalışmaları, diğeri yağ dokusundan salınan faktörleri belirleme amaçlı yapılan çalışmalar ve sonuncusu da inflamatuvar proteinlere homolog olarak bulunmuştur. Sirkülasyondaki resistin seviyeleri obez fare modellerinde ve obez insanlarda artmakta ve antidiyabetik ilaç kullanımı ile azalmakta, yine diyet uygulanan ve obezitenin genetik formları ile artmakta ve antiresistin antikörleri ile insülin direncinin düzeldiği gözlenmektedir. Resistinin adipositlerden salınan yeni bir faktör olarak keşfi ve insülin duyarlılığına etkisinin saptanması, adiposit-obezite-insülin direnci patogenezinde yeni bir mekanizmanın ortaya çıkmasını sağlamıştır (74).

Resistin 3T3-L1 hücrelerinin %80'de adiposit differansiasyonunu azaltarak ve yağ dokusu yerine karaciğer ve kasta TG depolanmasını artırarak insülin rezistansı gelişimine neden olmaktadır. Resistin mRNA salınımının normalde vücut kitle indeksi ile ilişkisi olmamasına rağmen, morbid obezlerde zayıflara oranla arttığı görülmüştür. Aynı zamanda abdominal yağlanmada gluteal yağlanmaya göre resistin salınımı daha fazla olmaktadır. Resistin seviyesinin yüksek bulunduğu ve santral obezitenin görüldüğü bireylerde tip 2 diyabet riskinin de arttığı gözlenmiştir (79). Resistin; adiposit sayısını ve lipid içeriğini düzenlediği gibi yağ asidi/trigliserid döngüsünü hızlandırarak adiposit metabolizmasını düzenler böylece fare ve insanlarda adiposit biyolojisini direkt etkilemektedir (80).

Ayrıca resistinin, intramyosellüler lipidleri artırarak tip 2 diyabet gelişim habercisi olarak rol oynadığı ileri sürülmekte ve insülin rezistansında bir mediatör olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (81). Özellikle obez farelerde anti-resistin

antikorlarla resistin nötralize edildiğinde glukoz toleransının ve insülin duyarlılığının arttığı, normal farelerde ise intraperitoneal resistin enjeksiyonunun glukoz intoleransını uyardığı ve hiperinsülinemiye neden olduğu görülmüştür (78). Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan ve insülin direncini azalttığı bilinen antidiyabetik ilaçlardan TZD'lerin etki mekanizmalarından olan adiposit kaynaklı resistin üretiminin engellenmesiyle insülin direncininin azaldığı belirtilmektedir. Bu bilgiler dolaşımdaki resistin artışının insüline direnç ve hiperglisemi ile yakın ilişkide olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak resistin, obezite ve Tip2 DM ile bağlantılıdır (73).

Resistin doku seviyesi endotelin-1 ve deksametazon ile azalır. Büyüme hormonları, katekolaminler, gonadal hormonlar, hiperglisemi, erkek cinsiyet, IL-6 gibi bazı proinflamatuvar sitokinler ve lipopolisakkaritler ile artar. Moleküler düzeyde retinoik asidin resistin gen ekspresyonunu baskıladığı gösterilmiştir. Bu da resistin düzenlenmesinde baskılayıcı bir yolak demektir (82).

Obeziteyle ilişkili insülin direnci için resistinin fizyolojik ve patofizyolojik rolü insanlarda farelerde olduğu kadar açık olmasada ve biyolojisi insanlarda farelere göre epey farklı olsa da ortaya çıkan görüşler resistinin insanlarda inflamatuvar durumlardaki rolünü göstermektedir. Bu durumlar resistinin mononükleer hücrelerden salınımını ile uyumludur. Diyabetik hastalarda yapılan çalışmalarda da resistinin inflamatuvar belirteçler ile ilişkisi gösterilmiş hatta kardiyovasküler hastalık için belirleyici olduğu belirtilmiştir. Hücresel seviyede resistinin, proinflamatuvar sitokinleri aktive ederek güçlü pro-inflamatuvar etki oluşturduğunu göstermektedir (83).

İnflamasyon sürecinde ateroskleroz ve komplikasyonlarının geliştiği bilinmektedir. Resistinin insan endotel hücrelerinden adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırdığının gösterilmesi, resistinin ateroskleroz gelişimindeki potansiyel rolünü de göstermektedir (84). Yapılan pek çok çalışmada resistinin insan endotel hücrelerinde VCAM-1 ve endotelin ekspresyonunu arttırdığı (85), tip 2 diyabetik hastalarda olduğu gibi diyabeti olmayanlarda da resistinin C-reaktif protein ile ilişkili olduğu ve aynı zamanda resistinin aterosklerozun kantitatif bir indeksi olan koroner arter kalsifikasyonu ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (83).

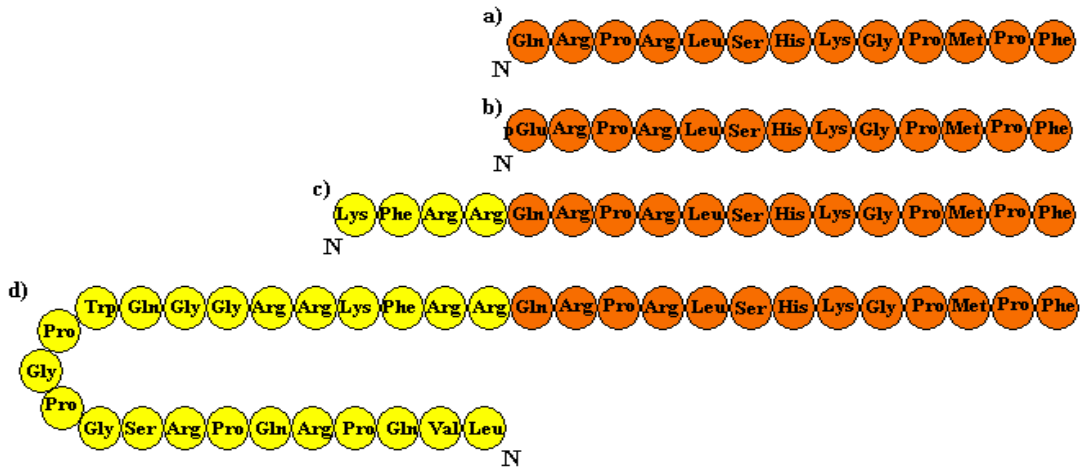
Sonuçta resistin, yağ hücresinden salgılanan, yeni bir polipeptid hormondur. Resistin, obezite ve metabolik sendrom ile bağlantılıdır. Resistin periferik sinyal molekülü olarak glukoz toleransını ve insülinin hücelere etkisini bozar, hücelerin glukoz alımını ve insüline duyarlılığını azaltır, insülin direnci gelişimine neden olur (86).

1.7. Apelin

1998 yılında Totemato ve arkadaşları tarafından tanımlanan apelin, ilk olarak sığır midesinden izole edildi. Vücudun çeşitli bölümlerinde endotelial hücelerinden üretilen bu peptid, adipoz dokunun yeni bir üyesidir. Apelin reseptörü (APJ) ise 7-transmembran reseptörlü Gi-proteine bağlı endojen bir ligand olarak tanımlanmıştır (87).

1.7.1. Apelinin Yapısı ve Lokalizasyonu

Hem apelin hem de apelin reseptörünü mRNA kodlamaktadır. Apelin; birçok bölgeden; genellikle DNA kontrolünde 77 prepropeptid olarak sentezlenir. Daha sonra apelin-12, apelin-13, apelin-17 ve apelin-36 gibi farklı sayıda aminoasitlere sahip fragmanlar oluşmaktadır (88). Apelinlerin biyolojik aktivitesini belirleyen kısım, apelinin enzimatik olarak yıkılmasını engelleyen N- terminopiroglutamat kısmıdır. N- terminal piroglutamat varlığı bir post-translasyonel modifikasyon örneğidir (87) (Şekil 3).



Şekil 3. Apelin Aminoasit zinciri. (a) apelin -13 (b) p[Glu] apelin -13 (c) apelin -17 (d) apelin-36. Turuncu renk tüm peptiddeki aynı aminoasitleri gösterirken sarı renk ise prepropeptid zincirden farklı olan aminoasitleri göstermektedir (87).

Moleküler tekniklerle ve immünohistokimyasal yöntemlerle, apelinin dokulardaki lokalizasyonu özel antikor kullanılarak tespit edilmiştir. Böylelikle sıçanların santral sinir sistemi ve periferik dokularında apelin mRNA' sını bulunmuştur. Apelin ve reseptörünü; kodlayan mRNA beyin (özellikle serebellum bölgesinde), hipotalamus, vasküler endotelyum, kalp, karaciğer, akciğer, böbrek, testis, adipoz doku ve meme glandında yüksek miktarda saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda apelin peptidinin periferik lokalizasyonuna insanda en fazla mide epitel hücrelerinde ve miyokard epitelinde rastlanmıştır (87, 89).

1.7.2. Apelin Reseptörü (APJ)

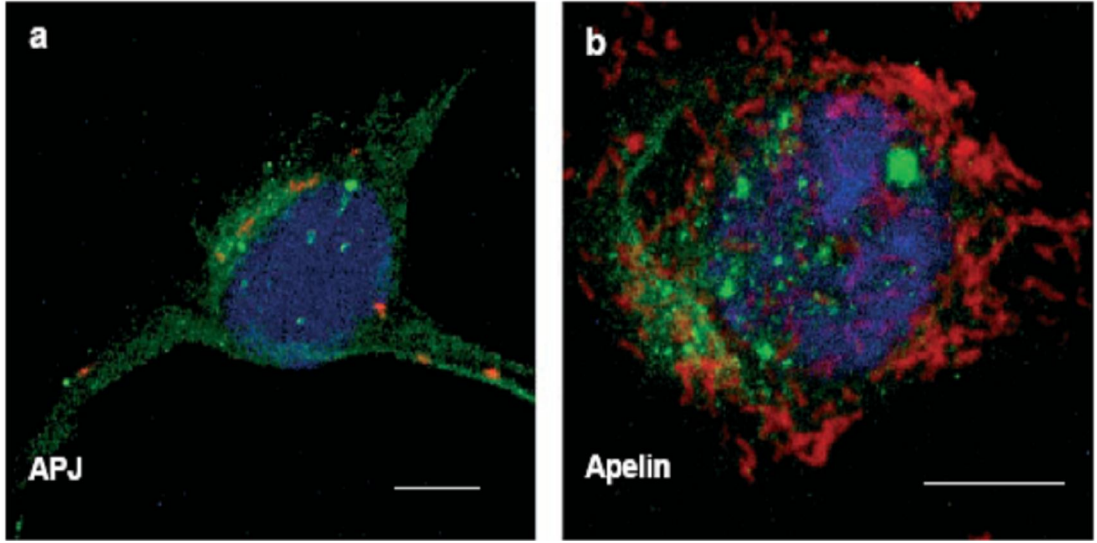
İlk kez 1993 yılında keşfedilen apelin reseptörü ve apelin reseptörlerini kodlayan genler, ilk olarak homolog kloning metodu ile keşfedildi. Apelin reseptörleri anjiyotensin tip 1 (AT₁) reseptörleri ile (transmembran bölgesinde %54) büyük benzerlikler göstermektedir. APJ bu nedenle anjiyotensin reseptör like 1 olarak da tanımlanmaktadır (87). AT₁ reseptörü ve apelin reseptörü arasındaki sekans (gen dizilimi) homolojisi olsada, apelin-13 ve anjiyotensin II arasında sınırlı bir homoloji vardır ve her iki reseptörün ve peptidin dağılımı hipotalamus ve vasküler yapıda benzerdir. Buna rağmen anjiyotensin II apelin reseptörüne bağlanmamaktadır (90).

1.7.3. Apelinin Etkileri ve Fizyolojik Roller

Apelin ve APJ m-RNA çeşitli insan ve rat dokularında geniş olarak sentezlenmektedir ve santral sinir sistemi ile periferik dokularda fonksiyonel etkileri bulunmaktadır. Apelinin kardiyovasküler fonksiyon regülasyonunda, sıvı hemostazında, damar formasyonu ve hücre proliferasyonunda fonksiyonu olduğu gösterilmiştir. Birçok metabolik ve inflamatuvar yanıtlar adipokinlere cevap olarak oluşmaktadır. Yakın zamanda apelinin bir adipokin olduğu ve adipoz dokudaki apelin gen ekspresyonunun insülin ve TNF- α tarafından yükseldiği tanımlanmıştır (87).

Tablo 7. Apelin ve Apelin Reseptörünün Karakteristik Özellikleri (87).

	Apelin Reseptörü (APJ)	Apelin
Eşanlamlısı	Angiotensin reseptör-like 1	APJ endojen ligand
Moleküler sınıf	7-transmembranöz G protein-bağlı reseptör	Peptid ligand
Aminoasid sayısı	380	77 (prekürsör)
Moleküler ağırlık (Da)	42.660	8.569
mRNA boyutu (bp)	1143	234
Kromozom Lokusu	11q12.1	X25-26.3



Şekil 4. İmmünotokimyasal olarak APJ ve Apelin **a)** İnsan umbilikal ven endotel hücrelerinde immünotokimyasal olarak APJ benzeri immünreaktivite (APJ-LI). **b)** İnsan umbilikal ven endotel hücrelerinde immünotokimyasal olarak apelin benzeri immünreaktivite (Apelin-LI) (87).

Tablo 8. Apelin ve APJ'nin dokulardaki dağılımı (87).

	APJ			Apelin		
	Rat	Fare	İnsan	Rat	Fare	İnsan
Beyin	++	+	+++	+	+++	++
Serebellum	+		+	+		+
Hipofiz bezi	+		+	+		++
Spinal kord	+++	++	+	++		++
Adrenal bez	+			+		
Tiroid bezi	++					
Dalak	-	+	+++	-	+	
Timus		+	+		-	
Kalp	++	+++	+	++	++	+
Endotel hücreleri	++					
Akciğer	+++	++	++	+++	++	+
Mide	+		+	+		-
İnce barsak	+		++	+		-
Kalın Barsak	+		++	+		
Karaciğer	+	+		-	-	-
Pankreas	-		+	-		+
Böbrek	+	+	+	+	+	+
Testis	+	+	+	+	++	+
Prostat			+			+
Ovaryum	+	+	+	+	+	
Uterus	+	+	+	+	-	-
Plasenta	++		++			+++
Meme	+			++		
İskelet Kası	++	++	+	+	+	-
Adipoz Doku	++			+		
Kıkırdak	++					

1.7.3.1. Kardiyoprotektif Özellikleri

Apelin ve APJ hem insanda hem de ratlarda kalp ve damar dokularında mRNA ile kodlanmakta ve eksprese edilmektedir. Apelin aynı zamanda insanda bulunan büyük damarların endotel hücrelerinde eksprese edilmektedir. Apelin ve reseptörünün kardiovasküler ekspresyonunun yüksek seviyede olması ve aynı zamanda dolaşım sisteminde anjiotensin ile yapısal benzerliğinden dolayı kan basıncı modülasyonundaki önemi gösterilmiştir (91). Kalp yetmezliğinde apelinin potansiyel tedavi edici özelliklerini desteklemek için, apelin uygulanması sonucu ventriküler hipertrofiye neden olmadan kardiyak outputu artırdığı gösterilmiştir (92).

Apelin düşük dozlarda arteriyel basıncı çok fazla etkilemez. Ancak yüksek dozda apelin ile bifazik arteriyel basınç cevabı oluşur. Bu bifazik etkisini barorefleksler aracılığı ile kalp hızını değiştirerek gerçekleştirir. Apelinin kardiovasküler sistemde farmakolojik dozlarda kardiyak kontraktileti artırıcı etkisi vardır. Endotel bağımlı vazodilatasyon etkisi ve (+) inotropik etkisi vardır. Apelinler vazodilatör ajanların salınımını uyararak vazodilatasyon etki gösterirler. Apelin siklik guanozin monofosfat üzerinden etki eden nitrik oksit (NO) salınımını uyararak bu etkisini oluşturmaktadır. Böylece NO damarlardaki etkisi ile vazodilatasyon ve bunun sonucunda da kan basıncı düşmektedir. Ratlarla yapılan bir çalışmada apelin reseptörü olmayan vasküler düz kasta, NO aktivasyonunun olmadığı görülmüştür. Bu bize apelinin APJ üzerinden etki ettiğini gösterir. Endotel fonksiyonunun olmadığı hücrelerde APJ reseptörleri burada, direkt olarak vasküler düz kasta vazokontraksiyona neden olmaktadır (87).

Apelin, kan damarlarının kontraktilesini module ederek kan basıncını düşürmede etkili olmaktadır. Apelinin anestezise edilen ratlara 1 ve 2 mikrogram i.v. enjeksiyon uygulandıktan sonra; ortalama arterial kan basıncını yaklaşık 12 mmHg düşüklüğüne neden olurken, kalp hızını değiştirmedeği gösterilmiştir (90).

Apelin yine farklı bir etki mekanizması ile de vazodilatasyon oluşturmaktadır. ACE bir karboksipeptidazdır. Apelinin C terminal fenil alanin kısmı, ACE için alternatif bir substrat olur. Bu karboksipeptidaz apelindeki C-terminal fenilalanin rezidülerini parçalar. Yani anjiotensinojen yerine apelin moleküllerini kullanır. Çünkü apelin reseptörünün, AT₁ reseptörüne benzer aminoasitleri vardır. Böylece aktif anjiotensin II oluşamaz ve bunun sonucunda

vazodilatasyon ile kan basıncı düşer. Bu bilgilere dayanarak apelinin kardiyovasküler sistem üzerine 4 farklı etkisi olduğu bulunmuştur (87).

- Endotel bağımlı vazodilatatör
- Endotel bağımsız vazokonstrüksiyon
- (+) inotropik etkisi
- Kan basıncına etkisi (hipotansiyon)

Kalp yemezliği ve atrial fibrilasyonu olan hastalarda apelin seviyelerinin azaldığı belirlenmiştir (93). Yine yapılan çalışmalarda ST çökmesi olan miyokard infarktüsü geçiren hastalardaki apelin seviyelerinin düşük olarak tespit edilmesi nedeniyle apelinin miyokard infarktüsünde yeni bir markır olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (94). Apelinin vazodilatasyon sağladığı ve sensivite hastalık durumlarını değiştirebildiği ile ilgili kanıt, apelin sistemini, kan basıncı regülasyonunda kullanılabilecek ilaçların hedefi haline getirmektedir. Kalp yetmezliği sırasında kardiyak yükü azaltırken, kalbin kompliyansını ve kontraktıl rezervini artırması, iskemik kalp hastalığı ve kalp yetmezliğinde apelinin cazip tedavi edici özelliğini göstermektedir (89).

1.7.3.2. Apelin Obezite ve Adipoinsüler Aks

Apelin kan beyin bariyerini doyunluk transportu veya basit diffüzyonla geçebilir. Bu sayede iştah düzenleyen hipotalamik bölgelerde etkilidir. Hipotalamus, gastrik mukoza ve yağ hücrelerinde apelin reseptörlerinin ve apelinin bulunması apelin sisteminin iştah, sindirim metabolizmadaki rollerini düşündürmektedir. Apelin 13'ün intraserebroventriküler enjeksiyonu ile hem aç hem de tok ratlarda gıda alımını azaltmıştır. Diğer başka bir çalışmada da, apelin gece ratlara verildiğinde benzer sonuçları bildirmiştir, ama gündüz verilen apelin 12 ile beslenmenin stimüle edildiği gözlenmiştir. Bu, apelin etkisinin sirkadiyan-bağımlı bir mekanizma olduğunu göstermektedir (95).

Apelinin diğer yeni bir rolüde insülin regülasyonu ve obezite bağlantılı mekanizmalarda tanımlanmıştır. Hem insan hem de fare adipositleri çalışmasında, yeni bir adipokin olarak apelinin yağ hücrelerinden salındığı ve insülin ile up-regüle edildiği bildirilmiştir. Apelin sentezi adipositlerde insülin sekresyonu ile uyarılır.

Plazma apelin seviyeleri obezitede, hiperinsülinemi ve insülin rezistansına bağlı olarak artmaktadır. O nedenle apelinin plazma konsantrasyonu obez kişilerde, zayıf olanlara göre daha yüksektir (96).

İnsülin adipositlerden apelin gen ekspresyonunu direkt olarak kontrol ederek, apelin kan konsantrasyonunu belirlemektedir. Streptozotosin ile insülin eksikliği yapılan farelerde adipositlerden apelin ekspresyonu azalmaktadır. Apelin *in vivo* ve *in vitro*'da glukozu hızlı insülin cevabını inhibe etmektedir (97). Özellikle son yıllarda tip 1 diyabetli çocuklarda yapılan bir çalışmada diğer araştırmalardan farklı olarak insülin bağımsız olarak apelin seviyelerinin yükselmesi dikkat çekicidir (98).

Tablo 9. Apelinin Etkileri ve Fizyolojik Rollerini (89).

Sistem	Etkileri
Kardiyak	<ul style="list-style-type: none">• Potent pozitif inotrop• Kardiyomiyopati hastalar ve hayvan modellerinde değişen peptid ve reseptör konsantrasyonu.• Olası kardiyoprotektif etkiler .
Vasküler	<ul style="list-style-type: none">• Kan basıncı düşüklüğü (NO bağlantılı mekanizmanın kullanımı)• Angiotensin II' nin basınç etkisine karşıt rolü• Anjiogeneze mediatör
Hipotalamik-pitüiter-adrenal aks	<ul style="list-style-type: none">• Apelin reseptörünün, adrenaletomi akut ve kronik strese hipotalamik paraventriküler nükleuslardaki artışı• Adrenokortikotropik hormon ve kortikosteronun plazma seviyelerini artırması
Pitüiter	<ul style="list-style-type: none">• Hipotalamik nöronlardan vazopressin salınımını inhibisyonu• Luteinizing hormon (LH), follikül stimulating hormon (FSH) ve prolaktinin azalan plazma seviyeleri
Hipotalamus	<ul style="list-style-type: none">• Su tüketimini artırır.• Apelin reseptörün hipertonic solüsyon tüketiminden ve su kaybından sonra hipotalamik nükleuslardaki artışı.• Vücut sıcaklığını artırır.• Ratların besin alımını değiştirir.
Gastrointestinal Sistem	<ul style="list-style-type: none">• Gastrik hücre proliferasyonunun ve kolesistokinin salınımının artışı
Adipoinsülin aks	<ul style="list-style-type: none">• Adipositlerden salınma• Apelin konsantrasyonu obez kişilerde pozitif korelasyon gösterir ve obezite ile ilişkili hastalıklarda up-regüledir.• Hızlı insülin cevabını inhibe eder. (intravenöz glukoz enjeksiyonu sonucu oluşan)

Hiperinsülinemi ve vücut yağ içeriğinin artmasına paralel adiposit içerisindeki apelin mRNA konsantrasyonunda da artış tespit edilmiştir. Akut intravenöz olarak apelin enjekte edilen farelerde, glukoz kullanımının iskelet kasında artması nedeniyle, kan şekeri güçlü bir şekilde düşmektedir. Apelin obez ve insülin rezistanslı farelerde glukoz toleransını onarır ve glukoz kullanımını artırır. Apelin bu yönüyle insülin rezistansının yönetiminde ümit verici bir hedeftir (99).

Plazma apelin konsantrasyonlarının insülin ile ilişkili olması nedeniyle apelin ve insülin arasında fonksiyonları ve etki mekanizmaları ile ilgili birçok hipotez ortaya konmuştur. Normal ve insülin dirençli farelerdeki tüm vücudun glukoz kullanımında apelinin büyük oranda potansiyel bir rolü olduğu ve normal farelerde akut apelin i.v. enjeksiyonu sonucunda güçlü glukoz düşürücü etki gösterdikleri bilinmektedir. Apelin özellikle kaslarda AMPK ve Akt bağımlı yollarla glukoz alımını stimüle etmektedir. Apelinin obez ve insülin dirençli farelerde, insülin duyarlı dokulardaki glukoz alımını artırması glukoz metabolizmasında rolü olduğunu açıkça göstermektedir. Çeşitli çalışmalarda AMPK'nın; NO sinyalizasyonunun artırıcı bir mediatörü olduğu ve AMPK'nın iskelet kaslarındaki yağ asidi ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol aldığı gösterilmiştir (99).

Yapılan çalışmalar sonucunda apelinin iskelet kasında AMPK fosforilasyonunu, artırdığı gösterilmiştir. AMPK; apelinin glukoz metabolizması üzerine sistemik etkisini düzenlemesi için gerekli bir yolak olduğu düşünülmektedir. Apelin ayrıca insülin yolağına bağımlı bir mekanizma ile glukoz alımını uyarır. Apelin bir insülin sinyalizasyonu olan PI3K/Akt seviyesinde etkileşim göstererek, Akt fosforilasyonunu etkilediği bilinmektedir (99).

1.7.3.3. Apelinin Sıvı Elektrolit Dengesine Etkisi

Apelin sıvı elektrolit dengesini düzenler. Santral sinir sisteminden salınan apelin vazopressini ve başka mediatörler yoluyla da çevre dokuları ve böbreği etkilemektedir. Paraventriküler ve supraoptik nükleuslarda bulunan apelin reseptörleri sinyal yayarak bu etkilerini göstermektedir. Apelinin diüretik etkisi vardır. Apelin plazma antidiüretik hormon seviyelerini % 47'ye kadar düşürmektedir (87).

Sonuç olarak, apelin sisteminin birçok fizyolojik rolü vardır, özellikle kardiovasküler sistem, hipotalamus ve adiposüler aksda, hem sirkülasyon hem de parakrin olarak apelinin bir nörotransmitter olarak davrandığına dair kanıtlar vardır.

Apelin adipositokinler arasında benzersiz özellikleri olan ve yararlı özellikler gösteren adipositokindir (89) (Tablo 9).

1.8. Adezyon Molekülleri

Hücre adezyon molekülleri bir hücrenin başka bir hücre veya ekstrasellüler matriksle ilişkisini sağlayan membran bağımlı proteinlerdir. Bu proteinler, hücrede transmembranöz olarak yer alırlar. Adezyon sırasında moleküllerin sayısı veya afiniteleri artar. Adezyon molekülleri ya hücre içinde granüller halinde depo edilip gerektiği zaman hızlıca hücre membranında yerini alır veya hücreler tarafından yeni baştan sentezlenirler. Hücre adezyon molekülleri inflamasyon, immun yanıt, allerjik inflamasyon, astım, tromboz, anjiyogenez ve yara iyileşmesi, iskemi, reperfüzyon hasarı, ateroskleroz, kollajen doku hastalıkları, karaciğer hastalıkları ve diyabet gibi birçok olayda rol oynarlar (100).

Bu adhezyon moleküllerinin immünglobulin benzeri olan grubu immünglobulin ağır ve hafif zincirleri ile aynı yapıya sahiptirler. Bu proteinler immünglobulin ailesinin üyesidir (101).

1.8.1. VCAM -1

İlk olarak Osborn ve arkadaşları tarafından 1989'da tanımlanmış ve endotel hasarın meydana gelmesinde etkin rol oynadığı gösterilmiştir. VCAM-1 monosit ve eozinofillerin aktive endotelyuma yapışmasında rol oynar (101). 90-95 kDa ağırlığında olup, immünglobulin süper ailesinin üyesidir ve endotel hücresi, kemik iliği stromal hücreler, embriyonik doku ve sinovyal dokuda eksprese olur (102). Herhangi bir olumsuz etki varlığında, endotel hücreleri ve makrofajlar tarafından sitokinler sentez edilmektedir. Sitokinler, adhezyon moleküllerinin yapımını uyarırlar (101).

Uyarılmamış endotelde yapısal olarak bulunmaz. IL-1, IL-4 ve TNF- α gibi sitokinlerin uyarısıyla hücre yüzeyinde belirir. ICAM-1 ve VCAM-1'in her ikisi de immun yanıt ve iltihap durumlarında hayati rol oynarlar (102).

1.8.2. ICAM-1

ICAM-1; monosit lenfosit ve nötrofillerin aktive endotelyuma adezyonunda önemlidir. 80-114 kDa olup pek çok aktiflenmiş hücrede bulunan bir adhezyon molekülüdür (101). Endotel hücrelerinde, ICAM-1 yapısal olarak az miktarlarda eksprese edilmektedir. IL-1, TNF- α , IFN- γ (İnterferon), LPS (Lipopolisakkarid) gibi mediyatörlerle endotel hücrelerinin uyarılması sonucu ICAM-1 ekspresyonu artmaktadır. Bu artış kronik inflamasyon alanlarında ve tümoral hücrelerde daha çok belirgindir. ICAM-1 molekülleri eozinofiller, T lenfositler ve nötrofillerin göçünde önemlidir (102).

1.8.3. Hücresel Adezyon Molekülerinin İnsülin Direnci ve Ateroskleroza Etkisi

Birçok epidemiyolojik çalışmada açlık hiperinsülinemisi kardiyovasküler olaylarla ilişkili bulunduğundan başlangıçta insülinin aterojenik olduğu düşünülmüştür. Hiperinsülinemi, aslında insülin direncini yansıttığı için günümüzde hiperinsülinemiden çok insülin direncinin aterojenik olduğu kabul edilmektedir. İnsülin direnci hipertansiyon, dislipidemi, koagülasyon anormalliği, endotel disfonksiyonu ve albüminüri gelişimine dolayısıyla da kardiyovasküler hastalıkların oluşmasına zemin hazırlamaktadır (30).

Dolaşımdaki mononükleer hücreler ile endotel arasındaki ilişki hücresel adezyon molekülleri'nce ayarlanmaktadır. İnsülin direnci hücresel adezyon molekülleri olan E selektin, sICAM-1 ve sVCAM-1 salınımını artırmaktadır. Bu durum aterogenezde oldukça önemli bir rol oynamaktadır. Mononükleer hücrelerin endotele yapışması ve hücresel adezyon moleküllerinin artışı insülin direnci ile ilişkilidir (30).

Aterosklerotik tip 1 diyabetik hastalarda adezyon moleküllerinin düzeyinin artmış olduğu, yüksek düzeydeki VCAM-1 ve ICAM-1'in aterosklerozdaki inflamatuvar değişikliklerin oluşmasına neden olduğu bilinmektedir (103). Çeşitli çalışmalarda hayvanların proaterojenik diyet verildiği zaman endotelde VCAM-1 eksprese ettiğini ve VCAM-1 ekspresyonunun ateroskleroz gelişiminde gerekli bir aşama olduğu gösterilmiştir. Kolesterol düzeyi ile endotelde ki VCAM-1 ekspresyonu arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (104).

Ayrıca okside LDL endotelde doğrudan hasara neden olur. Okside LDL, monositlerin makrofajlara dönüşümünde major rol oynar ve monosit/makrofajlar için kemotaktik ve aterojeniktir. Okside LDL, endotelde P-selektin ve VCAM-1 gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyarır (105).

Endotelial hücre yüzeyinde lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonu, monosit ve T hücrelerinin endotele yapışmasını regüle eder. Lökosit adezyon molekülü olan; VCAM-1 erken aterogenezde önemlidir, çünkü tipik olarak sadece yeni oluşan aterom içinde toplanan bu sınıf lökositlerce eksprese edilen, monositler ve T hücrelerinde biriken bir integrinle etkileşir. Tavşan ve farelerdeki çalışmalar da yeni oluşan ateromatöz lezyonlar üzerindeki endotelial hücrelerde VCAM-1 ekspresyonu gösterilmiştir. Genetik olarak değiştirilmiş farelerdeki çalışmalar, deneysel aterosklerozda VCAM-1 ve P-selektinin rollerini kanıtlamıştır ancak VCAM-1 ve ICAM-1'in dolaşıma nasıl geçtiği tam olarak aydınlatılmamıştır. Membrandan proteolitik ayrışma ile döküldüğü düşünülmektedir (101).

1.9. Tiazolidindion

TZD'ler, en fazla yağ dokusunda eksprese edilen, PPAR γ 'ya bağlanan ve etkilerini adipogenezisi, adiposit diferansiasyonunu, glukoz ve lipid metabolizmasını etkileyen genlerin transkripsiyonunu aktive ederek gösteren sentetik moleküllerdir (70). PPAR'lar nükleer reseptör ailesinin bir üyesidir. Liganda bağlanmaya yanıt olarak gen ekspresyonunu düzenlemektedirler. PPAR en fazla karaciğer, böbrek, kalp, iskelet kası ve kahverengi yağ dokusunda eksprese edilmektedir. PPAR'ların tanımlanmış üç grubu vardır. Bunlar; PPAR α , PPAR β ve PPAR γ dir (106).

PPAR γ , insülin duyarlılığının ve glukoz homeostazisinin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Yüksek affiniteyle bağladığı TZD'ler diyabetik ve obez hayvan modellerinde ve insanlarda plazma glukozunu azaltıp insülin duyarlılığını düzeltmektedir (107). Deneysel çalışmalar PPAR γ aktivasyonunun adiposit yağ asidi alınımını tetiklediğini ve insülin duyarlı dokuları lipotoksik hasardan koruduğunu kanıtlamıştır. İskelet kasında ise PPAR γ glukoz alınımını artırarak kan glukoz düzeylerini azaltır. Klinik veriler PPAR γ agonistleri olan TZD'lerin glukoz katabolizmasını artırıp hepatik glukoz çıkışını azalttığını kanıtlamaktadır. PPAR γ adipositlerde GLUT-4 ekspresyonunu ve translokasyonunu artırır. Ayrıca PPAR γ

iskelet kası ve karaciğerde yağ asidi oksidasyonunu uyarabilen adiponektin gibi adipositokinlerin salınımını artırmaktadır (108).

TNF- α , obez ve insülin rezistansı olan hastalarda artmış bulunurken, TZD'ler TNF- α gibi adiposit kaynaklı sitokinleri azaltarak insülin rezistansını düzeltir. TZD'lerin etkisi tek bir doku ya da sistem üzerinden değil, farklı dokular ve bunların birbirleri üzerindeki etkileriyle ortaya çıkmaktadır (70).

Ateroskleroz patogenezinde rol oynayan PPAR γ erken aterosklerotik lezyonlarda bulunan köpük hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilmektedir ve okside LDL'ye maruziyetten sonra monositlerde ekspresyonu indüklenmektedir (109).

TZD'ler glisemik kontroldeki olumlu etkilerinin yanı sıra, aterosklerotik hastalıkların karakteristik bulgusu olan endotel disfonksiyonun önlenmesinde yararlı olmaktadır. Endotel fonksiyonunda bozulma olası kardiyovasküler hastalığın işareti sayılmakta ve insülin direnci sendromunun bir bileşenini oluşturmaktadır. İnsülin endotelde yer alan insülin reseptörüne bağlanarak endotel NO sentaz enzimini aktive etmekte, bu da vazodilatasyona yol açmaktadır. İnsülin direncinin gösterildiği durumlarda insüline bağımlı vazodilatasyon bozulmakta, tek doz TZD sonrasında bile düzelme olduğu bilinmektedir. Bu etki metabolik kontrole bağlı ikincil bir sonuç olarak açıklanabilirse de TZD'lerin damar duvarı üzerinde doğrudan etkileri olduğu yakın zamanda gösterilmiştir. TZD'lerin vazokonstrüksiyonu azalttığı, L-tipi kalsiyum akımlarını inhibe ettiği, damar düz kas hücrelerinde etkili olduğu, endotel disfonksiyonda artan TNF- α salınımını inhibe ederek bu etkileri gösterdiği öne sürülen hipotezler arasındadır. PPAR'ların makrofajlar, T-hücreleri ve nötrofillerde yer alması dolayısıyla TZD'lerin inflamasyonu baskıladığı, bunun da insülin direnci sendromunda hızlanan ateroskleroz sürecinde yavaşlamaya neden olduğu gösterilmiştir (70).

Pioglitazon ve rosiglitazon, VCAM-1 ve endotel hücresi adezyon molekülü benzeri proinflamatuvar mediatörleri azaltarak etki gösteren PPAR γ aktivatörleridir (110).

Açlık ve tokluk plazma glukozunu düşürdükleri birçok çalışmada gösterilmiş olup HbA1c seviyelerini %0,5-1,5 oranında azaltmaktadırlar. Bu etkilerine ek olarak TZD'ler aynı zamanda dolaşımdaki insülin seviyesini düşürür ya da glisemik kontrol

için gerekli olan insülin seviyelerini azaltırlar. Obezlerde insülin rezistansının asıl sorumlusunun intraabdominal yağ dokusu olarak gösterilmesi TZD'lerin bu etkilerini önemli hale getirmektedir. Ayrıca kalori kısıtlaması ve egzersizle intraabdominal yağ dokusunun azaltılmasının, başta insülin direnci olmak üzere metabolik sendromun diğer komponentlerini ortadan kaldırdığı bilinmektedir. Bozulmuş açlık glukozu ve tip 2 diyabeti olan hastalarda TZD kullanımı sonucunda β hücre sekresyon kapasitesinde hem kısa hem de uzun vadede artış olduğuna ilişkin çok sayıda kanıt bulunmaktadır (111).

TZD'lerin fonksiyonel özellikleri :

- 1- Yağ hücresinde nükleer reseptörlerle birleşir,
- 2- PPAR affinitesini artırır.
- 3- İnsüline hassasiyeti düzenler.

TZD'ler antidiabetik etkiyi resistin gen ekspresyonu azaltarak yaparlar. TZD'lerin antidiabetik etkisi PPAR γ üzerinden olup, TZD tedavisinin insülin direncine bağlı 3T3-L1 yağ hücresinde, invitro koşullarda, mRNA farklılaşması ve geninin azalmasına ve resistin azalmasına yol açtığı görülmüştür. Diyetle indüklenen obez rat ve obez mice modellerinde TZD uygulandığında resistin düzeylerinde azalma görülmüştür. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar TZD'nin adipoz dokuda PPAR γ 'ya bağlanarak resistin mRNA ekspresyonunu ve serum resistin düzeylerini azalttığını göstermiştir (112).

PPAR bir lipoprotein lipaz inhibitörü olan apolipoprotein-CIII (apo-C III)'ün hepatik ekspresyonunu azaltıp hepatik lipoprotein lipaz ve apolipoprotein A ekspresyonunu artırmaktadır. Bu değişimlerin net etkisi trigliserid hidroliz hızının artışı ve trigliseridden zengin partiküllerin, şilomikronların, VLDL'nin serum düzeylerinin azalmasıdır. LDL partiküllerinin trigliserid içeriğini azaltarak daha büyük boyutlu daha az aterojenik partiküllerin oluşumunu sağlamaktadır. PPAR aktivasyonu, HDL kolesterol düzeylerini HDL'nin iki ana lipoproteini olan apolipoprotein AI ve AII'nin ekspresyonunu artırarak yükseltmektedir (112).

PPAR γ sentetik ligandı olan tiazolidindionların şu an klinik kullanımda rosiglitazon ve pioglitazon olarak iki molekülü bulunmaktadır Pioglitazonun lipoprotein lipaz ekspresyonunu artırdığı, apoC-III ekspresyonunu azalttığı gösterilmişse de asıl etkisinin yağ asidi ve trigliserid sentezini inhibe etmesinden

kaynaklandığı düşünülmektedir. Pioglitazon aynı zamanda LDL-K ve VLDL-K'yi de azaltmaktadır VLDL içindeki trigliseridlerin hidrolizini artırdıklarından VLDL-K düzeyini düşürürler ve HDL-K düzeyini artırır (113).

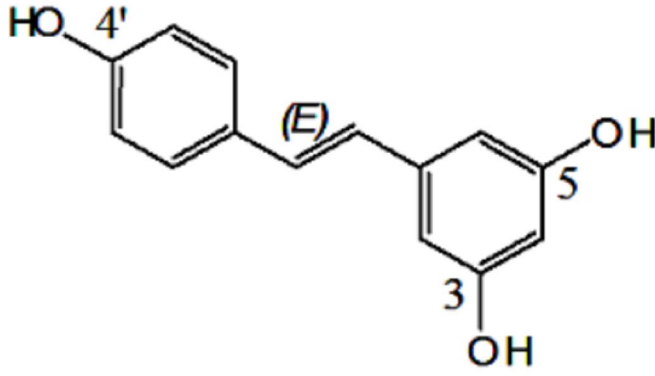
Troglitazon da dahil tüm TZD'lerin net anlaşılmayan, doğrudan veya dolaylı etkilerle tansiyonu düşürdüğü ortaya konmuştur. Damar duvarındaki intimal hiperplaziyi azaltması, plazma insülin seviyesindeki azalma, fibrinoliz inhibitörleri, protrombotik bir sürece neden olan PAI-1 seviyelerinde azalma yine TZD'lerin olumlu etkilerinden bazılarıdır (70, 114).

Troglitazonun 2000 tarihlerinde piyasadan çekilmesine neden olan hepatotoksisite, rosiglitazonla ilacın kesilmesinden sonra geri döndüğü belirlenirken pioglitazonla ise bu hepatotoksiteye rastlanmamıştır (115).

TZD'ler, su-tuz tutucu etkileri nedeni ile kalp yetersizliğinde dekompanzasyona yol açabilirler. Daha önceleri TZD, sadece New York Heart Association evre III ve IV konjestif kalp yetersizliğinde verilmemekteydi. Ancak yakın zamanlarda yayınlanan bir meta analizde rosiglitazon tedavisinin kardiyovasküler riskte artışa yol açabileceği belirtilmiştir. Hemen ardından yayınlanan ve devam etmekte olan RECORD çalışmasının ara değerlendirmesinde rosiglitazon ile ilişkili kardiyovasküler risk artışı bulunmamıştır. Rosiglitazonun aksine, pioglitazonun kardiyovasküler etkileri prospektif, randomize bir çalışma olan 'Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (PROACTIVE)' ile incelenmiş ve olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Pioglitazonun lipidler, özellikle de trigliseridler üzerine rosiglitazona göre daha olumlu etkileri gözlenmiştir (116).

1.10. Resveratrol (fitoalleksin)

Polifenoller; flavonoidler, antosiyaninler, fenolik asitler, lignanslar ve stilbenleri kapsayan bir antioksidan ailesidir. Resveratrol (3,5,4'-trihydroxystilbene) stilbenlerin alt grubu olup üzüm, şarap, yer fıstığında ve keçi boynuzunda bulunan polifenolik bir bileşiktir (Şekil 5). Resveratrol 1976 yılında üzümde fitoaleksinin olarak keşfedilmiştir (117,118).



Şekil 5. Resveratrolün (3,5,4'- trihydroxystilbene) kimyasal yapısı (118).

Resveratrol diyet ürünlerinde *cis* ve *trans* şeklinde bulunur. Resveratrolün büyük kısmı jejunumdan, az kısmı ileumdan emilir. Resveratrolün çoğu, glukuronid ve sülfat formlarına konjuge edilmektedir. Resveratrol karaciğerde glukuronatlanır, karaciğer ve duodenumda sülfatlanır. Sülfatla konjugasyon resveratrolün biyoyararlanımında hız sınırlayıcı basamaktır. Resveratrolün hidrofilik konjuge hale gelmesi kana geçişini, vücutta dağılımını ve ekskresyonunu kolaylaştırır. Resveratrol oral yolla alındıktan kısa süre sonra kolonda bulunur. Ancak dokulara dağılımı birkaç saat alır. Diyetle alınan oral dozun %70'i plazmada resveratrol ve konjugatları şeklinde tepe noktaya erişir; yarı ömrü dokuz saattir. Resveratrolün glikozilasyonu, enzimatik olarak oksidasyonunu önler. Böylece biyolojik etkinliğini korur, kararlılığını ve biyoyararlanımını artırır (117).

Aterosklerozun neden olduğu kardiyovasküler hastalıklar gelişmiş ülkelerde ölümün en sık sebeplerinden biridir. Vasküler hastalıklar ve inflamatuvar etkilerinin düzenlenmesine katkıda bulunan mekanizmalarla ilgili olarak yeni konseptler ortaya sürülmüştür. Polifenoller arasında sağlık için faydalı özellikleri bulunan resveratrol vasküler duvarları oksidasyondan, inflamasyondan, trombosit agregasyonundan ve trombüs oluşumundan koruduğu görülmüştür (119).

Resveratrol birçok hücre sel basamaktaki bu etkilerini özellikle sinyal yolağı ve enzimatik sinyal yolağı ve apoptozis üzerinden etkilediği bilinmektedir (119).

Resveratrolün diyabet ve komplikasyonlarına faydaları birçok araştırmada kanıtlanmıştır. Resveratrol insülin salınımını ve kan insülin konsantrasyonunu etkilemektedir. Hiperinsülinemisi olan ratlarda resveratrol kan insülin azalttığı, ayrıca diyabetik ratlarda resveratrolün hiperglisemiyi düzelttiği ile ilgili birçok bilgi

bulunmaktadır. Resveratrolün etki mekanizması kompleks olup insülin bağımlı ve insülin bağımsız etkilerinin olduğu bilinmektedir (120).

Resveratrolün özellikle insülini baskılayıcı etkisinde pankreatik beta hücrelerindeki PKC'nin inhibisyonunun rol aldığı düşünülmüştür (120). Resveratrolün birçok faydalı etkilerininin AMPK'nın fosforilasyon/ aktivasyonundan kaynaklandığı öne sürülmüştür. Resveratrol; AMPK aktive ederek asetil CoA karboksilaz aktivasyonunu azaltarak serbest yağ asidi oksidasyonunu artırıp sentezini azaltarak, dislipidemiye düzeltmektedir. AMPK ve sirt1'in enerji metabolizmasında ve mitokondrial biyogeneze ilişkisi birçok yayında tanımlanmıştır (121).

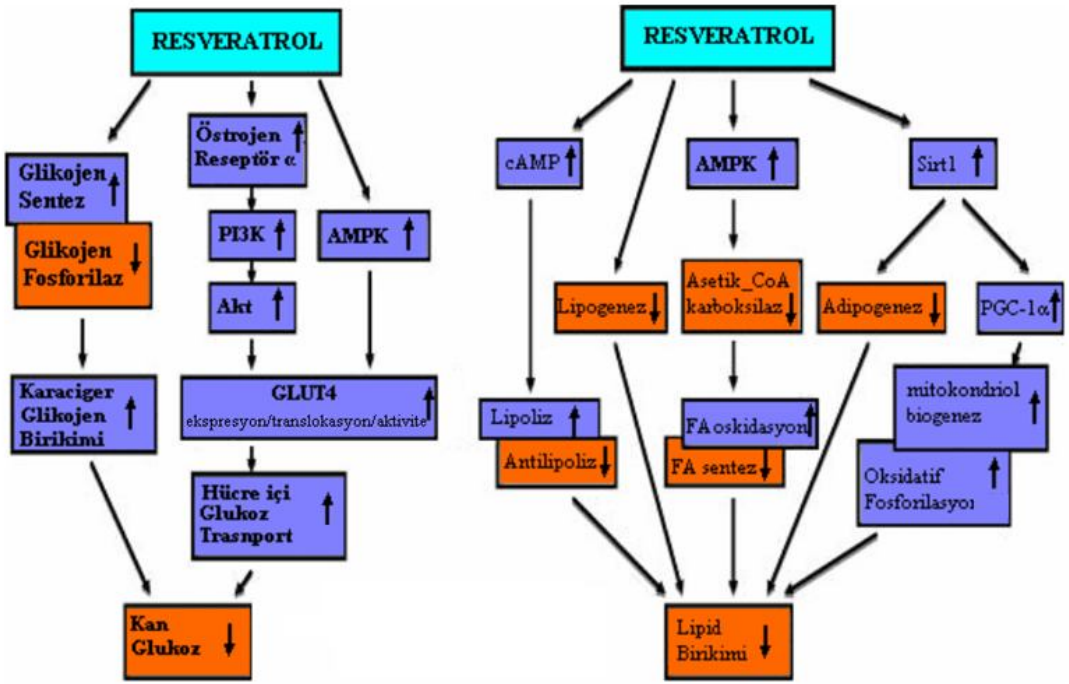
Resveratrol sirt1 üzerinden mitokondriyal biyogenezin kofaktörleri arasında olan proliferatör gamma koaktivatör-1 α (PGC-1 α)'ın deasetilasyonunu gerçekleştirir. Böylece oksidatif fosforilasyon ve mitokondrial biyogenezin genleri indüklenmektedir (120). Resveratrol, AMPK ve PI-3k aktivasyonu yani fosforilasyonu üzerinden GLUT 4 ekspresyonunu artırarak hücre içine glukoz taşınmasını artırmaktadır. Resveratrol bu yollar sonucunda bazı enzimlerin transkripsiyonunu etkileyerek insülinin etkilerini tersine çevirmektedir (121).

Resveratrolün antiinflamatuvar özelliği sayesinde LPS ile uyarılmış, RAW264.7 hücrelerindeki, TNF ve IL-6 üretimini durdurduğu ayrıca 3T3-L1 adipositlerde proinflamatuvar faktör üretimini ve adipokin mRNA ekspresyonunu azalttığı belirlenmiştir. Resveratrol, PPAR ve adiponektin mRNA ekspresyonunu artırarak adipositlerden resistin gen ekspresyonunu azaltarak etki etmektedir. Bu sonuçlar resveratrolün inflamasyon ilişkili adipokinler (adiponektin, resistin) üzerine etki ederek insülin direncini düzenlediğini göstermektedir. Ayrıca resveratrolün IRS1'in fosforilasyon modifikasyonu yoluyla insülin sinyal iletimini kolaylaştırdığı ve bu etki ile insülin direncinin iyileştirmesine katkıda bulunduğu tespit edilmiştir (122).

Resveratrol ayrıca pankreasın beta hücrelerindeki etkileri sayesinde insülin salınımı üzerine azaltıcı etkileri bulunmaktadır. Normalde sağlam pankreas hücrelerindeki ATP/ADP oranındaki artış nedeniyle ATP'ye duyarlı potasyum kanalları inhibe olmaktadır. Böylece hücrenin hiperpolarizasyonu ve depolarizasyon ile voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının etkinleşmesi sonucu kalsiyumun hücre içine girişiyle insülin salgılanması gerçekleşmektedir. Resveratrol varlığında glukozla bağlı

mitokondriyal zarın hiperpolarizasyonunu azalmakta, böylece insülin salınımını düşmektedir (120).

Resveratrolün kardiyoprotektif, nöroprotektif, antikarsinojenik ve anti-inflamatuar etkileri *in vitro* ve *in vivo* yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. İskemik bir kalpte resveratrolün kardiyoprotektif özelliği onun anti-inflamatuar fonksiyonundan kaynaklanmaktadır. Kardiyak hasarın akut ve kronik modellerinde resveratrolün; miyokardiyal enfarkt büyüklüğünü azalttığı ve iskemi sonrası ventriküler fonksiyonda önemli iyileştirmeler yaptığı gözlenmiştir. Resveratrolün kardiyoprotektif etkilerine miyokardiyumdaki katalaz etkinliğini artırma yeteneği de katılmaktadır. Resveratrol *in vivo* antioksidan olarak fonksiyon görür, kalpte peroksil radikalini yakalayabilir ve bu yolla iskemi-reperfüzyon hasarından kalbi korumaktadır (117).



Şekil 6. Resveratrolün kan glukozu ve lipid üzerine etki yolları (120).

Resveratrolün bazı adipokinlerin kan konsantrasyonları ve sekresyonlarını etkileyebileceği de bilinmektedir. Ancak resveratrolün adipokinler üzerine etkileri ile ilgili bilgiler yetersizdir (123).

Hiperkolesterolemide, resveratrol plazma lipid konsantrasyonunu azaltır ve plateletlerin agregasyonunu azaltır. Trigliseridlerin salınma oranı resveratrol ile

azaltılır, ancak intraselüler trigliserid miktarı etkilenmez. Bu değişiklikler trigliseridten zengin ve aterojenik özellikleri olan VLDL miktarını azaltma eğilimindedir (119).

İnsanlarda PPAR agonistlerinin, NF-κB aktivitesini azaltabileceği ve azalan NF-κB aktivitesinde COX-1/2 yi azaltabileceği gösterilmiştir. PPAR'ın bu aktivasyonu ateroskleroz gelişimini etkileyen farmakolojik ajanların anti-inflamatuar etkisine katkıda bulunabilir. Resveratrolle yapılan çalışmalarda, vasküler endotel hücrelerdeki PPAR'ı aktive ettiği tespit edilmiştir. Bu yüzden resveratrol aynı zamanda PPAR aktivasyonu ile lipid metabolizmasına katkıda bulunabilir. PPAR agonistleri insanda karaciğer yağ asid oksidasyon/gliserol lipid esterifikasyon dengesini katabolik yöne kaydırır. Böylece resveratrolün VLDL oluşumuna katkıda bulunacak trigliserid desteğini azaltır ve antihipertrigliseridemik etkisine katkıda bulunur (119).

Resveratrolün doğal antioksidan rolü üç farklı antioksidan mekanizma ile açıklanmaktadır. Bunlardan biri, koenzim Q ile yarışmak ve reaktif oksijen ürünleri oluşum yerinde oksidatif zincir kompleksini azaltmaktır. Diğer, mitokondride oluşan süperoksit radikalini yakalamak, sonucusu ise fenton reaksiyon ürünleri tarafından indüklenen lipid peroksidasyonunun inhibisyonudur. Birçok çalışmada resveratrolün hem süperoksit hem de hidroksil radikalini yakalama yeteneğinin olduğu gösterilmiştir (117).

Resveratrolün serbest oksijen radikallerini toplayıcı ve nötralize edici etki mekanizması ile oksidatif stresi ve lipid peroksidasyonunu engellediği bilinmektedir. Son yıllarda resveratrol özellikle antioksidan ve kalbi koruyucu etkileri nedeniyle tablet formunda yaygın olarak kullanılmaktadır. Yüksek dozlarda resveratrol uygulamasının herhangi bir yan etkisi görülmemiştir (124).

Resveratrol oksidatif stresin indüklediği apoptotik hücre ölümünü önleyerek ve hidrojen peroksidi yakalayarak vasküler oksidatif strese direnci arttırmaktadır. Sıçan koroner arter endotel hücresinde resveratrol glutatyon peroksidaz ve hem oksijenaz ifadenmesini arttırarak antioksidan etkilerini göstermektedir. Resveratrol, hidrojen peroksid ile oluşan apoptotik hücre ölümündeki artışa karşı endotel hücresini korur ve damarların oksidatif strese direncini artırır (117).

Resveratrolün bilinen başka bir özelliği trombosit agregasyonunu inhibe etmesidir. Trombositlerde hücre içi kalsiyum düzeyini artırarak agregasyon yapan ve azaltarak da agregasyonu engelleyen ajanlar vardır. Resveratrol hücre içi kalsiyum miktarını düşürerek agregasyonu önlemektedir (117). İntestinal adezyon oluşumunu önlemek amacıyla yapılan deneysel bir çalışmada, resveratrolün trombüs oluşumunu trombositleri aktive eden faktör üzerinden inhibe ettiği ve adezyon oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (125).

Resveratrol immün sistem hücrelerinde inflamatuvar sitokinleri modüle ederek anti-inflamatuvar etkisini göstermektedir. Resveratrol tarafından sitokin üretiminin durdurulması adezyon moleküllerinin ekspresyonunu düzenlenmesi için önemlidir. Çünkü çeşitli proinflamatuvar uyarılar (TNF alfa, Lipopolisakarid) özellikle VCAM-1 ve ICAM-1'in ekspresyonunu tetikler. Bu moleküller aterosklerozun erken aşamasında monositlerin vasküler endotelyuma sıkıca bağlanmasına aracılık eder. Resveratrol, VCAM-1'in stimüle ekspresyonunu ve vasküler endotel hücrelere monosit adezyonunu durdurur. Bu etkiler aynı zamanda E-selektin ve ICAM-1'i etkiler. Gerçekten resveratrol TNF- α ve LPS ile endotel hücrelerinin ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonunu önemli ölçüde azaltmaktadır. Adezyon moleküllerinin bu değişimi resveratrolün immüno düzenleyici bir bileşik olarak kullanabileceğini desteklemektedir (119).

Yapılan çalışmalarda aterojenik diyetle beslenen tavşanların aortik endotel hücrelerine monosit adezyonunu güçlendiren VCAM-1'in ekspresyonun arttığı tespit edilmiştir. Resveratrolün major etkisi, apoAI/ apoB oranının artışını stimüle etmesi, HDL-K seviyelerini artırması, LDL-K seviyelerini azaltması ve hepatik hidroksimetilglutaril (HMG) CoA redüktaz aktivitesini azaltmasıdır. HDL-K ve apo AI'in yükselmesi HDL-K'nın fonksiyonunu artırır ve böylece aortik lezyon oluşumunu engellemekle birlikte oluşmuş aortik lezyonların düzelmesine neden olmaktadır (126).

Resveratrol ve genistein gibi fitoöstrojenler, insan östrojenleri ile bazı yapısal benzerlikler göstermektedir ve östrojen reseptörüne bağlanabilmektedir. Bazı çalışmalarda resveratrol ile östrojen reseptörleri arasındaki etkileşimi göstermiştir. Resveratrol meme kanseri hücrelerinde östrojen reseptör agonisti olarak rol oynamaktadır (117).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar ile resveratrolün kardiyoprotektif özellikleri ile birlikte glukoz ve lipid metabolizmasındaki rolünü incelemişlerdir ve metabolik değişkenlere bağlı, insülin direnci, hiperglisemi ve dislipidemi düzeltmek için resveratrolün metabolik sendromda kullanılabileceğini belirtmişlerdir (127).

Metabolik sendrom insülin direnci temelinde klinik tabloyu oluşturmaktadır. Son birkaç yılda keşfedilen ve metabolik sendromla yakın ilişkisi olduğu tespit edilen resistin düzeyleri ile insülin rezistansı üzerine etkisi gösterilmiş bazı ilaç türleri bize bu ilaçların resistin ile ilişkisinin olup olmadığını düşündürdü. TZD özellikle PPAR γ 'ya agonistik etkisi nedeniyle günümüzde metabolik sendrom tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır. Ancak resveratrolün resistin üzerine etkisi ile ilgili son derece az çalışma olup, yaptığımız çalışma; bu anlamda insülin direncinin etkisini daha iyi anlamamızı sağlayacak olması nedeniyle oldukça önemliydi.

Aynı zamanda özellikle insülin rezistansına, inflamasyona ve ateroskleroza etkili bir ajan olan resveratrolün; apelin üzerine etkisi ile ilgili yaptığımız bu çalışmanın, ilk çalışma olması nedeniyle, önemli literatür katkısı sağlayacağı kanaatindeyiz. Biz bu çalışma ile resveratrolün adipositlerde inflamatuvar yanıt üzerine etkisi ve adipositlerden salınan apelin ile insülin duyarlılığının bağlantısını kurmayı, ayrıca resveratrolün anti-inflamatuvar etkisiyle aorttaki vasküler yapıda oluşturdukları değişikliklerle birlikte endotel disfonksiyonu ile sVCAM-1 arasındaki ilişkiyi belirlemeyi umut ettik.

Bu çalışmada metabolik sendrom oluşturulmuş sıçanlarda, resveratrol ve tiazolidindion uygulanmasının serum resistin, apelin ve sVCAM-1 düzeyleri üzerine etkilerinin araştırılması, uygulanan protokollerin serum glukoz, insülin, trigliserid, total kolesterol, VLDL-K, HDL-K, LDL-K, ürik asit ve plazma HbA1c düzeyleri üzerine etkilerinin araştırılması ve bu etkilerin karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

2.1.1. Deneysel Hayvanları

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde (FÜDAM) gerçekleştirildi. Çalışmada, 250 ± 20 gram ağırlığında Sprague Dawley cinsi 40 sıçan kullanıldı. Sıçanlar deney öncesi ve deney sırasında standart şartlarda (22-24 C° sabit ısı ve havalandırılmalı odalarda) 5'erli gruplar halinde özel kafeslerde bekletildi. Sıçanların beslenmesinde Elazığ Yem Fabrikasından temin edilen 8 mm'lik standart pellet yemi ve çeşme suyu kullanıldı. Sıçanların beslenmesinde kullanılan yemin bileşimi Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Standart sıçan yemi

Yem Bileşimi	
Su (en çok)	% 12
Ham protein (en az)	% 24
Ham selüloz (en çok)	% 7
Ham kül (en çok)	% 8
HCl'de çözünmeyen kül (en çok)	% 2
NaCl (en çok)	% 1
Mineral Karması *	% 1,25
Vitamin Karması **	%1,25
Metabolik enerji	2650 kcal/kg

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

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

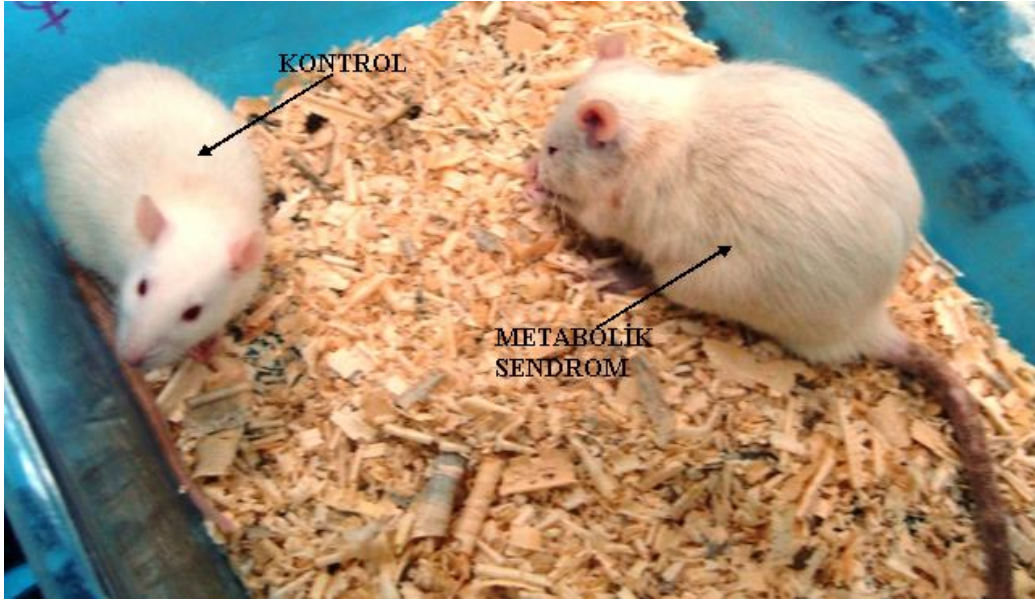
Deneysel hayvanlarının seçimi ve yapılan uygulamalar sırasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Etik Kurulu (26.03.2009 / Toplantı Sayısı:20; Karar No: 32) onayı alınarak; çalışma standart deneysel hayvan çalışmaları etik kurallarına uygun olarak yapıldı. Çalışma süresi 18 ay olarak belirlendi.

Sıçanlar eşit sayıda 4 gruba ayrıldı. Çalışmada gruplar ve uygulanan metotlar Tablo 11’ de gösterildiği gibi belirlendi:

Tablo 11. Rat grupları ve uygulanan metotlar

Gruplar

- Grup 1** Kontrol (n =10) grubu 8 hafta süreyle standart sıçan yemi ile beslenecek olan 4 hafta intraperitoneal 1 mg/kg/gün serum fizyolojik uygulanarak dekapitasyonu takiben alınacak örneklerin biyokimyasal olarak inceleneceği grup.
- Grup 2** 8 hafta süreyle içme suyuna katılan % 10’luk fruktozlu diyet sonrası metabolik sendrom oluşturulacak (n =10) olan ve diyetle birlikte 4 hafta intraperitoneal 1 mg/kg/gün serum fizyolojik uygulanarak dekapitasyonu takiben alınacak örneklerin biyokimyasal olarak inceleneceği grup (128).
- Grup 3** Metabolik sendrom oluşturulan (8hft) sıçanlara diyetle birlikte 4 hafta 10 mg/kg/gün pioglitazon (n =10) oral uygulanacak olan ve dekapitasyonu takiben alınacak örneklerin biyokimyasal olarak inceleneceği grup (129).
- Grup 4** Metabolik sendrom oluşturulan (8 hft) sıçanlara diyetle birlikte 4 hafta intraperitoneal 10mg/kg/gün resveratrol (n =10) uygulanacak olan ve dekapitasyonu takiben alınacak örneklerin biyokimyasal olarak inceleneceği grup (130).



Şekil 7. Metabolik sendrom ve kontrol grubundan sıçan örneği

Resveratrolün Hazırlanması: Resveratrol (Sigma Chemicals, St Louis, MO, USA), taze hazırlanmış %50 lik etanolde çözüldü ve %2 lik serum fizyolojik ile dilüe edilerek enjeksiyona hazır hale getirildi (131).

2.1.2. Örneklerin Alınması ve Hazırlanması

Tüm bu uygulamalar sonunda ratlar dekapite edilerek, plazma ve serum örnekleri analizler için uygun olacak şekilde EDTA'lı ve düz biyokimya tüplerine alındı. Alınan kanlar 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek (Heraeus Biofuge Stratos; Kendo Laboratory Products, Osterode-Germany) serum ve plazmaları ayrıldı. Çalışmada birçok parametreye bakılacağı için, elde edilen serum ve plazmalar küçük porsiyonlar halinde polipropilen tüplere konuldu analizler yapılana kadar -80°C'de saklandı.

2.2. Yöntemler

2.2.1. Enzim İmmün Ölçümler

Enzim immün ölçüm (EIA), immünolojik reaksiyonları saptamak ve ölçmek için enzimlerin katalitik özelliklerini kullanır. Alkalin fosfat, horseradish peroksidaz (yaban turpu), glukoz 6-fosfat dehidrogenaz ve β -galaktozidaz EIA'da belirteç olarak en çok kullanılan enzimlerdir. Bu metodun ELISA (Enzyme-linked immunosorbant assay), EIA (Enzyme immunoassay) ve EMIT (Enzyme-multipliedimmunoassay technique) gibi isimleri vardır. ELISA (enzim bağlı immunosorbant ölçüm), klinik analizlerde yaygın olarak kullanılan heterojen EIA tekniğidir. Bu tip ölçümde, reaksiyon bileşenlerinden biri katı faz yüzeye bağlanır. Bu katı faz, mikrotitrasyon kuyucuğu olabilir. Bu bağlama nonspesifik adsorbsiyon, kimyasal veya immunokimyasal bağlama olabilir ve serbest işaretli reaktifi bağlı olandan ayırma işlemini kolaylaştırır. Tipik ELISA tekniği kullanımında, ölçülecek antijen içeren kalibratör veya bir örnek, katı faz antikoruyla bağlanması için bir süre inkübe edilir. Katı faz yıkandıktan sonra, bağlı antikordan farklı enzim işaretli antikor eklenir ve katı faz Ab:Ag:Ab-enzim sandiviç kompleksi oluşur. Ortamdaki bağlı olmayan antikor, yıkama ile uzaklaştırılır ve enzim substratı eklenir. Enzim işaretleyici, eklenen substratı ürüne dönüştürür, ürün miktarı örnekteki antijen miktarı ile orantılıdır. ELISA ile örnekteki antikor miktarı ölçülebilir. Burada antikor

yerine antijen, katı faza bağlanır ve analit antikor için spesifik enzim işaretli antikor ikinci reaktif olarak kullanılır (132).

2.2.1.1. Serum Resistin Düzeylerinin Ölçümü

Serum resistin düzeyleri, rat resistin ELISA kiti (BioVendor, katalog no: RD391016200R, USA) kullanılarak kit prosedürüne uygun olarak çalışıldı. Absorbanslar ELX800 ELISA okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm'de okutuldu. Plate yıkamalarında ise otomatik yıkayıcı olarak Bio-tek ELX50 (BioTek Instruments, USA) kullanıldı. Test sonuçları 1:20 dilüsyon nedeniyle 20 ile çarpıldı ve ng/mL olarak belirtildi. Ölçüm aralığı: 0,05-50 ng/ml, intra-assay CV: %4,9-5,2 ve inter- assay CV değeri: %4,9-9,3'di.

2.2.1.2. Serum İnsülin Düzeylerinin Ölçümü

Serum insülin düzeyleri, rat insülin ELISA kiti (Millipore, katalog no: EZRMI-13K, USA) kullanılarak ve kit kullanım kılavuzuna uygun olarak çalışıldı. Absorbanslar ELX800 ELISA okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm'de okutuldu. Plate yıkamalarında ise otomatik yıkayıcı olarak Bio-tek ELX50 kullanıldı. Test sonuçları ng/ml olarak belirtildi. Ölçüm aralığı: 0,2-10 ng/mL, intra-assay CV: < %1,17-3,22 ve inter-assay CV değeri: < %6,95-9,23'di.

2.2.1.3. Serum Apelin Düzeylerinin Ölçümü

Serum apelin düzeyleri, rat apelin ELISA kiti (Phoenix, katalog no: EK 057-23,USA) kullanılarak ve kit kullanım kılavuzuna uygun olarak çalışıldı. Absorbanslar ELX800 ELISA okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm de okutuldu. Plate yıkamalarında ise otomatik yıkayıcı olarak Bio-tek ELX50 kullanıldı. Test sonuçları ng/mL olarak belirtildi. Ölçüm aralığı 0-100 ng/mL olarak kabul edildi.

2.2.1.4. Serum sVCAM-1 Düzeylerinin Ölçümü

Serum sVCAM-1 düzeyleri rat sVCAM-1 ELISA kiti (Cusabio Biotech Co, katalog no: CSB-E07990r, USA) kullanılarak kit prosedürüne uygun olarak çalışıldı. Absorbanslar ELX800 ELISA okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm de okutuldu. Plate yıkamalarında ise otomatik yıkayıcı olarak Bio-tek ELX50 kullanıldı.

Test sonuçları ng/ml olarak belirtildi. Ölçüm aralığı: 15,6-1000 ng/ml olarak kabul edildi.

2.2.2. HbA1c Düzeylerinin Ölçümü

HbA1-C düzeyleri EDTA'lı tüplere alınan tam kan örnekleri kullanılarak Olympus AU 2700 (Olympus Optical Co. Ltd, Tokyo-Japan) otoanalizöründe Olympus marka ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Bu yöntemeye göre normal % HbA1c değeri % 4,0 ile % 6,2 aralığı olarak kabul edildi.

2.2.3. Diğer Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

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

VLDL kolesterol düzeyleri ise trigliserid düzeyinin beşte biri olacak şekilde otoanalizör tarafından hesaplandı.

Açlık kan şekeri ve insülin değerleri, HOMA testi yardımıyla insülin direncinin saptanması amacıyla kullanıldı. İnsülin rezistansının tespitinde kullanılan HOMA-IR için ng/ml olan açlık serum insülin düzeyleri 24,15 sabiti ile çarpılarak µU/ml çevrilirken, mg/dl olan açlık serum glukoz düzeyleri de 0,055 sabiti ile çarpılarak mmol/l'ye çevrildikten sonra HOMA-IR formülü kullanıldı..

$$\text{HOMA-IR} = \frac{[\text{açlık serum insülini } (\mu\text{U/ml}) \times \text{açlık serum glukozu } (\text{mmol/l})]}{22,5}$$

2.2.4. İstatistiksel Analizler

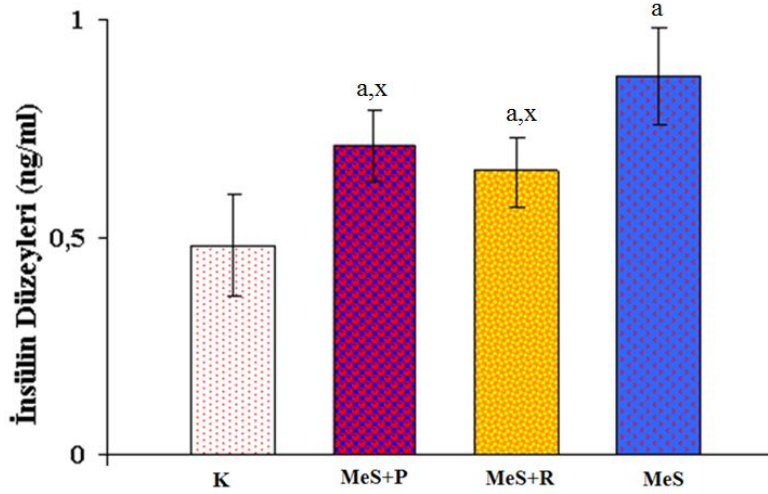
Çalışmada elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Gruplar arasında parametrelerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis tek yönlü varyans analiz testi kullanıldı. Gruplar arasında ikili karşılaştırmalarda ise Mann Whitney-U testi kullanıldı. Gruplardaki parametrelerin birbirleri ile olan ilişkilerinin incelenmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Ayrıca gruplar arasındaki ilişkinin gücünü belirlemek ve bunu matematiksel olarak modellemek için regresyon analizi yapıldı. En düşük anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ değerleri kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1. Serum İnsülin Düzeyleri

İnsülin düzeyleri; kontrol grubunda ($0,48\pm0,12$ ng/ml) MeS ($0,87\pm0,11$ ng/ml), MeS+P ($0,71\pm0,08$ ng/ml), MeS+R ($0,65\pm0,08$ ng/ml) gruplarına göre anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p<0,001$). MeS+R ($0,65\pm0,08$ ng/ml) grubu MeS+P ($0,71\pm0,08$ ng/ml) ($p<0,05$) ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi ($p>0,05$).

MeS ($0,87\pm0,11$ ng/ml) grubu, MeS+R ($0,65\pm0,08$ ng/ml) ve MeS+P ($0,71\pm0,08$ ng/ml) ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p<0,001$) (Şekil 8).



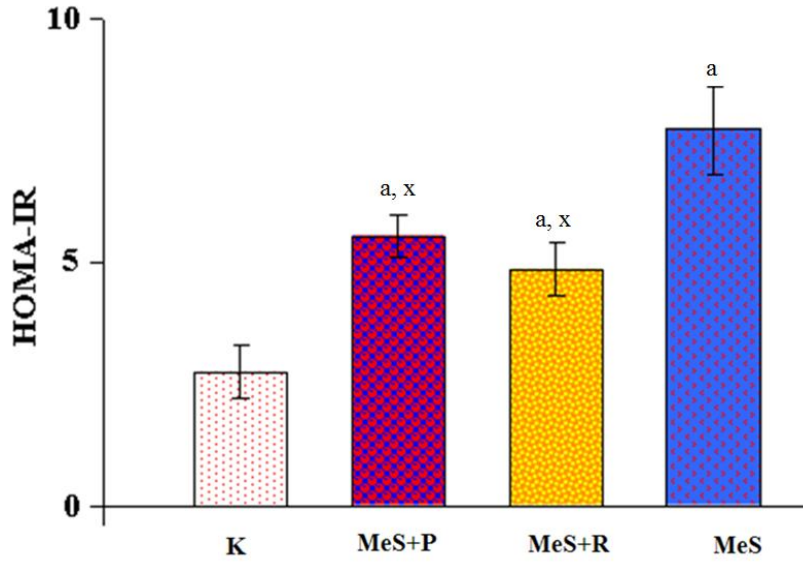
Şekil 8. Gruplara ait serum insülin düzeyleri.

a: $p<0,001$; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

x: $p<0,001$; MeS grubu ile karşılaştırıldığında.

3.2. HOMA-IR Düzeyleri

HOMA-IR düzeyleri, MeS grubunda ($7,74\pm0,91$) kontrol grubuna ($2,76\pm0,53$) göre anlamlı şekilde yüksek tespit edildi ($p<0,001$). Kontrol grubu ($2,76\pm0,53$); MeS+R ($4,84\pm0,44$) ve MeS+P ($5,54\pm0,55$) grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edildi ($p<0,001$). Tedavi verilen gruplardan; MeS+R ($4,84\pm0,44$), MeS+P ($5,54\pm0,55$) ile karşılaştırıldığında HOMA-IR düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Ayrıca MeS grubu tedavi grupları ile karşılaştırıldığında farkın anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0,001$) (Şekil 9).



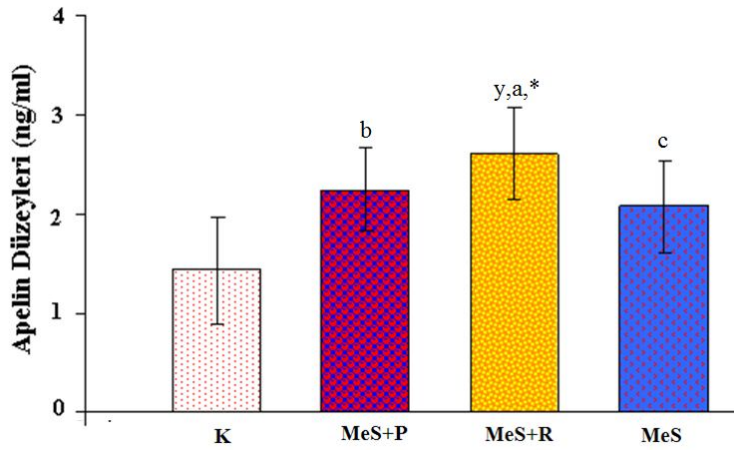
Şekil 9. Gruplara ait HOMA-IR düzeyleri.

a: $p < 0,001$; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.
x: $p < 0,001$; MeS grubu ile karşılaştırıldığında.

3.3. Serum Apelin Düzeyleri

Apelin düzeyleri, MeS grubunda ($2,07 \pm 0,46$ ng/ml) kontrol grubuna ($1,43 \pm 0,53$ ng/ml) göre anlamlı şekilde yüksek tespit edildi ($p < 0,05$). MeS+P grubu ($2,24 \pm 0,42$ ng/ml) MeS grubu ($2,07 \pm 0,46$ ng/ml); ile karşılaştırıldığında apelin düzeyleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p > 0,05$). Buna karşın MeS+R grubu ($2,60 \pm 0,46$ ng/ml) ile MeS grubu ($2,07 \pm 0,46$ ng/ml) karşılaştırıldığında apelin düzeyleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p < 0,01$).

Tedavi gruplarından MeS+P ($2,24 \pm 0,42$ ng/ml) grubu, MeS+R ($2,60 \pm 0,46$ ng/ml) grubu ile kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p < 0,05$). Kontrol grubu ($1,43 \pm 0,53$ ng/ml); MeS+P ($2,24 \pm 0,42$ ng/ml) ($p < 0,01$) ve MeS+R ($2,60 \pm 0,46$ ng/ml) grupları ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p < 0,001$) (Şekil 10).

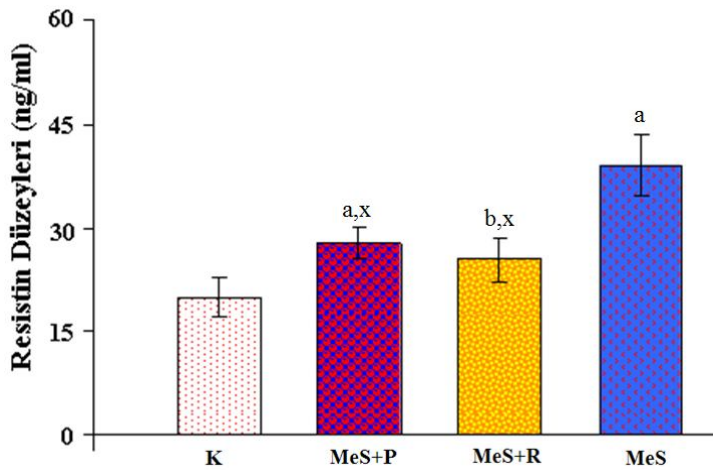


Şekil 10. Gruplara ait serum apelin düzeyleri

b: $p < 0,01$; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında
c: $p < 0,05$; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.
y: $p < 0,01$; MeS grubu ile karşılaştırıldığında.
*: $p < 0,05$; MeS+P ile karşılaştırıldığında

3.4. Serum Resistin Düzeyleri

Resistin düzeyleri, MeS grubunda ($39,01 \pm 4,54$ ng/ml) kontrol grubuna ($19,92 \pm 3,14$ ng/ml) göre anlamlı şekilde yüksek tespit edildi ($p < 0,001$). Tedavi verilen gruplardan; MeS+ R ($25,32 \pm 2,4$ ng/ml) ve MeS+P ($27,77 \pm 3,03$ ng/ml) MeS grubu ($39,01 \pm 4,54$ ng/ml) ile karşılaştırıldığında resistin düzeyleri arasında anlamlı bir fark tespit edildi ($p < 0,001$). MeS+R ($25,32 \pm 2,4$ ng/ml) grubu MeS+P ($27,77 \pm 3,03$ ng/ml) ile kıyaslandığında ise anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0,05$) (Şekil 11).

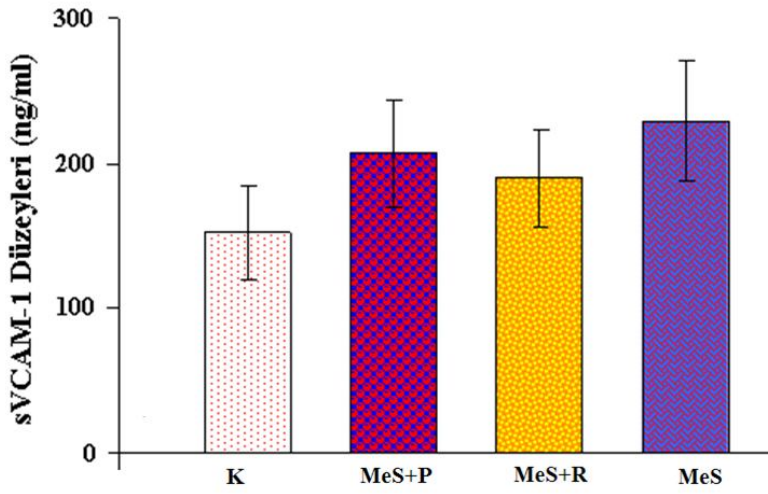


Şekil 11. Gruplara ait serum resistin düzeyleri.

b: $p < 0,01$; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.
x: $p < 0,001$; MeS grubu ile karşılaştırıldığında.

3.5. Serum sVCAM-1 Düzeyleri

sVCAM-1 düzeyleri, MeS grubu ($229,21 \pm 41,92$ ng/ml) kontrol grubu ($151,98 \pm 32,61$ ng/ml) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p > 0,05$). Yine MeS grubu ($229,21 \pm 41,92$ ng/ml); MeS+P grubu ($206,84 \pm 36,3$ ng/ml) ve MeS+R grubu ($189,95 \pm 33,04$ ng/ml) ile karşılaştırıldığında sVCAM-1 düzeyleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p < 0,05$). Tedavi gruplarının kendi aralarında karşılaştırılmasında da anlamlı bir fark bulunamadı. ($p > 0,05$) (Şekil 12).



Şekil 12. Gruplara ait serum sVCAM-1 düzeyleri.

$p > 0,05$: Tüm gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında.

3.6. Serum Glukoz Düzeyleri

Glukoz düzeyleri, MeS grubunda ($149,10 \pm 16,67$ mg/dl) kontrol grubuna ($95,90 \pm 9,46$ mg/dl) göre anlamlı şekilde yüksek tespit edildi ($p < 0,001$). Kontrol grubu tedavi gruplarından MeS+Resveratrol (MeS+R) grubu ($124,60 \pm 10,23$ mg/dl) ve MeS+Pioglitazone (MeS+P) grupları ($132,10 \pm 9,49$ mg/dl) ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($p < 0,001$).

MeS ($149,10 \pm 16,67$ mg/dl) grubu MeS+R ($124,60 \pm 10,23$ mg/dl) ($p < 0,01$) ve MeS+P ($132,10 \pm 9,49$ mg/dl) ($p < 0,05$) grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi. MeS+R ($124,60 \pm 10,23$ mg/dl) grubu, MeS+P ($132,10 \pm 9,49$ mg/dl) grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0,05$) (Tablo 12).

3.7. Plazma HbA1c Düzeyleri:

HbA1c düzeyleri, MeS grubunda ($5,27\pm 0,29$ %) kontrol grubuna ($4,28\pm 0,52$ %) göre anlamlı şekilde yüksek tespit edildi ($p<0,001$). İstatistiksel analize göre MeS grubu ($5,27\pm 0,29$ %), MeS+P ($4,45\pm 0,40$ %) grubuna göre ($p<0,001$) ve MeS+R ($4,56\pm 0,40$ %) grubuna göre ($p<0,01$) anlamlı şekilde yüksek tespit edildi. Tedavi gruplarının değerlendirilmesinde MeS+P ($4,45\pm 0,40$ %) ile MeS+R ($4,56\pm 0,40$ %) grupları karşılaştırıldığında HbA1c düzeyleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$) (Tablo12).

3.8. Serum Triglisericid Düzeyleri

Triglisericid düzeyleri kontrol grubunda ($86,20\pm 11,79$ mg/dl); MeS ($178,70\pm 11,31$ mg/dl) ve MeS+P ($128,90\pm 10,23$ mg/dl) grubuna göre anlamlı olarak düşük düzeyde tespit edildi ($p<0,001$). Aynı şekilde kontrol grubu ($86,20\pm 11,79$ mg/dl) MeS+R ($113,80\pm 20,08$ mg/dl) ile kıyaslandığında da fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,01$).

MeS+R ($113,80\pm 20,08$ mg/dl) grubu; MeS+P ($128,90\pm 10,23$ mg/dl) ($p<0,05$) ve MeS ($178,70\pm 11,31$ mg/dl) ($p<0,001$) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük tespit edildi. MeS grubu ($178,70\pm 11,31$ mg/dl) ile tedavi grupları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark gözlemlendi ($p<0,001$) (Tablo12).

3.9. Serum Total Kolesterol Düzeyleri

Total kolesterol, MeS grubunda ($98,30\pm 13,74$ mg/dl) kontrol grubuna ($68,50\pm 7,9$ mg/dl) göre anlamlı şekilde yüksek tespit edildi ($p<0,001$). Tedavi verilen gruplardan; MeS+ P ($81,90\pm 11,33$ mg/dl) MeS grubu ($98,30\pm 13,74$ mg/dl) ile karşılaştırıldığında total kolesterol düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edildi ($p<0,05$). MeS+R ($73,30\pm 9,95$ mg/dl) MeS grubu ($98,30\pm 13,74$ mg/dl) ile karşılaştırıldığında total kolesterol düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmekle beraber MeS+P grubuna ($81,90\pm 11,33$ mg/dl) göre istatistiksel olarak daha anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Tedavi gruplarının değerlendirilmesinde MeS+ P ($81,90\pm 11,33$ mg/dl) ile MeS+R grupları ($73,30\pm 9,95$ mg/dl) karşılaştırıldığında total kolesterol düzeyleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$) (Tablo12).

3.10. Serum VLDL-K Düzeyleri

Kontrol grubu (17,24±3,88 mg/dl); MeS+P (25,78±6,18 mg/dl) ($p<0,01$) MeS+R (22,76±4,37 mg/dl) ($p<0,05$) ile kıyaslandığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi. MeS+R grubu (22,76±4,37 mg/dl) MeS+P (25,78±6,18 mg/dl) ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$). MeS grubu (35,98±8,23 mg/dl) tedavi gruplarından; MeS+P (25,78±6,18 mg/dl) ve MeS+R grubu (22,76±4,37 mg/dl) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0,01$) (Tablo12).

3.11. Serum LDL-K Düzeyleri:

LDL-K, MeS grubunda (52,80±4,87 mg/dl) kontrol grubuna (26,40±2,55 mg/dl) göre anlamlı şekilde yüksek tespit edildi ($p<0,001$). Tedavi verilen gruplardan; MeS+P (37,40±2,79 mg/dl) ve MeS+R (30,90±2,39 mg/dl), MeS (52,80±4,87 mg/dl) grubu ile karşılaştırıldığında LDL-K düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edildi ($p<0,001$).

MeS+P (37,40±2,79 mg/dl) grubu ile MeS+R (30,90±2,39 mg/dl) karşılaştırıldığında resveratrol grubunun pioglitazona oranla anlamlı olarak düşük olduğu görüldü ($p<0,001$). Kontrol grubu (26,40±2,55 mg/dl) özellikle MeS+P (37,40±2,79 mg/dl) grubu istatistiksel olarak anlamlı bir fark var görüldü ($p<0,01$). Ancak kontrol grubu (26,40±2,55 mg/dl), MeS+R (30,90±2,39 mg/dl) grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 12).

3.12. Serum HDL-K Düzeyleri

HDL-K, MeS grubunda (29,60±2,6 mg/dl) kontrol grubuna (36,7±5,1 mg/dl) göre anlamlı şekilde düşük tespit edildi ($p<0,01$). Tedavi verilen gruplardan; MeS+P (33,10±4,31 mg/dl) ve MeS+R (40,20±3,32 mg/dl) MeS grubu (29,60±2,6 mg/dl) ile karşılaştırıldığında HDL-K düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edildi ($p<0,001$). Tedavi gruplarının kendi aralarındaki karşılaştırmalarında, MeS+R grubunun MeS+P grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,01$).

Kontrol grubu (36,7±5,1 mg/dl), MeS+P (33,10±4,31 mg/dl) grubu ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$). Buna karşılık

kontrol grubu ($36,7\pm 5,1$ mg/dl), MeS+R ($40,20\pm 3,32$ mg/dl) grubu ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p<0,001$) (Tablo12).

3.13. Serum Ürik Asit Düzeyleri

Ürik Asit düzeyleri MeS grubunda ($2,31\pm 0,29$ mg/dl) kontrol grubuna göre ($1,21\pm 0,11$ mg/dl) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek tespit edildi ($p<0,001$). Metabolik sendrom grubu ile tedavi gruplarından MeS+R ($1,58\pm 0,10$ mg/dl) ve MeS+P ($1,62\pm 0,12$ mg/dl) karşılaştırıldığında anlamlı olarak fark tespit edildi ($p<0,001$). Tedavi grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$) (Tablo12).

Tablo 12. Gruplara ait biyokimyasal parametreler

	Grup 1 (Kontrol) n=10	Grup 4 (MeS) n=10	Grup 2 (MeS+ Pioglitazon) n=10	Grup 3 (MeS+ Resveratrol) n=10
Ağırlık (gram)	308,2±36,6	349,1±36,2 ^c	337,1±26,4	332,7±30,05
Glukoz (mg/dl)	95,90±9,46	149,10±16,67 ^a	132,10±9,49 ^{az}	124,60±10,23 ^{ay}
Total Kolesterol (mg/dl)	68,50±7,9	98,30±13,74 ^a	81,90±11,33 ^z	73,30±9,95 ^x
Trigliserid (mg/dl)	86,20±11,79	178,70±11,31 ^a	128,90±10,23 ^{ax}	113,80±20,08 ^{ax,b,*}
Ürik Asit (mg/dl)	1,21±0,11	2,31±0,29 ^a	1,62±0,12 ^{ax}	1,58±0,10 ^{ax}
HDL-K (mg/dl)	36,70±5,1	29,60±2,6 ^b	33,10±4,31 ^x	40,20±3,32 ^{ax,*}
HOMA-IR	2,76±0,53	7,74±0,91 ^a	5,54±0,55 ^{ax}	4,84±0,44 ^{ax}
VLDL-K (mg/dl)	17,24±3,88	35,98±8,23 ^a	25,78±6,18 ^{by}	22,76±4,37 ^{cz}
LDL-K (mg/dl)	26,40±2,55	52,80±4,87 ^a	37,4±2,79 ^{bx}	30,90±2,39 ^{x,*}
HbA1c (%)	4,28±0,52	5,27±0,29 ^a	4,45±0,40 ^x	4,56±0,40 ^y
Resistin (ng/ml)	19,92±3,14	39,01±4,54 ^a	27,77±3,03 ^{ax}	25,32±2,4 ^{bx}
Apelin (ng/ml)	1,43±0,53	2,07±0,46 ^c	2,24±0,42 ^b	2,60±0,46 ^{ay,*}
İnsülin (ng/ml)	0,48±0,12	0,87±0,11 ^a	0,71±0,08 ^{ax}	0,65±0,08 ^{ax}
sVCAM-1(ng/ml)	151,98±32,61	229,21±41,92	206,84±36,3	189,95±33,04

a: p<0,001; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

b: p<0,01; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

c: p<0,05; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

x: p<0,001; MeS grubu ile karşılaştırıldığında.

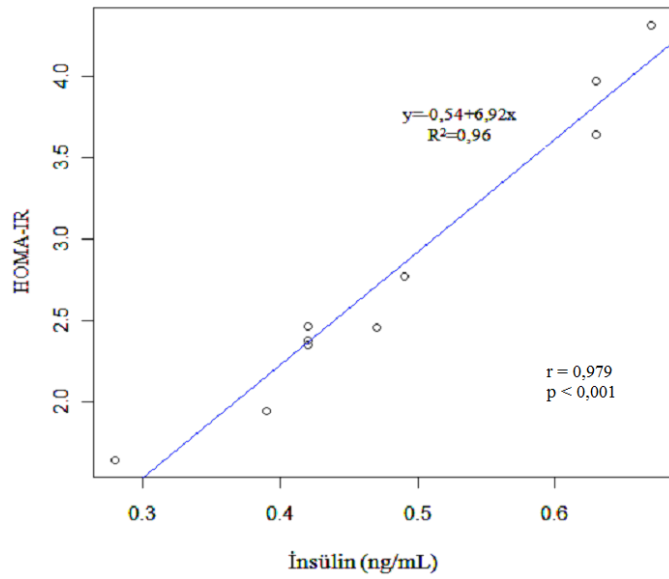
y: p<0,01; MeS grubu ile karşılaştırıldığında.

z: p<0,05; MeS grubu ile karşılaştırıldığında.

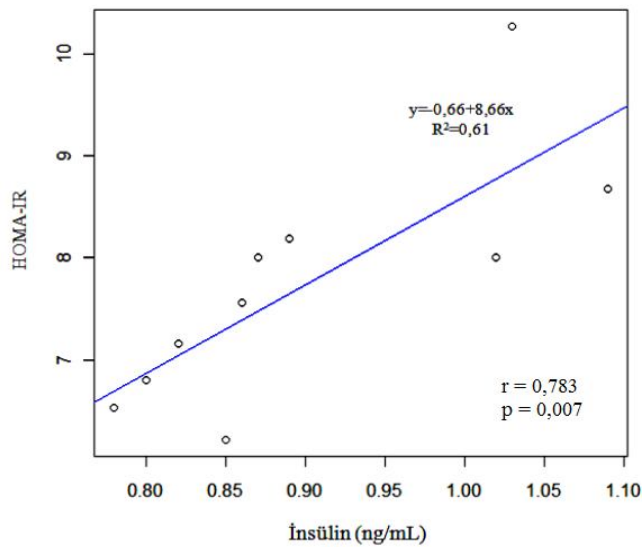
*: MeS+ P ile MeS+ R karşılaştırıldığında.

3.14. Serum İnsülin, Apelin ve Resistin Düzeyleri ile HOMA-IR Düzeyleri Arasındaki İlişki

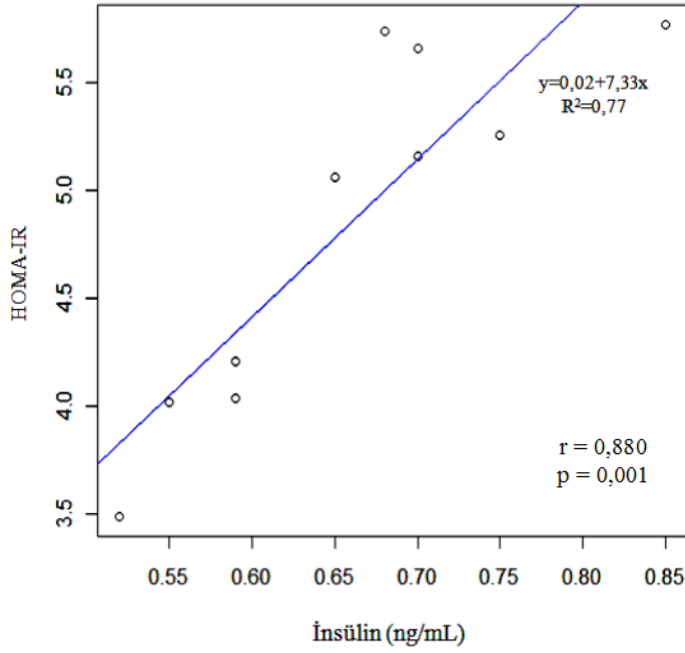
Kontrol grubu ($r=0,979$, $p<0,001$; Şekil 13), MeS grubu ($r=0,783$, $p= 0,007$; Şekil 14), MeS+P ($r=0,880$, $p=0,001$; Şekil 15) MeS+R ($r=0.898$, $p<0,001$; Şekil 16) ve grubuna ait serum insülin düzeyleri ile serum HOMA-IR düzeyleri arasında kuvvetli pozitif korelasyon tespit edilmiş olup bu gruplarda istatistiksel olarak anlamlılık gözlemlendi.



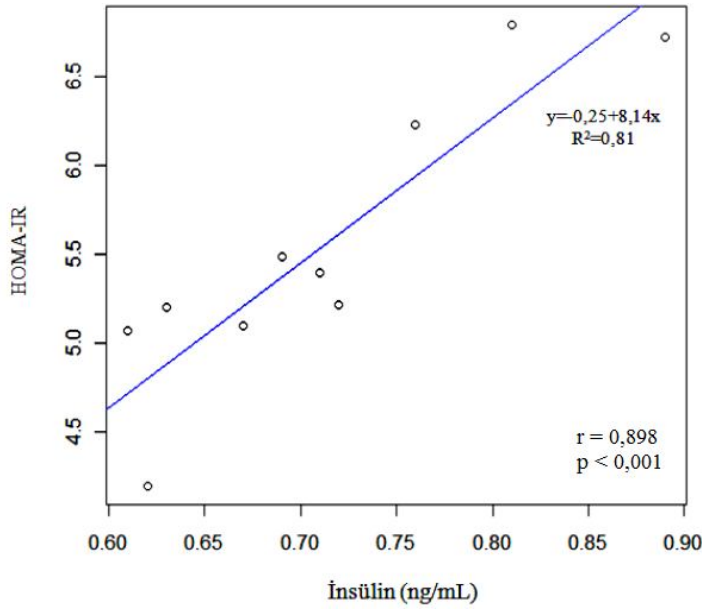
Şekil 13. Kontrol grubunda insülin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki.



Şekil 14. MeS grubunda insülin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki.



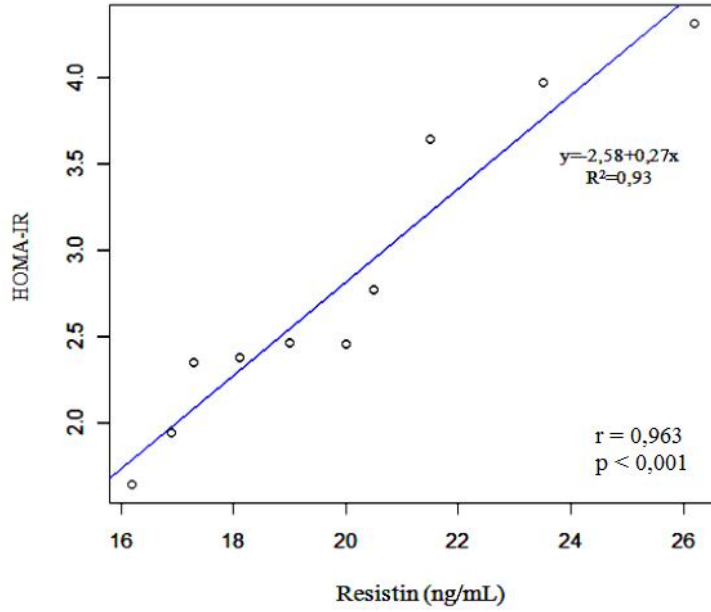
Şekil 15. MeS+P grubunda insülin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki.



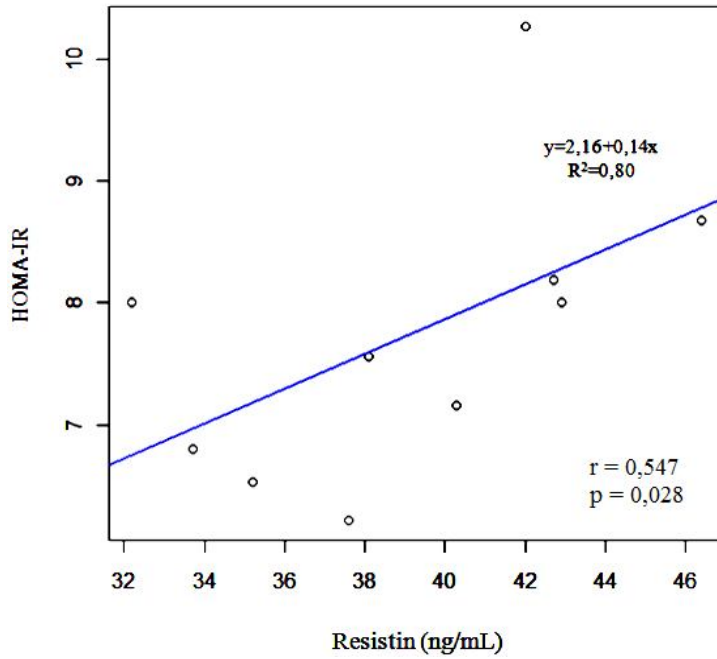
Şekil 16. MeS+R grubunda insülin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki.

Kontrol grubuna ait serum resistin düzeyleri ile serum HOMA-IR düzeyleri ($r=0,963$, $p<0,001$; Şekil 17) arasında pozitif korelasyon tespit edilmiş olup aynı zamanda MeS ($r=0,547$, $p=0,028$; Şekil 18) MeS+R ($r=0,796$, $p=0,006$; Şekil 19) ve MeS+P ($r=0,455$, $p=0,01$; Şekil 20) grubuna ait serum resistin düzeyleri ile serum

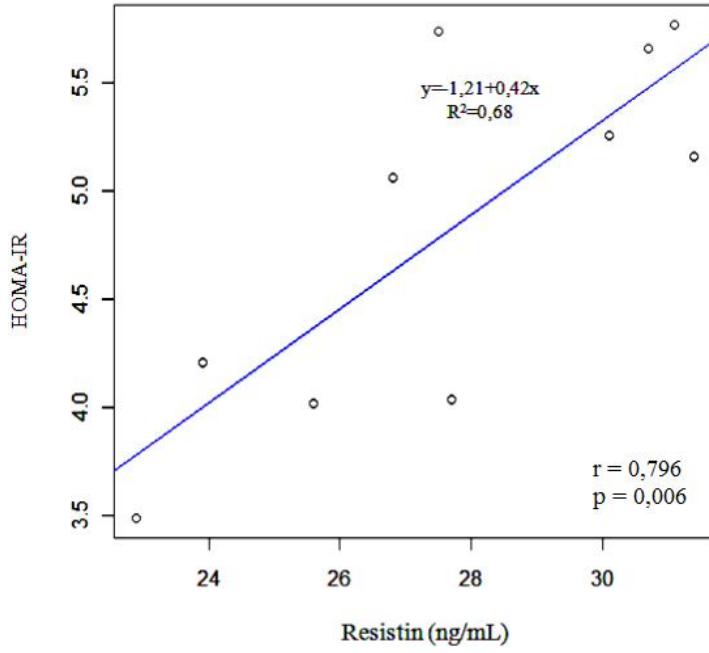
HOMA-IR düzeyleri arasında da pozitif korelasyon tespit edilmekle birlikte bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu.



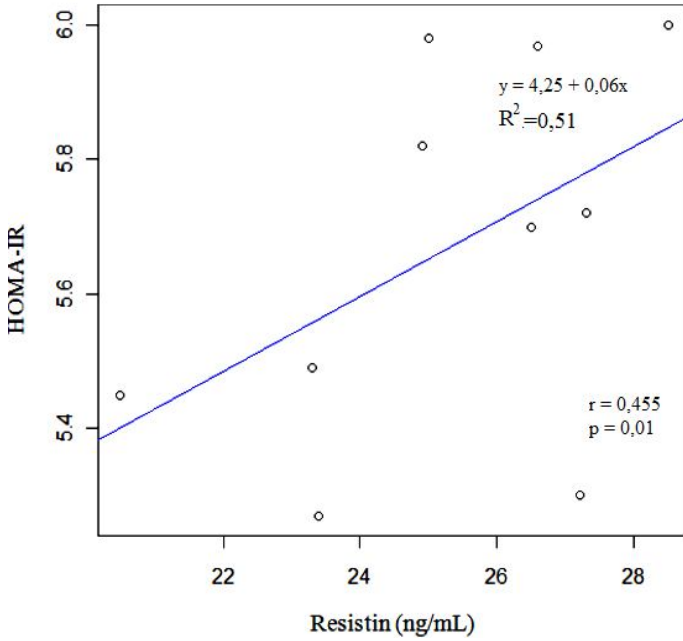
Şekil 17. Kontrol grubunda resistin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki.



Şekil 18. MeS grubunda resistin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki.



Şekil 19. MeS+R grubunda resistin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki.



Şekil 20. MeS+P grubunda resistin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki.

Kontrol grubunda apelin ve resistin düzeylerinde negatif bir korelasyon tespit edilmiş olup bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi ($r = -0,358$, $p > 0,05$). Ancak MeS grubundaki serum apelin düzeyleri ile serum resistin düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit edildi ve MeS grubundaki bu korelasyon istatistiksel olarak

anlamli bulundu ($r=0,451$, $p<0,05$). Ancak MeS+P ($r=-0,459$, $p<0,05$) ve MeS+R ($r=-0,627$, $p<0,01$) grubuna ait serum apelin düzeyleri ile serum HOMA-IR düzeyleri arasında da kuvvetli bir negatif bir korelasyon tespit edilmiş olup, istatistiksel olarak da anlamlı olduğu belirlendi (Tablo 13-16).

Tablo 13. Kontrol Grubunda Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişki (Pearson Korelasyon Testi)

	Resistin	İnsülin	Apelin	HbA1c	Glukoz	HOMA-IR
Resistin	-	$r=0,937$ $p<0,001$	$r=-0,358$ $p>0,05$	$r=0,606$ $p<0,05$	$r=0,685$ $p<0,05$	$r=0,963$ $p<0,001$
İnsülin	$r=0,937$ $p<0,001$	-	$r=-0,232$ $p>0,05$	$r=0,469$ $p<0,05$	$r=0,548$ $p<0,05$	$r=0,979$ $p<0,001$
Apelin	$r=-0,358$ $p>0,05$	$r=-0,232$ $p>0,05$	-	$r=-0,050$ $p>0,05$	$r=0,005$ $p>0,05$	$r=0,117$ $p>0,05$
HbA1c	$r=0,606$ $p<0,05$	$r=0,469$ $p<0,05$	$r=-0,050$ $p>0,05$	-	$r=0,781$ $p<0,01$	$r=0,583$ $p<0,05$
Glukoz	$r=0,685$ $p<0,05$	$r=0,548$ $p<0,05$	$r=0,005$ $p>0,05$	$r=0,781$ $p<0,01$	-	$r=0,703$ $p<0,05$
HOMA-IR	$r=0,963$ $p<0,001$	$r=0,979$ $p<0,001$	$r=0,117$ $p>0,05$	$r=0,583$ $p<0,05$	$r=0,703$ $p<0,05$	-

Tablo 14. Metabolik Sendrom Grubunda Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişki (Pearson Korelasyon Testi)

	Resistin	İnsülin	Apelin	HbA1c	Glukoz	HOMA-IR
Resistin	-	$r=0,780$ $p<0,01$	$r=0,451$ $p<0,05$	$r=0,279$ $p>0,05$	$r=0,342$ $p>0,05$	$r=0,547$ $p<0,05$
İnsülin	$r=0,780$ $p<0,01$	-	$r=0,530$ $p<0,05$	$r=0,095$ $p>0,05$	$r=0,326$ $p>0,05$	$r=0,783$ $p<0,01$
Apelin	$r=0,451$ $p<0,05$	$r=0,530$ $p<0,05$	-	$r=0,632$ $p<0,05$	$r=0,713$ $p<0,01$	$r=0,434$ $p<0,05$
HbA1c	$r=0,279$ $p>0,05$	$r=0,095$ $p>0,05$	$r=0,632$ $p<0,05$	-	$r=0,933$ $p<0,001$	$r=0,639$ $p<0,05$
Glukoz	$r=0,342$ $p>0,05$	$r=0,326$ $p>0,05$	$r=0,713$ $p<0,01$	$r=0,933$ $p<0,001$	-	$r=0,574$ $p<0,05$
HOMA-IR	$r=0,547$ $p<0,05$	$r=0,783$ $p<0,01$	$r=0,434$ $p<0,05$	$r=0,639$ $p<0,05$	$r=0,574$ $p<0,05$	-

Tablo 15. MeS+P grubunda Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişki (Pearson Korelasyon Testi)

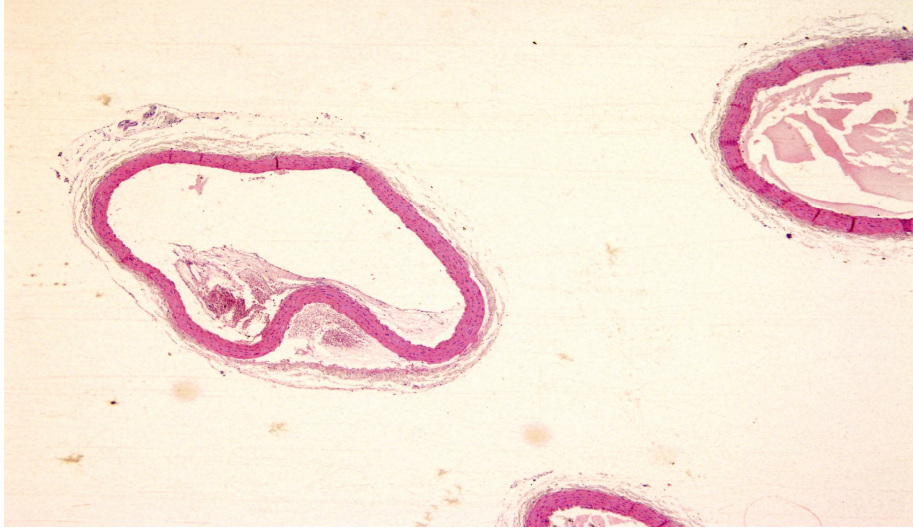
	Resistin	İnsülin	Apelin	HbA1c	Glukoz	HOMA-IR
Resistin	-	r=0,848 p<0,01	r=-0,459 p<0,05	r=0,350 p>0,05	r=0,279 p>0,05	r=0,455 p<0,05
İnsülin	r=0,848 p<0,01	-	r=-0,417 p<0,05	r=0,222 p>0,05	r=0,100 p>0,05	r=0,880 p<0,01
Apelin	r=-0,459 p<0,05	r=-0,417 p<0,05	-	r=-0,495 p<0,05	r=-0,348 p<0,05	r=-0,260 p>0,05
HbA1c	r=0,350 p>0,05	r=0,222 p>0,05	r=-0,495 p<0,05	-	r=0,555 p<0,05	r=0,449 p<0,05
Glukoz	r=0,279 p>0,05	r=0,100 p>0,05	r=-0,348 p<0,05	r=0,555 p<0,05	-	r=0,560 p<0,05
HOMA-IR	r=0,455 p<0,05	r=0,880 p<0,01	r=-0,260 p>0,05	r=0,449 p<0,05	r=0,560 p<0,05	-

Tablo 16. MeS+R grubunda Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişki (Pearson Korelasyon Testi)

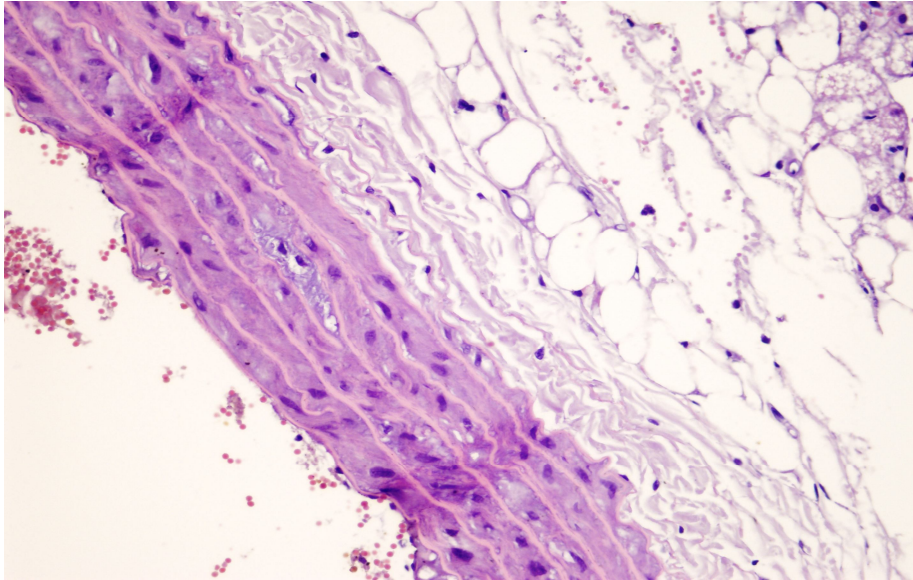
	Resistin	İnsülin	Apelin	HbA1c	Glukoz	HOMA-IR
Resistin	-	r=0,790 p<0,01	r=-0,627 p<0,05	r=0,312 p>0,05	r=0,394 p<0,05	r=0,796 p<0,01
İnsülin	r=0,790 p<0,01	-	r=-0,422 p<0,05	r=0,377 p>0,05	r=0,283 p>0,05	r=0,898 p<0,001
Apelin	r=-0,627 p<0,05	r=-0,422 p<0,05	-	r=-0,675 p<0,05	r=-0,253 p>0,05	r=-0,355 p<0,05
HbA1c	r=0,312 p>0,05	r=0,377 p>0,05	r=-0,675 p<0,05	-	r=0,184 p>0,05	r=0,264 p>0,05
Glukoz	r=0,394 p<0,05	r=0,283 p>0,05	r=-0,253 p>0,05	r=0,184 p>0,05	-	r=0,510 p>0,05
HOMA-IR	r=0,796 p<0,01	r=0,898 p<0,001	r=-0,355 p<0,05	r=0,264 p>0,05	r=0,510 p>0,05	-

3.15. Tüm Gruplardaki Karaciğer ve Aort Yapısının Histopatolojik İncelemeleri

Kontrol grubu ve diğer gruplardan karaciğer ve damar duvarına ait örnekler elde edilerek %10 formolde tespit edildi. Daha sonra rutin patolojik işlemlerden geçirilerek elde edilen 4µ kalınlığındaki kesitler Hematoksilen-Eozin boyası ile boyanarak ışık mikroskopide incelendi.

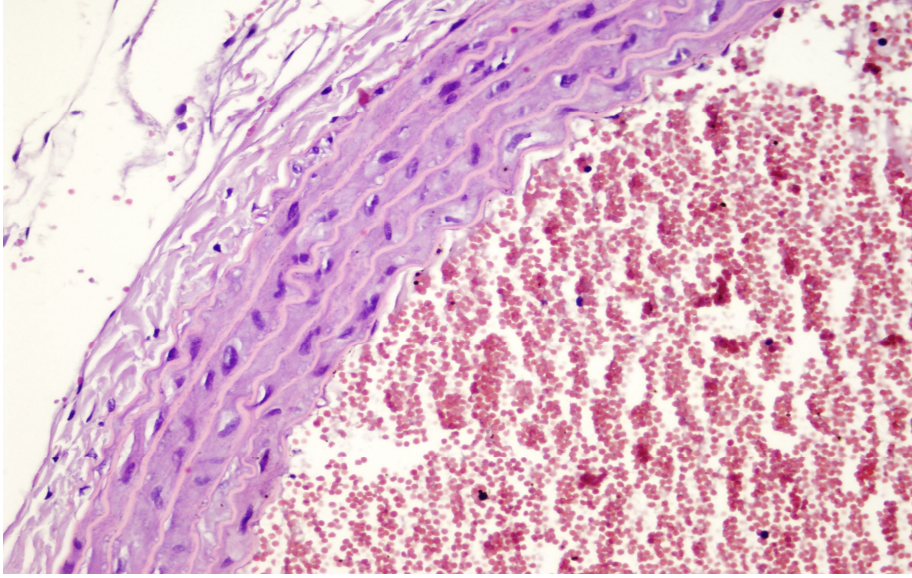


Şekil 21. Kontrol grubundan alınan aort damar yapısının ışık mikroskopisinde histopatolojik olarak görünümü (x400).

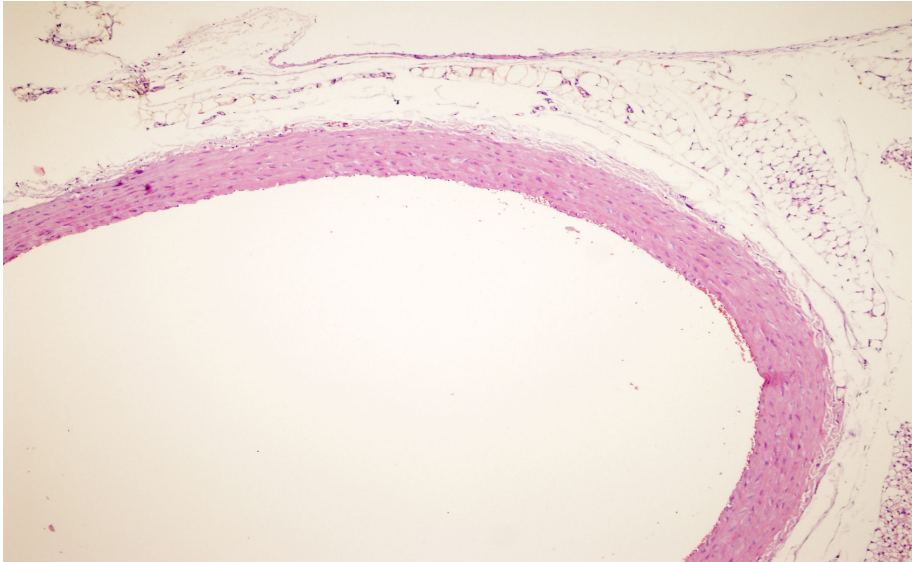


Şekil 22. MeS grubundan alınan aort damar yapısının histopatolojik olarak görünümü (x400).

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında metabolik sendrom oluşturulan ratların damarlarının histopatolojik olarak incelenmesinde; yer yer damar duvarlarını da ateke eden perivasküler lenfositik infiltrasyon, hafif miksoid dejenerasyon ve ödem görülmektedir.

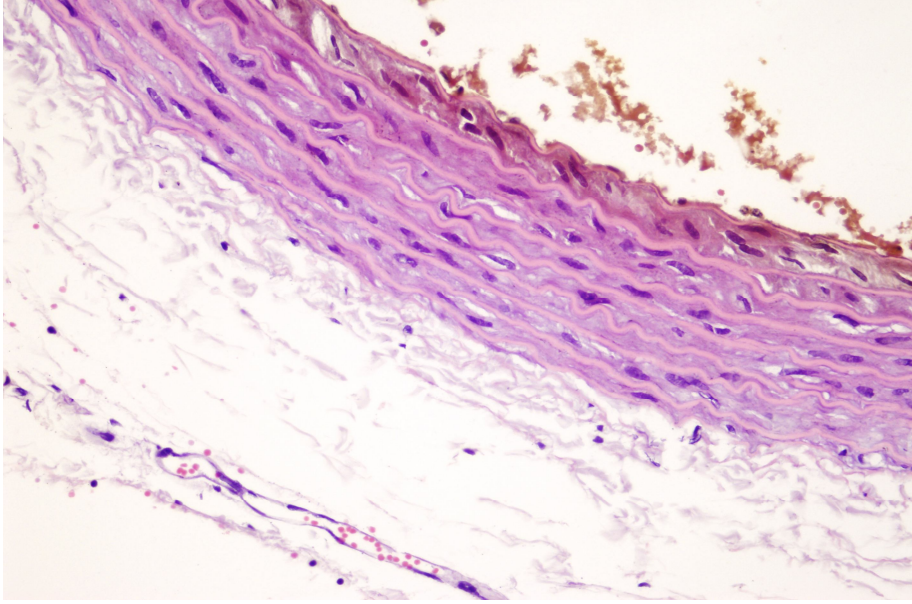


Şekil 23. MeS grubundan alınan örneklerinin ışık mikroskopisinde histopatolojik olarak incelenmesinde damar yapısındaki konjesyon görünümü (x400).

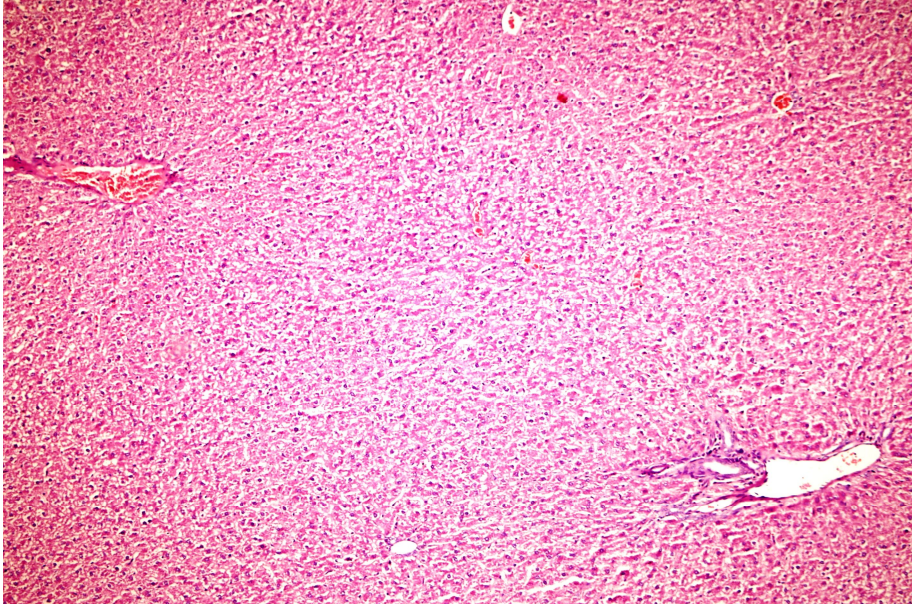


Şekil 24. MeS+Resveratrol grubunda, aort damar yapısının histopatolojik olarak görünümü. (x100).

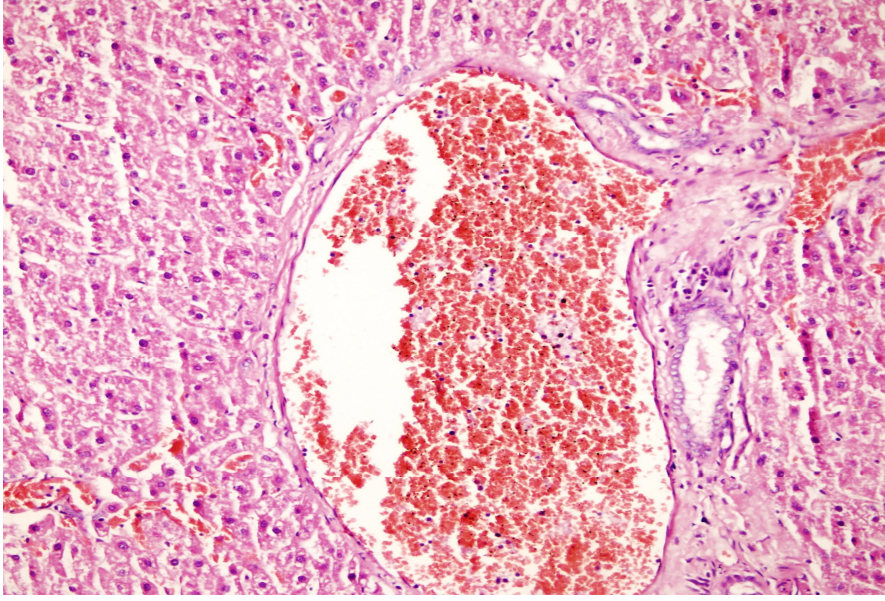
Resveratrol uygulanan grupta perivasküler lenfositik infiltrasyonun belirgin olarak azaldığı hatta yer yer tümüyle ortadan kalktığı dikkati çekti. Yine miksoid dejenerasyon ve ödem daha hafif derecedeydi.



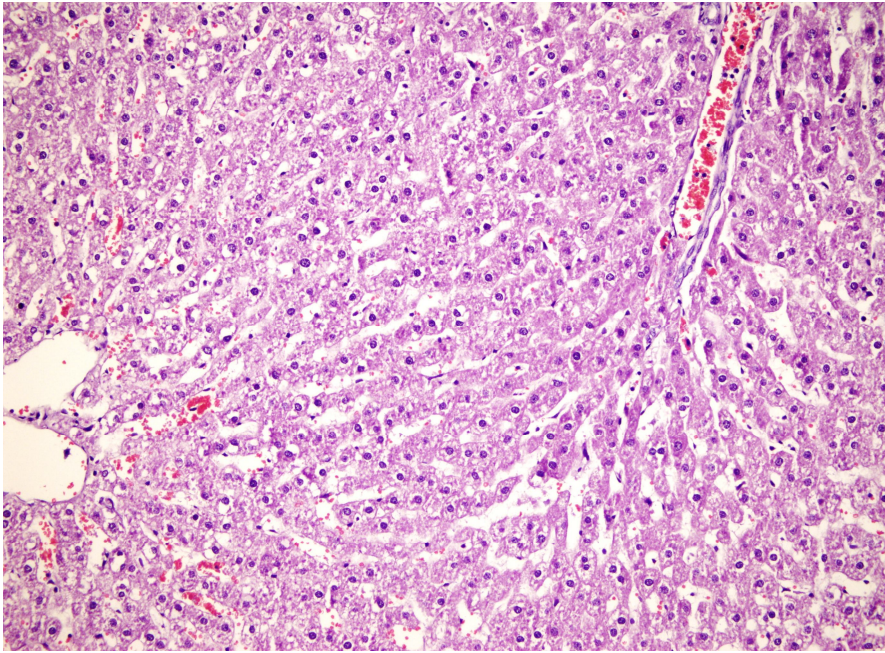
Şekil 25. MeS+Pioglitazon grubunda, aort damar yapısının histopatolojik olarak görünümü. (x400). Pioglitazon grubunda ise damar duvarlarının görünümü hemen hemen kontrol grubu ile kıyaslandığında perivasküler olarak hafif lenfositik infiltrasyon görüldü.



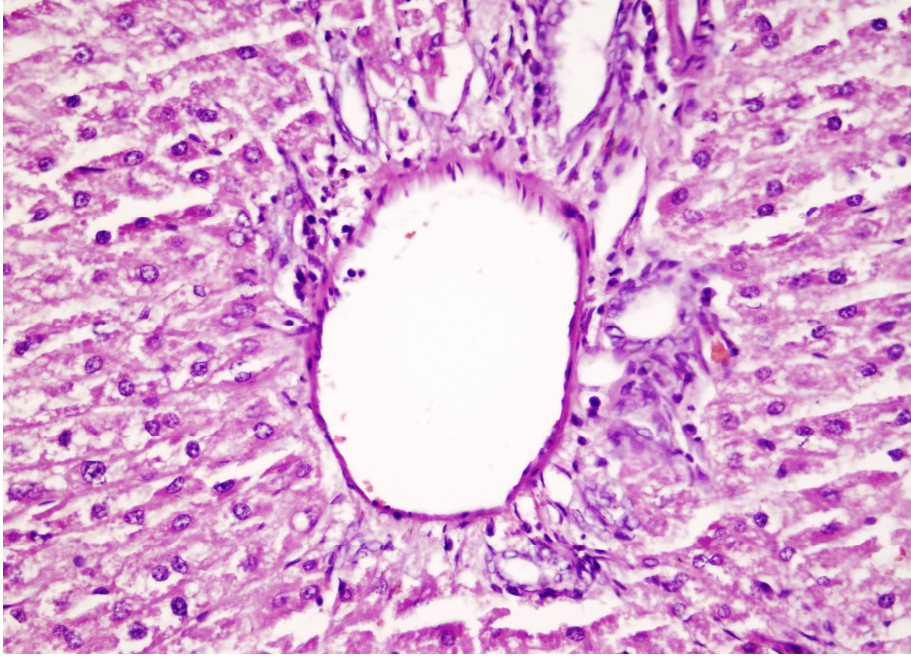
Şekil 26. Kontrol grubundan alınan karaciğer örneklerinin ışık mikroskopisinde histopatolojik olarak görünümü (x100).



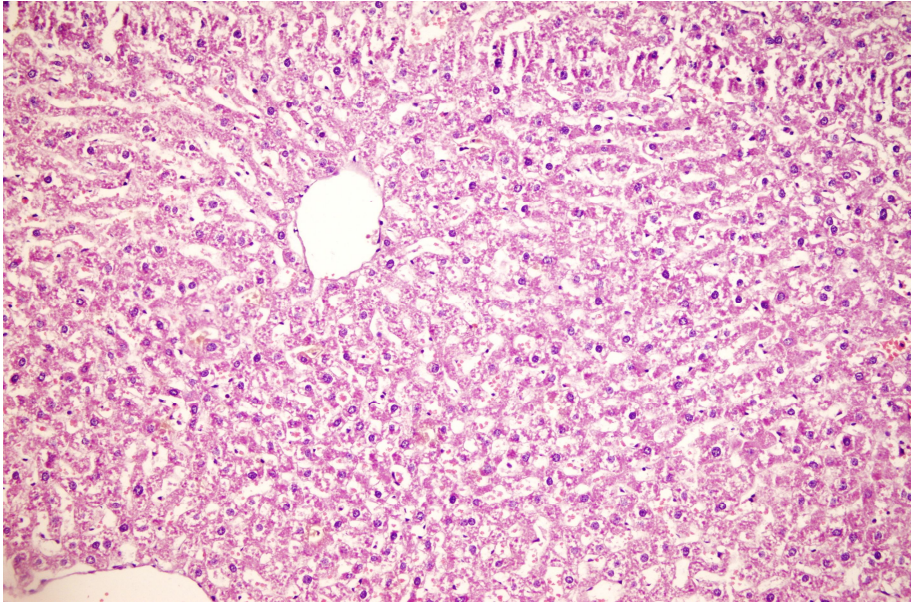
Şekil 27. MeS grubundan alınan karaciğer örneklerinin ışık mikroskopisinde histopatolojik olarak incelenmesinde karaciğer damarlarında konjesyon görünümü (x200).



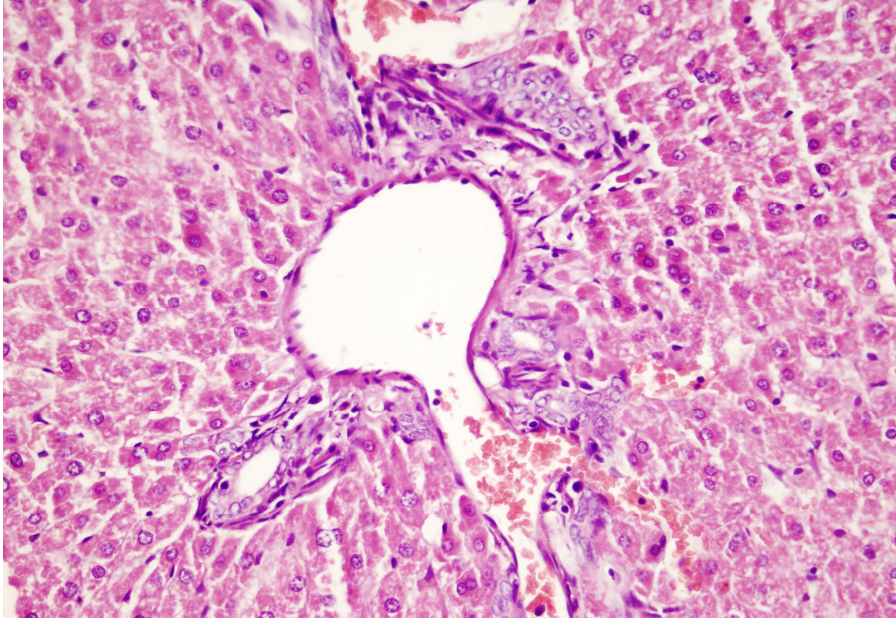
Şekil 28. MeS grubundan alınan karaciğer örneklerinin histopatolojik olarak incelenmesinde görülen karaciğer sinüzoid genişlemesi (x200).



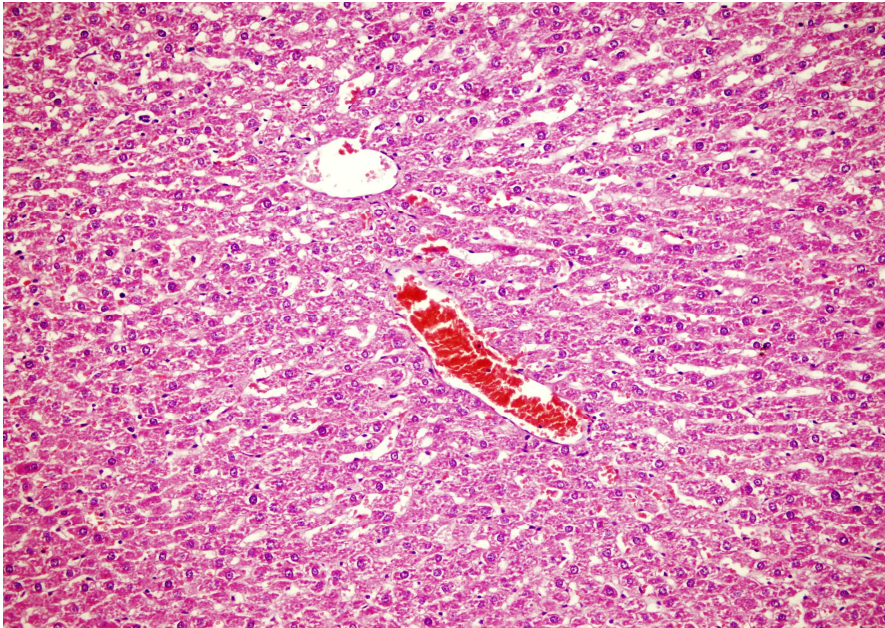
Şekil 29. MeS grubundan alınan karaciğer örneklerinin histopatolojik olarak incelenmesinde karaciğerde periportal alanda lenfositik infiltrasyon görüldü. (X200).



Şekil 30. MeS+Resveratrol grubunda, karaciğerin histopatolojik olarak görünümü. (x200). Resveratrol grubunda kontrol grubuna benzer morfolojik özellikler dikkati çekti. Ancak damarlarda konjesyon halen belirgindi.



Şekil 31. MeS+Pioglitazon tedavisinden sonra karaciğerin histopatolojik olarak incelenmesinde, karaciğerlerinde portal alanda lenfositik infiltrasyonda azalma görüldü. (x400).



Şekil 32. MeS+Pioglitazon tedavisinden sonra karaciğerin histopatolojik olarak incelenmesinde metabolik sendromlu ratların karaciğerlerine göre konjesyon ve sinüzoid genişlemesinde çok az bir gerileme saptandı (x200).

4. TARTIŞMA

Adipoz dokunun bir enerji deposu olmak dışında, dolaşıma birçok peptid ve sitokin salgılayan bir endokrin organ olduğunun keşfi, devrim niteliğindedir (1). Metabolik sendromu oluşturan komponentlerin aterosklerozun fizyolojik risk faktörleri ile örtüşmesi; bu sendromun önlenmesi, tanısı ve tedavisini kardiyovasküler alanda son yılların en önemli ve en güncel konularından biri haline getirmiştir (16). Metabolik sendromda adipoz dokudan salgılanan apelin, resistin ve aterosklerotik süreçte önemli olan sVCAM-1 gibi moleküllerin bu süreçteki düzeyleri özellikle tedaviye yönelik yaklaşımlardan nasıl etkilendikleri kuşkusuz ki merak konusudur.

Mesallamy ve ark. (133), 2010 yılında yaptıkları çalışmada %10'luk fruktoz diyeti uygulaması sonucu, kontrol grubuna göre bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş insülin duyarlılığı, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi ve HOMA'da anlamlı bir yükseliş tespit etmişlerdir ($p < 0,05$). Fruktoz tüketimi hepatik lipogenezi artırır. Ayrıca fruktoz insülinde bağımsız olarak sterol düzenleyici element bağlanma proteini-1c (SREB-1c) aktive eder. Bunun sonucunda da de novo lipogenezde yer alan genler aktive olur. Yine SREB-1c'nin fazla ekspresyonu ile insülin reseptör substrat 2 ekspresyonunun durduğu rapor edilmiştir. Bu durdurma glikojen sentezinin lipogeneze dönüşümüne yol açarak insülin direncine katkıda bulunmaktadır (133).

Aterojenik dislipidemi metabolik sendromun en erken bulgusu olup sıklıkla glukoz intoleransına öncülük etmektedir. Artmış trigliserit, düşük HDL-K ve yüksek küçük yoğun LDL partikül ve normal veya hafif yüksek LDL-K düzeyleri ile karakterizedir. Aterojenik dislipidemi gelişimine genellikle dolaşımdaki serbest yağ asidlerinin karaciğerde trigliserit sentezini ve VLDL-K sekresyonunu uyarıcı etkisi aracılık etmektedir. VLDL-K artışı ise sıklıkla HDL-K düzeylerindeki azalma ile ilişkilidir. Buna ise CETP'nin moleküller arası lipid transferi neden olmaktadır (40).

MeS grubu ile kontrol grubu arasındaki değişen parametreleri incelemeyi amaçladığımız bu çalışmamızda; metabolik sendromlu grupta kontrollere göre total kolesterol, LDL-K, VLDL-K, TG anlamlı şekilde yüksek; HDL-K'de anlamlı şekilde düşük olarak gözlemlendi ($p < 0,001$). Yine glukoz ve insülin direncinde de istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edilmiştir ($p < 0,001$) (Tablo 12). Hem insülin

düzeylerinin yüksekliği, hem de yüksek HOMA indeksi metabolik sendromda insülin direnci varlığını ve etkisini destekleyen bulgulardır. Ayrıca bununla paralel olarak metabolik sendrom grubunda insülin ile HOMA-IR arasında kuvvetli pozitif korelasyon tespit edilmiş olup bu gruplarda istatistiksel olarak anlamlılık gözlemlendi ($r=0,783$, $p=0,007$) (Şekil 8). Yüksek fruktozun karaciğerde hepatik gen ekspresyonunu, glukoz yıkımını ve insülinin etkilerini; fosfofruktokinaz basamağının baypas edilmesi sonucu etkilemektedir (133). Yüksek fruktoz ile artan visseral adipoz dokudan SYA'ların salınmasının insülin sinyalini etkileyerek, kasta glukoz alımının azalmasıyla birlikte karaciğerde glukoneogenezin artmasına neden olarak insülin direncine neden olduğu düşünülmektedir.

İnsülin direncindeki etkilerinden dolayı metabolik sendrom ve resistin arasındaki yakın ilişki pek çok araştırmaya konu olup bu konudaki yeni çalışmaları tetiklemektedir. Özellikle resistinin farelerde adipoz dokudan salınırken insanlarda makrofaj ve hepatositlerden salınması, fareler ve insanlardaki işlevlerinin farklı olabileceğini düşündürmüştür. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar bu düşüncenin doğru olmadığını savunmaktadır. Sheng ve ark. (134) tarafından 2008 yılında yapılan bir çalışmada resistinin insanlarda hepatositlerden salınmakla birlikte farelerdeki gibi insülin rezistansında etkili olduğunu göstermişlerdir.

Yapılan deneysel bir çalışmada obez farelerde anti-resistin antikorlarla resistin nötralize edildiğinde glukoz toleransının ve insülin duyarlılığının arttığı, gözlemlenmiştir. Normal farelerde ise intraperitoneal resistin enjeksiyonunun glukoz intoleransını uyardığı ve hiperinsülinemiye neden olduğu görülmüştür (78).

Resistinün üretiminde insülinin rolü ile ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar vardır. Özellikle streptozisin uygulanan ratlarla ilgili yapılan bir çalışmada adipoz dokudan resistin mRNA ekspresyonunun arttığı belirlenmiştir. Buna zıt olarak diğer çalışmalarda insülin verilmesinin adipoz dokudan resistin mRNA gen ekspresyonunu baskıladığı gösterilmiştir. Resistin en çok tartışılan biyolojik etkisi glukoz dengesi ve insülin duyarlılığı üzerine olmuştur. Hiperinsülinemi ve hiperglisemide resistin seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda yine bozulmuş glukoz toleransı ve hiperinsülinemide pozitif korelasyon tespit edilmiştir (135). Rekombinant resistin'in 16,5 mg kadar i.p. enjeksiyonundan 15 dk sonra plazma seviyesinde artış olduğu, 30-60 dk sonra resistin seviyesi en üst düzeye

yükseldiği ve bu sırada glukoz toleransında kan glukozunun pik yaptığı görülmüştür (72).

Bölümümüzde yapılan farklı bir çalışmada 45 gün %10 fruktoz verilerek metabolik sendrom oluşturulan grupta serum resistin düzeylerinin belirgin şekilde arttığı belirlenmiştir (% 73,93; $p<0.001$). Tedavi verilen gruplarda ise metabolik sendrom oluşturulan gruba göre serum resistin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu (% 35) tespit edilmiştir (136).

Biz de çalışmamızda MeS grubunda serum resistin düzeyleri ile insülin rezistansı göstergesi olarak kullanılan HOMA-IR arasında pozitif korelasyon tespit ettik ($r=0,547$, $p=0,028$) (Şekil 18). Bu çalışmamız daha önce yapılan araştırmalarda belirtilen diyetle bağlı obez fare modelinde resistin antikörlerinin verilmesiyle insülin direnci ve hipergliseminin düzeldiği ve dolaşımdaki resistin artışının insüline direnç ve hiperglisemi ile yakın ilişkili olduğu görüşünü desteklemektedir. Çalışmamızda MeS grubunun, kontrollere göre resistin düzeyinin yüksek bulunması (% 95,83; $p<0,001$) ve resistin ile insülin ve HOMA-IR arasında pozitif bir ilişkinin bulunması, MeS'da artan resistin düzeylerinin insülin direncinin gelişmesine neden olduğunu açıkça göstermektedir. Yani bir taraftan metabolik sendromdaki inflamasyonla ilişkili olarak proinflamatuvar sitokinlerin insülin direncine yol açarak resistin üretiminin artışına neden olur. Diğer yandan resistinin kendisi de hücrelerin glukoz alımını ve insüline duyarlılığını azaltarak, insülin direncine yol açtığını düşünmekteyiz. Sonuç olarak resistin periferik sinyal molekülü olarak glukoz toleransını ve insülinin hücrelere etkisini bozar, hücrelerin glukoz alımını ve insüline duyarlılığını azaltır, insülin direnci gelişimine neden olur (72).

Diyetle indüklenen obez rat ve obez mice modellerinde TZD uygulandığında adipoz dokuda PPAR γ 'ya bağlanarak resistin mRNA ekspresyonunu ve serum resistin düzeylerini azaldığı belirlenmiştir. TZD grubu ilaçlardan pioglitazonun, PPAR gama reseptörüne agonistik etkisiyle resistin salınımını azalttığını göstermişlerdir (72).

Yüksek doz pioglitazon uygulaması ile *ob/ob* farelerde insülin direnci ve diyabet belirgin olarak düzelmiş ancak bu durum sadece karaciğerde düşmüş glukoz üretimine değil aynı zamanda iskelet kasında artmış glukoz alınımına bağlanmıştır. İnsülin direncinin düzeltilmesinde TZD'ler; adiposit farklılaşmasını indükleyerek

küçük adipositlerin sayısını artırmasıyla birlikte TNF- α ve resistin ekspresyonunu düşürerek iskelet kasında insülin direncini düzeltmektedir (137).

Derosa ve ark. (138), 2010 yılında yaptıkları bir araştırmada tip 2 diyabet hastalarına 30 mg/gün bir yıl boyunca pioglitazon tedavisi uyguladıktan sonra HOMA-IR ve resistin değerlerinde anlamlı bir azalma olduğunu tespit etmişlerdir (139). Yine farklı bir çalışmada 473 Tip 2 diyabetli hastalara 3 ay 45 mg/gün titrasyon şeklinde pioglitazon tedavisi uygulanınca, özellikle resistin değerlerinde anlamlı bir düşüş tespit edilirken; açlık plazma glukozu, trigliserid değerlerinde de azalma olduğunu görmüşlerdir.

Obezite kronik bir inflamatuvar hastalık olup adipoz dokuda artmış makrofaj infiltrasyonu ile karakterizedir. Proinflamatuvar yolakların kronik aktivasyonun insülin direncine neden olabileceğini gösteren birçok kanıt vardır. Bu sonuçlar adiposit ve makrofajlar arasında fonksiyonel etkileşimin inflamatuvar yolaklar aracılığıyla etki ettiğini gösterir (122).

Kang ve ark. (122) tarafından 2010 yılında yaptıkları çalışmada; adipositlerdeki inflamasyonla ilişkili adipokinlere ve adipositlerdeki insülin duyarlılığına resveratrolün etkisi araştırılmıştır. LPS ile RAW264.7 hücreleri uyarıldıktan sonra bunların süpernatantları kültüre edilmiştir. Resveratrol 0,1 ve 10 μ M konsantrasyonlarda etkili olarak, makrofajlardaki ilişkili gen ekspresyonunu baskılayarak TNF- α , IL-6 ve resistin mRNA ekspresyonunun artışı tersine çevirmiştir. Resveratrol, PPAR ve adiponektin mRNA ekspresyonunu artırırken, adipositlerden resistin gen ekspresyonunu azaltmaktadır.

Tedavi verdiğimiz gruplardan MeS+ Resveratrol grubu (% 35,09; $p < 0.001$) ve MeS+Pioglitazon (% 28,81; $p < 0.001$) grubu; MeS oluşturulan gruba göre, serum resistin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüş olduğu tespit edildi. Tedavi grupları karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0,05$) (Şekil 11). TZD'lerin etki mekanizmalarından biri olan adiposit kaynaklı resistin üretiminin azaltıcı etkisini, PPAR γ üzerinden yapmış olduğunu ayrıca resistin artışının insüline direnç ve hiperglisemi ile yakın ilişkide olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar bize; yukarıdaki literatürlerle uyumlu olarak resveratrolün, inflamasyonu belirgin şekilde düzenleyerek inflamasyon ilişkili adipokinlerden olan resistin üzerine etki ettiğini ve böylece insülin direncini

düzenlediğini açıkça göstermektedir. Yapılan tüm literatür taramalarında resveratrolün insülin rezistansında ana role sahip olabileceği düşünülen resistin üzerine etkisine dair tek bir çalışma tespit edilirken (122), yaptığımız bu araştırma konuyla ilgili ikinci araştırma olması açısından önemli literatür katkısı sağlayacaktır.

Kadoglou ve ark. (140), 2010 yılında yaptıkları klinik çalışmada Tip2 DM olan 30 kadın 70 erkek hastaya 14 hafta 8 mg TZD tedavisi uygulanmışlardır. Bu çalışmada TZD ile açlık plazma glukozu, HOMA ve insülin değerlerinin belirgin olarak düştüğünün belirlenmesiyle birlikte, HbA1c düzeylerinin de %11 oranında azaldığı tespit edilmiştir. Özellikle HDL kolesterolün önemli derecede artması ve trigliserid seviyesinin ise azalması gibi diyabetik dislipidemini komponentlerinde düzeltilmeler gözlenmiştir.

Abbasi ve ark.'nın (141), insülin direnci olan hasta grubu ile yaptıkları çalışmada pioglitazonun, rosiglitazona göre daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Tedavi süreleri 3 ay olup, pioglitazon verilen grupta daha belirgin olmak üzere açlık glukoz ve insülin, total kolesterol, HDL-K ve TG düzeylerinde de önemli düzeltilmeler saptanmıştır (141). Aterosklerotik sonuçlarla ilgili yapılan farklı bir çalışmada pioglitazon tedavisinin TG, T-kol, LDL-K, düzeylerini düşürdüğü ve HDL-K düzeylerini ise artırdığı gözlenmiştir (142). PPAR gama agonistlerinden olan pioglitazon ve rosiglitazonun insülin direnci ve lipid metabolizmasındaki bu düzenleyici etkileri nedeniyle metabolik sendrom tedavisinde kullanılabilecek bir ajan oldukları belirlenmiştir (143).

Resveratrolün insülin üzerine etkileri için yapılan bir çalışmada; obez Zucker ratlarına 10 mg/kg 8 hafta uygulanması resveratrol uygulanmayan grup ile karşılaştırıldığına insülin direncinde belirgin bir düzeltilme ve plazma TG, SYA, kolesterol değerlerinde önemli bir azaltma görülürken, kilo azaltmada etkisiz olduğu belirlendi. Resveratrolün *in vitro* çalışmalarda insülin salgılayan hücreler ve kan insülin konsantrasyonları üzerine etkisi deneysel koşullarda incelendiğinde; insülini normal, hiperinsülinemik ve diyabetik ratlarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan farklı bir çalışmada yüksek fruktozlu diyetle metabolik sendrom oluşturulan ratlarda, hiperinsülinemi oluşturulduktan sonra 15 gün 1mg/kg resveratrol uygulaması ile hiperinsülineminin azaldığı görülmüştür (144). 2 hafta boyunca resveratrol alan streptozisinle diyabet oluşturulmuş ratlarda AMPK'nın

fosforilasyonunda ve GLUT-4 ekspresyonunda artış olduğu ve glukozla indüklenmiş insülin sekresyonu üzerine resveratrolün inhibitör etkisi anlamlı bulunmuştur (120).

Resveratrolün glukoz düşürücü etkisi insülin bağımlı ve bağımsız etkileriyle gerçekleşebilmektedir. Resveratrol kaslarda, adipositlerde ve hepatositlerde (0,01-1 μ M) glukoz alınımını artırdığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada L6 rat iskelet kaslarının 100 μ M resveratrole maruz bırakılması glukoz alınımını kontrol hücrelerine göre önemli oranda arttığı belirlenmiştir. Resveratrolün hücre içi glukoz taşınmasında farklı mekanizmalar öne sürülmüştür. GLUT-1 ve GLUT-4 üzerine etkileri sıklıkla incelenmiştir. L6 hücrelerinin resveratrole maruz bırakılması glukoz alınımını sirtuinlerin aktivasyonu ve AMPK'nın fosforilasyonu ile yaptığı gözlenmiştir. Bu çalışmada ayrıca GLUT-4'ün intrinsik aktivitesiyle artmasıyla glukoz alınımını artırdığı düşünülmüştür (120).

Resveratrolün 3 gün boyunca 20 mg/kg uygulanması ile farelerde vasküler endotel hücrelerdeki PPAR' α aktive etmesi sonucu, karaciğer yağ asid oksidasyon/gliseroil lipid esterifikasyon dengesini katabolik yöne kaydırmıştır. Böylece resveratrol VLDL-K oluşumuna katkıda bulunacak trigliserid desteğini azaltarak, antihipertrigliseridemik etki gösterir. Hiperkolesterolemik farelerde resveratrol plazma lipid konsantrasyonunu ve trombositlerin agregasyonunu azalttığı belirlenmiştir. Resveratrol hücre içindeki ApoB miktarlarını ve sekresyonunu ve hepatoblastom hücrelerinde kolesterol ester sekresyon hızını azaltarak etki ettiği gösterilmiştir (119). Bu değişiklikler ile resveratrol trigliserid zengin ve aterojenik özellikleri olan VLDL-K miktarını azaltma eğilimi göstermektedir. Resveratrolün serum TG, VLDL-K ve LDL-K kolesterolü azalttığı ratlarda deneysel olarak gözlenmiştir. Bu sonuçlar resveratrolün ateroskleroza neden olan hepatik lipoprotein metabolizmasını değiştirebileceği veya durdurma kapasitesi olduğunu göstermektedir.

MeS grubu ile uyguladığımız tedavi protokollerinden MeS+P grubunda istatistiksel olarak glukoz (p<0,01), TG (p<0,001) ve kolesterol (p<0,05) düzeylerinde anlamlı bir azalma görülmektedir. Çalışmamızda resveratrol alan grupta MeS grubuna göre HOMA-IR (%37,46; p<0,001) insülin (% 25,28; p<0,001) ve HbA1c (%13,47; p<0,01) düzeylerinin anlamlı olarak azaldığını gözlemledik. Serum TG kolesterol, LDL-K, HDL-K (p<0,001), glukoz (p<0,05), VLDL-K (p<0,01)

düzeyleri de MeS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 12). Serum lipid düzeyleri üzerine uygulanan tedavinin etkisine baktığımızda; resveratrolün; TG (%36,31), LDL-K (%41,47) ve HDL-K (%35,81) üzerine olumlu etkisinin MeS+P grubuna göre anlamlı olarak daha fazla etkilemiştir ($p<0,01$).

Ayrıca iki tedavi grubu olan MeS+R ($r=0.898$, $p<0,001$) ve MeS+P ($r=0,880$, $p=0,001$) grubuna ait serum insülin düzeyleri ile serum HOMA-IR düzeyleri arasında kuvvetli pozitif korelasyon tespit edilmiş olup bu gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Şekil 15,16). Pioglitazon bu etkisini özellikle yağ dokuda ve kas da insülin direncini PPAR gama üzerinden hiperinsülinemiyi düzelterek göstermektedir. Serbest yağ asitlerinin; glukozun hücre içi alınımını artırarak glukoz metabolizmasını düzenlediğini düşünmekteyiz. Birçok etki yolları bulunan resveratrol ise; AMPK üzerinden asetil CoA karboksilaz aktivasyonunu azaltarak serbest yağ asidi oksidasyonunu artırıp sentezini azaltarak, dislipidemi ve insülin direncini düzeltmektedir. Çalışmamızda resveratrolün, glukoz üzerine etkisine baktığımızda; Kang ve arkadaşlarının (122) yaptıkları çalışmalarla uyumlu olarak IRS1'in fosforilasyon modifikasyonu yoluyla insülin sinyal iletimini kolaylaştırdığı ve bu etki ile insülin direncinin iyileştirmesine katkıda bulunduğunu ve adipositlerde insülin aracılı glukoz tüketimini başarıyla artırdığı görülmektedir.

Yapılan bir çalışmada ratlara 8 hafta %10'luk fruktoz uygulaması ile metabolik sendrom oluşturulduktan sonra, hipertrigliseridemi, hipertansiyon görülürken, ürik asitin sentezinde de artış gözlenmiştir. Fruktoz sonrası sıçanlarda ürik asit düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (145). Ebrahimpour ve ark.'nın (146) yaptıkları bir klinik çalışmada metabolik sendromlu bireylerde lipid parametreleri, bel kalça oranı, vücut kitle indeksi, kan basınçları ve serum ürik asit düzeyleri gibi pek çok parametre bakılmış ve hiperüriseminin metabolik sendromun erken evresinde tanı amaçlı kullanılabilecek önemli bir parametre olduğu sonucuna varılmıştır.

Bizim çalışmamızda da serum ürik asit düzeyleri MeS oluşturduğumuz sıçanlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,001$). Tedavi gruplarının serum ürik asit düzeylerine etkisini incelediğimizde, tüm gruplarda ürik asit düzeylerinde düşüş görüldü (Tablo 12). Fruktoz verilmesiyle; fruktokinaz tarafından fruktozun fosforilasyonu gerçekleşir ve fruktoz-1 fosfatın birikmesi

sonucu adenozin trifosfat (ATP) sentezinin azalmasına ve nükleotidlerin yıkımıyla ürik asit artışına neden olmaktadır (145). Bu nedenle bizde yapılan literatürle uyumlu olarak, metabolik sendromda ürik asit düzeylerinin bir markır olabileceğini düşünmekteyiz. Aynı zamanda resveratrolün serbest radikal temizleyici etkisiyle diyabetik ratlardaki yüksek ürik asit seviyeleri de normale yakın düzeye gelmiştir (147).

Li ve ark.'nın (148), yaptıkları çalışmada bozulmuş glukoz toleranslı ve tip 2 diyabetli olgularda kontrol grubuna göre bazal apelin değerleri glukoz yüklenmesinin 2. saatinde diğer gruplara oranla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Açlık plazma apelin düzeylerinin HOMA-IR, VKİ, TG, LDL-K ve açlık plazma insülin düzeyleri ile pozitif olarak korele olduğu tespit edilmiştir.

Yüksek yağlı diyetle beslenen ve hiperinsülinemi, hiperglisemi, obezite gösteren farelerde OGTT yapıldıktan sonra apelin enjekte edilince glukoz toleransında önemli ölçüde iyileşmeler olduğu belirlenmiştir. Apelinin direkt olarak periferik glukoz kullanımını artırarak hepatik glukoz çıkışını düzenlediği ve plazma insülin seviyeleri kontrollerle benzer olarak tespit edilmiştir. Yapılan farklı çalışmalarda Yüksek apelin dozlarının farelere 200 pmol/kg i.v. enjeksiyonundan sonra hesaplanan kan glukoz seviyelerinin %25 oranda azaldığı belirlenmiştir. Apelinin akut enjeksiyonu insülin dirençli farelerde, glukoz kullanımını artırarak glukoz intoleransını iyileştirmektedir. Obez ve hiperinsülinemik farelerdeki apelin kan seviyelerinin kontrollerden yüksek olması insülin direncinin başlamasını apelinin geciktirebileceği hipotezini düşündürmektedir (99).

Yapılan farklı bir çalışmada yeni tanı almış, hiçbir ek tedavi almamış tip 2 diyabetli hastanın plazma apelin seviyeleri diyabetiklerde, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir. Bu sonuçlar apelinin ancak; kesin tanı alan diyabetli hastalarda ve aterosklerotik komplikasyonları belirgin olan hastalarda yükseklebileceğini göstermiştir. İnsanlar üzerinde yapılan ve apelin ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıda araştırılarda; adipositokinin insülin direncini baskılayıcı etkilerini gösteren deneysel araştırmalar varsa da, bu konu henüz netlik kazanmamıştır (149).

Daha önceki yapılan çalışmalarda uyumlu olarak bu çalışmamızda MeS grubu ile kontrol grubu arasında apelin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış

görüldü (%30,91; $p<0,05$) (Şekil 10). Bu durum MeS grubundaki hiperinsülinemi nedeniyle artmış apelin miktarı ile açıklanabilir. Bu çalışmada MeS grubunda apelin ile insülin arasında kuvvetli pozitif bir ilişkinin ($r=0,530$, $p<0,05$) olması, apelinin insülin direnci ile ilişkili olduğunu ve özellikle insülinin apelinini düzenlediği sonucunu ortaya koymaktadır (Tablo 14). Apelin glukoz kullanımı iskelet kasında artmakta ve kan şekerini güçlü bir şekilde düşürerek glukoz toleransını ve glukoz kullanımını artırmaktadır. Apelin bu yönüyle insülin rezistansının yönetiminde ümit verici bir hedeftir

Kadoglou ve ark.'nın (140), yaptıkları klinik bir çalışmada Tip 2 diyabetli hastalarda insülin duyarlılık tedavisinin anlamlı bir şekilde apelin seviyelerine pozitif etkileri olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Bu çalışma Tip 2 diyabet hastalarında insülin direnci için kullanılan rosiglitazon tedavisi ile apelin seviyelerindeki dikkate değer artışı gösteren ilk çalışma olması ve diğer çalışmalara ışık tutması açısından oldukça önemlidir.

Son yıllarda yapılan bir çalışmada hiperkolesterolemisi olan 134 hastanın statinle tedavisi sonrası trigliserid total kolesterol, VLDL-K, LDL-K ve HDL-K üzerine olumlu etkileri yanı sıra özellikle apelin değerlerinde dikkate değer bir artış bulunmuştur. Apelin seviyesinin yüksekliği dislipidemi parametrelerinin düzelmesiyle ilişkilidir. Aterosklerozun mekanizmasında apelin peptidinin rolü için başka çalışmalara ihtiyaç vardır (150). Yaptığımız tüm literatür çalışmalarında metabolik sendromun tüm komponentlerine olumlu etki gösterebilen resveratrolün apelin üzerine de etkilerine dair şu ana kadar herhangi bir çalışma mevcut olmadığından, çalışmamız bu konu ile ilgili ciddi literatür katkısı sağlayacaktır.

Bizim çalışmamızda MeS grubundaki apelin düzeyleri (%30,91; $2,07\pm 0,46$ ng/ml) yüksek tespit edildi. MeS+R (%56,60; $2,60\pm 0,46$) grubundaki bu artışın ise MeS+P göre (%48,31; $2,24\pm 0,42$ ng/ml) daha belirgin olduğu görüldü (Şekil 10). Yapılan araştırmalar sonucunda resveratrolün birçok adipokinlerin kan konsantrasyonları ve sekresyonlarını etkileyebileceği bilinmektedir (120). Ayrıca insülin direncinin azalmasına neden olan AMPK'nın, apelin sekresyonuna neden olduğu belirlenmiştir (151). Mantıklı açıklama şudur ki; resveratrol AMPK üzerinden apelin sekresyonuna neden olması muhtemel olup bu bağlamda bazı sinyal yollarının aktivasyonu ile apelin gen ekspresyonunu düzenlemiş olabilir

düşüncesindeyiz. Bu anlamda tedaviye yönelik yaklaşımlarda apelinin keşfi, yeni bir umut ışığı olacaktır. Yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar insülin direnci ve apelin arasındaki etkileşimi göstermesine rağmen, insülin direncindeki kompensatuar mekanizmaların adipoz dokudaki apelin salınımını artırıp artırmayacağı tam olarak anlaşılamamıştır.

Çalışmamızda özellikle MeS grubundaki apelin (%30,91; $p<0,05$) ve resistin (%95,83; $p<0,001$) değerlerinde, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir. Bu durum insülin direnci gelişiminde ve önlenmesinde bu peptidlerin önemini ortaya koymaktadır ($r=0,451$, $p<0,05$). Yine yaptığımız analizlerde resistin ve apelin arasındaki kuvvetli negatif korelasyon tespit edilmiş olup, istatistiksel olarak da anlamlı olduğunun belirlenmesi; resistinin insülin direnci oluşumuna katkısı bulunurken, apelinin ise bu direncin düzenlenmesinde önemli rol aldığını açıkça bize göstermektedir ($r=-0,627$, $p<0,01$) (Tablo 14,16).

Mononükleer hücrelerin endotele yapışması ve hücrel adezyon moleküllerinin artışı insülin direnci ile ilişkilidir. İnsülin direnci hücrel adezyon molekülleri olan E selektin, sICAM-1 ve sVCAM-1 salınımını artırmaktadır. Ayrıca inflamasyon sonucu endotel ve damar düz kas hücrelerinden aktif oksijen metabolitlerinin üretimine yol açarak oksidatif stresin ve adezyon moleküllerinin artmasına yol açmaktadır. Bu durum aterogenezde oldukça önemli bir rol oynamaktadır (30). Ingelsson ve ark.'nın (152), ATP III tanı kriterlerine göre belirledikleri 286 metabolik sendromlu hastaların inflamatuar markırları ile ilişkilerini inceledikleri bir araştırmada; insülin direnci ile sVCAM-1 seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir. Metabolik sendromdaki inflamasyonun hücre adezyon moleküllerinin artışına yol açtığı ve bunun da endotelde adezyon olayının başlamasına neden olarak, hem monositlerin hem de T lenfositlerinin adezyonunu artırdığı bilinmektedir.

Çeşitli çalışmalarda hayvanların proaterojenik diyet verildiği zaman endotelde VCAM-1 eksprese ettiğini ve VCAM-1 ekspresyonunun ateroskleroz gelişiminde gerekli bir aşama olduğu gösterilmiştir (106). Eriksson ve arkadaşlarının çalışmasında her ne kadar endotelde integrin $\alpha4$ /VCAM-1 ekspresyonu olsa da lökositlerin başlangıçtaki toplanmasına aracılık etmediğini öne sürmüşlerdir. Ancak

apoE-/- farelerde yapılan çalışmalarda integrin $\alpha 4$ ve VCAM-1'in monosit toplanmasını ve adezyonunu arttırdığını göstermesi, VCAM-1'in adezyon ve migrasyonda önemli olduğunu düşündürmektedir (153).

Tan ve ark.'nın (154) 2010 yılında yaptıkları deneysel bir araştırmada wistar sıçanlarına 32 hafta boyunca %10 luk fruktoz uygulaması sonucu IL-18 düzeyleri ile aort damarlarındaki mRNA VCAM-1 seviyelerinin ve makrofaj infiltrasyonunun arttığı belirlenmiştir.

Sanchzed-Lozada ve ark. (155) yaptıkları bir çalışmada %10 luk fruktoz ve %60'lık fruktozun metabolik etkileri karşılaştırılmıştır. İki grupta benzer olarak hiperürisemi ve hipertrigliseridemi oluşurken %60'lık fruktozlu diyetle metabolik sendrom parametrelerinin kötüleştiği ve bu farklılığın direkt olarak yüksek doz fruktoz ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamızın sonucunda, metabolik sendromdaki serum sVCAM-1 düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında bir yükselme tespit edilmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Şekil 12). Mevcut literatürlerdeki deneysel metabolik sendromlu sıçan modelleri ile birlikte değerlendirildiğinde yaptığımız çalışmadaki uyguladığımız periyodun; histopatolojik görüntülerde endotel disfonksiyonun göstergeleri olan perivasküler lenfosit infiltrasyonu, ödem oluşturmaya rağmen, aterosklerotik süreç için yetersiz olduğunu göstermektedir. Yapılan farklı araştırmalarda özellikle mRNA VCAM-1 ekspresyonlarının tespiti gösterilmiş olup sVCAM-1 seviyelerinin belirlenmemiş olması ve gen ekspresyonunun her zaman protein üretimi ile orantılı olmadığını (122) düşündürmektedir. Bir diğer önemli nokta ise sVCAM-1 düzeylerini belirleyen proteolitik ayrışmanın nasıl olduğu ve oluşan sVCAM-1'in dolaşıma nasıl geçtiği (101) tam olarak aydınlatılamamış olması ve uyarılmamış endotelde yapısal olarak bulunmaması (102) sonuçlarımızı bu anlamda açıklamaktadır. sVCAM-1 düzeylerinin endotelial hasar ve aktivasyon için bir belirteç olabileceği ve mikrovasküler düzeydeki endotelial aktivasyon ve aterosklerozun özellikle hangi dönemlerinde ne miktarda artacağını belirlenmesi ve bu konunun aydınlatılması bir sonraki evresi olduğu ileri sürülen aterosklerozun önlenmesinde ve tedavi edilmesinde yeni ufuklar açacaktır.

Çalışmamızda MeS oluşturulan sıçanların; damarlarının histopatolojik olarak incelenmesinde, yer yer damar duvarlarını da ateke eden perivasküler lenfositik infiltrasyon, hafif miksoid dejenerasyon ve ödem görüldü. Ancak damar duvarındaki aterosklerotik değişikliklerin tam anlamıyla oluşabilmesi için daha da uzun bir süre gerektiği kanaatine vardık. Bununla beraber MeS+R uygulanan grupta perivasküler lenfositik infiltrasyonunun belirgin olarak azaldığı hatta yer yer ortadan kalktığı, MeS+Pioglitazon grubunda damar duvarlarında halen perivasküler olarak hafif lenfositik infiltrasyon olduğu tespit edilmiştir. Histopatolojik bulgulara göre resveratrol, pioglitazona göre daha fazla olarak ödem ve inflamasyonu belirli oranda (%75) düzelterek damar hasarını azaltmıştır. Bu bulgular bize resveratrolün antioksidan ve sitoprotektif olduğunu göstermektedir. Ayrıca Lökosit adezyon molekülü olan; VCAM-1 erken aterogeneizde tipik olarak sadece yeni oluşan aterom içinde toplanan lökositlerce eksprese edilmesi, bununla birlikte histopatolojik görüntülerimizde vasküler endotelde monositlerle birlikte lökositlerin birikmesinin tespit edilememesi ve özellikle bu durumun serum sVCAM-1 düzeyleri ile uyumlu olması sonuçlarımızı desteklemektedir.

Tüm bu bulgular ışığında şunları söyleyebiliriz;

Metabolik sendromun komponentleri olan, tip 2 diyabet, obezite, dislipidemi, hipertansiyon, ateroskleroz gibi bir grup anormalliklerin gelişimi için en önemli risk faktörü insülin direncidir. Bu anlamda adipoz dokudan salınan apelin ve resistin ise; insülin direncinin sebebi, düzenlenmesi ve neden olduğu fizyopatolojik mekanizmalardan sorumlu tutulmaktadır. Bu fizyopatolojilerinin anlaşılması ve bozuk olan mekanizmaların tespiti o noktaları düzeltmeye yönelik tedavi imkanlarının araştırılmasını sağlayacaktır.

Yaptığımız çalışmalar, apelin ve resistinin metabolik sendroma yol açan insülin rezistansında merkezi düzenleyici olarak rol alabileceklerini göstermiştir. Bu bağlamda konumuzun önemi daha net olarak ortaya çıkmaktadır. Bizde metabolik sendrom oluşturduğumuz ratlarda bu süreçteki değişimleri kullandığımız ilaçlarla gözlemlemeye çalıştık. Tedavilerimize aldığımız olumlu sonuçların konuya çok önemli katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz.

İnsülin direnci sebepleri, yol açtığı fizyopatolojik mekanizmalar ve ilişkili olduğu durumlar henüz tam ayrıntılarıyla ortaya konmamıştır. insülin direncinin

bugün için bilinen en önemli sonuç noktası aterosklerotik hastalıktır. Ateroskleroz ve neticesinde gelişen hastalıklar (koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, mikrovasküler ve makrovasküler hastalıklar, periferik ateroskleroz) günümüz dünyasında başta gelen morbidite ve mortalite nedenidir. Bu hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için fizyopatolojilerinin anlaşılması yol gösterici olacaktır. Bozuk olan mekanizmaların tespiti, o noktaları düzeltmeye yönelik tedavi imkanlarının araştırılmasını sağlayacaktır. Nitekim günümüzde insülin direncine neden olan birçok bozukluk basamağını olumlu yönde etkileyebilen ilaçlar bulunmaktadır. Özellikle Tiazolidindion grubu ilaçlar PPAR gama üzerinden resveratrol ise AMPK ve PPAR gama üzerinden bu etkilerini gerçekleştirmektedir.

MeS grubumuzdaki resistin ve apelin düzeylerin kontrollere göre yüksek bulunması da adipoz dokudan salınan bu peptidlerin insülin direnciyle ilişkili olduklarını bize açıkça göstermektedir. Ancak burada dikkati çeken, resistin insülin direnci gelişimine etki ederken, apelinin ise bu direncin düzenlenmesinde önemli bir rol almasıdır. Yapılan bu çalışmalar insülin direnci ve apelin arasındaki etkileşimi göstermesine rağmen, insülin direncini etkileyebilecek diğer mekanizmaların da adipoz dokudaki apelin salınımını nasıl etkilediklerinin belirlenmesine ihtiyaç vardır.

Tedavide kullandığımız ilaçlardan resveratrolün serum apelin ve resistin düzeylerine etkisi dikkat çekiciydi. Özellikle apelinin etkileri ile resveratrolün biyolojik etkilerinin (NO sentezli vazodilatasyon, antikanser, kardiyoprotektif, nöroprotektif, antikarsinojenik ve anti-enflamatuvar) aynı olması nedeniyle acaba resveratrol ve apelin, aynı yolak üzerinden mi etkilerini oluşturuyor; yoksa resveratrol apelin reseptörleri üzerinden mi bu etkilerini oluşturuyor sorusunu akla getirmektedir. Yapılan araştırmalarda metabolik sendromun tüm komponentlerine olumlu etki gösterebilen resveratrolün apelin üzerine de etkilerine dair şu ana kadar herhangi bir çalışma mevcut olmayıp, çalışmamızın bu konu ile ilgili ciddi literatür katkısı sağlayacağı kanaatindeyiz.

Sonuç olarak apelin; adipoz doku ve iskelet kasları arasındaki ilişkiyi güçlendiren bir molekül olup, metabolik bozuklukların tedavisinde etkili bir adipositokin olarak tanımlanabilir. Apelin bütün bu özellikleri nedeniyle, glukoz ve lipid metabolizmasının fizyoloji ve patofizyolojisine yeni bir bakış açısı sağlamaktadır. Gelecekte insülin direnci, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom için,

apelin reseptörlerinin ekspresyonunun veya fonksiyonunun modülasyonu ile apelin etkisini artırmak veya taklit etmek yeni ve ümit verici teröpatik stratejiler olabilir. Özellikle bu bağlamda yüksek apelin ancak düşük resistin seviyeleri ve lipid profili üzerine olumlu etkileri nedeniyle resveratrolün iyi bir ajan olabileceğini göstermektedir. İnflamasyondaki düzeltici etkilerinde, bu başarıda önemli rolleri bulunmaktadır.

Bütün olarak bu sonuçlar ele alındığında resveratrol ile apelin seviyesinin düzenlenmesinde halen tespit edemediğimiz muhtemel bir takım farklı mekanizmaların olabileceği de göz önünde bulundurularak daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Resveratrolün resistin ve apelin üzerine etkileri ve bu adipositokinler ile ilgili henüz bilinmeyen ve açıklanması gereken birçok soru akla gelmektedir. Bunlardan bazıları şunlardır.

-Resveratrolün resistin üzerine etkilerinin düzenlenmesinde; PPAR γ ve inflamasyon mekanizmalarından başka, farklı yollarda var mıdır?

-Resveratrol hem apelin hemde resistini düzenlemesinde; farklı adipokinlerin salınımında etkisi var mıdır?

-Resveratrol tedavisi ile apelin seviyelerinin yükselişi belirlenmiş olup biyolojik etkilerinin aynı olması nedeniyle; resveratrol ve apelin birlikte, aynı yolak üzerinden mi etkilerini oluşturuyor; yoksa resveratrol apelin reseptörleri üzerinden mi bu etkilerini oluşturuyor ?

-Resveratrol apelin reseptörü bozukluğu durumunda aynı etkileri oluşturabilecek midir ?

- Resveratrolün lipid profillerine olumlu etkilerinin de apelin salınımına düzenleyici etkileri olabilir mi ?

-Resveratrol doza bağımlı olarak resistin ve apelin düzeylerini nasıl etkileyebilir ?

-Resveratrol uygulamasının apelinin diğer formlarına etkileri farklı mı olacaktır ?

-Resveratrolde başka metabolik sendromda kullanılabilecek farmateröpatiklerin, apelin üzerine benzer etkileri olabilir mi?

-İnsülin direncini etkileyebilecek diğer mekanizmaların da adipoz dokudaki apelin salınımını nasıl etkilemektedir ?

-İnsülinden bağımsız mekanizmalarla apelin salınımı mekanizmaları yada apelinin kompanse mekanizmaları neler olabilir ?

-Apelin ile resistin hangi yolak veya enzim üzerinde aktive ve inhibe edici etkilerini göstermektedir?

-AMPK'nın apelin gen ekspresyonunu nasıl düzenlemektedir ve bu aktivasyon nelere bağlı olarak değişmektedir ?

-Apelinin hangi miktarlardaki dozu sinyal yolaklarını ne derece etkileyebilmektedir?

-Apelinin farklı formları hastalık gruplarına göre nasıl değişmektedir?

-Metabolik sendrom süresinin artırılması ve fruktoz miktarının %60'lık verilmesi adipokinler ile birlikte VCAM düzeylerini nasıl etkileyecektir ?

5. KAYNAKLAR

1. Işıldak M, Güven G. S, Gürlek A. Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnci. Hacettepe Tıp Dergisi 2004; 35: 96-99.
2. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. J Atheroscler and Thromb 2005; 12: 295-300.
3. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005; 112: 2735-2752.
4. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA 2002; 288: 2709-2716.
5. Henry RR. Insulin Resistance: From predisposing factor to therapeutic target in type 2 diabetes. Clin Ther 2003; 25: B47-B63.
6. Balkau B, Valensi P, Eschwège E, Slama G. A review of the metabolic syndrome. Diabetes Metab 2007; 33: 405–413.
7. Alberti G. Introduction to the metabolic syndrome. Eur Heart J Suppl 2005; 7 : 3–5.
8. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, and Haffner SM. NCEP-Defined metabolic Syndrome, Diabetes and Prevalence of Coronary Heart Disease Among NHANES III Participants Age 50 years and Older. Diabetes 2003; 52: 1210-1214.
9. Kim SH, Reaven GM. The metabolic syndrome: one step forward, two steps back. Diab Vasc Dis Res 2004; 1: 68-75.

10. İslamoğlu Y, Koplay M, Sunay S, Aıkel M. Obezite ve Metabolik Sendrom. Tıp Araştırmaları Dergisi 2008; 6: 168 -174.
11. Grundy SM. Does the metabolic syndrome exist? Diabetes Care 2006; 29: 1689-1692.
12. Fulop T, Tessier D, Carpentier A. The metabolic syndrome. Pathologie Biologie 2006; 54: 375-386.
13. Maffei C, Corciulo N, Livieri C, Rabbone I, Trifiro G, Falorni A, et al. Waist circumference as a predictor of cardiovascular and metabolic risk factors in obese girls. Eur J Clin Nutr 2003; 57: 566-572.
14. Ođuz A. Metabolik sendrom. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2008; 18: 57-61.
15. Das UN. Minireview: Is metabolic syndrome X an inflammatory condition? Exp Biol Med 2002; 227: 989-997.
16. Özbakkalođlu M, Demirci C. Yüzyılın Salgını: Metabolik Sendrom. SSK Tepecik Hast Derg 2003; 13: 121-127.
17. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. J Clin Invest 2000; 106: 171-176.
18. Sesti G. Pathophysiology of insulin resistance. Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism 2006; 20: 665-679.
19. Balkau B, Charles M A, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin J S. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. Diabetes & Metab 2002; 28: 364-376.
20. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care 2001; 24: 683-689.

21. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing Prevalence of the Metabolic Syndrome Among U.S. Adults. *Diabetes Care* 2004; 27: 2444-2449.
22. 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: 159-169.
23. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
24. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın baş suçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arş* 2002; 30: 8-15.
25. METSAR sonuçları. XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya, 2004.
26. Sanisoglu SY, Oktenli C, Hasimi A, Yokusoglu M, Ugurlu M. Prevalence of metabolic syndrome-related disorders in large adult population in Turkey. *BMC Public Health* 2006; 6: 92-93.
27. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-438.
28. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003; 26: 575-581.
29. Handelsman Y. Metabolic syndrome pathophysiology and clinical presentation. *Toxicol Pathol* 2009; 37: 18-20.
30. Gören B, Fen T. Metabolik Sendrom. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008; 28: 686-696.

31. Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR. Lippincott's Illustrated Reviews serisinden: Biyokimya. Ulukaya E (Çeviri editörü). 3. Baskı İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri 2007: 305-310.
32. Mlinar B, Marc J, Janez A. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. *Clinica Chimica Acta* 2007; 375: 20–35.
33. Rhodes CJ, White MF. Molecular insights into insulin action and secretion *European J Clin Invest* 2002; 32: 3-13.
34. Schinner S, Scherbaum WA, Bornstein SR, Barthel A. Molecular mechanism of insulin resistance. *Diabet Med* 2005; 22: 674-682.
35. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Barry A, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2006; 21: 1-6.
36. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The Metabolic Syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-28.
37. Reaven G. Metabolic Syndrome: Pathophysiology and Implications for Management of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2002; 106: 286-288.
38. Matthews DR, Wallace TM, Levy JC. Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487-1495.
39. Schindler C. The metabolic syndrome as an endocrine disease: is there an effective pharmacotherapeutic strategy optimally targeting the pathogenesis? *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2007; 1: 7-26.
40. Fonseca VA. The Metabolic Syndrome, hyperlipidemia, and insulin resistance. *Clinical Cornerstone* 2005; 7: 61-72.
41. Carr MC, Brunzell JD, Deeb SS. Ethnic differences in hepatic lipase and HDL in Japanese, black, and white Americans: Role of central obesity and LIPC polymorphism. *J Lipid Res* 2004; 45: 466-473.

42. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2601–2607.
43. Ersoy R, Çakır B. Obezite. *Turkish Medical Journal* 2007; 1: 107-116.
44. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2595-2600.
45. Raz I, Eldor R, Cernea S, Shafrir E. Diabetes: insulin resistance and derangements in lipid metabolism. Cure through intervention in fat transport and storage. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21: 3-14.
46. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006; 444: 881-887.
47. Bosello O, Zamboni M. Visceral obesity and metabolic syndrome. *Obesity Reviews* 2001; 1: 47-56.
48. Després JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: Contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1039-1049.
49. Ginsberg HN, Stahlenhoef AF. The Metabolic Syndrome: Targeting Dyslipidemia to Reduce Coronary Risk. *J Cardiovasc Risk* 2003; 10: 121-128.
50. Onat T, Emerk K, Sözmen EY. İnsan biyokimyası. 2. Baskı Ankara. Palme Yayıncılık 2006: 526-531.
51. Ruderman N, Prentki M. AMP kinase and malonyl-CoA: targets for therapy of the metabolic syndrome. *Nature Reviews Drug Discovery* 2004; 3: 340-351.

52. Yanai H, Tomono Y, Furutani N, Yoshida H, Tada N. The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome Nutr J 2008; 7: 10-11.
53. Deepa R, Pradeepa R, Shanthirani CS, Mohan V. Association of hypertension with cluster of insulin resistance syndrome factors: the Chennai Urban Population Study (CUPS-12) Acta Diabetol 2004; 41: 49-55.
54. Reaven GM. Insulin Resistance/Compensatory Hyperinsulinemia, Essential Hypertension, and Cardiovascular Disease. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2399-2403.
55. Raji A, Seely EW, Bekins SA, Williams GH, Simonson DC. Rosiglitazone improves insulin sensitivity and lowers blood pressure in hypertensive patients. Diabetes Care 2003; 26: 172-178.
56. Vijan S, Hayward RA. Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. Ann Intern Med 2003; 138: 593-602.
57. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. Am J Epidemiol 2002; 156: 1070-7.
58. American Diabetes Association, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2004; 27: S5-S10.
59. Genuth S, Alberti KG, Benneth P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003; 26 : 3160-3167.
60. Berberoğlu Erbilgin N. Tip 2 Diyabet Ve Bozulmuş Açlık Glukozu Olanlarda Kardiyovasküler Risk Faktörü Olarak Gama Glutamil Transferaz Ve Yüksek Duyarlılıklı C- Reaktif Protein. Uzmanlık Tezi, İstanbul: T.C.

Sağlık Bakanlığı Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi iç Hastalıkları Kliniği. 2006.

61. Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clinical Science* 2005; 109; 143–159.
62. Rosen P, Nawroth PP, King G, Moller W, Tritschler HJ, Packer L. The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17:189-212.
63. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, Başkal N, Beyhan Z, Bolu E ve ark. Metabolik Sendrom Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2009: 1-16.
64. Gedik O. Diabetes mellitus tedavisi. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S (editörler). İç Hastalıkları. 2. baskı, Ankara: Öncü Basımevi. 2005: 2301-2311.
65. Karcier (Münipoğlu) S. Metabolik Sendromun Tanı ve Tedavisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 2: 21-29.
66. Duncan GE, Peri MG, Theriaque DW, Hutson AD, Stacpoole PW. Exercise training, without weight loss, increases insulin sensitivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults. *Diabetes Care* 2003; 26: 557-562.
67. Toumilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Parikka PI, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-1350.
68. Derici ÜB. Metabolik Sendromun Değişen Yüzü. VI Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi 2004: 15-17.
69. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Harasik A, Laakso M. Acarbose treatment and risk of cardiovascular disease and hypertension in

patients with impaired glucose tolerance. The STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290: 486-494.

70. Aksoy DY, Gürlek A. Tip 2 diyabetin tedavisinde yeni umut: Thiazolidinedionlar. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35: 123-126.
71. Matfin G. Challenges in Developing Drugs for the Metabolic Syndrome *Current Diabetes Reports* 2008; 8: 31-36.
72. Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2002; 13: 18-23.
73. Meier U, Gressner AM. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin. *Clinical Chemistry* 2004; 50: 1511–1525.
74. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-312.
75. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, Plumpton C, et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 300: 472-476.
76. Yura S, Sagawa N, Itoh H, Kakui K, Nuamah MA, Korita D, et al. Resistin is expressed in the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1394-1397.
77. Minn AH, Patterson NB, Pack S, Hoffmann SC, Gavrilova O, Vinson C, et al. Resistin is expressed in pancreatic islets. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 310: 641-645.
78. Vale A, Lima FB, Takada J. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr.* 2007; 83: 192-203.

79. Heilbronn LK, Rood J, Janderova L, Albu JB, Kelley DE, Ravussin E, Smith SR. Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1844-1848.
80. Ort T, Arjona AA, MacDougall JR, Nelson PJ, Rothenberg ME, Wu F, et al. Recombinant human FIZZ3/resistin stimulates lipolysis in cultured human adipocytes, mouse adipose explants, and normal mice. *Endocrinology* 2005; 146: 2200-2209.
81. Jacob S, Machann J, Rett K, Brechtel K, Volk A, Renn W, et al. Association of increased intramyocellular lipid content with insulin resistance in lean nondiabetic offspring of type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 1999; 48: 1113–1119.
82. Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin--the classical, resistin--the controversial, adiponectin--the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 525-546.
83. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation* 2005; 111: 932-939.
84. Kawanami D, Maemura K, Takeda N, Harade T, Nojiri T, Imai Y, et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 314: 415-419.
85. Verma S, Li SH, Wang CH, Fedak PWM, Li RK, Weisel RD, Mickle DAG. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation* 2003; 108: 736-740.
86. Olavi Ukkola. Resistin – a mediator of obesity-associated insulin resistance or an innocent bystander? *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 571–574.

87. Kleinz MJ, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol Ther* 2005; 107: 198-211.
88. Heinonen MV, Laaksonen DE, Karhu T, Karhunen L, Laitinen T, Kainulainen S, et al. Effect of diet-induced weight loss on plasma apelin and cytokine levels in individuals with the metabolic syndrome. *Nutr Metab & Cardiovasc Dis* 2009; 19: 1-8.
89. Lee DK, George SR, O'Dowd BF. Unravelling the roles of the apelin system: prospective therapeutic applications in heart failure and obesity. *Trends Pharmacol Sci* 2006; 27: 190-194.
90. Lee DK, Cheng R, Nguyen T, Fan T, Kariyawasam AP, Liu Y, et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem* 2000; 74: 34-41.
91. Katugampola, SD, Maguire JJ, Matthewson SR & Davenport AP. [(125)I]-(Pyr(1)) Apelin-13 is a novel radioligand for localizing the APJ orphan receptor in human and rat tissues with evidence for a vasoconstrictor role in man. *Br J Pharmacol* 2001; 132: 1255-1260.
92. Ashley EA, Powers J, Chen M, Kundu R, Finsterbach T, Caffarelli A, et al. The endogenous peptide apelin potently improves cardiac contractility and reduces cardiac loading in vivo. *Cardiovasc. Res* 2005; 65: 73-82.
93. Wang Z, Nakayama T. Inflammation, a link between obesity and cardiovascular disease. *Review Article* 2010; 2010: 1-7.
94. Kuklinska AM, Sobkowicz B, Sawicki R, Musial WJ, Waszkiewicz E, Bolinska S, Malyszko J. Apelin: a novel marker for the patients with first ST-elevation myocardial infarction. *Heart Vessels* 2010; 25: 363-367.
95. Sunter D, Hewson AK, Dickson SL. Intracerebroventricular injection of apelin-13 reduces food intake in the rat. *Neurosci Lett* 2003; 353: 1-4.

96. Beltowski J. Apelin and visfatin: Unique “beneficial” adipokines upregulated in obesity? *Med Sci Monit* 2006; 12: 112-119.
97. Sorhede WM, Magnusson C, Ahren B. The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice. *Regul Pept* 2005; 131: 12-17.
98. Meral C, Tascilar E, Karademir F, Tanju IA, Cekmez F, Ipcioglu OM, et al. Elevated plasma levels of apelin in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23: 497-502.
99. Dray C, Knauf C, Daviaud D, Waget A, Boucher J, Buléon M, et al. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice *Cell Metab* 2008; 8: 437-45.
100. Saygılı Ö, Gültekin F. Hücre Adezyon Molekülleri Klin Tıp Bilimleri 1999. 19: 362-365.
101. Bayram N. Ağır Preeklampsili Ve Normal gebelerde sICAM-1 Düzeyleri. Uzmanlık Tezi. İstanbul: Sağlık Bakanlığı Bakırköy Doğumevi Kadın Ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi. 2005.
102. Eken Eİ. Yavaş Koroner Kan Akım Teşhisi Alan Hastalarda Plazma ICAM-1, VCAM-1, E- selektin ve Homosistein Düzeylerinin Saptanması. Uzmanlık Tezi. Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı. 2008.
103. Zheng HT, Zhou LN, Huang CJ, Hua X, Jian R, Su BH, Fang F. Selenium Inhibits High Glucose-and High İnsülin-induced Adhesion Molecule Expression in Vascular Endothelial Cells. *Arch Med Res* 2008; 39: 373-379.
104. Crowther MA. Pathogenesis of atherosclerosis. *Am Soc Hematology* 2005; 436-441.
105. Güzelbulut F. Hipertansiyon Hastalarında Ortalama Platalet Hacmi ve Antihipertansif Tedavinin Etkisinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi.

İstanbul: Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği. 2006.

106. Zoete V, Grosdidier A, Michielin O. Peroxisome proliferator-activated receptor structures: Ligand specificity, molecular switch and interactions with regulators. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1771: 915–925.
107. Liao W, Nguyen MTA, Yoshizaki T, Favellyukis S, Patsouris D, Imamura T, et al. Suppression of PPAR- γ attenuates insulin-stimulated glucose uptake by affecting both GLUT1 and GLUT4 in 3T3-L1 adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: 219–22.
108. Jay MA, Ren J. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Current Diabetes Reviews* 2007; 3: 33-39.
109. Knouff C, Auwerx J. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ calls for activation in moderation: Lessons from genetics and pharmacology. *Endocr Rev* 2004; 25: 899–918.
110. Maubayed SP, Heinonen TM, Tardif JC. Anti-inflamatuar İlaçlar ve Ateroskleroz. *Current Opinion in Lipidology* 2008; 3: 42-50.
111. Ovalle F, Ovarell-Berumen JF. Thiazolidinediones. A review of their benefits and risks. *South Med J* 2002; 95: 1188-1195.
112. Peker NS. OGTT Sonuçlarına Göre Normal Glukoz Toleranslı, Bozulmuş Glukoz Toleranslı ve Diyabetik Bireylerde İnsülin Direnci ve Adiponektin, leptin, Rezistin Düzeylerinin İlişkisi. Uzmanlık tezi. İstanbul: Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya. 2008.
113. Kayaalp S.O. Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. 11. Baskı, Ankara: Hacettepe-Taş 2005: 1064-1065.

114. Winkler K, Konrad T, Füllert S, Friedrich I, Destanı R, Baumstark MW, et al. Pioglitazone reduces atherogenic dense LDL-particles in non diabetic patients with arterial hypertension. *Diabetes Care* 2003; 26: 2588-2594.
115. Lebovits HE, Kreider M, Freed MI. Evaluation of liver function in type 2 diabetic patients during clinical trials: evidence that rosiglitazone does not cause hepatic dysfunction. *Diabetes Care* 2002; 25:815-21.
116. Işık S, Delibaşı T, Berker D, Aydın Y, Güler S. Kalp Hastalıklarında Diyabet Yönetimi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2009; 9: 238-247.
117. Sayın O, Arslan N, Güner G. Resveratrol ve Kardiyovasküler Sistem *Turkish Journal of Biochemistry* 2008; 33: 117-121.
118. <http://en.wikipedia.org/wiki/Resveratrol>.
119. Delmas D, Jannin B, Latruffe N. Resveratrol: Preventing properties against vascular alterations and ageing. *Mol Nutr Food Res* 2005; 49: 377-395.
120. Szkudelska K, Szkudelski T. Resveratrol, obesity and diabetes. *European Journal of Pharmacology* 2010; 635: 1-8.
121. Steinberg GR, Kemp BE. AMPK in health and disease. *Physiol Rev* 2009; 89: 1025-1078.
122. Kang L, Heng W, Yuan A, Baolin L, Fang H. Resveratrol modulates adipokine expression and improves insulin sensitivity in adipocytes: Relative to inhibition of inflammatory responses. *Biochimie* 2010; 92: 789-796.
123. Szkudelska K, Nogowski L, Szkudelski T. The inhibitory effect of resveratrol on leptin secretion from rat adipocytes. *Eur J Clin Invest* 2009; 39: 899-905.
124. Juan ME, Vinardell MP, Planas JM. The daily oral administration of high doses of trans-resveratrol to rats for 28 days is not harmful. *J.Nutr.* 2002;132: 257-260.

125. Shigematsu S, Ishida S, Hara M, Takahashi N, Yoshimatsu H, Sakata T, Korthuis RJ. Resveratrol, a red wine constituent polyphenol, prevents superoxide-dependent inflammatory responses induced by ischemia/reperfusion, platelet-activating factor, or oxidants. *Free Radic Biol Med* 2003; 34: 810-817.
126. Do GM, Kwon EY, Kim HJ, Jeon SM, Ha TY, Park T, Choi MS. Long-term effects of resveratrol supplementation on suppression of atherogenic lesion formation and cholesterol synthesis in apo E-deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 374: 55-59.
127. Sadruddin S, Arora R. Resveratrol: biologic and therapeutic implications. *J Cardiometab Syndrome* 2009; 2: 102-106.
128. Lozada LGS, Tapia E, Jiménez A, Bautista P, Cristóbal M, Nepomuceno T, et al. Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 29: 1-29.
129. Iba A, Kohjimoto Y, Mori T, Kuramoto T, Nishizawa S, Fujii R, et al. Insulin resistance increases the risk of urinary stone formation in a rat model of metabolic syndrome. *BJUI* 2010; 106: 1550-1554.
130. Schmatz R, Schetinger MRC, Spanevello RM, Mazzanti CM, Stefanello N, Maldonado PA, et al. Effects of resveratrol on nucleotide degrading enzymes in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sciences* 2009; 84: 345–350.
131. Doganay S, Borazan M, Iraz M, Cigremis Y. The Effect of Resveratrol in Experimental Cataract Model Formed by Sodium Selenite. *Current Eye Research* 2006; 31:147-153.
132. Bozkurt M. Tip 2 Diyabetli Hastalarda İnsülin Direnci ve Beta Hücre Fonksiyonu ile Leptin, Ghrelin, Obestatin ve resistin İlişkisi. Uzmanlık Tezi. Elazığ. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı. 2009.

133. Mesallamy H, Demerdash E, Hammad L, Magdoub H. Effect of taurine supplementation on hyperhomocysteinemia and markers of oxidative stress in high fructose diet induced insulin resistance. *Diabetol Metab Syndr* 2010; 2: 1-11.
134. Sheng CH, Di J, Jin Y, Zhang YC, Wu M, Sun Y, Zhang GZ. Resistin is expressed in human hepatocytes and induces insulin resistance. *Endocrine* 2008; 33: 135-43.
135. Stofkova A. Resistin and Visfatin: Regulators of İnsülin Sensitivity, Inflammation and İmmüny. *Endocr Regul*2010; 44: 25-36.
136. Parmaksız A. Metabolik Sendrom Oluşturulan Ratlarda, Kuersetin, Alfa Lipoik Asit, ve Tiazolidindion Uygulanmasının Serum Resistin Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı. 2009.
137. Hekimoğlu A. Metabolik Sendromda Adiponektin. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2007; 4: 61-68.
138. Derosa G, Maffioli P, Salvadeo ATS, Ferrari İ, Ragonesi PD, Querci F. et al. Effects of sitagliptin or metformin added to pioglitazone monotherapy in poorly controlled type 2 diabetes mellitus patients. *Metabolism* 2010; 59: 887-895.
139. Derosa G, Angela AD, Salvadeo ATS, Ferrari İ, Fogari E, Gravina A. et al. Modulation of adipokines and vascular remodelling markers during OGTT with acarbose or pioglitazone Treatment. *Biomed Pharmacother* 2009; 63: 723-733.
140. Kadoglou NP, Tsanikidis H, Kapelouzou A, Vrabas İ, Vitta İ, Karayannacos P.E, et al. Effects of rosiglitazone and metformin treatment on apelin, visfatin and ghrelin levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2010; 59: 373-379.

141. Abbasi F, Lima NKC, Reaven GM. Relationship between changes in insulin sensitivity and associated cardiovascular disease risk factors in thiazolidinedione-treated, insulin-resistant, nondiabetic individuals: pioglitazone versus rosiglitazone. *Metabolism* 2009; 58: 373–378.
142. Hanefeld M. The role of pioglitazone in modifying the atherogenic lipoprotein profile. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2009; 11: 742–756.
143. Singh B, Arora S, Goswami B, Mallika V. Metabolic syndrome: A review of emerging markers and management. *Diab Met Syndr Clin Res Rev* 2009; 3: 240–254.
144. Rivera L, Moron R, Zarzuelo A, Galisteo M. Long-term resveratrol administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in obese Zucker rats. *Biochem Pharmacol* 2009; 77: 1053-1063.
145. Sanchez LG, Tapia E, Jimenez A, Bautista P, Cristobal M, Nepomuceno T. Et al. Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: F423–F429.
146. Ebrahimpour P, Fakhrzadeh H, Heshmat R, Bandarian F, Larijani B. Serum uric acid levels and risk of metabolic syndrome in healthy adults. *Endocr Pract* 2008; 14:298-304.
147. Palsamy P, Subramanian S. Resveratrol, a natural phytoalexin, normalizes hyperglycemia in streptozotocin-nicotinamide induced experimental diabetic rats. *Biomed Pharmacother* 2008; 62: 598-605.
148. Li L, Yang G, Li Q, Tang Y, Yang M, Yang H, Li K. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 544-548.

149. Erdem G, Dogru T, Tasci I, Sonmez A, Tapan S. Low Plasma Apelin Levels in Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116: 289-292.
150. Tasci İ, Erdem G, Ozgur G, Tapan S, Dogru T, Genc H. et al. LDL-cholesterol lowering increases plasma apelin in isolated hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2009; 204; 222–228.
151. Kadogloua NPE, Tsanikidisc H, Kapelouzoub A, Vrabasd I, Vittaa I, Karayannacosb PE, et al. Effects of rosiglitazone and metformin treatment on apelin, visfatin, and ghrelin levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2009; 59: 373-379.
152. Ingelsson E, Hulthe J, Lind L. Inflammatory markers in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest* 2008; 38: 502-509.
153. Eriksson EE, Xie X, Werr J, Thoren P, Lindbom L. Direct viewing of atherosclerosis in vivo: plaque invasion by leukocytes is initiated by the endothelial selectins. *FASEB J* 2001; 15: 1149-1157.
154. Tan HW, Liu X, Bi XP, Xing SS, Li L, Gong HP, et al. IL-18 overexpression promotes vascular inflammation and remodeling in a rat model of metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2010; 208: 350-357.
155. Sa´nchez-Lozada LG, Tapia E, Jime´nez A, Bautista P, Cristobal M, Nepomuceno T, et al. Fructose- induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: 423–429.

6. ÖZGEÇMİŞ

1972 yılında Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 1989 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yüksek öğrenimime başladım ve 1995 yılında bu fakülteden mezun oldum. Cumhuriyet Sağlık Ocağı'nda 10 yıl hekimlikten sonra 2005 yılından itibaren Bingöl'de 2,5 yıl sorumlu hekim olarak görev yaptım. Daha sonra Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evli ve iki çocuk annesiyim.