

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA SERUM LEPTİN
DÜZEYLERİ İLE ADRENOKORTİKOTROP HORMON,
BAZAL KORTİZOL ve DEHİDROEPIANDROSTERON SÜLFAT
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİLER**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

EDA ÖZÇELİK

DANIŞMAN
Doç. Dr. SEMA USLU

OCAK-2009

PDF Eraser Free

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA SERUM LEPTİN
DÜZEYLERİ İLE ADRENOKORTİKOTROP HORMON,
BAZAL KORTİZOL ve DEHİDROEPIANDROSTERON SÜLFAT
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİLER**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

EDA ÖZÇELİK

DANIŞMAN

Doç. Dr. SEMA USLU

OCAK-2009

KABUL VE ONAY SAYFASI

Eda ÖZÇELİK'in Yüksek Lisans Tezi olarak hazırladığı 'Metabolik Sendromlu Hastalarda Serum Leptin Düzeyleri ile Adrenokortikotrop Hormon, Bazal Kortizol ve Dehidroepiandrosteron Sülfat Düzeyleri Arasındaki İlişkiler' başlıklı bu çalışma, jürimiz Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Tarih:23.01.2009

ÜYE: Prof. Dr. Ömer ÇOLAK

ÜYE: Prof. Dr. Özkan ALATAŞ

ÜYE: Doç. Dr. Sema USLU

ÜYE: Yrd. Doç. Dr. Emine SÜTKEN

ÜYE: Yrd. Doç. Dr. Nur KEBAPÇI

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Yönetim Kurulu'nun 23./01./2009 Tarih ve 773./3594 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof./Dr.Ferruh YUCEL

Enstitü Müdürü

ÖZET

Metabolik sendrom, insülin direnci, bozulmuş glikoz toleransı, abdominal obezite, hipertansiyon ve dislipidemi ile karakterize, kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı bir durumdur. Karbonhidrat ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde merkezi konumda bulunan kortizolün, metabolik sendromda oynadığı rolle ilgili olarak çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu araştırmaların merkezinde hipotalamik pitüiter adrenal aks, dolayısıyla kortizol ve adrenokortikotrop hormonu (ACTH) bulunmaktadır. Bir adrenal hormon olan dehidroepiandrosteron (DHEA) ve onun metaboliti olan dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-SO₄) neredeyse tamamen adrenal korteks tarafından sekrete edilir ve obezite karşıtı bir hormon olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada düşük doz deksametazon supresyon testi uygulanarak cushing sendromu ekarte edilen 35 metabolik sendromlu kadın hasta ve yaş, cinsiyet uyumlu 20 sağlıklı kontrol grubunda serum leptin düzeyleri ile ACTH, bazal kortizol ve DHEA-SO₄ düzeylerini inceledik. Bu hormonların birbirleri, metabolik sendrom kriterleri ve rutin biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkilerini araştırdık.

Çalışmamızda metabolik sendrom hasta grubunda kontrol grubuna göre serum leptin düzeyleri ve kortizol düzeyleri yüksek bulunurken, ACTH ve DHEA-SO₄ düzeyleri düşük bulundu. Serum leptin düzeyleri ile metabolik sendrom kriterleri arasında pozitif, ACTH düzeyleri arasında negatif korelasyon bulmamıza rağmen, leptin ile bazal kortizol, DHEA-SO₄ düzeyleri arasında korelasyon bulamadık.

Çalışmamızda, leptin düzeylerinin metabolik sendromlu hastalarda artış göstermesiyle, ACTH düzeylerinde bir inhibisyona neden olmuş olabileceğini düşünmekteyiz. Bunun dışında belki de ilk düşünülmesi gereken mekanizma artan kortizol düzeylerinin negatif feed back yoluyla ACTH düzeylerini baskılamış olmasıdır. Sonuç olarak metabolik sendrom patogenezindeki hormonal değişikliklere leptin düzeyindeki artışın eşlik edebileceğini ve leptinin metabolik sendrom kriteri olabileceğini düşünmekteyiz.

PDF Eraser Free

Bu alışma metabolik sendrom hasta grubunda serum leptin düzeyleri ile ACTH, bazal kortizol ve DHEA-SO₄ düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olarak özgün niteliktedir. Ayrıca sadece kadın populusyonda yapılmış olması, yeni tanı almış ve hiçbir ilaç tedavisi almayan hastalarda yapılması çalışmanın özgün değerini arttırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Leptin, Adipoz Doku, Metabolik Sendrom, ACTH, Bazal kortizol, DHEA-SO₄

SUMMARY

Metabolic syndrome is a comorbidity of insulin resistance, impaired glucose tolerans, abdominal obesity, hypertension, dyslipidemia and associated with increased risk of cardiovascular disease. The secretion of leptin from the increased abdominal fat tissue play a key role in the etiopathogenesis of the metabolic syndrome. Cortisol play a critical role in the regulation of lipid and carbohydrate metabolism. In recent years, there have been several studies conducted about cortisol and metabolic syndrome. HPA axis located in the center of these studies fort hat reason cortisol and ACTH are important for this study. DHEA-S is secreted in very large amounts, and mainly by the adrenal cortex and is considered an antiobesity hormone.

The study group consisted of 20 controls and 35 women patients with MS leptin, ACTH, basal cortisol and DHEA-SO₄ levels were measured and also investigated the relationship between these hormones and parameters of metabolic syndrome.

Our results showed increased leptin levels and basal cortisol levels metabolic syndrome compared control groups and ACTH, DHEA-SO₄ levels were low. Positive correlation was found between serum leptin levels and metabolic syndrome criterias and negative correlation with ACTH levels. We didn't find any correlations between leptin levels and basal cortisol, DHEA-SO₄ levels.

In this study, increased serum leptin levels observed in patients with metabolic syndrome may be related to obesity and insulin resistance and may be inhibited ACTH levels via increased cortisol levels may be inhibited ACTH levels with negative feedback mechanism. In conclusion we suggested that hormonal changes in metabolic syndrome pathogenesis may be related with increased leptin levels and for that reason leptin may be an important marker im metabolic syndrome.

The study investigated relations between serum leptin levels with ACTH, basal cortisol, DHEA-SO₄ in patients with metabolic syndrome for that reason this study has

originality. However studied only in women population and newly diagnosed patients increased originality of this study.

Key Words: Leptin, Adipose Tissue, Metabolic Syndrome, ACTH, Basal cortisol, DHEA-SO₄

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------|
| ÖZET..... | v |
| SUMMARY..... | vii |
| İÇİNDEKİLER DİZİNİ..... | ix |
| TABLO DİZİNİ..... | xiii |
| ŞEKİL DİZİNİ..... | xv |
| GRAFİK DİZİNİ..... | xvi |
| SİMGE ve KISALTMALAR..... | xvii |
| 1.GİRİŞ ve AMAÇ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 5 |
| 2.1. Metabolik Sendrom..... | 5 |
| 2.1.1. Metabolik Sendromun Tanımı..... | 5 |
| 2.1.2. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri..... | 6 |
| 2.1.3. Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi..... | 10 |
| 2.1.4. Metabolik Sendrom Patogenezi..... | 12 |
| 2.1.4.1. Genetik Faktörler..... | 12 |
| 2.1.4.2. Yaşam Tarzı Faktörleri..... | 13 |
| 2.1.4.3. İntrauterin Büyüme Geriliği..... | 13 |
| 2.1.4.4. Dislipidemi..... | 13 |
| 2.1.4.5. Hipertansiyon..... | 16 |
| 2.1.4.6. İnsülin Direnci..... | 17 |
| 2.1.4.6.1. İnsülin Direncinin Hücresel Sınıflaması..... | 20 |

| | |
|---|----|
| 2.1.4.6.1.1. Prereseptör Düzeyde İnsülin Direnci..... | 20 |
| 2.1.4.6.1.2. Reseptör Düzeyde İnsülin Direnci..... | 21 |
| 2.1.4.6.1.3. Postreseptör Düzeye İnsülin Direnci..... | 21 |
| 2.1.2.6.2. İnsülin Direncinin Anatoma-patolojik Sınıflaması..... | 22 |
| 2.1.4.6.2.1. İskelet Kasında İnsülin Direnci..... | 22 |
| 2.1.4.6.2.2. Yağ Dokusunda İnsülin Direnci..... | 22 |
| 2.1.4.6.2.3. Karaciğerde İnsülin Direnci..... | 22 |
| 2.1.4.6.3. İnsülin Direnci Ölçüm Metodları..... | 23 |
| 2.1.4.6.3.1. Homeostasis Model Assessment (HOMA)..... | 23 |
| 2.1.4.7. Obezite..... | 24 |
| 2.1.4.7.1. Obezite, Serbest Yağ Asitleri ve Metabolik Sendrom..... | 24 |
| 2.2. Adipoz Doku, Endokrin Fonksiyon ve Metabolik Sendrom İlişkisi..... | 27 |
| 2.2.1. Adipoz Doku..... | 27 |
| 2.2.2. Yağ Hücresi..... | 29 |
| 2.2.3 Yağ Hücresi Araştırma Yöntemleri..... | 30 |
| 2.3. Adipositokinler ve Metabolik Sendrom..... | 32 |
| 2.3.1. Leptin..... | 32 |
| 2.3.1.1. Leptin Genetiği..... | 33 |
| 2.3.1.2. Leptin Reseptörleri..... | 33 |
| 2.3.1.3. Leptinin Etki Mekanizması..... | 35 |
| 3.1.4. Leptin ve Endokrin Sistem..... | 40 |
| 2.3.2. Rezistin..... | 41 |
| 2.3.3. Adiponektin..... | 42 |

| | |
|---|----|
| 2.4. Hormonlar..... | 43 |
| 2.4.1. Ön Hipofiz Hormonları..... | 43 |
| 2.4.1.1. Opiyomelanokortin Bileşikleri..... | 43 |
| 2.4.1.1.1. Adrenokortikotrop Hormon..... | 45 |
| 2.4.1.1.1.1. Adrenokortikotrop Hormon'un Mekanizması..... | 45 |
| 2.4.1.1.1.2. Adrenokortikotrop Hormon'un Fiziopatolojisi..... | 46 |
| 2.4.1.1.1.2.1. Cushing Sendromu..... | 47 |
| 2.4.2. Adrenal Korteks Hormonları..... | 48 |
| 2.4.2.1. Steroid Hormonların Kimyasal Yapısı..... | 48 |
| 2.4.2.2. Steroid Hormonların Biyosentezi..... | 50 |
| 2.4.2.2.1. Glukokortikoidler..... | 52 |
| 2.4.2.2.1.1. Kortizol..... | 52 |
| 2.4.2.2.1.1.1. Kortizolün Biyosentezi..... | 52 |
| 2.4.2.2.1.1.2. Kortizolün Taşınması..... | 53 |
| 2.4.2.2.1.1.3. Kortizol Sekresyonunun Düzenlenmesi..... | 53 |
| 2.4.2.2.1.1.4. Kortizolün Fizyolojik Etkileri..... | 54 |
| 2.4.2.2.2. Mineralokortikoidler..... | 54 |
| 2.4.2.2.2.1. Mineralokortikoidler'in Biyosentezi..... | 55 |
| 2.4.2.2.3. Androjenler..... | 56 |
| 2.4.2.2.3.1. Dehidroepiandrosteron Sülfat..... | 56 |
| 2.4.2.2.3.1.1. Dehidroepiandrosteron Sülfat Biyosentezi..... | 57 |
| 2.4.2.2.3.1.2. Dehidroepiandrosteron Sülfat'ın Genel Özellikleri..... | 58 |
| 3. GEREÇLER ve YÖNTEMLER..... | 59 |
| 3.1. Biyokimyasal Analizler | 61 |

| | |
|---|-----|
| 3.2. Yöntemler..... | 61 |
| 3.2.1. Glikoz, TK, TG, HDL, LDL Düzeylerinin Ölçümü..... | 61 |
| 3.2.2. İnsülin Ölçümü..... | 62 |
| 3.2.3. Apo A ₁ , Apo B, Lp (a), hsCRP Düzeylerinin Ölçümü..... | 62 |
| 3.2.4. Homosistein Düzeylerinin Ölçümü..... | 62 |
| 3.2.5. Bazal Kortizol Düzeylerinin Belirlenmesi..... | 62 |
| 3.2.5.1. Prensiptir | 62 |
| 3.2.5.2. Kullanılan Malzemeler ve Çözeltiler..... | 63 |
| 3.2.6. Dehidroepiandrosteron Sülfat Düzeylerinin Ölçümü..... | 63 |
| 3.2.6.1. Prensiptir..... | 63 |
| 3.2.6.2. Kullanılan Malzemeler ve Çözeltiler..... | 64 |
| 3.2.7. Adrenokortikotrop Hormon Düzeylerinin Ölçümü..... | 64 |
| 3.2.7.1. Prensiptir..... | 65 |
| 3.2.7.2. Kullanılan Malzemeler ve Çözeltiler..... | 65 |
| 3.2.8. Leptin Düzeylerinin Belirlenmesi..... | 65 |
| 3.2.8.1. Prensiptir..... | 66 |
| 3.2.8.2. Kullanılan Malzemeler ve Çözeltiler..... | 68 |
| 3.2.8.3. Leptin Yöntemi..... | 69 |
| 4. BULGULAR..... | 72 |
| 5. TARTIŞMA..... | 79 |
| 6. SONUÇ ve ÖNERİLER..... | 93 |
| 7. KAYNAKLAR DİZİNİ..... | 94 |
| 8. EKLER DİZİNİ..... | 106 |
| 9. ÖZGEÇMİŞ..... | 107 |

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. WHO (Dünya Sağlık Örgütü-1999)
metabolik sendrom tanı kriterleri.....7

Tablo 2. NCEP-ATP III (Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli) Metabolik sendrom tanı kriterleri.....7

Tablo 3. IDF (Uluslararası Diyabet Federasyonu) 2005 metabolik sendrom Kriterleri.....8

Tablo 4. AACE (Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği) Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.....8

Tablo 5. EGIR (Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu) Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.....9

Tablo 6. Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.....10

Tablo 7. Yağ dokusu sınıflandırması28

Tablo 8. Visseral ve deri altı yağ dokusunun karşılaştırılması.....29

Tablo 9. Çalışma gruplarının klinik özellikleri72

Tablo 10. Çalışma gruplarının biyokimyasal özellikleri.....73

Tablo 11. Çalışma gruplarının lipid profilleri73

| | |
|---|----|
| Tablo 12. Çalışma gruplarının ACTH düzeyleri..... | 74 |
| Tablo 13. Çalışma gruplarının Bazal Kortizol düzeyleri..... | 75 |
| Tablo 14. Çalışma gruplarının DHEA-SO ₄ düzeyleri..... | 76 |
| Tablo 15. Çalışma gruplarının Leptin düzeyleri..... | 77 |
| Tablo 16. Leptin, ACTH, Bazal Kortizol ve DHEA-SO ₄ düzeylerinin klinik ve biyokimyasal parametrelerle arasındaki korelasyonlar (Spearman Korelasyonu)..... | 78 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Şekil 1. Lipoprotein partiküllerinin yeniden şekillenmesi..... | 15 |
| Şekil 2. İnsülin sinyalizasyonu..... | 18 |
| Şekil 3. Kas hücresinde yağ asidi ile indüklenmiş insülin direnci mekanizması...20 | |
| Şekil 4. Metabolik Sendrom'da artmış abdominal obezite ve serbest yağ asitlerinin etkisi..... | 25 |
| Şekil 5. Yağ hücresinin oluşum aşamaları | 30 |
| Şekil 6. Lipostat teorisi | 32 |
| Şekil 7. Leptin reseptörleri..... | 35 |
| Şekil 8. Besin alımı ve enerji harcanmasının düzenlenmesinde hipotalamus..... | 36 |
| Şekil 9. Hipotalamusun yeme alışkanlığı ve metabolik davranıştaki rolü..... | 37 |
| Şekil 10. Hipotalamusta leptin sinyalini ileten JAK-STAT mekanizması..... | 39 |
| Şekil 11. Endorfin peptidler..... | 44 |
| Şekil 12. İnsan ACTH'nın yapısı..... | 45 |
| Şekil 13. Kolesterol yan zincirinin kırılması ve temel steroid hormon çatıları | 49 |
| Şekil 14. Adrenal korteks hormonlarının üç büyük sınıfının sentezine katılan yollar | 51 |
| Şekil 15. Kortizol yapısı..... | 52 |
| Şekil 16. DHEA ve DHEA-SO ₄ yapısı..... | 56 |
| Şekil 17. Leptin prensibi..... | 67 |

GRAFİKLER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Grafik 1. Leptin Standart Grafiği..... | 70 |
| Grafik 2. Gruplar arası ACTH düzeyleri..... | 74 |
| Grafik 3. Gruplar arası Bazal Kortizol düzeyleri..... | 75 |
| Grafik 4. Gruplar arası DHEA-SO4 düzeyleri..... | 76 |
| Grafik 5. Gruplar arası Leptin düzeyleri..... | 77 |

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

| | | |
|----------------------|---|--|
| AACE | : | Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği |
| ACTH | : | Adrenokortikotrop Hormon |
| AdipoR1 | : | Adiponektin Reseptör 1 |
| AdipoR2 | : | Adiponektin Reseptör 2 |
| AMPK | : | Adenozin monofosfat kinaz aktive edici protein |
| Apo A ₁ | : | Apolipoprotein A ₁ |
| ApoB | : | Apolipoprotein B |
| BKO | : | Bel / Kalça Oranı |
| Ca | : | Kalsiyum |
| CART | : | Hipotalamik Peptit Kokain ve Amfetaminle Düzenlenen Trankript |
| CETP | : | Kolesterol Ester Transfer Protein |
| CIGMA | : | Continous Infusion of Glucose with Model Assessment |
| CRH | : | Kortikotropin Serbestleştirici Hormon |
| CRF | : | Kortikotropin salgılatıcı faktör |
| DHEA | : | Dehidroepiandrosteron |
| DHEA-SO ₄ | : | Dehidroepiandrosteron sülfat |
| DOC | : | 11-deoksikortikosteron |
| EGIR | : | Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu |
| ERK1 ve ERK2 | : | Ekstrasellüler Sinyal Regülasyon Kinazları |
| FIZZ3 | : | Found in İnflammatory Zone |
| Foxo 1 a | : | Forkhead Box Protein 1a |
| GCSF | : | Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör |
| GLP-1 | : | Glukagon Benzeri Peptid-1 |
| GLUT-4 | : | Glikoz Transporter 4 |
| GSK-3 | : | Glikojen Sentaz Kinaz -3 |
| H ⁺ | : | Hidrojen |
| HDL | : | Yüksek Dansiteli Lipoprotein |
| HECT | : | Hiperinsülinemik- Öglisemik Klemp Testi |
| HOMA | : | Homeostasis Model Değerlendirme |

| | | |
|------------------------------|---|---|
| HRP | : | Horseradish peroksidaz |
| hsCRP | : | Yüksek Hassasiyetli C-Reaktif Protein |
| HT | : | Hipertansiyon |
| IDF | : | Uluslararası Diyabet Federasyonu |
| IDL | : | Ara Dansiteli Lipoprotein |
| IL-2 | : | İnterlökin-2 |
| IL-4 | : | İnterlökin-4 |
| IR | : | İnsülin Reseptörü |
| IRS | : | İnsülin Reseptörü Substrat |
| IRS-1 | : | İnsülin Reseptörü Substrat 1 |
| ITT | : | İnsülin tolerans testi |
| JAK | : | Janus kinaz |
| K ⁺ | : | Potasyum |
| MS | : | Metabolik Sendrom |
| KVH | : | Kardiyovasküler Hastalık |
| LDL | : | Düşük Dansiteli Lipoprotein |
| LPH | : | Lipotropin |
| LPL | : | Lipoprotein Lipaz |
| Lp(a) | : | Lipoprotein(a) |
| MAPK | : | Mitogen-Activated Protein Kinaz |
| MCSF | : | Monosit Koloni Stimüle Edici Faktör |
| METSAR | : | Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması |
| Mg | : | Magnezyum |
| MS | : | Metabolik Sendrom |
| MSH | : | Melanosit Stimüle Edici Hormon |
| NEFA | : | Trigliseridleri Esterleşmemiş Yağ Asidi |
| NHANES III | : | Erişkin Amerikalı kadın ve erkeklerde yapılan ulusal sağlık ve beslenme araştırma çalışması III |
| Na ⁺ | : | Sodyum |
| NADPH | : | Nikotin Adenin Dinükleotid Fosfat, İndirgenmiş Hali |
| NH ₄ ⁺ | : | Amonyum |
| NPY | : | Nöropeptid Y |

| | | |
|---------------------|---|---|
| OB | : | Obez |
| OGTT | : | Oral glikoz tolerans testi |
| PDK | : | Fosfoinozitol Bağımlı Kinaz |
| PI-3K | : | Fosfotidilinozitol-3 Kinaz |
| PIP2 | : | Fosfotidilinozitol-3,4-Bifosfat |
| PIP3 | : | Fosfotidilinozitol-3,4,5-Trifosfat |
| PKB | : | Protein kinaz B |
| PKC | : | Protein kinaz C |
| POMC | : | Proopiomelanokortin |
| PPAR γ | : | Peroksizom Proliferat Aktive Edici Reseptör |
| P450 _{scc} | : | Sitokrom P450 yan zincir kırpıcı enzim |
| RAAS | : | Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi |
| sd-LDL | : | Küçük Yoğun Düşük Dansiteli Lipoprotein |
| SH ₂ | : | Src homoloji |
| SPSS | : | Statistical Package for Social Sciences |
| STAR | : | Steroidojenik Akut Düzenleyici Pprotein |
| STAT | : | Sinyal İletici ve Transkripsiyon Aktivatörleri |
| SYA | : | Serbest Yağ Asitleri |
| TEKHARF | : | Türkiye’de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı |
| TG | : | Trigliserid |
| Tip 2 DM | : | Tip 2 Diabetes Mellitus |
| TMB | : | Tetrametilbenzidin |
| TNF- α | : | Tümör Nekrozis Faktör Alfa |
| TSH | : | Tiroid Stimüle Edici Hormon |
| TURDEP | : | Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi |
| UCP1 | : | Uncoupling Protein 1 |
| VKİ | : | Vücut Kütle İndeksi |
| VLDL | : | Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein |
| WHO | : | Dünya Sağlık Örgütü |
| 3 β -OHSD | : | 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz |
| μ g | : | Mikrogram |
| dl | : | Desilitre |

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Metabolik sendrom (MS) dünyada giderek daha fazla insanı etkileyen önemli bir morbidite nedenidir. Pandemiye doğru ilerleyen bu büyümede, hareketsiz yaşam tarzının benimsenmesi ve beslenme alışkanlığındaki değişimler gibi çevresel etkenler yanında, kalıtımla gelen bazı özellikler de rol oynamaktadır (7).

Yapılan çalışmalar, metabolik sendrom bileşenleri içinde insülin direncinin diğer bileşenler üzerine etkisini ve patofizyolojideki kritik rolünü açığa çıkarmaktadır. İnsülin direncinin, obezite, hipertansiyon (HT) ve hiperlipidemi ile olan karışık ilişkileri hala tam aydınlanmasa da, mevcut bilgiler ışığında, metabolik sendromun insülin direncinin boynuzları üzerinde taşındığını söylemek yanlış olmayacaktır. Majör risk faktörlerinden; abdominal obezite, kan basıncı yüksekliği, dislipidemi ve glikoz tolerans bozukluğu veya hiperglisemiyle karakterize bir tablo olan metabolik sendromlu olgularda kardiyovasküler mortalite ve morbidite belirgin şekilde artmıştır. Metabolik sendrom hastalarında özellikle abdominal bölgede depolanan aşırı yağ ve fiziksel inaktivite insülin direnci gelişiminden sorumludur. Periferik yağ dokusuna kıyasla viseral veya intraabdominal yağ dokusu insülinin metabolik etkilerine daha dirençli olma eğilimindedir (34). Abdominal obezite ile ilişkili olarak hipertrigliseritemi, artmış apolipoprotein B (apoB) düzeyleri, artmış küçük yoğun düşük dansiteli lipoprotein (sd-LDL) partikülleri ve azalmış yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)'den oluşan aterojenik lipoprotein profili görülür (22).

Metabolik sendromda yağ dokusunda olduğu gibi karaciğer ve kas dokusunda da insülin direnci vardır. Kaslarda insülin aracılı glikoz alımı gerçekleşemez ve karaciğer'de artan glikojenoliz ve glikoneogenez ile kana glikoz verilir. Artan kan glikoz seviyelerini kompanse etmek üzere pankreas beta hücrelerinden artan insülin salgısı ile de hiperinsülinemi meydana gelir. Metabolik sendromun insülin direnciyle kuvvetli bir birlikteliği mevcuttur. Bazı bireylerde insülin direncine genetik bir yatkınlık bulunur. Bu kişilerde yaşam tarzı bozukluğu, fiziksel inaktivite, dengesiz ve aşırı beslenme insülin

direncini aşıkâr hale getirir ve sonuçta metabolik sendrom oluşur (36). Bu sendroma karakteristik özelliğini kazandıran, genel kabul görmüş faktörler şu şekilde özetlenebilir: Abdominal obezite, aterojenik dislipidemi, kan basıncı artışı, insülin direnci/glikoz intoleransı, protrombotik durum, proinflamatuvar durum.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda önceleri enerji deposu olarak görülen yağ dokusunun vücudun önemli bir endokrin organı olduğu gösterilmiştir. Yağ dokusu hücre sayısı ve büyüklüğü bakımından yaşam boyu, enerji ihtiyacı ve tüketimine bağlı olarak, sürekli hacim değişkenliği gösteren bir dokudur (43,44). Yağ dokusunun hem eksikliği hem de fazlalığının önemli metabolik ve endokrinolojik sonuçları olmaktadır. Bir halk sağlığı problemi olan obezite; fazla kiloluk ile eşdeğer olmayıp esas olarak vücuttaki yağ miktarının normal oranların üzerine çıkmasıdır. Kilo artışı ise bu yağ artışının fizik yapıya yansımasıdır. Genetik alt yapı ve çevresel faktörleri de içine alacak şekilde multifaktöryel olan bu hastalığın önlenmesi ve tedavisi oldukça güçtür. Tek başına yaşam kalitesini bozup, psikososyal problemlere yol açtığı gibi yol açtığı hastalıklar ile ciddi bir morbidite ve mortalite nedenidir. Gelişmiş ülkelerde obezite ile ilişkili hastalıklara bağlı mortalite oranları en üst sıralarda yer almaktadır. Yağ hücresinin endokrin ve metabolik fonksiyonlarını bilmek, günümüzde toplumumuzun önemli bir sorunu olan ve gelecekte de önemli bir sorun olmaya devam edecek olan obezitenin yaygınlaşmasının önlenmesine yardımcı olacaktır (45).

Yağ dokusu vücutta depolanmış enerjinin en büyük kaynağıdır ve bu enerji açlıkta ve ihtiyaç duyulduğunda hızla dolaşıma geçebilecek şekilde (trigliserit halinde) depolanmıştır. Enerjinin (yağ asitlerinin) ve salgıladığı maddelerin dolaşıma geçişi hormonal sinyallerle kontrol edilir. İnsülin, adrenalin, noradrenalin ve kortizon yağ hücresine etki eden hormonlar arasında sayılabilir. Yağ hücresinden salgılanan leptinin keşfiyle yağ hücresinin merkezi sinir sistemini etkileyen bir periferik sinyal olarak leptini oluşturduğu bulundu. Çünkü leptinin reseptörü en çok besin alımının kontrolü ile ilgili merkez hipotalamusta yer almaktadır (44).

Yağ dokusu bir endokrin organ olarak ta görev yapmaktadır. Yağ hücresinden leptinden başka tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), adipisin, interlökin-6 (IL-6), plazminojen aktivatör inhibitör, anjiotensinojen, metalotionin, rezistin gibi çok sayıda protein salgılandığı saptanmıştır (43).

Leptin 16 kDa ağırlığında bir dolaşım proteinidir. Leptin nöroendokrin fonksiyonlar ile vücut ağırlığının anahtar düzenleyicisidir. Adiposit kütle arttığında plazma leptin seviyesi de artar. Leptin hormonunun yağ dokusundan sekresyonunu dolaşımdaki hormon düzeyi belirler. Bu hormon primer olarak hipotalamik reseptörleri üzerinden gıda alımını azaltır ve metabolik hızı artırır. Leptin büyük oranda beyaz yağ dokusundan salgılanan, besin alımını azaltan ve enerji harcanmasını arttıran bir hormondur. Sekresyonunun pulsatil ve diurnal bir ritmi olduğu gösterilmiştir. Dolaşımdaki en yüksek düzeylere gece saat 00:00- 04:00'da ulaşılır (68).

Metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklarda hiperleptinemik bir durum mevcuttur (120). Konjenital leptin eksikliği olan kişilerdeki ciddi obezite, leptinin insanlardaki enerji dengesinin düzenlenmesine katkısı olabileceğini gösteren genetik bir kanıttır. Ancak bugüne kadar, spontan obezite gözlenen kişilerde leptin ile ilgili kanıtlar, "leptinin bir yağ denetleyicisi" neden çok, bir yağ habercisi olduğunu düşündürmektedir (80).

Dolaşımdaki leptin düzeyleri, beden kitle indeksi ve vücut yağı yüzdesi gibi obezite ölçümleri ile korelasyon göstermekte ve obezite de artmaktadır. Bu çalışmalardan elde edilen bilgiler yüksek leptin düzeylerinin obezite ve insülin direnci ile ilişkili olduğunu destekler niteliktedir (28).

İnsanda en önemli glukokortikoid olan kortizol, 17 α - hidroksilaz enziminin bulunduğu zona fasikülatada ve az miktarda zona retikulariste sentez edilmektedir. Özellikle karbonhidrat ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde merkezi konumda

bulunan kortizol hormonun metabolik sendromda oynadığı rolle ilgili olarak çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu araştırmaların merkezinde hipotalamik pitüiter adrenal aks, dolayısıyla kortizol ve adrenokortikotrop hormonu (ACTH) bulunmaktadır. Metabolik sendrom'lu hastalarda bazal kortizol düzeyleri yüksek bulunmuştur (82).

Adrenal ve karaciğerde androjenlerin öncül bileşiği olan dehidroepiandrosteron (DHEA)'a sülfat grubunun eklenmesi sonucu oluşan dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-SO₄) inaktiftir. DHEA-SO₄ düzeyleri ile metabolik sendromun komponentleri arasındaki ilişkiyi net olarak ortaya koymak zor olsa da, bazı çalışmalar düşük DHEA-SO₄ plazma düzeylerinin bozulmuş glikoz toleransı ve insülin direnciyle ilişkili olduğunu göstermiştir (60).

Bu çalışmada 35 metabolik sendromlu kadın hasta ve yaş, cinsiyet uyumlu 20 sağlıklı kontrol grubunda serum leptin düzeyleri ile ACTH, bazal kortizol ve DHEA-SO₄ düzeylerini incelemeyi ve bu hormonların birbirleri, metabolik sendrom kriterleri ve rutin biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. METABOLİK SENDROM

Metabolik sendrom; kardiyovasküler hastalık riskinin yükseldiği, hipertansiyon, hiperglisemi, dislipidemi ve obezitenin bir arada bulunduğu metabolik bozukluktur (85). Metabolik sendromun altında yatan esas etkenin insülin direnci olduğuna geniş ölçüde inanılmaktadır (69). İnsülin direnci sendromu olarakta bilinen metabolik sendromun, aterosklerotik hastalıklar ve tip 2 diabetes mellitus (Tip 2 DM) en önemli ve en sık görülen nedenleri arasında yer alır (15).

2.1.1. Metabolik Sendrom Tanımı

Metabolik sendrom, ilk kez 1923 yılında, İsveçli hekim ve araştırmacı Eskil Kylin tarafından, hipertansiyon, hiperglisemi ve hiperüriseminin birlikteliğiyle tanımlanmıştır. 1988 yılında Gerald Reavan, glikoz ve insülin metabolizması bozukluğu, obezite (özellikle abdominal obezitenin olması), dislipidemi ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin bir kaçının bir arada bulunduğu olguları Sendrom X olarak tanımlanmıştır (111). Reaven kardiyovasküler hastalık için önemli bir risk faktörü olan Sendrom X'de bulunan metabolik bozuklukların temelinde insülin direnci ve hiperinsülineminin olduğunu göstermiştir (111).

Daha sonraki yıllarda sendroma değişik isimler verilmiştir. Hanefeld ve Leonhardt 1991 yılında metabolik sendrom (62), Kaplan 1989'da öldürücü dördü (75), De Fronzo ve Ferrannini 1991'de insülin direnci sendromu (34), Denke M. 2001 yılında DROP (dislipidemi, insülin direnci, obezite, yüksek kan basıncı) sendromu tanımlamalarını yapmışlardır (35).

Günümüzde en sık kullanılan ve en fazla kabul gören isimlendirme MS'dir (128).

2.1.2. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Günümüzde insülin direnci sendromu veya metabolik sendrom isimleriyle anılan bu sendromun farklı organizasyonlarına ait değişik tanımlamalar yapılmıştır. Bu tanımlamaların temel bileşenlerini abdominal obezite, insülin direnci, artmış kan basıncı ve lipid bozuklukları oluşturmaktadır.

En yaygın kullanılan dört tanımlamadan biri 1998'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılmıştır. Burada oral glikoz tolerans testi (OGTT) esas alınmıştır ve normal OGTT varlığında insülin direnci ölçümü gerekmektedir. Buna göre mutlaka bulunması gereken insülin direncini gösteren tip 2 DM veya glikoz tolerans bozukluğuna ek olarak abdominal obezite, hipertrigliseritimi/HDL düşüklüğü veya hipertansiyon kriterlerinden en az ikisinin daha bulunması gereklidir. Bu tanımlama hem tip 2 DM olan hem de tip 2 DM olmayan bireyleri bir arada kapsamaktadır ve kriterler arasında mikroalbuminüri de yer almaktadır (Tablo 1) (140).

2001 yılında Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (NCEP-ATP III) metabolik sendromun tanısı için beş kriter belirlemiştir. Bu kriterleri abdominal obezite, hipertrigliseridimi, HDL düşüklüğü, hipertansiyon ve serum glikozunun ≥ 110 mg/dl olması oluşturmaktadır. Bunlardan herhangi üçünün birlikte bulunması metabolik sendrom olarak tanımlanmıştır (Tablo 2) (46).

Tablo 1. WHO (Dünya Sağlık Örgütü-1999) Metabolik Sendrom tanı kriterleri (140)

| Tip 2 DM, bozulmuş glikoz toleransı veya insülin direnci kriterlerinden biri ve aşağıdakilerden en az iki tanesi | |
|--|---|
| 1. Obezite; Vücut Kitle İndeksi (VKİ) Bel/Kalça oranı (BKO) | ≥ 30kg/m ² ve/veya Erkek>0.90, kadın>0.85 |
| 2. Dislipidemi; YüksekTrigliserit(TG) Düşük HDL | ≥ 150 mg/dl ve/veya Erkek<35mg/dl, kadın<39mg/dl |
| 3. Hipertansiyon; Kan Basıncı | ≥140 / 90mmHg ve/veya tedavi altında HT |
| 4. Mikroalbuminüri; Albuminin idrarla atılım hızı Albumin/Kreatinin | >20µg/dk ve/veya ≥30mg/g |

Tablo 2. NCEP-ATP III (Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli) Metabolik Sendrom tanı kriterleri (46).

| | |
|---------------------------------|---|
| 1. Açlık kan glikozu | ≥110 mg/dl ve/veya ilaç tedavi altında tip 2 DM |
| 2. TG | ≥ 150 mg/dl |
| 3. HDL | erkek için < 40 mg/dl, kadın için < 50 mg/dl |
| 4. Hipertansiyon | ≥130 / 85 mmHg ve/veya ilaç tedavisi altında HT |
| 5. Santral Obezite; Bel Çevresi | erkek>102 cm, kadın>88 cm |

Tanı için bu 5 kriterden 3'ünün olması yeterlidir.

Uluslararası Diyabet Federasyonu 2005 yılında 1. metabolik sendrom kongresinde MS kriterleri olarak santral obezitenin mutlaka olması gerektiğini vurgulamıştır (Tablo 3) (129).

Tablo 3. IDF(Uluslararası Diyabet Federasyonu) 2005 Metabolik Sendrom kriterleri (129)

| | |
|-------------------------------------|--|
| Santral obezite; Bel çevresi | erkeklerde ≥ 94 cm, kadında ≥ 80 cm ile aşağıdakilerden en az iki tanesinin olması |
| 1. Açlık kan glikozu | ≥ 100 mg/dl veya önceden tip 2 DM tanısı almış olmak |
| 2. Yüksek TG | ≥ 150 mg/dl veya ilaç tedavisi altında hipertrigliseritemi |
| 3. Düşük HDL | erkek <40 mg/dl, kadın < 50 mg/dl veya spesifik tedavi alıyor olması |
| 4. Kan Basıncı | $\geq 130/85$ mmHg ve/veya ilaç tedavisi altında HT |

Burada, en önemli olarak, bel çevresi ölçümü daha aşağıya çekilmektedir. Ayrıca açlık kan glikozu sınırı da 100 mg/dl'ye indirilmektedir (129).

Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE)'nin 'İnsülin Direnci Sendromu' tanımlamasında ise insülin direnci temel kabul edilmektedir. Buna göre, insülin direncinin görüldüğü çeşitli durumlardan en az birinin varlığına ek olarak hipertrigliseritemi, HDL düşüklüğü, HT veya bozulmuş açlık glikozu/bozulmuş glikoz toleransın kriterlerinden en az ikisinin bulunması insülin direnci sendromu olarak tanımlanmaktadır (Tablo 4) (5).

Tablo 4. AACE (Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği) Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (5)

| | |
|--|--|
| Tip 2 DM, bozulmuş glikoz toleransı veya HOMA-IR ile saptanmış insülin direnci kriterlerinden en az biri ve aşağıdakilerden en az iki tanesi | |
| 1. Abdominal obezite; VKİ Bel çevresi | ≥ 25 kg/m ² ve/veya Erkek >102 cm, kadın >88 cm |
| 2. Dislipidemi; Yüksek TG Düşük HDL | ≥ 150 mg/dl ve/veya Erkek <40 mg/dL, kadın <50 mg/dL |
| 3. Hipertansiyon; Kan Basıncı | $\geq 130 / 85$ mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı |

Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR) kılavuzunda da "İnsülin Direnci Sendromu" isminin kullanılması önerilmekte, WHO kılavuzuna benzer şekilde glikoz tolerans testine ağırlık verilirken, diyabetli kişiler sendrom dışı kabul edilmektedir. Açlık

hiperinsülinemisine ek olarak bozulmuş açlık glikozu, abdominal obezite, HT veya hipertrigliseritemi/HDL düşüklüğü kriterlerinden en az ikisinin bulunması gerekmektedir (Tablo 5) (8).

Tablo 5. EGIR (Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu) Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (8)

| İnsülin direnci veya hiperinsülinemi (sadece nondiyabetik bireyler) ile birlikte aşağıdakilerden en az ikisi: | |
|---|--|
| 1. Santral obezite; Bel çevresi | Erkek>94 cm, kadın>80 cm |
| 2. Dislipidemi; Yüksek TG Düşük HDL | ≥ 190 mg/dl (2.0 mmol/L) ve/veya <40mg/dl veya tedavi altında dislipidemi |
| 3. Hipertansiyon; Kan Basıncı | ≥140 / 90 mmHg ve/veya tedavi altında HT |
| 4. Açlık plazma glikozu | ≥110 mg/dl |

Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu, metabolik sendrom tanı kriterleri arasında insülin direncinin yer alması gerektiğini savunur. Bu sebeple; insülin direncini de içeren 1999-WHO metabolik sendrom tanı kriterleriyle, insülin direncini içermeyen fakat daha sıkı metabolik eşik değerler hedefleyen 2001 -NCEP ATP III tanı kriterlerinden oluşturulan yeni bir tanı klavuzunu önerir (Tablo 6) (88).

Tablo 6. Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (88)

| Tip 2 DM, bozulmuş glikoz toleransı veya HOMA-IR ile saptanmış insülin direnci kriterlerinden en az biri ve aşağıdakilerden en az iki tanesi | |
|--|---|
| 1. Abdominal obezite; VKİ Bel çevresi | ≥ 30kg/m ² ve/veya erkek>94 cm, kadın>80 cm |
| 2. Dislipidemi; Yüksek TG Düşük HDL | ≥ 150 mg/dl ve/veya erkek<40mg/dl, kadın<50mg/dl |
| 3. Hipertansiyon; Kan Basıncı | ≥130 / 85 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı |

2.1.3. Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi

Metabolik sendrom sıklığı, ilerleyen yaş ve vücut ağırlığı artışıyla artar; aynı zamanda kullanılan kriterler ve incelenen toplumlara göre de değişkenlik göstermektedir. Dünyanın çeşitli bölgelerinde yapılan MS prevelansı çalışmalarında NCEP-ATP III tanı kriterleri kullanıldığında da farklı sonuçlar elde edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 yaş ve üzeri erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı % 27 olarak bulunmuş, metabolik sendrom sıklığının kadınlarda daha hızlı olmak üzere artmakta olduğu saptanmıştır (39). Ülkemizde 2007 yılında Türkiye Metabolik sendrom Araştırması (METSAR) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzeri erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı erkeklerde % 28, kadınlarda %40 saptanmıştır. Bu çalışmada kadınlarımızda metabolik sendrom sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (88). Geniş kapsamlı diğer bir çalışma olan Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı (TEKHARF) çalışmasında ise metabolik sendrom sıklığı 30 yaş ve üstü erkeklerde % 28, kadınlarda % 45 olarak tespit edilmiştir (101). TEKHFARF ve Türk Kalp Çalışması'nda metabolik sendrom bileşenlerinden biri olan HDL kolesterol (HDL-K) düzeylerinin Türk halkında düşüş olduğuna dair veriler elde edildiği bildirilmiştir (84). Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi (TURDEP) çalışmasında erişkinlerimizin % 7.2'sinde tip 2 DM, % 6.8'inde glikoz tolerans bozukluğu, % 22'sinde obezite saptanmıştır (114). TEKHFARF çalışmasında obezite sıklığı erkeklerde % 21.1, kadınlarda % 43 oranında bulunmuş, insülin direnci göstergesi olarak açlık insülin konsantrasyonlarının ≥ 10 mIU/L olma sıklığı her beş kişiden ikisinde saptanmıştır (102). Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği tarafından yapılan Hipertansiyon Prevelansı Çalışması'nda, ülkemizde 18 yaş ve üzerinde hipertansiyon görülme sıklığı % 31.8 olduğu saptanmış, bu oran erkeklerde % 27.5, kadınlarda % 36.1 olarak bulunmuştur (130).

Yapılan epidemiyolojik araştırmalar aşağıdaki faktörlerin MS riskini artırdığını ortaya koymuştur (128).

- **Yaş:** Yapılan hemen hemen bütün çalışmalarda MS prevelansı ile yaş arasında sıkı bir ilişki olduğu görülmüştür. En düşük MS prevelansının 20-29 yaş grubunda olduğu ve yaşın artmasıyla birlikte MS prevelansının artarak genelde en yüksek düzeye 50-69 yaşları arasında olduğu tespit edilmiştir.
- **Cinsiyet:** Yapılan çalışmaların çoğunda MS prevelansı kadınlarda erkeklere göre daha fazla olarak bulunmuştur.
- **İrk:** Beyaz erkeklere siyah erkeklere göre daha yüksek olarak tespit edilmişken siyah kadınlarda beyaz kadınlara göre daha yüksek olarak tespit edilmiştir.
- **Beslenme Alışkanlıkları:** Beslenme alışkanlıkları ve vücut ağırlığı MS ile yakından ilişkilidir.
- **Sigara:** Sigara içimi insülinin etkisini bozarak insülin direncine yol açabilmektedir. Sigara içiminin MS bileşenlerinin birçoğunun gelişmesine katkıda bulunabildiği ve MS için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur.
- **Alkol:** Alkol tüketimi ile obezite arasındaki ilişki ülkeler arasında değişiklik göstermektedir. Alkol kullanımı ile MS prevelansı arasındaki ilişki alınan alkol miktarıyla da bağlantılı olup farklı sonuçlar alınmıştır.
- **Eğitim Düzeyi:** Yapılan çalışmalarda eğitim düzeyi arttıka MS prevelansının azaldığı bildirilmektedir. Düşük eğitim seviyesinde beslenme alışkanlıklarındaki yanlışlıklara dikkat edilmemesi ve bunun sağlık açısından öneminin farkında

olunmaması, fiziksel aktiviteye önem verilmemesi MS prevalansının artmasına neden olmaktadır.

2.1.4. Metabolik Sendromun Patogenezi

Kardiyovasküler risk faktörleri ve metabolik bozukluklar kümesinin MS'le olan ilişkisini açıklamak için bazı etyolojik mekanizmalar ileri sürülmüştür (128).

2.1.4.1. Genetik Faktörler

Genetik faktörler MS'nin komponentlerini etkiler. İnsülin direnci, tip 2 DM'li hastaların birinci derece akrabalarında % 45 görülürken, ailesinde tip 2 DM hikayesi olmayan kişilerde % 20 civarına görülmektedir. Obezitenin kalıtsal geçişi % 20-90 arasında değişkenlik gösterir. Birinci derece akrabalarında tip 2 DM olmayanlara göre ailesinde tip 2 DM öyküsü olanlarda bel/kalça oranının daha fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca hipertansiyon, dislipidemi, mikroalbuminüri gibi diğer MS komponentlerinde de kalıtsal geçiş söz konusudur (128).

Obezite, tip 2 DM ve MS kırsal yaşam tarzından kentsel yaşam tarzına hızlı bir geçiş durumunda gelişmektedir. Neel 1962 yılında thrifty gen teorisini ileri sürmüştür (98). Bu teoriye göre; atalarımız yiyecek kaynakları açısından stabil olmayan bir çevresel ortamda yaşadıklarından dolayı muhtemel bir kıtlık durumunda daha fazla yaşayabilmek için yiyecekleri maksimum derecede depo edebilecek özelliklere sahiptiler. Genetik seleksiyonu böyle bir çevrede enerji depolayan genler başarabilirdi (98). Enerji depolayan genotip aşırı yeme alışkanlığı olan batılı yaşam tarzına maruz kalınca obezite, tip 2 DM ve neticede MS gelişmesine yatkınlığa neden olduğu ileri sürülmüştür (128).

2.1.4.2. Yaşam Tarzı Faktörleri

Kilo alımı ve sedanter yaşam tarzı genellikle MS gelişimiyle bağlantılıdır. Metabolik sendrom halk sağlığının ciddi ve büyüyen bir sorunudur. Fiziksel aktivite MS bileşenlerinin birçoğuna etkilidir. Fiziksel aktivite artışıyla birlikte genellikle kilo kaybı ve beraberinde vücuttaki yağ miktarında azalma gözlenir. Egzersiz insülin duyarlılığını iyileştirir, serum trigliserit ve HDL seviyelerinde istenen değişikliklere neden olur (128).

2.1.4.3. Intrauterin büyüme geriliği

Fetal büyüme geriliği ve düşük doğum ağırlığı daha sonra gelişecek olan MS'nin özellikleri, tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık riski artışıyla ilişkili bulunmuştur. Bir vaka-kontrol çalışmasında normal doğum kilolulara göre düşük doğum kilolu genç erişkinlerde insülin direnci ve hiperüsilinemi gösterilmiştir (18). Yani intrauterin kötü beslenme belli dokularda (endokrin pankreas, yağ dokusu, kas dokusu) gelişimsel adaptosyanla sonuçlanır ve bu durum kişilerin erişkin yaşamlarında kardiyovasküler ve metabolik anormalliklere eğilimli olmalarına neden olur. Bu teori 'thrifty fenotip' teorisi olarak isimlendirilmiştir (98).

2.1.4.4. Dislipidemi

İnsülin direnci ile ilişkili olan dislipideminin, yağ hücrelerinin insülinin etkilerine direnci ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. MS'de aterosjenik lipid profili mevcuttur:

- Yüksek dansiteli lipoprotein seviyesinde azalma
- TG ve Ara dansteli lipoprotein (IDL) seviyelerinde artma
- Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) partiküllerinde artma
- Apo B seviyesinde artma

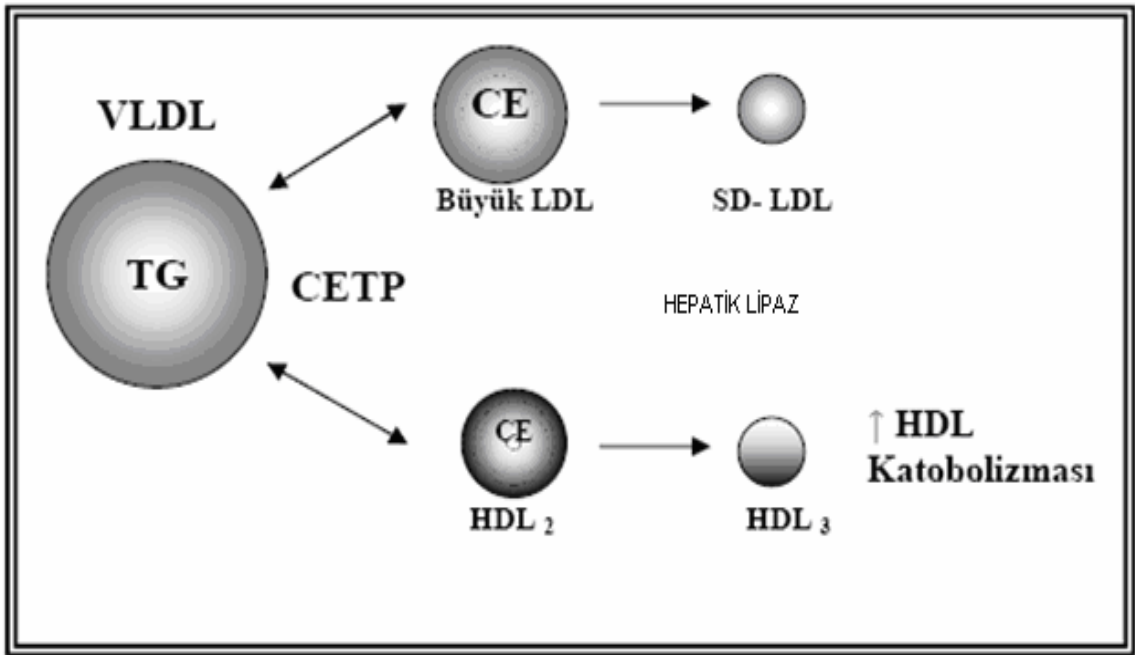
MS'de LDL-K seviyeleri genellikle normal ya da hafifçe yüksektir. Yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin (SYA) artışı ve karaciğerde TG sentezinin artışı MS'deki lipid

anormalliklerinin en başında gelir. Yağ dokusundaki yağ hücrelerinden dolaşıma salınan serbest yağ asitleri, karaciğer ve kas dokusuna gönderilir. Karaciğer de serbest yağ asitleri sınırlı miktarda oksidasyona uğrarken, çoğu trigliseritleri oluşturmak için reesterifiye olur. Böylece yağ asitleri ve trigliseritler karaciğer ve yağ dokusu arasında sürekli taşınmaya başlar. Eğer yağ dokusuna doğru taşınma yeterli derecede değilse, TG'ler karaciğerde birikir. TG'ler yetersiz oksidasyon ve serbest yağ asitlerinin kasa transportunun artışından dolayı kas hücresinde de birikirler (128).

İnsülin direncinin varlığında yağ dokusunda lipoliz artar, plazma serbest yağ asitlerinin miktarı artar, daha fazla serbest yağ asidi karaciğer ve kasa taşınır. Aynı zamanda insülin karaciğerde direkt olarak lipogeneze neden olur. Yükselen plazma glikoz miktarı gliserolden karbon iskeletini sağlayarak karaciğer TG sentezini artırır. Karaciğer'de artan TG düzeyi çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) sekresyonunun artışında ana rolü oynar. TNF- α artışı ve adiponektin azalması da hepatik VLDL artışına ve periferik temizlenmesinin azalmasına neden olur. VLDL'deki trigliserit kolesterol ester transfer protein (CETP)'nin etkisi ile HDL ve LDL'deki kolesterol esteri ile değişime uğrar. Ateroskleroz için bu değişimin sonucu komplekstir. VLDL'deki TG, lipoprotein lipaz ile hidrolize olduktan sonra, VLDL'ye dağıtılmış kolesterol esterinin çoğu remnant partiküller olarak karaciğere döner. Bu tersine kolesterol transfer yolunun bir kısmıdır. Remnant partiküllerdeki ester kolesterolün bir kısmı da arter duvarında sonlanır (128).

MS'de CETP aktivitesinin diğer ana sonucu IDL ve LDL'nin trigliseritten zenginleşmesiyle ilişkilidir. Trigliseritten zengin bu lipoproteinler hepatik lipaz ile lipolize uğrar. Lipoliz sonucu HDL ve LDL küçülür. Lipolize uğramış HDL hızla dolaşımdan temizlenir ve HDL ve apolipoprotein A₁ (apo A₁) miktarında azalmayla sonuçlanır. Böylece VLDL trigliseritin artışı ile HDL'deki fosfolipidleri degrade ederek HDL'nin çapını küçültür ve özellikle HDL'nin antiaterojenik etkilerini sağlayan HDL₂ düzeylerini düşürür (Şekil 1) (22).

Trigliseritden zengin VLDL'nin lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz aracılığı ile lipolizi ve trigliseritden zengin IDL ve LDL'nin hepatik lipaz aracılığı ile lipolizinden sonra küçük ve yoğun LDL'ler oluşur. Karaciğerden olgunlaşmamış HDL salınımının azalması insülin direnci ile ilgili olan düşük HDL patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır (100,128).



Şekil 1. Lipoprotein partiküllerinin yeniden şekillenmesi (100)

sd-LDL kolesterol partiküllerinin koroner arter hastalığı riskini üç kat artırdığı bildirilmektedir. Bunun nedeni sd-LDL kolesterol partiküllerinin normal LDL partiküllerine göre damar duvarını kolaylıkla geçmesi, okside olması ve LDL reseptörlerine bağlanma afinitesinin düşük olmasıdır. sd-LDL kolesterol yüksekliği izole halde nadiren bulunur. Genellikle hipertrigliseritemi, HDL düşüklüğü, abdominal obezite, insülin direnci ve endotel fonksiyon bozukluğu ve tromboza duyarlılığın arttığı bir seri metabolik bozukluk ile birlikte (100).

2.1.4.5. Hipertansiyon

Kan basıncı yüksekliği MS'nin ana bileşenlerinden biri olmasına rağmen MS'le olan ilişkisi tam olarak anlaşılammıştır. Yükselmiş kan basıncı lipid ve lipidlerle ilgili olmayan kriterlerle yakından ilişkilidir. Böbrekler kan basıncının kontrolünde ana role sahiptir. Obezitenin eşlik ettiği MS'de ortaya çıkan hipertansiyonun önemli bir nedeni renin anjiotensin aldosteron sistemi (RAAS)'nin aktivitesindeki artışıdır (97). Metabolik sendromda hipertansiyona neden olan mekanizmaları sıralayacak olursak (128):

- Böbreklerden sodyum tutulması: İnsülinin bu etkisini hem proksimal hem de distal tubuluslarda gösterdiği ortaya çıkarılmıştır.
- Sempatik sinir sistemindeki artış: Sempatik sinir sisteminin uyarılması kalp debisinin artması, kardiyopulmoner kan hacminin artması, arteriyoler damarların vazokonstrüksiyonu ve böbrek sodyum tutulumunun artışı uyararak kan basıncını artırır.
- Damar düz kas hücrelerinin proliferasyonu: Protein kinaz C (PKC) veya insülin benzeri büyüme faktörü proliferasyonu uyarmada etkilidir.
- Hücre membranında iyon transferinin değişmesi: Sitozolde kalsiyum (Ca) miktarı artarken, magnezyum (Mg) miktarı azalır. Mg damarlarda dilatasyon, kalsiyum ise kasılma yapar. Ca/Mg oranının kalsiyum lehine artışı hem kontraksiyonu arttırırken, hem de adrenalin uyarımına neden olur. Bu da hipertansiyona neden olabilir.
- Plazma renin-anjiotensin sisteminde artış: Bu sistemin aktivasyonu ile renin-aldosteron-anjiotensin düzeyleri artar. Abdominal yağ dokusundan anjiotensinojen

ekspresyonu artar. Ayrıca artan serbest yağ asitleri ve kortikosteroidler de anjiotensinojen gen ekspresyonunu artırırlar.

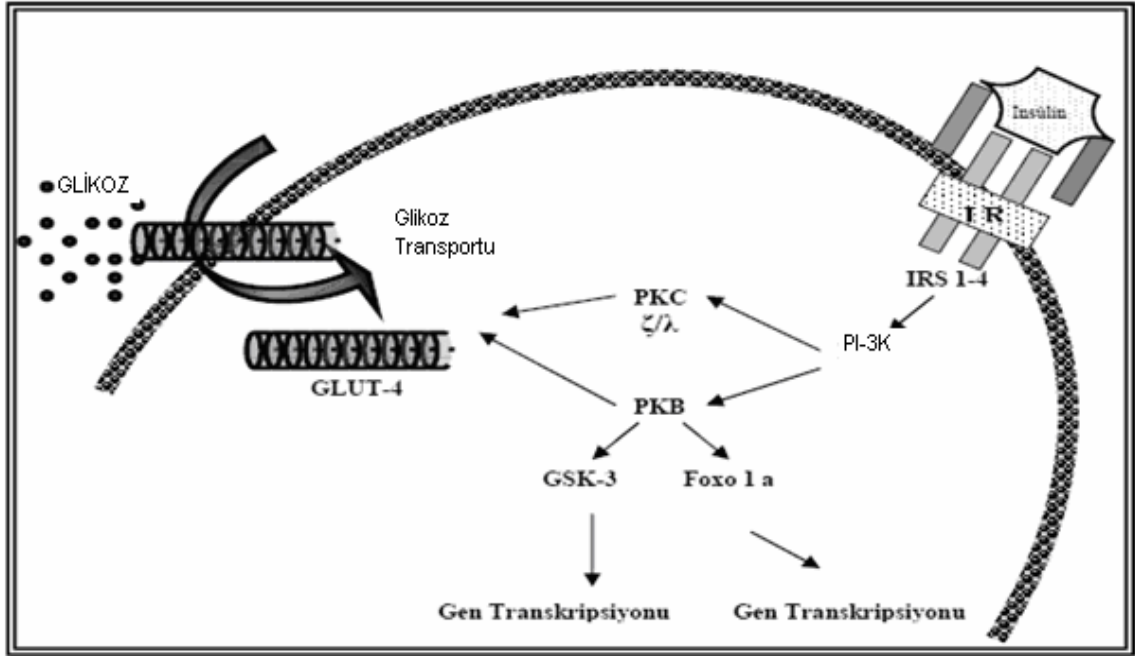
- Koagülasyon sisteminde oluşan değişiklikler: Özellikle fibrinolitik aktivitenin azalması ve trombotik aktivitenin artışı sonucu oluşan damar değişiklikleri direnci artırır ve hipertansiyonda rol alabilir.

2.1.4.6. İnsülin Direnci

Metabolik sendromun tanımlandığı günden beri patogenezindeki birliktelikten dolayı her zaman insülin ve insülin direnci ile birlikte anılmıştır. Bu durum bir dönem metabolik sendroma, 'İnsülin Rezistans Sendromu' denmesine neden olmuştur (17).

İnsülin direnci, normal biyolojik yanıtı üretebilmek için, insülinin arttığı bir durumdur. Tip 2 DM'nin tüm durumlarında insülin direnci olmasına tip 2 DM gelişimi açısından risk altında olan birçok kişide insülin direnci gözlenmektedir. Tip 2 DM gelişiminin ilk safhalarında hastalarda normal glikoz düzeyinin sağlanabilmesi için sürekli insülin üretimini yüksek düzeyde tutmak zorunda kalan pankreas beta hücreleri, zaman içinde insülin sentez ve sekresyon kapasitesini yitirmekte ve daha fazla yükselen kan şekeri beta hücre desensitizasyonu yapmaktadır. Bunun sonucunda insülin düzeyi azalmakta kan glikoz düzeyleri artmaktadır. Kan glikoz düzeyinin yükselmesinin hızlandığı durumda tanı prediyabet olarak konmakla birlikte azalmış karbonhidrat toleransı, tip 2 DM gelişimine neden olmaktadır (47). İnsülinin esas fonksiyonu enerji homeostazisini kontrol etmektir. İnsülin, bu görevini üç temel hedef dokuda; karaciğer, yağ ve kas dokusunda etkinlik göstererek yapar. İnsülin reseptörü (IR), disülfid köprüleri ile birbirine bağlı, hücre dışında bulunan iki alfa subunit ile hücre membranına lokalize iki beta subunitten oluşan transmembran bir proteindir (91).

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 (IRS) proteinlerini fosforile eder ve fosforillenmiş IRS proteinleri SH₂ (src homoloji) bölgesi bulunan bir grup protein ile bağlanarak bunları aktive eder (Şekil 2) (119).



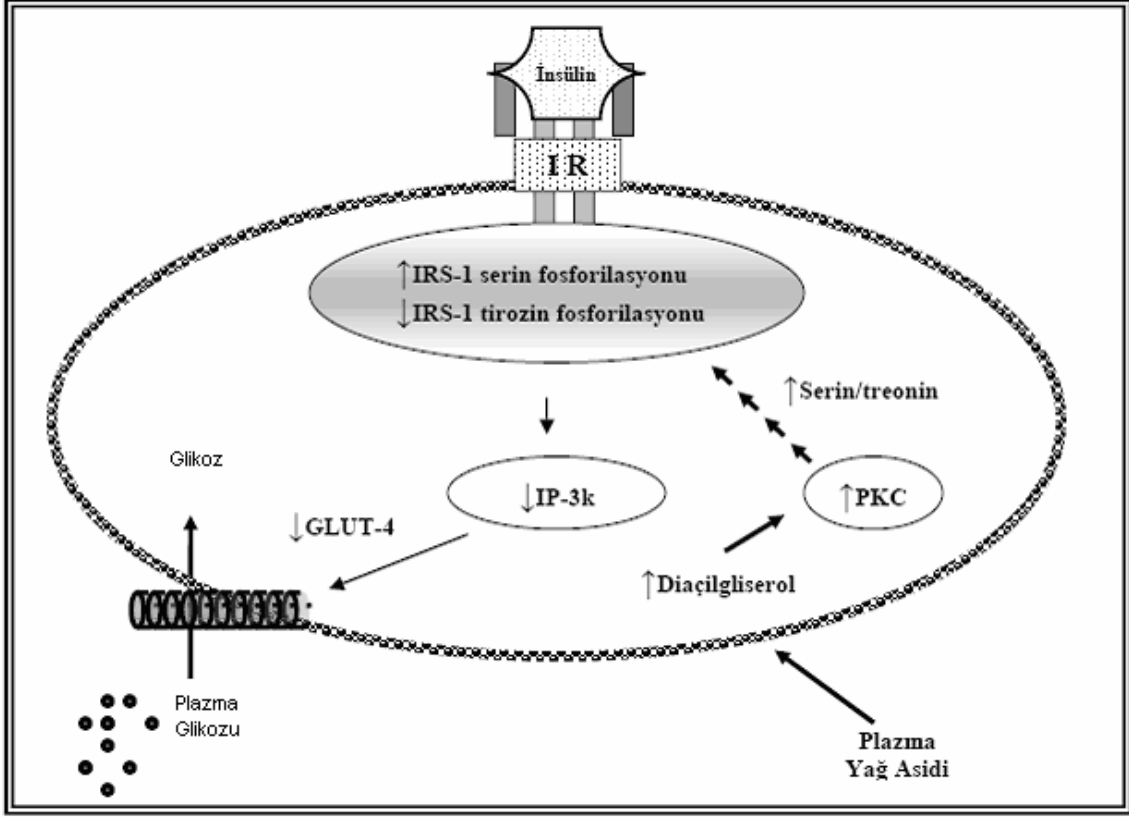
Şekil 2. İnsülin sinyalizasyonu (119)

IRS molekülleri, insülinin metabolik ve mitojenik etkilerinin oluşmasında spesifik role sahiptir. Fosforillenmiş IRS proteinleri aracılığı ile SH₂ bölgesi içeren fosfotidilinozitol-3 kinaz (PI-3K) da aktive olur. PI-3K insülin sinyalizasyonunda temel rol oynar ve fosfotidilinozitol- 3,4-bifosfat (PIP₂) ile fosfotidilinozitol-3,4,5-trifosfat'ı (PIP₃) oluşturur. Artmış PIP₂ ve PIP₃ protein kinaz kaskadını başlatır ve ilk olarak fosfoinozitol bağımlı kinaz (PDK)'a bağlanır. Fosfoinozitol bağımlı kinaz'ın substratları protein kinaz B (PKB) ve protein kinaz C'dir. PKB bir serin/treonin kinazdır ve glüköz transporterleri 4

(GLUT-4)'ün plazma membranına doğru hareketini uyararak; hücre içine glikoz alımını ve metabolizmasını kolaylaştırır. Yine atipik PKC izoformları da, aynı yolak ile aktivasyon sonucu glikoz transporteri 4 aracılığı ile olan glikoz transportunda rol oynar. PKB insülinin glikojen sentezi, protein sentezi, lipogenez ve hepatik glikoneogenezin supresyonu etkilerine aracılık eder. Aktive PKB glikojen sentaz kinaz -3 (GSK-3) ve forkhead box protein 1a (Foxo 1a) aracılığı ile hedefinde bulunan genlerin transkripsiyonunu düzenler. Glikojen sentaz kinaz -3 glikojen sentezinde kritik bir role sahiptir (14,91).

İnsülin sinyalizasyonunun her basamağındaki aksaklıklar insülin direncine yol açabilir. Hücresel düzeydeki insülin direnci, insülin reseptör sayısında azalmaya, insülin sinyal yolundaki değişikliklere, hücre zarındaki faktörlerin değişmesiyle ortaya çıkan reseptör fosforilasyonundaki bozulmaya ve postreseptör sitoplazmik olaylara bağlanmıştır. İnsülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesinde azalma, glikoz transportunda azalma, glikojen sentaz aktivitesinde azalma ve pirüvat dehidrogenaz stimülasyonunda azalma, insülinin reseptöre bağlanmasından sonra gerçekleşen aksaklıklar arasında sayılabilir (25,63).

Artmış plazma yağ asidi, hücre içi diaçilgliserol artısına yol açar (Şekil 3) (107). Bu da PKC aktivasyonunun artmasına neden olur. Serin fosforilasyonu ile mitogen-activated protein kinaz (MAPK) yolağı aktive olur. Bu yolağın devamında insülinin mitojenik ve proinflamatuvar etkilerine aracılık eden ekstrasellüler sinyal regülasyon kinazları (ERK1 ve ERK2) aktive olur. Tip 2 DM'de ve MS'da bu yolağın aktivasyonu artarken PI3-K aktivasyonu azalmıştır (89). IR'nin serin fosforilasyonunun inhibitör fonksiyonunun olduğu ve insülin direncindeki temel mekanizma olabileceği üzerinde durulmaktadır (91).



Şekil 3. Kas hücresinde yağ asidi ile indüklenmiş insülin direnci mekanizması (106)

2.1.4.6.1. İnsülin direncinin hücresel sınıflaması

2.1.4.6.1.1. Prereseptör düzeyde insülin direnci:

- Anormal beta hücre salgı ürünleri: İnsülin geninde yapısal mutasyonlar sonucu, anormal defektif insülin molekülleri oluşur. Ayrıca proinsülin molekülünde proteolitik parçalanma o bölgesindeki yapısal anormaliye bağlı olarak, proinsülin-insülin dönüşümü tam olmaz. Tüm bu nedenlerle endojen insüline karşı doku yanıtı azalarak direnç oluşur (17).

- Dolaşan insülin antagonistleri: Bunlar kortizol, büyüme hormonu, glukagon, katekolamin gibi hormonal antagonistler, serbest yağ asitleri, anti insülin antikorları ve insülin reseptör antikorları gibi hormonal olmayan insülin antagonistleridir (17).
- İskelet kası kan akımında ve kapiler endotel hücrelerde bozukluklar (17).

2.1.4.6.1.2. Reseptör düzeyinde insülin direnci:

- Reseptör sayısının azalması: Tip 2 DM reseptör afinitesinde herhangi bir değişiklik olmaksızın insülin reseptör sayısında azalma söz konusudur (17).
- Reseptör mutasyonları

2.1.4.6.1.3. Postreseptör düzeyinde insülin direnci :

Son yıllarda insülin direncinin oluşmasında en önemli katkıyı postreseptör düzeydeki aşağıda belirtilen defektlerin sağladığı ileri sürülmektedir (17).

- İnsülin reseptör tirozinkinaz aktivitesinin azalması
- İnsülin reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler
- Glikoz transportunda azalma
- Glikoz fosforilasyonunda azalma
- Glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma
- Glikolizis / glikoz oksidasyonunda defektler

2.1.4.6.2. İnsülin direncinin anatomo-patolojik sınıflaması

2.1.4.6.2.1. İskelet kasında insülin direnci

Kas gibi periferik dokular insülin direncinin primer yeridir. Yapılan birçok çalışmada da tip 2 DM'li hastalarda insülin ile uyarılmış glikoz kullanımında defektin en fazla olduğu yerin iskelet kası olduğu gösterilmiştir. İskelet kasında insüline bağlı glikoz kullanımında defekt tip 2 DM'liler dışında non-diyabetiklerde de görülmektedir (23).

2.1.4.4.6.2.2. Yağ dokusunda insülin direnci

Yağ dokusundaki hormon sensitif lipaz, trigliseritleri esterleşmemiş yağ asidi (NEFA) ve gliserola parçalar. Bu işlem normalde insülin tarafından inhibe edilir. Bu yüzden yağ dokusundaki lipolizis insüline çok hassastır. Tip 2 DM ve şişmanlıkta ise insülinin antilipolitik bu etkisine karşı direnç gelişmektedir. Bundan dolayı insülin direnci veya insülin eksikliği hormon sensitif lipazın aktivitesinde artışa yol açarak NEFA salınmasını artırır (23).

2.1.4.4.6.2.3. Karaciğerde insülin direnci

Genel olarak, tip 2 DM de, karaciğerin de insülin etkisine dirençli olduğu kabul edilmektedir. Bu hastalarda açlık hiperglisemisinin tamamının karaciğer glikoz yapımındaki artışa bağlı olduğu kabul edilmektedir. Karaciğerden glikoz yapımı glikojenolizis ve glikoneogenez yolu ile olur. Hepatik glukoneogenezdeki artışın kesin mekanizması bilinmemekle beraber laktat, alanin ve gliserol gibi glikoneojenik prekürsörlerin artışı sözkonusudur (17).

2.1.4.4.6.3. İNSÜLİN DİRENCİ ÖLÇÜM METODLARI

İnsülin ve C-peptit düzeylerinin hassas ölçümü insülin direncinin hassas olarak ölçülmesine imkân tanır. Çalışmalarda insülin direncini değerlendirmek için kullanılan yöntemler aşağıda belirtilmiştir (141).

- İnsülin duyarlılık indeksleri
- İnsülin/glikoz-C-Peptit oranları
- Oral glikoz tolerans testi (OGTT)
- İnsülin tolerans testi (ITT)
- Homeostasis Model Assessment (HOMA)
- Continous Infusion of Glucose with Model Assessment (CIGMA)
- Minimal Model
- Hiperinsülinemik- Öglisemik Klemp Testi (HECT)

2.1.4.4.6.3.1. Homeostasis Model Assessment (HOMA)

İnsülin rezistansının belirlenmesinde öglisemik hiperinsülinemik klamp tekniği “gold standart” olarak yaygın bir şekilde kullanılan testtir. Testin temel prensibi hiperinsülinemik bir ortam oluşturularak, bu ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glikozun kullanım hızını saptamaya dayanır. Ancak bu testin prosedürünün pahalı ve karmaşık olması, klinik denemeler ve geniş popülasyonlu çalışmalarda kullanımının doğru sonuçlar vermemesi klamp çalışmalarının laboratuvar araştırmalarındaki kullanımı ile sınırlı kalmasına neden olmuştur (141). Homeostasis Model Assessment – HOMA, bireyden alınan glisemi ve insülinemi değerlerinin kullanımıyla beta hücre sekresyon fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen (135), özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkânı sağlayan bir testtir. Bu formülün kullanılabilmesi için ülkemizde genellikle mg/dl cinsinden ifade edilen glikoz değerinin mmol/L’ye çevrilmesi gerekir.

$$\text{HOMA - IR} = [\text{Açlık serum insülini } (\mu\text{U/ml})] \times [\text{Açlık plazma glikozu (mmol/L)}] / 22,5$$

$$\text{HOMA - } \% \beta = [20 \times \text{Açlık serum insülini } (\mu\text{U/ml})] / [\text{Açlık plazma glikozu (mmol/L)} - 3,5]$$

2.1.4.7. Obezite

Metabolik sendrom vakalarının büyük bir kısmı aşırı kilolu veya obeziteyle birliktelik gösterir. Özellikle yağ dokusu, kas, karaciğer ve pankreas beta hücrelerinde biriken aşırı yağ kütlesi, MS'nin temelini oluşturan biyokimyasal değişikliklere neden olur (6).

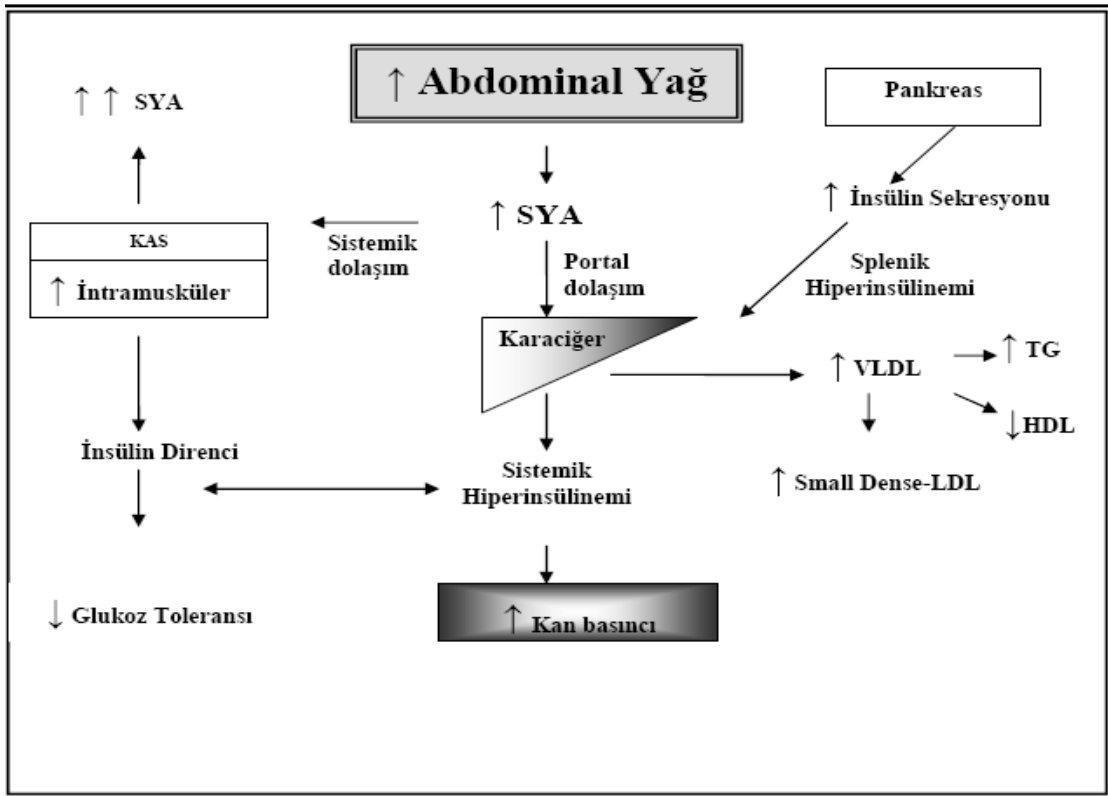
Obezite ve MS prevalansı birbirine paralel olarak artış gösterir. Erişkin Amerikalı kadın ve erkeklerde yapılan ulusal sağlık ve beslenme araştırma çalışması III (NHANES III) verilerine göre normal kilolularda MS sıklığı %5 iken, kilo fazlalığı olan kişilerde %22, obezlerde %60'a varan düzeylerde görülmektedir. Framingham Heart Study verilerinde, 16 yıllık izlem süresince 2.25 kg ve daha üzeri kilo artışı MS gelişimi için önemli risk faktörü olarak bildirilmiştir. Tek Harf Çalışmasında Türkiye'de 9.2 milyon kişide MS varlığı bildirilmiştir. Özşahin ve arkadaşları Adana bölgesinde yaptıkları populasyon çalışmasında genel olarak % 33.4 oranında MS saptamışlardır. Kadınlarda bu oran % 39.1 iken, erkeklerde % 23.7 olarak bildirilmiştir (6).

2.1.4.7.1. Obezite, Serbest Yağ Asitleri ve Metabolik Sendrom

Özellikle abdominal bölgede artmış vücut yağ kitlesi vücudun alt bölümünde ya da deri altında toplanmış yağ kitlesine göre lipolitik hormonlara karşı daha duyarlıdır, buna karşın insülinin antilipolitik etkisinden önemli ölçüde korunmuştur. Bu nedenle abdominal obezitede hem açlıkta hem de yemek sonrası dönemde plazma serbest yağ asidi düzeyi, normal kilolu kişilere göre önemli ölçüde yüksektir. Kronik SYA yüksekliği adipoz doku dışında özellikler miyositler ve hepatositlerde TG depolanmasına neden olur.

Hücre içi TG içeriğinin artışı bu hücrelerde insülin duyarlılığını önemli ölçüde azaltır. Bu durum karaciğer metabolizmasında bozulmaya yol açar, hiperinsülinemi, insülin direnci ve dislipidemi gelişimine neden olur ve hepatic glikoz üretiminde artış meydana gelir (6).

İlk kez Randle ve arkadaşları kalp kası hücrelerinde glikoz alımının SYA'lar tarafından engellendiğini göstermişlerdir. Randle hipotezine göre kas hücrelerinde artan SYA düzeyi, glikozun oksidatif metabolizmasını yarışmacı bir şekilde engeller; SYA'lar okside olarak enerji metabolizması için harcanırken, glikoz hücre içinde birikmeye başlar ve bu hücrelerde insülin direncine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Şekil 4) (16).



Şekil 4. MS'de artmış abdominal obezite ve serbest yağ asitlerinin etkisi (16)

Serbest yağ asitleri insülin sinyal sistemini, IRS-1'in serin fosforilasyonunu, kas hücrelerinin yanı sıra karaciğer dokusunda da önemli derecede etkiler. Lipoliz sonrası yağ dokusundan salgılanan SYA portal kan akımı ile ilk önce karaciğere ulaşır ve karaciğer hücrelerinde insülin direncine neden olur. Sonuç olarak glukoneojenez artar, glikojenoliz hızlanır, hiperglisemi ve hiperünsilinemiye neden olur (6).

Artmış abdominal yağ dokusunun, dislipidemiye ve glikoz toleransında bozulmayla yakın ilişkisinin gösterilmesi, abdominal obezitenin MS'de önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Obezite MS'de insülin direncinin oluşmasında ve diğer metabolik sorunların kökeninde önemli bir rol oynamaktadır (36).

2.2. ADİPOZ DOKU, ENDOKRİN FONKSİYONU ve METABOLİK SENDROM İLİŞKİSİ

Modern toplumların pozitif enerji dengesi ile beslenmesi, yağ dokusu artışı ve obeziteye neden olur. Obezite, dünyada giderek artma gösteren, epidemik olarak yayılan, sosyoekonomik problemlere yol açan ve insan sağlığını tehdit eden bir hastalıktır. Obezitede yağ dokusu artışı ile birlikte vücut ağırlığının artmasına bağlı sorunlar oluşur. Yağ hücresinin endokrin ve metabolik fonksiyonlarını bilmek, gelecekte toplumun önemli bir sorununu oluşturacak olan obezitenin yaygınlaşmasının önlenmesi ve tedavisine yardımcı olacaktır (9,43). İlk başlarda yağ dokusunun sadece trigliserit depoladığı ve termogenezi sağladığı düşünülmesine rağmen, yağ dokusunun bu görevlerinin dışında aktif bir endokrin bez gibi davranıp pek çok biyoaktif peptid ve hormonu salgıladığı anlaşılmıştır. Yağ dokusu ve hücrelerinin genel olarak metabolizma ve immünite üzerine etkileri vardır. Metabolizma üzerine etkileri; besin alınımı ve enerji dengesinin düzenlenmesi, insülin aktivasyonu, lipid ve glikoz metabolizması, anjiogenez ve damarsal yapılanma, kan basıncının düzenlenmesi ve koagülasyondur. İmmünite üzerine etkisini ise salgıladığı bir takım inflamatuvar ve pro-inflamatuvar maddelerle göstermektedir (9).

2.2.1. Adipoz Doku

Yağ dokusu hücre sayısı ve büyüklüğü bakımından yaşam boyu, enerji ihtiyacı ve tüketimine bağlı olarak, sürekli hacim değişkenliği gösteren bir dokudur (43,45). Yağ dokusu kahverengi yağ ve beyaz yağ olmak üzere ikiye ayrılabilir. Kahverengi yağ hücreleri içerdiği çok sayıda mitokondrileri, erişkinde çok az sayıda bulunması ve termoregülasyonda görev alması ile beyaz yağ hücrelerinden farklıdır. Kahverengi yağ dokusunun termogenik fonksiyonunda sahip olduğu çok sayıda mitokondri ve mitokondriyal protein uncoupling protein 1 (UCP1)'in önemi büyüktür. UCP1 özellikle bu hücrelerde eksprese edilir ve mitokondri iç membranında lokalize olmuştur.

UCP1 mitokondriden ayrılabilir ve ısı üretimini gerçekleştirir. Birçok memelide kahverengi yağ dokusu gebelik döneminde ve perinatal yaşamda gelişir. Genellikle arteriyel damarlar ve vital organların çevresinde lokalizedir (4).

Beyaz yağ dokusu, viseral yağ (karın boşluğunda iç organlar etrafında yerleşmiş olan) ve deri altı yağ olmak üzere iki kısımda incelenir (Tablo 7) (23). Viseral yağ, total vücut yağının %10 kadarını oluşturur ve yaşlanmayla bu oran %20'lere kadar artabilir. Deri altı ve viseral yağ arasında hücre büyüklüğü, membran reseptörleri, kana yağ asidi salgılama ve yağ depolama fonksiyonları bakımından farklılıklar vardır (Tablo 8) (43).

Tablo 7. Yağ dokusu sınıflandırması (23)

| Yağ dokusu |
|------------------------------------|
| 1. Kahverengi yağ dokusu |
| 2. Beyaz yağ dokusu |
| 1. Viseral yağ(omental yağ) dokusu |
| 2. Deri altı yağ dokusu(subkutan) |
| Abdominal deri altı yağ dokusu |
| Gluteal deri altı yağ dokusu |
| Diğer deri altı yağ dokusu |

Viseral yağ dokusunun venöz direnaja portal sistemdir ve salgılanan yağ asitleri doğrudan karaciğere gider. Karaciğerde glukoneogenezele diğer enerji kaynaklarına dönüştürüldüğü gibi lipoproteinlere dönüştürülerek tekrar kana verilir (43,23). Yağ dokusu ve yağ hücreleri kan damarları ile yakın ilişkilidir ve iyi gelişmiş bir kapiller ağa sahiptir. Yağ dokusu kapillerleri iskelet kası kapillerlerine göre daha geçirgen ve lipoprotein lipaz (LPL) bakımından zengindir. Yağ doku hücreleri kendi aralarında, kapiller endotel ve damar düz kas hücreleri ile sürekli iletişim halindedir (43).

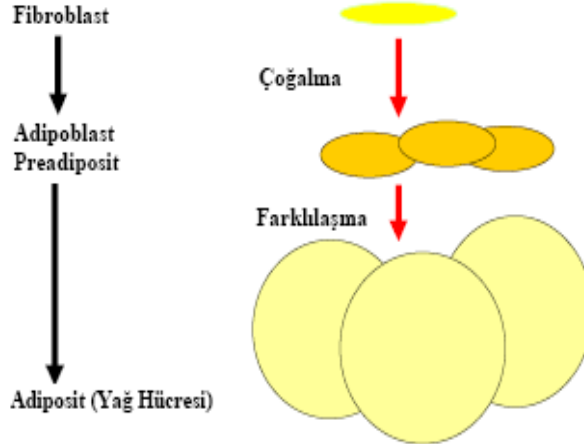
Adipoz doku matür adipositler, pre-adipositler, fibroblastlar ve makrofajlar gibi pek çok hücre tipinden meydana gelir. Bu hücre tiplerinden bazıları adipokin sekresyonunda aktif rol alırken bazıları pasiftir. Ayrıca yağ dokusunun içeriği metabolik kapasiteye bağlı olarak değişir. Deri altı yağ dokusunun içeriği ile viseral yağ dokusunun içeriği farklıdır. Depo yağlarının adipokin sentezi de daha fazladır (9).

Tablo 8. Visseral ve deri altı yağ dokusunun karşılaştırılması (43)

| | Visseral yağ | Deri altı yağ |
|--|--------------------|---------------|
| Hücre büyüklüğü | | Daha büyük |
| Adrenalin ve Noradrenaline bağlı lipolitik etki | Daha yüksek | |
| Adrenerjik β_1 ve β_2 reseptör mRNA'sı | Daha fazla | |
| Adrenerjik α_2 reseptör sayısı | | Daha fazla |
| Lipolitik aktivite | Daha aktif | |
| İnsülin reseptör affinitesi | | Daha fazla |
| İnsülin reseptör sayısı | Daha fazla | |
| Glukokortikoid reseptörü | Daha fazla | |
| IL-6 reseptör sayısı | 2-3 kat daha fazla | |
| Leptin mRNA düzeyi | | Daha fazla |
| IRS-1 protein düzeyi | | Daha fazla |
| Depolanan yağ miktarı | Daha fazla | |
| PAI-1 protein | Daha fazla | |

2.2.2. Yağ Hücresi

Yağ hücresi ve dokusu, pasif enerji deposu ve aktif metabolik endokrin organ olarak görev yapar (45). Yağ hücrelerinin hamileliğin 15. haftasından sonra, fibroblastlardan preadipositlere dönüşümü mitozla çoğalarak olur (Şekil 5), yaşamın ilk iki yılında preadipositlerden yağ hücreleri oluşur ve sayı olarak en çok bu yıllarda değişime uğrarlar. Puberteye kadar yağ hücre sayısı çoğalarak artmaya devam eder. Ergenlikten itibaren yağ hücresinde mitoz görülmez, hücreler sayıca artmaz, sadece hücre büyüklüğü değişir. Bu nedenle puberte öncesi obezite hiperplastik, puberte sonrası hipertrofikdir. Yağ hücrelerinin büyüklüğü 10-200 μm kadar olabilmektedir. Böylece hücre çap olarak 20 kat kadar büyüme gösterebilirken, hacim olarak büyüme bin kata ulaşabilmektedir (43).



Şekil 5. Yağ hücresinin oluşum aşamaları (43)

2.2.3 Yağ Hücresi Araştırma Yöntemleri

Son 20 yıl içinde hücre kültür çalışmaları ve mikroanaliz yöntemleri ile yağ hücresi fonksiyonlarının moleküler mekanizmaları yavaş yavaş aydınlatılmıştır (36). Preadipositlerden yağ hücresinin farklılaşması invitro ortamlarda çalışılmış ve yağ hücresinin fonksiyonları incelenebilmiştir (90). Yağ hücresi ve dokusu; pasif enerji deposu ve aktif metabolik bir endokrin organ olarak görev yapar (26,54). Yağ hücresine hormonlar ve sitokinler aracılığı ile endokrin, parakrin ve otokrin sinyaller gelir. Yağ hücresi membranında ve sitoplazmasında çeşitli hormon ve sitokinlere ait reseptörler bulunur. Yağ hücresi membranında bulunan reseptörler; hormon sitokin reseptörler (leptin, insülin, Anjiotensin II gibi), adrenerjik reseptörler ($\beta 1$ ve $\beta 2$, $\alpha 1$, $\alpha 2$ reseptör gibi), lipoprotein reseptörler (örneğin VLDL, LDL, HDL gibi) ve sitoplazmada bulunan nükleer reseptörler olmak üzere sınıflandırılabilir (67). Bu reseptörlerin uyarılması ile oluşan sinyaller hücre fonksiyonları stimüle veya inhibe ederek düzenlerler.

Yağ hücresinde bu sinyaller ile trigliserit depolama veya depolanmış olan yağın yağ asidi şeklinde kana verilmesi sağlanır ve hücreden hormon, bir kısım büyüme faktörleri ve sitokinler salgılanır (41). Yağ hücresinde, TSH (tiroid stimüle edici hormon), TNF α , peroksizom proliferat aktive edici reseptör (PPAR γ), tiroksin ve glukokortikoit gibi maddeler proliferasyona neden olurlar. Yağ hücresi membranında, diğer hücelere göre daha fazla miktarda bulunan lipoprotein lipaz, apolipoprotein-E ve kolesterol ester transfer protein (CETP) enzimleri sayesinde dolaşımdan şilomikronlar ve VLDL'den yağ asitlerini kopararak hücre içine girmesini kolaylaştırır (12, 26, 67). Obezlerde yağ hücresi lipoprotein lipaz aktivitesi, obez olmayanlara göre çok yüksektir. Bu yüzden yağ asitlerinin trigliserit halinde depolanması artmıştır. Yağ hücresinin aşağıda belirtildiği gibi 3 ana görevi vardır (67):

- Metabolizma fazlası enerjiyi, trigliseritlere çevirerek depolamak
- İhtiyaç durumunda depo trigliseritleri yağ asidine dönüştürerek kana vermek
- Sinirsel ve hormonal yolla metabolik kontrolü sağlamak

Yağ hücrelerinden enerjinin (yağ asitlerinin) ve salgıladığı hormon ve sitokinlerin dolaşıma gelişi hormonsal sinyallerle kontrol edilir. Yağ hücresine insülin, adrenalin, noradrenalin ve kortizol gibi maddeler etki ederek onun fonksiyonunu düzenlerler. Yağ hücresinden salgılanan leptinin keşfiyle yağ hücresinin merkezi sinir sistemini etkilediği de saptanmıştır. Çünkü leptin reseptörü, en çok besin alımının kontrolü ile ilgili merkezlerde (hipotalamusta) bulunmuştur. Yağ hücresinde ve diğer hücrelerde transkripsiyon faktörü olarak bulunan peroksizom proliferat aktive edici reseptör, yağ hücresi için önemlidir ve nükleer reseptör ailesindedir (67). PPAR γ yağ hücresinin farklılaşması ve vücut yağ kitlesinin oluşmasında anahtar rol oynar. Obezlerde PPAR γ viseral yağ dokusunda deri altı yağ dokusuna göre artmıştır. DNA'nın PPAR γ 'ya cevap veren bölümünden bir çok gen transkripsiyonuna neden olur. PPAR γ 'un izoformları PPAR γ 1 bir çok dokuda bulunurken PPAR γ 2 yalnızca yağ hücrelerinde bulunur ve yağ hücrelerinin farklılaşmasının düzenlenmesinde rol oynar. Yağ hücresinden salgılanan TNF α , rezistin ve adiponektin, PPAR α 'ın transkripsiyonal olarak kontrolü altındadır ve beslenme ve obezite arasındaki

ilişkiyi düzenler. Yağ hücresinde trigliseritlerin yıkımı adrenal ve noradrenalinin hormona duyar lipaz enzimini aktive etmesiyle olur ve yağ asitlerinin dolaşıma geçmesi sağlanır. Egzersizde ve stres halinde plazma serbest yağ asidi miktarı 5- 8 kat artar. Yağ asitlerinin kana geçişini uyaran ve sağlayan diğer maddeler arasında büyüme hormonu, kortizol, tiroksin de sayılabilir (12,43).

2.3. ADİPOZİTOKİNLER ve METABOLİK SENDROM

2.3.1. Leptin

Obezite gen ürünü olan leptinin keşfi şişmanlık ve enerji dengesinin anlaşılmasında önemli bir gelişmedir. Vücut ağırlığının göreceli olarak sabit tutulmasını öngören lipostat teorisine göre, vücut ağırlığı belli bir değeri aştığı zaman beslenme davranışını inhibe eden ve enerji tüketimini arttıran geri beslemeli bir mekanizmanın varolduğu kabul edilir; vücut ağırlığı ayar noktasının altına düştüğü zaman inhibisyon ortadan kaldırılır (Şekil 6). Bu teori, adipoz dokudan köken alan bir geri besleme sinyalinin, beslenme davranışını ve aktiviteyi kontrol eden beyindeki merkezleri etkilemesi sonucu bulunmuştur (99).



Şekil 6. Lipostat teorisi (Adipoz doku kütlesi arttığı zaman leptin beslenme davranışını ve yağ sentezini inhibe eder, yağ asidi oksidasyonunu stimül eder. Adipoz doku kütlesi azaldığı zaman, düşük leptin seviyeleri ve daha az yağ asidi oksidasyonu olur) (99).

2.3.1.1. Leptin Genetiği:

Adipositlerde üretilen, küçük bir protein olan leptin, kan aracılığıyla beyine taşınarak iştahı azaltmak üzere hipotalamustaki reseptörler üzerine etki gösterir. Leptin 167 amino asit içeren bir proteindir. Yapısal olarak hematopoetik sitokinlere benzeyen leptin 4 sarmal yapar. Leptinin 49. pozisyonundaki %30'luk kısmının farklılık gösterdiği iki ayrı izomeri vardır. Leptin, helikal sitokin ailesi olan interlökin-2 (IL-2), interlökin-4 (IL-4), granülosit koloni stimüle edici faktör (GCSF), monosit koloni stimüle edici faktör (MCSF) ve büyüme hormonunun bir üyesi olup sarmal proteini en çok IL-2'ye benzemektedir (113). Leptini kodlayan Ob-geninin insan kromozomundaki eşdeğeri 7q31.3 lokalizasyonunda bulunan bir genidir ve DNA'sında 15 000 'den fazla baz çifti vardır (13).

Esas olarak leptinin büyük kısmı beyaz yağ dokusunda az bir bölümü de kahverengi yağ dokusunda sentez edilip kana verilir. İnsan plasenta, fetüs, beyin, kalp, akciğer, mide, pankreas, dalak, ince barsaklar, kolon, iskelet kası, böbrekler ve testislerde de leptin sentez edildiği bilinmektedir. Leptin geninin ekspresyonu dokuya özgüdür. Her bölgenin dolaşımında bulunan leptin düzeyine katkısı, o bölgedeki yağ dokusunun miktarına ve metabolik özelliğine bağlıdır (43). Moleküller tarama çalışmaları obezlerin çoğunda leptini kodlayan genin normal olduğunu göstermiştir. Homozigot 6 bireyde erken başlayan ciddi obezite, yüksek yağ kitlesi ve çok düşük leptin seviyesi saptanmıştır. Belirgin hiperfaji ve hiperinsülinemi saptanan bu bireyler insan-methionil leptin tedavisi ile kilo kaybetmişler ve metabolik bozuklukları düzeltilmiştir (13).

2.3.1.2. Leptin Reseptörleri :

Leptin ilk kez 1994 yılında Friedman ve arkadaşları tarafından obez farelerden klonlanarak elde edilmiştir (67). Leptin, laboratuvar farelerinde obez (OB) olarak belirlenen bir gen ürünü olarak tanımlanmıştır. İki hatalı kopyalı fare sabit bir açlık durumundaki

hayvanların gösterdiği davranışı ve fizyolojiyi gösterir. Serum kortikosteron düzeyleri yükselmiştir, sıcakta kalamazlar, normal olarak büyürler, ürerler veya öğünleri kısıtlanır. Bu fareler öğünlerinin kısıtlanması sonucu normal farelerden üç kat daha fazla kilo alarak çok şişman hale gelirler. Aynı zamanda diyabetik hayvanlarınkine benzeyen metabolik değişikliklere sahiplerdir ve insüline karşı dirençlidir. Leptin, ob/ob farelere enjekte edildiği zaman, fareler kilo kaybeder ve farelerin lokomotor aktiviteleri ve ısı üretimi artar. Diyabetik olarak tasarlanan ikinci bir fare geninin de iştahın düzenlenmesinde rolü olduğu bulunmuştur. İki hatalı kopyalı fareler (db/db) obez ve diyabetiktir. Diyabet geninin leptin reseptörünü kodladığı bulunmuştur. Leptin reseptörü hatalı olduğunda leptinin iletim işlevi kaybolur (99).

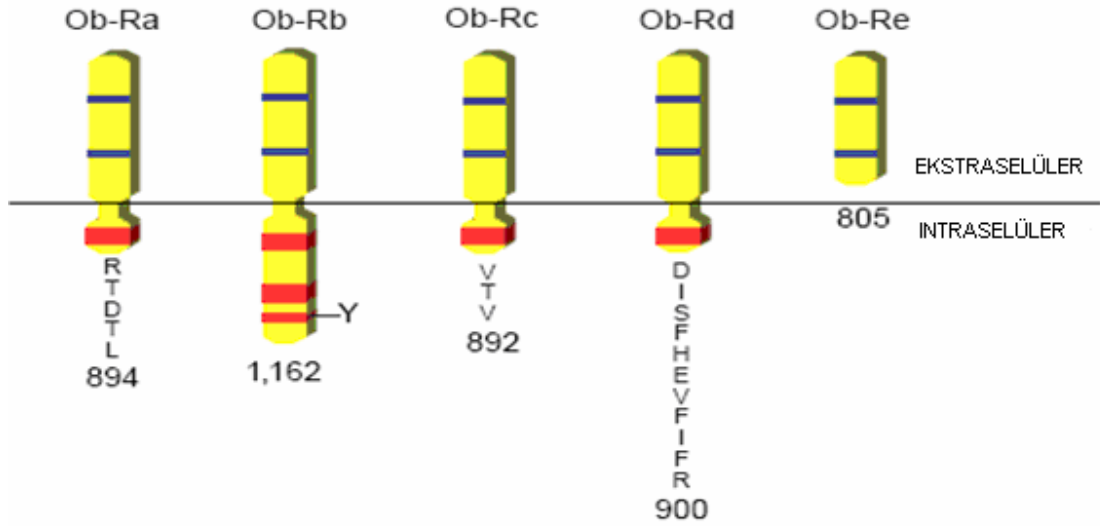
Leptin reseptörleri genel olarak iki tiptir (Şekil 7):

- Uzun formu (Ob-Rb), primer olarak hipotalamusta eksprese edilir
- Kısa formları (OB-Ra, Rc, Rd, Rf) tüm vücutta eksprese edilir.

Uzun formdaki leptin reseptörünün yapısı, kısa formdaki leptin reseptörü ile lizin 889'a kadar aynıdır. Kısa formda bu yapıya 5 tane aminoasit, uzun formda ise 275 tane aminoasit eklenmektedir. Lee ve arkadaşları 1996 yılında kısa leptin reseptörünü Ob-Ra ve uzun leptin reseptörünü OB-Rb olarak adlandırmışlardır, daha sonraki yıllarda lizin 889'dan sonra gelen amino asit sayısına göre bu adlandırmalara yenileri eklenmiştir. Fare ve insan uzun form leptin reseptörleri %71 oranında aynıdır. Her iki reseptör Janus kinaz aktivasyonuna (JAK) ve sinyal iletili ve transkripsiyon aktivatörleri (STAT) aracılı etki göstermektedir. Ob-Rb, 302 amino asitlik stoplazmik bölge içeren ve leptinin hücre içi sinyalinden sorumlu leptin reseptörü formudur (57). Leptin reseptörünün uzun formu sınıf 1 sitokin reseptör ailesinin bir üyesidir. Bu reseptörlere leptin bağlanması, reseptör aracılı Janus kinaz aktivasyonuna ve STAT gibi moleküllerin fosforilasyonuna neden olmaktadır.

Özellikle hipotalamusta yerleşmiş olan uzun reseptör isoformu, büyük bir ekstrasellüler kısım, kısa bir hidrofobik transmembran ve oldukça kısa bir intrasellüler kısım olmak üzere

üç farklı yapıdan oluşur. db/db sıçanları, uzun reseptör formunun ekspresyonunu önleyen bir mutasyona sahiptir. Bu mutasyon leptin reseptörünün intrasellüler kısmının sentezlenmemesine neden olur. Böylece anormal yapısı olan reseptör sentezlenir. Bu anormal reseptör formu JAK-STAT şeklinde sinyal göndermeye elverişli değildir (57).



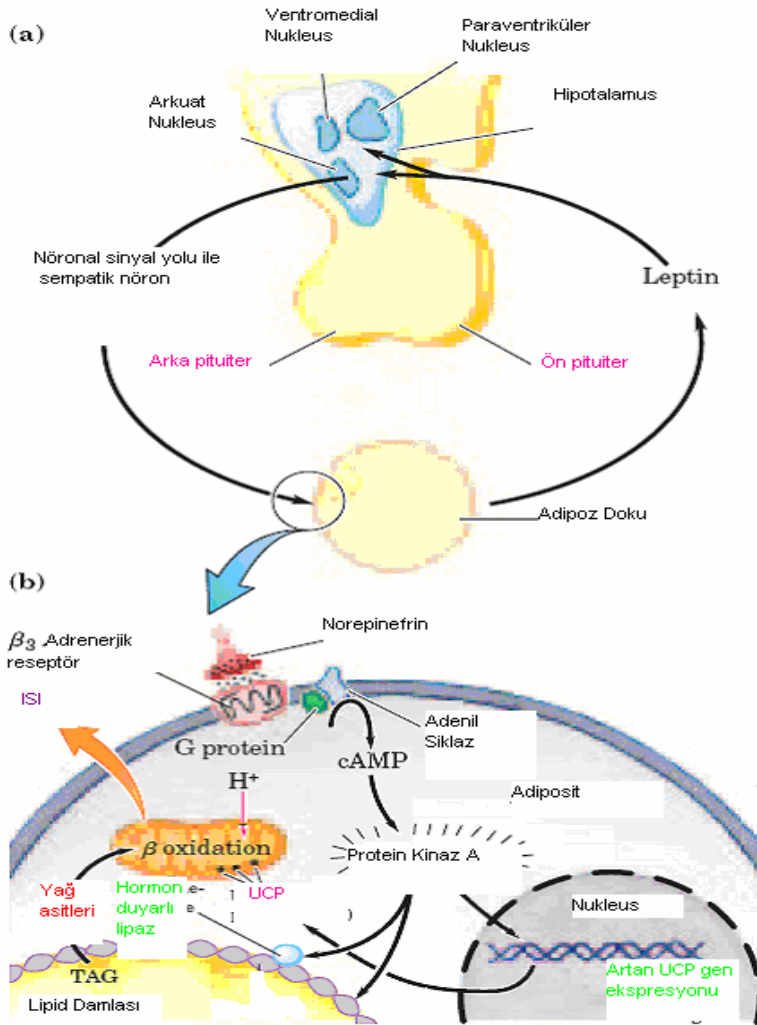
Şekil 7. Leptin reseptörleri (57)

2.3.1.3. Leptinin Etki Mekanizması

Leptin sadece adipozitlerde üretilir, çok az düzeyde intestinal epitel hücrelerde ve plasentada üretilir. Leptin reseptörü, başlıca beslenme davranışını düzenlendiği bilinen beyin bölgelerinde ifadelenir (Şekil 8-a) (99). Reseptör, adrenal korteks hücrelerinde ve pankreasın β hücrelerinde de, fakat çok daha düşük düzeylerde ifadelenir.

Leptin, yağ rezervi yeterli olduğunda mesaj taşır ve yakıt alınmasında azalmayı ve enerji harcanmasında artışı destekler. Leptinin hipotalamustaki reseptörüyle etkileşimi, iştahı

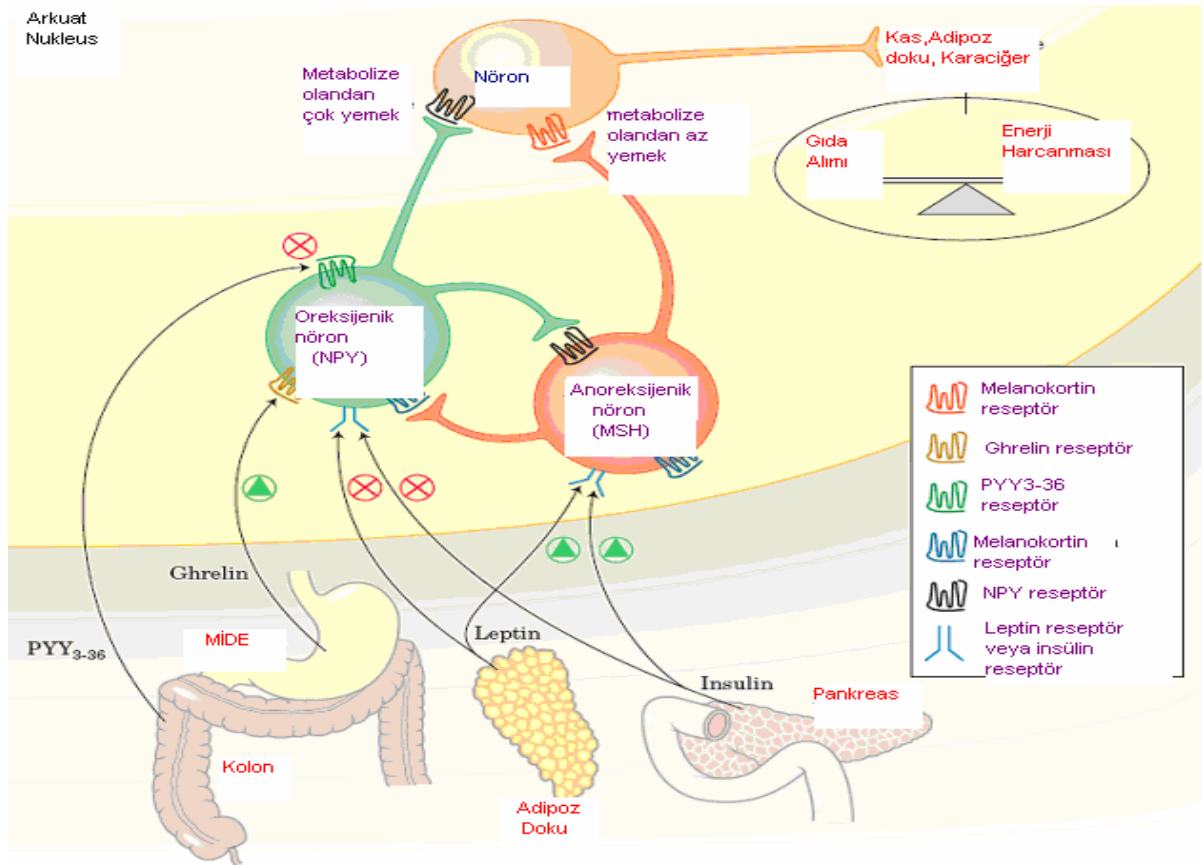
etkileyen sinyallerin salıverilmesini etkiler. Leptin aynı zamanda sempatik sinir sistemini uyarır; kan basıncını, nabızı ve termogenezı artırır. Termogenez, adipoz dokunun mitokondrisinde elektron transferinin ATP senteziyle kenetlenmemesi oluşur (Şekil 8-b) (99).



Şekil 8. Besin alımı ve enerji harcanmasının düzenlenmesinde hipotalamus
a) Hipotalamusun anatomisi, b) Hipotalamus ve adipozit arasındaki ilişki (981)

Leptin, beslenme davranışını veya vücut ağırlığını düzenleyen tek hormon değildir. İnsülin salgısı hem yağ rezervlerinin miktarını hem de o anki enerji dengesini yansıtır.

İnsülin, hipotalamustaki reseptörleri üzerinde etki göstererek beslenmeyi inhibe eder; aynı zamanda kilo kaybına yol açan yağ asidi oksidasyonunu içeren katabolik tepkimeleri artırması için kas, karaciğer ve adipoz dokuya sinyal gönderir. Gıda alımını ve metabolizmayı kontrol eden arkuat nükleus da iki tip nöron vardır (Şekil 9) (99). Bu nöronlar oreksijenik nöron ve anoreksijenik nöronlardır. İyi tanımlanmış birkaç anoreksijenik nöropeptid mevcuttur; hipotalamusta bulunan öncül polipeptid proopiomelanokortin (POMC)'den üretilen α -melanosit stimüle edici hormon, paraventriküler çekirdekte üretilen kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) ve hipotalamik peptid kokain ve amfetaminle düzenlenen tranript (CART).



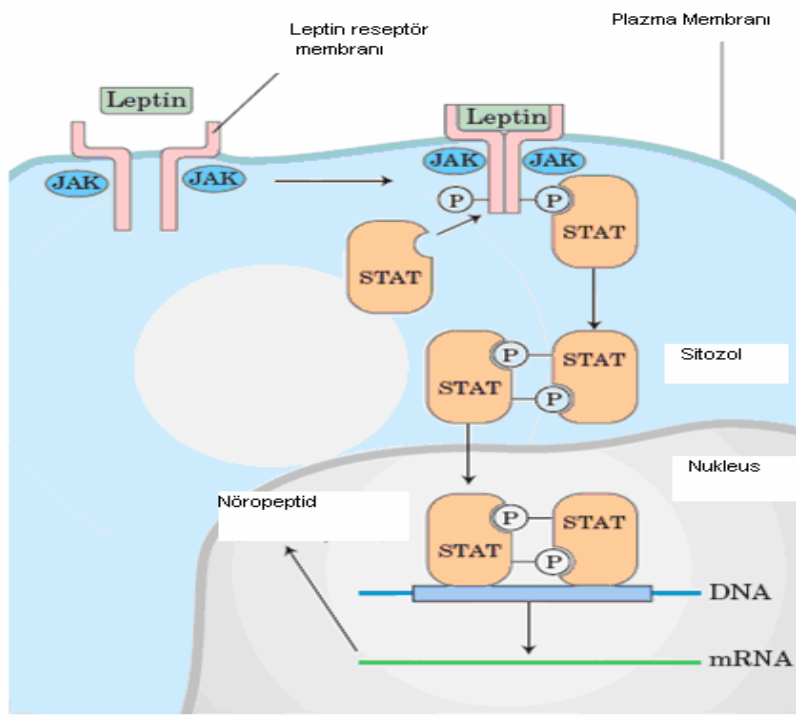
Şekil 9. Hipotalamusun yeme alışkanlığı ve metabolik davranıştaki rolü (99)

Metabolik olarak zıt etkilere sahip olan 36 amino asitlik bir peptid olan nöropeptid Y (NPY) hipotalamusun arkuat çekirdeğinde üretilir. NPY, oreksijeniktir ve termogenezi azaltır. NPY'nin salgılanması ve etki göstermesi, leptin ve melanokortin, CRH ve glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) gibi nöropeptidler tarafından düzenlenir. NPY'nin kan düzeyi açlık süresince yükselir ve hem *ob/ob*, hem de *db/db* farelerde artar; belki bu farelerin obezitesinin altında leptin sistemi tarafından kontrol olmadığı zaman NPY'nin tehlikeli düzeylerde yükselmesi yatmaktadır. Leptin etkisiyle ilgili bir mevcut model, leptin ve reseptörünün etkileşimiyle tetiklenen ve beslenme davranışı ve enerji tüketimini uyarıcı veya baskılayan birkaç hormonun düzeylerini etkileyen bir düzenleyici olaylar dizisidir. Adipoz dokudan serbestleştirilen leptin miktarı, adipozite boyutuna ve sayısına bağlıdır. Leptin sinyali, aynı zamanda interferon ve büyüme faktörlerinin reseptörleri tarafından kullanılan JAK/STAT sistemi olarak adlandırılan bir mekanizmayla iletilir (Şekil 10) (99).

Leptin reseptörünün tek bir transmembran bölümü vardır ve leptin ligandı reseptörün hücre dışı kısmına bağlandığı zaman reseptör dimerleşir. Dimerik reseptörün monomerlerinin her ikisi de hücre içi kısmının bir tirozin kalıntısı üzerinde JAK enzimiyle fosforillenir. Fosfotirozin kalıntıları, sinyal iletilicileri ve transkripsiyon aktivatörleri olan üç protein için tutunma bölgeleri haline gelir. Birbirine yaklaşan STAT'lar daha sonra aynı JAK tarafından tirozin kalıntılarında fosforillenir. STAT'lar JAK ile fosforillenmeden sonra çekirdeğe gider, burada özgül DNA dizilerine bağlanır ve özgül hedef genlerin ifadenmesini uyarırlar. NPY, CRH ve öncül POMC'un genlerinin ifadenmesi, bu mekanizma aracılığıyla leptin tarafından düzenlenir. POMC geninin ifadenmesi aynı zamanda glukokortikoid hormonlar tarafından da düzenlenir; burada nöropeptid etkisini ve sentezini etkileyen pek çok faktör arasında karşılıklı kompleks etkileşimler vardır (99).

Leptin tarafından tetiklenen artmış katabolizma ve termogenez kısmen adipozitelerdeki mitokondriyal kenetlenmeyi bozucu protein UCP-1'in sentezinin artması nedeniyle oluşur. UCP-1 proteini, protonların ATP sentez kompleksinden geçmeksizin mitokondriyal

matrikste tekrar girişini sağlayan bir kanal oluşturur. Bu ATP olmaksızın enerjiyi ısı şeklinde açığa çıkaran diyetteki kalorileri veya fazla miktardaki depo yağlarını tüketerek yakıtların sürekli oksidasyonunu sağlar (99).



Şekil 10. Hipotalamusta leptin sinyalini ileten JAK-STAT mekanizması. (Leptinin bağlanması, leptin reseptörünün dimerleşmesini sağlar, bunu reseptörün tirozin kalıntılarının Janus Kinaz enziminin kataliziyle fosforillenmesi izler. Fosforillenmiş leptin reseptörüne bağlanan STAT'lar, daha sonra farklı bir JAK aktivitesiyle Tirozin kalıntıları üzerinde fosforillenir. P-Tirozin kalıntılarının birbirine bağlanmasıyla STAT'lar dimerleşir ve çekirdeğe girer ve burada DNA üzerindeki özgül düzenleyici bölgelere bağlanır ve bu özgül genlerin ifadenmesini değiştirir. Bu genlerin ürünleri, en sonunda beslenme davranışını ve enerji harcamasını etkiler) (99).

Leptin, arkuat çekirdekteki nöronlardan gelen sinaptik iletiyi değiştirerek UCP-1'in sentezini stimüle eder, belirli bir hipotalamik nöronlar hiperpolarize olur. Leptin hipotalamustan köken alan sempatik nöronları stimüle ederek adipozitlerle sinaps yaptıkları bölgelerden norepinefrin salgılanmasının artmasına neden olur.

Norepinefrin β_3 adrenerjik reseptörler aracılığıyla etki göstererek UCP geninin transkripsiyonunu stimüle eder; bunun sonucunda elektron transferi oksidatif fosforillenmeyle kenetlenemez ve termojenez oluşur (99).

2.3.1.4. Leptin ve Endokrin Sistem

Bir tokluk faktörü olarak bilinen leptinin enerji regülasyonu dışında endokrin ve immün fonksiyonları da düzenlediği gösterilmiştir. Leptin reseptör izoformları çok çeşitli dokularda gösterilmiştir. Bunlardan kalp, plasenta, akciğer, karaciğer, kas, böbrek, pankreas, dalak, timus, prostat, testis, over, ince barsak ve kolon, leptin reseptörlerinin varlığının bulunduğu dokulardır. Ön hipofizde leptin reseptörlerinin bulunması, burada salgılandığı salgılandığını ve bu hormonun ön hipofiz hormonlarının salgılanmasında da regülatör rol oynayabileceğini düşündürmektedir (71).

Leptin ekspresyonu sadece adipoz doku tarafından değil diğer doku ve organlar tarafından da yapılır ve diğer sitokinler gibi çok çeşitli hücre tiplerinde pleitropik etkiler yapar. Kadınlarda yağ oranının fazla ve dağılımının farklı olması nedeniyle leptin kan seviyeleri daha yüksektir. Aynı zamanda testosteronun leptin seviyesini baskılaması da bu durumda rol oynayan bir faktördür. Leptin yaşamın farklı dönemlerinde de kendini gösterir. Örneğin overlerde sentez edilir oosit tarafından taşınır ve gebeliğin son ayında plasenta ve fötüs tarafından da imal edilir. Laktasyondaki meme bezleri tarafından yapılır ve yeni doğan bu şekilde anne sütünden leptin alır. Tüm doku ve organları gerek hücreler üzerine direkt etkisi ile gerekse beyne etkisi ile çeşitli pituitar fonksiyonları ve nöronal olarak innerve edilmiş periferik organları etkiler (68).

Farelerde termoregülasyon ve beslenme yanında çeşitli hipotalamik-pituitar-endokrin organ ekseninde (adrenal, tiroid, pankreatik, gonadal, growth hormon) regülasyonda rol oynar. Bir çok fonksiyonda rol oynasa da hipotalamik-pituitar- endokrin organ ekseninde ve beslenme regülasyonundaki rolü insanlar için iki majör önemli rol olarak ortaya

çıkılmaktadır. Leptinin karıştığı şu an için önemli görülen diğer alanlar; hematopoez, anjiyogenez ve immün yanıtıdır. Leptin ve leptin eksikliğinin etkilerinin araştırılması amacı ile fare ve obez insanlardan alınan kan örnekleri incelenmiştir. Daha önceki çalışmalarda obez kişilerin kanlarında leptin seviyeleri yüksek bulunmuştur. Leptin seviyelerindeki yükselme yağ kitlesine orantılı olarak gelişmektedir. Bu durumda leptin rezistansı adlı bir kavram oluşmuştur. Muhtemelen db/db farelerde oluşan leptin reseptör geninde mutasyon insanlarda saptanamamasına rağmen obez insanlar da leptine rezistandır (93).

2.3.2. Rezistin

Rezistin 12 kDa ağırlığında, polipeptid yapısında, sisteinden zengin bir proteindir. Benzer özelliğe sahip moleküller rezistin benzeri moleküller olarak adlandırılırlar. Rezistinin alternatif adı “found in inflammatory zone (FIZZ3)” olarak bilinir. İnsanda rezistinin geninin 19. kromozomda olduğu tespit edilmiştir (30).

Rezistin, fare yağ hücresinden salgılanan 114-amino asitli polipeptit, mRNA'ya 20 aminoasitli bir sinyalle kodlanarak sentezlenir, 11.cys artığı içeren, 94 amino asitli polipeptit olarak sekrete edilir ve tek bir sistein içeren, disülfid köprüleri ile homo dimerizasyona sahip polipeptittir. Rezistin glikoz metabolizmasına etkili insülin antogonisti gibi çalışan hormon olarak görev yaptığı sanılmaktadır. Reseptörü henüz bilinmediğinden hedef hücreler ve dokular saptanamamıştır, fakat karaciğer ve kaslar hedef organ olabilir (30). Rezistin olgun adipozitlerden ziyade preadipozitlerde eksprese edilip salgılanır.

Adipozit diferansiyasyonunu engelleyici etkisi vardır. İnsülinin uyardığı glukozun hücre içine alınımını bozar, hepatik glukoz üretimini artırır, glikoz toleransında bozulmaya ve insülin direnci gelişmesine yol açar. Rezistinin akut olarak uygulanması glikoz toleransını ve insülinin etkisini bozar. Kronik hiperrezistinemi de glikoz homeostazını bozmakta ve açlık hiperglisemisi, glikoz intoleransı ve hepatik glikoz çıkısında artışa yol

açmaktadır. Rezistin negatif feedback ile periferik etki ederek vücut yağ kütleini düzenliyor olabilir (41).

2.3.3. Adiponektin

Yaklaşık 30 kDa ağırlığında 244 aminoasidlik bir polipeptid olan adiponektin sinyal alanı, kollajen yapının hakim olduğu bir N-terminal kısım, bir değişken kısım ve globular yapının hakim olduğu bir C-terminal kısımdan oluşur. İnsan plazmasında adiponektin başlıca 3 formda bulunur: Trimer, hekzamer ve yüksek molekül ağırlıklı form. Tüm adiponektin proteolize uğrar ve daha küçük formlar oluşur. Çok düşük miktarda globular kısım şeklinde dolaşımda bulunabilirse de bu formun biyolojik aktivitesi çok daha fazladır. Şu ana kadar 2 adiponektin reseptörü tanımlanmıştır: AdipoR1 ve AdipoR2. Her ikisi de 7 transmembran alanlı reseptörlere sahiptir ve PPAR γ , Adenozin monofosfat kinaz aktive edici protein (AMPK) ve MAPK sinyal moleküllerini aktive etmek suretiyle işlev gösterirler (21).

AdipoR1 başlıca çizgili kasda eksprese olur ve globular forma yüksek afinite tüm adiponektine düşük afinite gösterir. AdipoR2 ise başlıca karaciğerde eksprese olur ve her iki adiponektin formuna da benzer afiniteye sahiptir. Adiponektin ekspresyonu subkutan yağ dokusunda visseral yağ dokusundan daha fazladır. Plazma adiponektin düzeyleri erkeklerde kadınlardan belirgin olarak daha düşüktür. Obezitede dolaşımdaki düzeyi azalırken kilo verildiğinde düzeyleri artar. Kilo vermeksizin yapılan egzersizin insülin direncinde iyileşmeye yol açmasına karşın adiponektin düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir. Adiponektin açlıkta daha yüksek konsantrasyonda iken yemekten sonra düzeyleri düşer. İnsülin adiponektin üretimini artırır. Karaciğerde adiponektin insülin duyarlılığını artırarak, non-esterifiye yağ asidi çıkışını azaltır, yağ asidi oksidasyonunu artırır ve karaciğerde glukoneogenezi de inhibe ederek glikoz üretimini azaltır. Çizgili kasda ise glikoz kullanımını ve yağ asidi oksidasyonunu uyarır. Glikoz klirensini artırarak

plazma glikoz düzeylerinde düşmeye yol açar. Dolayısıyla insülin duyarlılığını arttırıcı etkiye sahiptir (21).

2.4. HORMONLAR

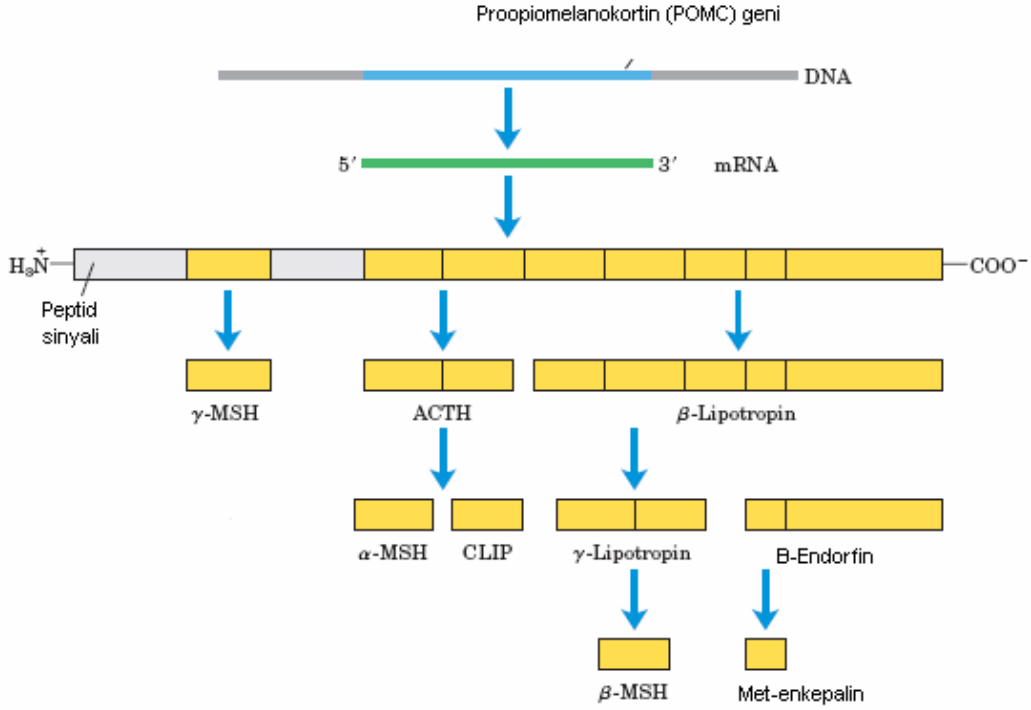
2.4.1. Ön Hipofiz Hormonları

Ön hipofiz, hipotalamus hormonlarının denetimi altında, diğer iç salgı bezlerinin gelişme ve işlevini denetleyen (trofik hormonlar) veya diğer hedef dokulardaki metabolik tepkimeleri etkileyen bir grup hormon salgılar. Ön hipofiz hormonları, klasik olarak tek tek tartışılmışsa da bunların sentez mekanizmaları ve hücre içi etki araçları konusunda yeni yapılan araştırmalar bu hormonların üç sınıfa bölünmesine olanak sağlamıştır (96):

- Proopiomelanokortin peptid ailesi
- Glikoprotein hormon grubu
- Büyüme hormonu-prolaktin-koriyonik somatomotropin grubu

2.4.1.1. Opiyomelanokortin bileşikleri

Bu grupta yer alan bileşiklerin ortak öncül maddesi, 285 aminoasit içeren ve molekül ağırlığı 31kDa civarında bir glikoprotein olan POMC'dir. Hipofizin değişik bölgelerinde farklı şekillerde işlenen POMC, hormon gibi davranan adrenokortikotrop hormon (ACTH), lipotropin (LPH) ve melanosit stimüle edici hormon (MSH) ile sinir iletilici veya nöromodulator gibi davranan endorfin peptidlerinin oluşumunu sağlamaktadır (Şekil 11)(99,103).

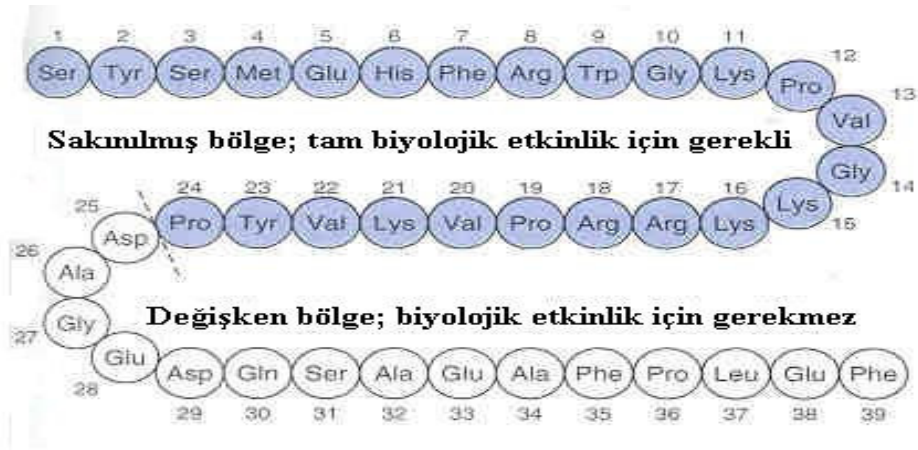


Şekil 11. Endorfin peptidler (99)

Ana yapıda bulunan lizin ve arginin gibi bazik aminoasitler, ACTH, β -endorfin ve diğer peptidleri oluşturmak üzere parçalanacak bölgeleri belirlemektedir. İnsanlarda ön hipofizden sentezlenen prohormon, diğer türlerde ara lopta bulunmaktadır. Ara lobun fonksiyonel olduğu türlerde POMC, daha ileri aşamalarda işlenerek α -MSH ve inaktif olduğu sanılan kortikotropin benzeri peptid oluşmaktadır. İnsanlarda ara lop sadece fetüste ve hamilelerde aktivite göstermektedir. Bazı malingnitelerde doku ortamında büyük miktarlarda sentezlenebilen POMC, ektojik ACTH sendrom'una yol açabilmektedir (103).

2.4.1.1.1. Adrenokortikotrop hormon

Böbreküstü kabuğunun büyüme ve işlevini düzenleyen ACTH, molekül ağırlığı 4.5 kDa ağırlığında olan ve 39 amino asitten oluşan tek zincirli bir polipeptiddir (Şekil 12). Tam biyolojik etkinlik için, amino ucundaki 24 amino asit gerekli olup bu parça türler arasında değişiklik göstermezken, karboksi ucundaki 15 amino asit büyük ölçüde değişkendir. ACTH, 6. ve 10. amino asitleri arasında MSH amino asit dizilimine sahip olduğu için melanosit stimüle edici aktivite göstermektedir (103).



Şekil 12. İnsan ACTH'un yapısı (103)

2.4.1.1.1.1. Adrenokortikotrop Hormon'un Metabolizması

Steroidogeneizde 27 karbonlu kolesterolün oksidatif parçalanma yolu ile yan zincirinin kopmasını ve 21 karbonlu pronenolon oluşumu aşamasını hızlandıran ACTH, adrenal steroidlerin sentez ve salgılanmasını arttırmaktadır. Özellikle adrenal bezin zona fasikülata tabakasına etki ederek kortizolün sentez ve salıverilmesini düzenlemektedir. Zona retikularisten ise adrenal androjenlerin salıverilmesini uyarmaktadır. Fizyolojik koşullarda, mineralokortikoid ve androjenlerin sentez ve salıverilmeleri üzerine olan etkisi en az düzeydedir.

Adrenal korteks üzerine tropik etkisi olan hormonun, protein ve RNA sentezini artırarak adrenal kortikal büyüme hızlandırdığı saptanmıştır. Tüm peptid hormonlar gibi plazma membran reseptörüne bağlanan ACTH, birkaç dakikada siklik adenzin monofosfat (cAMP) düzeyini artırarak etki etmektedir.

Kan kortizol düzeyinin sabit tutulabilmesi için ACTH salınmasının düzenlenmesi büyük önem taşımaktadır. Hipotalamik kortikotropin salgılatıcı hormonun etkisi altında olan ACTH salgılayan hücrelerden hormonun salınması, çeşitli nöral uyarılardan etkilenmektedir. Travma, hipoglisemi, toksinler gibi uyarılar, psişik ve duygusal stresler, kortikotropin salgılatıcı hormon salınmasına ve bu bağlı olarak ACTH açığa çıkmasına yol açmaktadır. Sonuçta adreanal kortikal steroidlerin salınması sonucu organizmanın strese yanıt vermesi sağlanmaktadır. Dolaşımda bulunan kortizol düzeyleri, ACTH salınmasının düzenlenmesini etkilemektedir. Geriye doğru inhibisyon ile adrenal steroidler, ACTH salınmasını hipotalamik kortikotropin salgılatıcı hormon salınmasını baskılayarak ve hipofiz üzerine doğrudan hızlı bir etki ile kontrol altına almaktadırlar (103).

2.4.1.1.1.2. ACTH fizyopatolojisi

ACTH'ın hipofizden aşırı salınması veya bir tümörden ektopik üretimi Cushing sendromu ile sonuçlanır. ACTH'ın zayıf MSH benzeri etkinliği veya olaya eşlenik olarak β - veya α -MSH salınması, hiperpigmentasyonla sonuçlanır. Metabolik tablo, böbreküstü steroidlerin aşırı üretimine bağlıdır ve bunların arasında (96):

- Eksi azot, potasyum ve fosfor dengesi;
- Hipertansiyon, ödem veya her ikisi ile sonuçlanabilen sodyum tutulması;
- Glukoz tolerans bozukluğu veya açık diabetes mellitus;
- Artmış plazma yağ asitleri;
- Dolaşımda eozinofil ve lenfosit sayısı düşerken polimorfonükleer akyuvar sayısında artış vardır.

Cushing sendrom'lu olgularda kas atrofisi ve yağın vücutta alışılmadık şekilde yeni bir dağılımı, yani gövdesel şişmanlık bulunabilir. Tümör, enfeksiyon veya hipofiz enfarktüsü sonucu ACTH kaybı, aksi yönde bulgular demetine neden olur (96).

2.4.1.1.1.3. Cushing Sendromu

Cushing sendromu; glukokortikoidlerin kronik, fazla ve uygunsuz salgılanması sonucu hipotalamo hipofizer adrenal aksta ve normal ritimde bozulma ile ortaya çıkan semptomlar kompleksidir. Olay hipofizer kaynaklı bir adenoma bağlı ise daha çok Cushing hastalığı denmekte, adrenal kaynaklı olanlara veya ekzojen ACTH veya glukokortikoidlerin yüksek dozda ve uzun süre verilmesi ile (iatrojenik cushing) ortaya çıkan tabloya Cushing sendromu ismi verilmektedir. Klinik tablodan sorumlu olan glukokortikoid fazlalığı olmakla birlikte etyolojik sebeplere göre değişen adrenal korteksin diğer hormonlarının mineralokortikoid ve seks steroidlerinin de artışı tespit edilebilir (113).

Genellikle 20-60 yaşlar arasında ve kadınlarda daha sık ortaya çıkan tablo tedavi edilmediği takdirde çoğunlukla 5 yıl içinde ölümlü sonuçlanır. Hipofizer kaynaklı Cushing sendromunun % 90'ında adenom, % 10'unda hiperplazi vardır. Adenom genellikle mikroadenom (10 mm'den küçük) şeklinde olup histolojik olarak bazofiliktir. Adenomlarda çoğunlukla ve başlangıç dönemlerine ACTH salgınımındaki pulsatil salgılanma özelliği devam eder, ancak günlük salgılanma ritmi (diüurnal ritm) bozulmuştur Ektopik ACTH salgılayarak cushing sendrom'una yol açan başlıca tümörler; küçük hücreli akciğer kanserleri, bronş karsinomları, timus karsinoidleri, pankreatik tümörler, feokromositoma, medüller tiroid kanseri'dir. ACTH bağımlı (hipofiz kökenli) cushing sendrom'unda lokal belirtiler görülebilir. Bunlar daha çok makroadenom vakalarında kitlenin yaptığı etkilere bağlı olarak ortaya çıkar. Baş ağrısı, görme alanı bozukluğu (adenomun optik kiazmaya baskısı ile), hipopituitarizm, hiperpigmentasyon bunlardandır. Ektopik cushing sendrom'unda klinik tabloda bazı özellikler ve farklar mevcuttur. Bunlardan bazıları; erkeklerde daha sık görülür, en belirgin semptom kilo alma değil kilo

kayıbdır. Hiperpigmentasyon, hipertansiyon, periferik ödem, yaygın adale güçsüzlüğü sıktır (113).

2.4.2. Adrenal Korteks Hormonları

Adrenal kortekste çok azı hormonal aktiviteye sahip, birbirinden farklı yapılarda steroid sentez edilmektedir. Yaşamsal önem taşıyan ve hormonal aktivite gösteren steroidler;

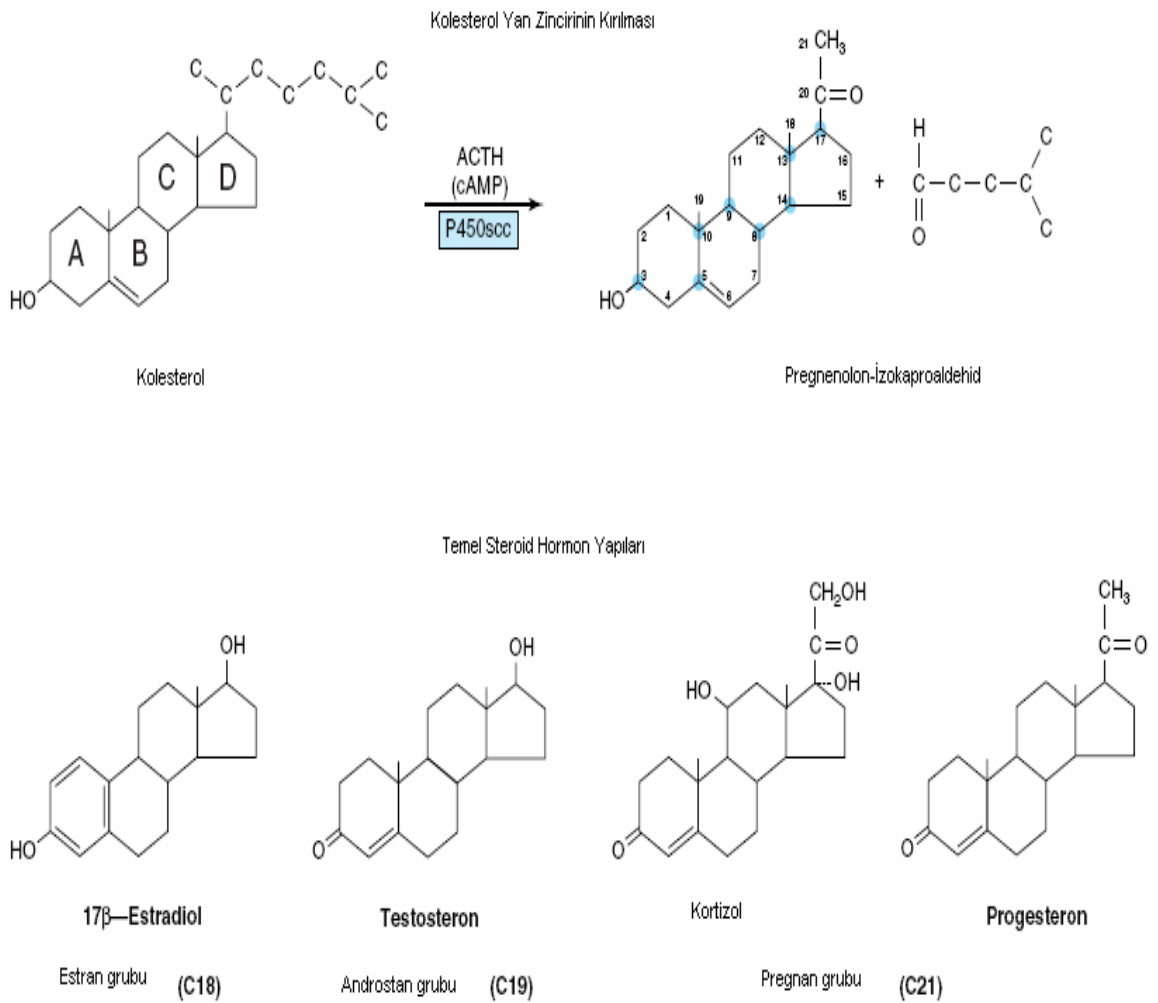
- Glukokortikoidler
- Mineralokortikoidler
- Androjenler olmak üzere üç sınıfa ayrılmaktadır.

Adrenal kortekste üç ayrı katman veya bölge bulunur. Kapsül altı alana zona glomerüloza adı verilir ve mineralokortikoidlerin üretimiyle ilişkilidir. Bir sonraki katman olan zona fassikülata, bir sonraki zona retikularis ile birlikte glukokortikoid ve androjenleri üretir (103).

2.4.2.1. Steroid hormonların kimyasal yapısı

Steroid hormonların tümünde, ortak bir çatı olarak, A-D olarak işaretlenmiş dört halkaya sahip 17 karbonlu siklopentanoperhidrofenantren halkası bulunur. 10. ve 13. pozisyonlara ek karbonlar eklenebildiği gibi, C₁₇'ye bir yan zincir de eklenebilir. Steroid hormonlar ile bunların öncül ve metabolitleri, alternatif gurupların sayısı ve tipi, çift bağların sayısı ve konusu, stereokimyasal konfigürasyonları ile ayırt edilir. Bu kimyasal formülleri göstermek için bir adlandırma sistemi geliştirilmiştir. Asimetrik karbon atomları stereoizomerizme olanak sağlar. 10 ve 13. konumlarda açılı yapan metil gurupları (C₁₉ ve C₂₁), halka sisteminin önüne doğru çıkmıştır ve referans noktaları olarak kullanılır. Bu guruplarla aynı düzlem içinde yapılan nükleer değişiklikler *cis* veya “β” olarak adlandırılır ve düz çizgilerle gösterilir. Halka sisteminin arkasında kalan

yerleşimler *trans* veya “ α ” olarak belirtilir ve kesik çizgi ile gösterilir. Çift bağlar, bir önceki karbonu gösteren rakamlarla belirtilir (örn. Δ^3 , Δ^4). Steroid hormonlar, tek bir açısıl metil gurubu (estran, 18 karbonlu), iki açısıl metil gurubu (androstan, 19 karbonlu) veya iki açısıl gurup artı C_{17} ’ de 2 karbonlu bir yan zincir (pregnan, 21 karbonlu) taşıyıp taşımadıklarına göre adlandırılır (Şekil 13)(103).

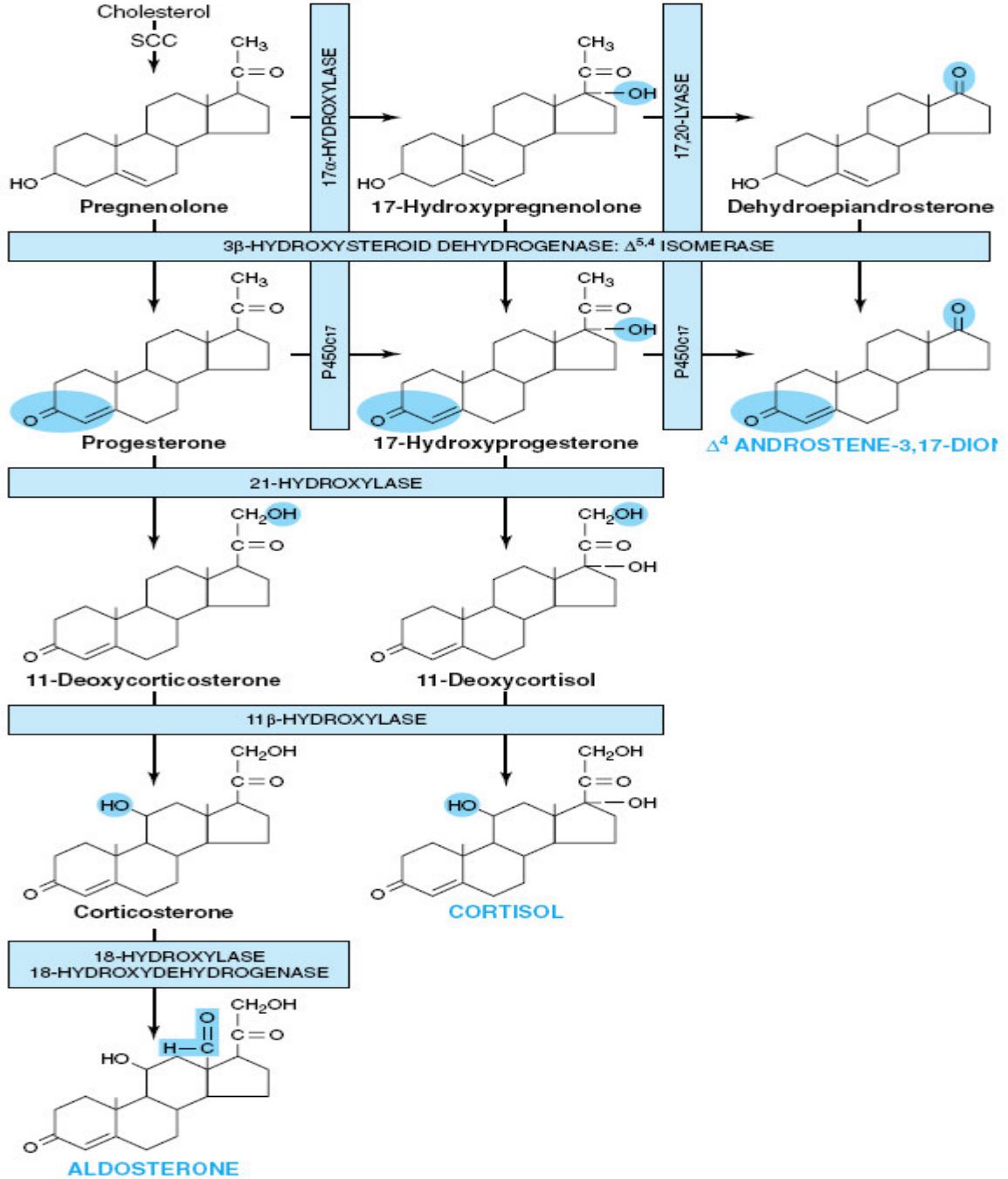


Şekil 13. Kolesterol yan zincirinin kırılması ve temel steroid hormon yapıları (103)

2.4.2.2. Steroid hormonlarının biyosentezi

Adrenal korteks hormonlarının büyük bölümü, plazmadan gelen ama küçük bir kısmı da mevalonat ve skualen yoluyla in situ olarak asetil-KoA'dan türetilen kolesterolden sentezlenir. Büyük miktarda kolesterol böbreküstünde esterlenir ve sitoplazmik lipid damlaları halinde depolanır. Böbreküstünün ACTH ile uyarılması halinde bir esterazın etkinleşmesiyle oluşan serbest kolesterol mitokondriler içine girer. Burada, kolesterol, sitokrom P450 yan zincir kırpıcı enzim ($P450_{scc}$) ile pregnenolona çevrilir. Yan zincirin kırılması, sırası ile C_{22} , C_{20} ve bunları takip eden 21 karbonlu steroid vermek üzere (altı karbonlu bir parça olan izokaproalde-hidin uzaklaştırılması), izlenen ardışık hidroksilasyonları kapsar. ACTH'a bağımlı bir steroidojenik akut düzenleyici proteinin (STAR) varlığı, kolesterolün mitokondrinin iç zarındaki $P450_{scc}$ 'ye taşınması için zorunludur. Aminoglutetimid, $P450_{scc}$ ve steroid biyosentezinin çok etkili bir inhibitörüdür (96).

Memeli steroid hormonlarının tümü, böbreküstü hücresinin mitokondri veya endoplazmik retikulumunda, bir dizi tepkime ile pregnenolon yoluyla, kolesterolden sentezlenir. İndirgenmiş nikotin adenin dinükleotid fosfat (NADPH) ve moleküler oksijen gereksinen hidroksilazlar vazgeçilemez önem taşırken bazı basamaklar için dehidrogenazlar, bir izomeraz ve bir liyaz da gerekir. Steroidogeneizde bir kısım hücrel özgüllük vardır. Örneğin, aldosteron sentezi için gereken 18-hidroksilaz ve 18-hidroksisteroid dehidrogenaz, sadece glomerüloza hücrelerinde bulunduğundan bu mineralokortikoidin biyosentezi bu bölge ile kısıtlıdır. Adrenal korteks hormonlarının üç ana sınıfının sentezine katılan yolların şematik görünümü, Şekil 14.'de sunulmuştur (96).

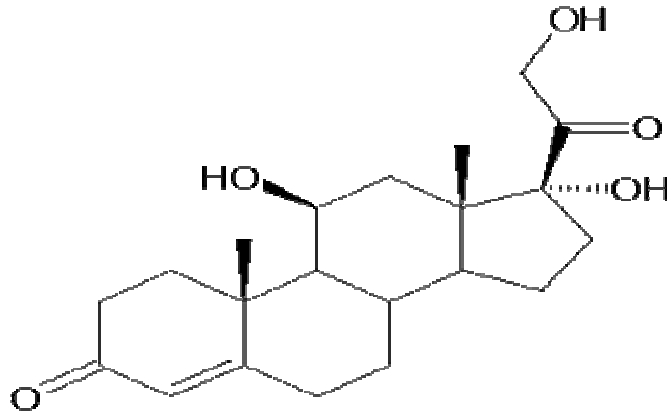


Şekil 14. Adrenal korteks hormonlarının üç büyük sınıfının sentezine katılan yollar (96). Enzimler kutular içinde sunulurken her basamağa ait değişiklikler taranarak belirtilmiştir. 17- α hidroksilaz ve C17-20-lyaz aktiviteleri, P450_{C17} olarak gösterilen bir enzimin iki parçasıdır.

2.4.2.2.1. Glukokortikoidler

2.4.2.2.1.1. Kortizol

İnsanda en önemli glukokortikoid olan kortizol, 17 α -hidroksilaz enziminin bulunduğu zona fasikülatada ve az miktarda zona retikularisde sentez edilmektedir. Temel yapısında üç tane 6 karbonlu sikloheksan halkasının oluşturduğu fenantren halkası ile bir tane 5 karbonlu siklopentan halkasının yer aldığı siklopentanoperhidrofenantren halka sistemi bulunmaktadır (Şekil 15) (103).



Şekil 15. Kortizol yapısı (103)

2.4.2.2.1.1. Kortizolün Biyosentezi

İnsanda en etkili glukokortikoid olan kortizol, pregnenolondan sentez edilmektedir. 3 β -hidroksioksidasyon sonrasında çift bağı $\Delta^{5,4}$ izomerizasyonu ve sırası ile 17., 21. ve 11. karbonların hidroksilasyonu ile kortizol oluşmaktadır. Mitokondride sentez edilen pregnenolonun 3. karbon atomundaki hidroksil grubu düz endoplazmik retikulumda 3 β -hidroksisteroid dehidrogenazın katalitik etkisi ile okside olmaktadır. Çift bağı yeniden düzenlenmesi ise $\Delta^{5,4}$ izomeraz ıla sağlanmaktadır. Böylece zona fasikülata ve zona retikularis hücrelerinin düz endoplazmik retikulumunda progesteron oluşmaktadır.

Progesteronun 11β , 17α ve 21-hidroksilasyonu ise spesifik hidroksilazlarla katalizlenmektedir. Bunlardan 17α ve 21-hidroksilasyon düz endoplazmik retikulumda, kortizol sentezinin son basamağı olan 11β - hidroksilasyon ise mitokondride meydana gelmektedir (103).

2.4.2.2.1.2. Kortizolün Taşınması

Kanda bulunan en önemli 17-hidroksisteroid olan kortizol plazmada serbest kortizol, proteine bağlı kortizol ve kortizol metabolitleri olmak üzere üç şekilde bulunmaktadır. Biyolojik olarak aktif olan ve dokularda bulunan serbest kortizol, dolaşımdaki total kortizolün yaklaşık %5-8 kadarını oluşturmaktadır. Sadece serbest kortizol ve kortizol metabolitleri glomerüllerden filtre olmaktadır. Kortizol proteinlere geri dönüşümlü olarak bağlanmaktadır. Plazmada bulunan kortizolün yaklaşık %15-20 kadarı albumine bağlanmaktadır. Albuminin kortizole olan ilgisi transkortine oranla daha azdır. Karaciğer'de sentezlenen transkortinin sentezi, östrojenlerin etkisi ile artmaktadır. Dolaşımda plazma proteinleri ile zayıf bağlar oluşturan kortizol metabolitleri, biyolojik olarak inaktiftirler (103).

2.4.2.2.1.1.3. Kortizol Sekresyonunun Düzenlenmesi

Kortizolün sentez edilmesi ve salgılanması, hipotalamik kortikotropin salgılatıcı faktörün (CRF) kontrolü altındaki ACTH tarafından düzenlenmektedir. Hedef organda sentezlenip salıverilen kortizol ise bunların salıverilişini negatif geri beslenme ile inhibe etmektedir. ACTH adrenal kortikal steroid sentezini, kolesterolün adrenal kortikal hücrelere alınışını, depolanmış kolesterol esterlerinin hidrolizini ve kolesterolün yan zincirinin koparılması sonucunda pregnenolon oluşumunu hızlandırarak etkilemektedir. Bu etkiler sonucunda adrenal kortikal hücrelerde pregnenolon üretimi artmaktadır. Buna bağlı olarak zona fasikülatada temel steroidlerden kortizol ve kortikosteron oluşumu, zona retikularisde ise dehidroepiandrosteron (DHEA) ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-SO₄) gibi

androjenlerin sentezi hızlanmaktadır. Adrenal kortikal hücrelerden kortizol salıverilmesi, temelde pasif bir olay olduğu için doğrudan hücrede oluşan hormon miktarı ile ilişkilidir. Böylece steroid hormonların sentezi, hormon salıverilmesi ile kontrol edilmektedir (103).

2.4.2.2.1.4. Kortizolün Fizyolojik Etkileri

Kortizol, spesifik olarak kan glikozunu arttırmaktadır. Hedef hücrelere difüzyonla giren kortizol, tip II reseptörler veya glukokortikoid reseptörlerid adı verilen spesifik reseptörlere büyük bir ilgi ile bağlanmaktadır. Çekirdeğe taşınan bu kompleks, DNA yapısındaki hormon yanıt elementi adı verilen özgün bir bölgeye bağlanarak gen transkripsiyonunu ve RNA sentezini etkilemektedir. Böylece özellikle glukoneogenezde ve amino asit metabolizmasında etkili olan anahtar konumundaki bir grup enzimin sentezini uyarmaktadır. Karaciğerde protein sentezini artıran kortizol, periferel dokularda proteinlerin amino asidlerine kadar yıkılmasını hızlandırmaktadır. Kortizol'ün aşırı salgılanması veya farmokolojik dozları, ekstremitelerde lipolizi uyarak hiperlipidemiye neden olmakta ve vücudun bazı bölgelerinde özellikle yüz, beden ve boynun arka kısmında lipogeneze yol açabilmektedir. Kortizol vücutta suyun dağılımını ve atılımını, vazopressin salıverilmesini uyarak ve glomerüler filtrasyon hızını artırarak etkilemektedir. Bu nedenle normal su ve elektrolit dengesinin devamlılığı için gereklidir (103).

2.4.2.2.2. Mineralokortikoidler

Mineralokortikoidler de 21-karbonlu steroidlerdir. Bu hormonların birincil etkisi, özellikle böbrekte, sodyum (Na^+) tutulması ile potasyum (K^+) ve hidrojen (H^+) atılmasını teşvik etmektir. Bu sınıfa giren en güçlü hormon aldosteron'dur ve sadece zona glomerülozada üretilir (103).

2.4.2.2.1. Mineralokortikoidlerin biyosentezi

Aldosteron sentezi mineralokortikoid yolunu izler ve zona glomerülozada oluşur. Pregnenolon, düz endoplazmik retikulum enzimi olan 3β -hidroksisteroid dehidrogenaz (3β -OHSD) ve $\Delta^{5,4}$ izomeraz ile progesterona çevrilir. Progesteron, etkin Na^+ tutan bir mineralokortikoid olan 11-deoksikortikosteron (DOC) vermek üzere, C_{21} konumunda hidroksillenir. C_{11} 'de gerçekleşen bir sonraki hidroksillenme, glukokortikoid etkinliğine sahip zayıf bir mineralokortikoid (aldosteronun gücünün %5' inden daha az) olan kortikosteronu üretir. Bazı türlerde (örn.kemirgenler), bu en güçlü glukokortikoiddir. C_{21} hidroksilasyonu, hem mineralokortikoid hem glukokortikoid etkinliği için gerekli ise de bir C_{17} hidroksil guru-buna sahip steroidlerin çoğu, daha fazla glukokortikoid ve daha az mineralokortikoid etkinliğine sahiptir. Düz endoplazmik retikulum enzimi olan 17α -hidroksilazdan yoksun zona glomerülozada, mitokondriyal bir 18-hidroksilaz bulunur. 18-Hidroksilaz, 18-hidroksikortikosteron vermek üzere kortikosterona etki yapar ve oluşan bu madde, 18-alkolün bir aldehide çevrilmesiyle aldosterona dönüşür (96).

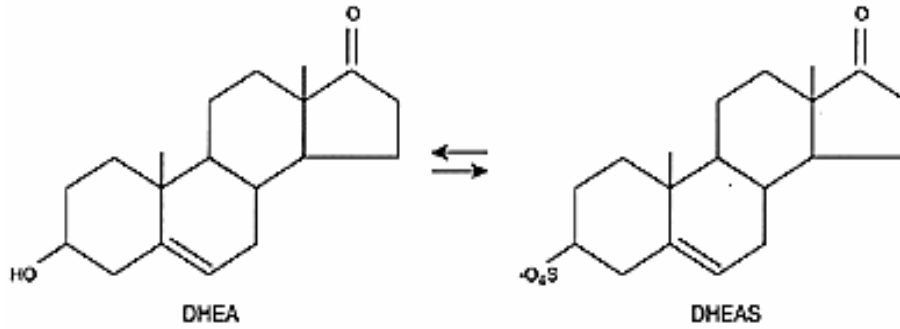
Mineralokortikoid hormonlar, böbrekte distal tübül ve toplayıcı kanalları etkileyerek, etkin Na^+ taşınmasını uyarır ve olayın net sonucu, Na^+ 'un tutulmasıdır. Bu hormonlar, böbrek tarafından K^+ , H^+ ve amonyum (NH_4^+) salgılanmasını uyarır ve ter bezleri, barsak mukozası ve tükürük bezleri dahil diğer epitel dokularında iyon taşınmasını da etkiler. Aldosteron, 11-deoksikortikosterondan 30-50 kat, kortizol veya kortikosterondan 1000 kat daha güçlüdür. Aldosteron en güçlü doğal mineralokortikoid olarak insanda bu etkinin büyük bölümünden sorumludur. Kortizol, çok daha az güçlü olmasına karşın çok daha büyük bir üretim hızına sahiptir ve dolayısı ile Na^+ tutulması ve K^+ atımı üzerine önemli bir etki oluşturur. Üretilen DOC miktarının çok az olması nedeniyle daha az öneme sahiptir. Aldosteron etkisi için RNA ve protein sentezi gerekmekte olup görüldüğü kadarı ile olaya özgül gen ürünlerinin üretilmesi katılmaktadır (96).

2.4.2.2.3. Androjenler

Böbrek üstü kabuğunun zona fassikülata ve retikularisi, androjen öncülü olan DHEA ile zayıf bir androjen olan androstenedion'u da önemli miktarlarda üretir. Bu steroidler, böbreküstü dokusu dışında daha güçlü androjenlere çevrilir ve özgül steroidojenik enzimlerin kusurlu olması halinde, androjenlerin patolojik kaynağı haline gelir. Bazı böbreküstü kanserlerin haricinde, normal böbreküstünde östrojenler önemli miktarda üretilmez, ancak menopoz sonrası kadınlarda, böbreküstü kaynaklı androjenler, östrojenlerin önemli öncülleridir (çevresel aromatisasyonla östrojenlere çevrilir) (103).

2.4.2.2.3.3.1. Dehidroepiandrosteron Sülfat

Adrenal ve karaciğerde androjenlerin öncül bileşiği olan DHEA'ya sülfat grubunun eklenmesi sonucu oluşan DHEA-SO₄ inaktiftir (Şekil 16) (103).



Şekil 16. DHEA ve DHEA-SO₄ yapısı (103)

2.4.2.2.3.3.1.1. Dehidroepiandrosteron Sülfatın Biyosentezi

Böbreküstü kabuğu tarafından üretilen ana androjen veya androjen öncülü, DHEA'dır. 17-Hidroksiprogesteronun çoğu glukokortikoid yolunu izlese de az bir bölüm, oksidatif bozunmaya ve 17,20-liyaz etkisiyle iki karbonlu yan zincirin uzaklaştırılmasına uğrar. Bu enzim gerçekte 17 α -hidroksilasyonunu katalizleyen benzer enzimlerin parçasıdır. Dolayısıyla, bu iki fonksiyonlu bir proteindir. Liyaz aktivitesi, hem böbreküstünde hem de gonadlarda oldukça önemlidir ve yalnızca 17 α -hidroksi içeren moleküllere etki eder. Glukokortikoid biyosentezi, hidroksilazlardan birinin eksikliği nedeniyle, bastırılacak olursa, böbreküstü androjen üretimi belirgin derecede artar (96).

DHEA'nın çoğu, sülfat eklenmesi ile hızla değiştirilmekte olup bu olayın yaklaşık yarısı böbreküstünde, geri kalanı ise karaciğerde görülür. DHEA- SO₄, etkin olmamasına rağmen, sülfatın uzaklaştırılmasıyla yeniden etkinleşir. 3 β -OHSD ve $\Delta^{5,4}$ izomerazın etkileri, zayıf androjen olan DHEA'yı daha güçlü androstenedion'a çevirdiğinden, DHEA gerçekte bir prohormondur. 17 α -hidroksiprogesteron üzerine liyazın etki yapmasıyla böbreküstünde az miktarlarda androstenedion da oluşur. Androstenedionun C₁₇ konumunda indirgenme, en güçlü böbreküstü androjeni olan testosteron üretilmesiyle sonuçlanır. Bu mekanizma ile böbreküstünde az miktarda testosteron üretilirse de bu çevrimin en büyük bölümü diğer dokularda görülür. Böbreküstü ven kanından, 11-deoksikortikosteron, progesteron, pregnenolon, 17 α -hidroksiprogesteron ve çok küçük miktarlarda östradiolü (testosteronun aromatize edilmesiyle) izole edilebilir. Fakat bunların miktarları, diğer bezler tarafından üretilen miktarlarla karşılaştırıldığında önemli olmayacak derecede düşüktür (96).

Androjenlerin atılımı, DHEA ve DHEA-SO₄, androstenedion ve bunun metabolitlerini kapsayan 17-keto bileşikleri halinde gerçekleşir. Böbreküstü tarafından küçük miktarda salgılanan testosteron, bir 17-keto bileşiği olmamasına rağmen karaciğer,

testosteronun %50 kadarını 17-keto bileşikler olan androsteron ve etiyokolanolona çevirir (96).

2.4.2.2.3.1.2. Dehidroepiandrosteron Sülfatın Genel Özellikleri

DHEA gün boyunca kortizolle senkronize olarak epizodik bir patern gösterir. DHEA-SO₄ ise farklı olarak kortizolle güçlü bir senkronizasyon göstermez. Bu durum DHEA-SO₄'ün uzun yarı ömrüne bağlıdır. DHEA-SO₄, DHEA'ya göre daha az dalgalanma gösterir. Yaşlanma ile DHEA ve DHEA-SO₄'de düşüş görülür ama kortizol seviyesi fazla değişmez. Gençlerde DHEA ve kortizol seviyesi sirkadiyen ritimle düzenlenir ve DHEA'daki sirkadiyen ritmin yaşlanmayla azaldığı bildirilmiştir, ancak kortizol ritminde bu değişme olmamıştır. DHEA-SO₄ seviyesi yaşamın ilk yılında hızla düşme eğilimindedir, minimum seviyelere indikten sonra bunu beş yıl kadar sürdürür. 6-7 yaşından sonra önemli artış göstererek kadında 24, erkekte 30 yaşında maksimum seviyelerine ulaşır. Daha sonra da hızla düşme eğilimindedir, ancak bu düşüş 50-60 yaşından sonra daha ılımlıdır. Yaşla ilişkili DHEA seviyeleri ise DHEA-SO₄'den farklılık gösterir. Yaşamın ilk ayından sonra DHEA göreceli olarak yüksektir ve düşüş daha yavaştır. Minimum seviyeler kız çocuklarında 5-7 yaş arası, erkek çocuklarında 5-9 yaş arasındadır. Daha sonra artarak her iki cinsten de yaklaşık 20 yaşlarında maksimum seviyelere ulaşır (96).

Erkeklerdeki seviyesi 80 yaşına kadar düşüş gösterir. Kadınlarda ise 36 yaş civarında ikinci pikini yapana kadar yaklaşık olarak 15 yıl düşüş gösterir, bu ikinci pikten sonra hafif fakat anlamlı bir düşüş devam eder. DHEA-SO₄'den farklı olarak DHEA kadınlarda erkeklerden yüksektir. Ancak bu farklılık yalnızca bazı yaş gruplarında önemlidir: Puberte sırasında (11-15 yaş arası), premenopozal periyotta (36-45 yaş arası) ve 60 yaşından sonra. Bu nedenlerle DHEA seviyesi DHEA-SO₄ seviyesi yerine ve karşılık olarak kullanılamaz (96).

3.GEREÇLER ve YÖNTEMLER

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı ve Klinik Laboratuvarında yapıldı. Çalışmaya, Şubat 2008 ve Kasım 2008 ayları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve İç Hastalıkları polikliniğine obezite şikayetiyle başvurup metabolik sendrom teşhisi almış; düşük doz deksametazon supresyon testi uygulanıp cushing sendromu ekarte edilen 35 kadın hasta ile diyabet ve diğer kronik hastalıkları olmayan, yaş ve cinsiyet uyumlu 20 gönüllü kişiden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Hasta kan örnekleri düşük doz deksametazon supresyon testi yapılmadan önce toplandı. Metabolik sendrom tanısı için Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği Metabolik sendrom Tanı Kriterleri baz alınmıştır (88). Bu çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı (2008/143). Tüm hasta ve kontrol grubundaki bireylere çalışma hakkında bilgi verildi, EK- 1'deki anket formu uygulandı ve imzalı onayları alındı.

Hasta ve kontrol grubunda bulunan bireylere test sonuçlarını etkilememesi için kan verecekleri gün öncesi ağır egzersiz yapmamaları, sigara ve alkol içmemeleri ve akşamdan itibaren hiçbir şey yememeleri önerildi.

Antropometrik ölçümlerden boy, ağırlık, bel çevresi ve kalça çevresi oda giysileri ile, açken ve ayakta standart ölçüm aletleri kullanılarak aynı kişi tarafından ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VKİ) Quetlet indeksi kullanılarak hastanın kilosunun, boyunun karesine bölünerek hesaplandı (139).

$$\text{Vücut Kitle İndeksi (VKİ)} = \text{kg/m}^2 = \text{Vücut ağırlığı (kg)} / \text{Boy (m}^2\text{)}$$

Bel çevresi, arkus kostarium ile spina iliaka anterior superior arasındaki en dar çap, kalça çevresi ise arkada gluteus maksimusların ve önde simfisis pubisin üzerinden geçen en geniş çap olarak kabul edildi. Bel/kalça oranları ise (BKO) santimetre cinsinden ölçülen bel çevresinin yine santimetre cinsinden ölçülen kalça çevresine oranlanarak hesaplandı (47).

Çalışma gruplarının bel boy oranları, bel çevresinin santimetre cinsinden ölçülen boya oranlanarak hesaplandı (47).

Bel Kalça Oranı (B/K) = BKO = Bel çevresi (cm) / Kalça çevresi (cm)

Bel Boy Oranı (B/B) = Bel çevresi (cm) / Boy (cm)

Çalışma gruplarının kan basınçları oturur pozisyonda, sağ koldan uygun manşonlu, civalı tansiyon aletiyle aynı kişi tarafından Korotkoff faz I ve faz V sesleri baz alınarak ölçüldü.

Metabolik sendromlu hastaların hepsi yeni tanı almıştı ve hiçbir tedavi almıyordu. Hasta grubundan 5 kişi, kontrol grubundan 3 kişi sigara kullanıyordu. Çalışma grubundaki bireylerin hiçbiri alkol kullanmıyor, vitamin ve hormon replasman tedavisi almıyordu. Metabolik sendromlu hastalara cushing sendromundan ayırıcı teşhis koymak için düşük doz deksametazon supresyon testi yapıldı.

Düşük doz deksametazon supresyon testi: Hiperkortizolim için en kolay tarama testidir. Hastalara gece 23.00' de 1 mg deksametazon oral yoldan verilerek ertesi sabah saat 9.00'da hastaların serum kortizol ve 24 saatlik idrar kortizol değerleri ölçüldü. 5 µg/dl'nin altındaki kortizol değeri %98 kesinlikle cushing sendromunu ekarte eder. Düşük doz deksametazon supresyon testi uygulanarak cushing sendromu ekarte edilen hastalar metabolik sendrom grubuna dahil edildi (113).

3.1. Biyokimyasal analizler

Oniki saatlik açlığı takiben sabah 8.00-9.00 saatleri arasında alınan yaklaşık 10 ml venöz kan örnekleri jel separatörlü biyokimya tüpüne ve ACTH ölçümü için heparinli tüpe aktarıldı. ACTH ölçümü için alınan tüpler hemen buz içine yerleştirildi. 4° C de santrifüj edildi. Biyokimya tüpleri 30 dakika bekleme süresinden sonra 2000x g'de 15 dakika santrifüj edildi. Rutin biyokimyasal ölçümler serumun ayrıldığı gün yapıldı, kalan serum örnekleri leptin ölçümü için -20⁰C'de çalışma anına kadar saklandı.

Serum glikoz, insülin, Total kolesterol, TG, lipoprotein (a), HDL, LDL, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, hs-CRP ve homosistein düzeyleri ölçüldü.

Tüm çalışma gruplarında TG/HDL oranı insülin direncinin değerlendirilmesi amacıyla (64), TK/HDL ve ApoB/ApoA1 oranları kardiyak risk değerlendirilmesi amacı ile hesaplandı (122).

İnsülin direnci varlığının gösterilmesi amacıyla Homeostasis Model Assessment (HOMA) kullanıldı. HOMA-IR aşağıdaki formüle göre değerlendirildi (135):

$$HOMA - IR = [Açlık serum insülini (\mu U/ml)] \times [Açlık plazma glikozu (mmol/L)] / 22,5$$

3.2. YÖNTEMLER

Biyokimyasal parametreler hastanemiz biyokimya laboratuvarlarında çalışıldı.

3.2.1. Glikoz, TK, TG, HDL, LDL düzeylerinin ölçümü:

Enzimatik kolorimetrik ölçüm yöntemiyle Roche Diagnostik orijinal kitleri kullanılarak MODULER cihazında ölçüldü.

3.2.2. İnsülin ölçümü:

Kemilüminesans yöntemiyle çalışan DPC (Diagnostic Products Corporation Los Angeles, CA USA) orijinal kitleri kullanılarak IMMULITE- I analizörüyle ölçüldü.

3.2.3. Apo A₁, Apo B, Lp (a), hsCRP düzeylerinin ölçümü:

Türbidimetrik inhibisyon immunoanaliz yöntemiyle Roche Diagnostic orijinal kitleri kullanılarak MODULER cihazında ölçüldü.

3.2.4. Homosistein düzeylerinin ölçümü :

Kemilüminesans yarışmalı immunoanaliz yöntemiyle çalışan DPC (Diagnostic Products Corporation Los Angeles, CA USA) orijinal kitleri kullanılarak IMMULITE-2000 analizörüyle ölçüldü.

3.2.5. Bazal Kortizol Düzeylerinin Belirlenmesi :

Kortizol serum düzeylerinin kantitatif düzeyleri, elektrokemiluminesans ölçüm yöntemiyle, Roche Diagnostik orijinal kortizol reaktif kiti kullanılarak E170 cihazında ölçüldü.

3.2.5.1. Prensip

1.İnkübasyon: 20µl numune, biyotinile monoklonal kortizole özgü antikor ve bir rutenyum kompleksi ile işaretli bir kortizol türevi tepkimeye girer. Numunedeki analitin konsantrasyonuna ve ilgili immun kompleksin oluşmasına bağlı olarak işaretli antikor bağlama bölgesi kısmen analit ile kısmen de rutenile hapten ile doldurulur.

2. İnkübasyon: Streptavidin kaplı mikropartiküller eklendikten sonra bu kompleks, biotin ve streptavidinin etkileşimi ile katı faza bağlanır. Reaksiyon karışımı ölçüm hücresine çekilir ve burada mikropartiküller manyetik olarak elektrodun yüzeyine yakalanır. Bağlanmamış maddeler bu şekilde ProCell ile çıkarılır. Elektroda bir voltaj

uygulanması, kemilüminesans emisyonu başlatır ve bu emisyon bir fotomultiplier ile ölçülür. Sonuçlar, cihaza özel üretilen bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu ile üretilen bir mastır eğrisi ile belirlenir.

Ölçüm aralığı: 1.00 – 1750 nmol/l ve duyarlılığı <1.00 nmo/l idi.

3.2.5.2. Kullanılan Malzemeler ve Çözeltiler

Streptavidin kaplı mikropartiküler

Streptavidin kaplı mikropartiküller; koruyucu, 0.72 mg/ml

Anti-Kortizol Ab-biotin

Biyotinile poliklonal anti-kortizol antikoları 90 ng/ml

Kortizol peptid

Rutenyum kompleks etiketli kortizol türevi 25 ng/ml

3.2.6. DHEA-SO₄ düzeylerinin ölçümü:

Serum DHEA-SO₄ düzeyleri, kemilüminesans ölçüm yöntemiyle, DPC orijinal reaktif kitleleri kullanılarak IMMULITE-I analizöründe ölçüldü.

3.2.6.1. Prensip

DHEA-SO₄ ölçümleri bir katı faz yarışmalı immunoassay yöntemleridir. Katı faz olarak test üniteleri içindeki polisteren boncuklar kullanılır. Bu boncuklar DHEA-SO₄ için spesifik poliklonal antikolar ile kaplanmıştır. Hasta serumu ve alkali fosfataz ile işaretlenmiş konjugat test ünit içinde, 37 °C'de 30 dakika inkübe edilir. Örnek içindeki DHEA-SO₄ ve konjugat yarışmalı olarak antikora bağlanırlar. Bağlanmayan fraksiyonlar uzaklaştırılır. Adamantil dioksetan'ın fosfat esterinin substrat olarak ilavesinden sonra,

enzimin meydana getirdiği hidroliz ile oluşan kararsız ara ürünler ışık ortaya çıkarır. Bu ışığın yoğunluğu örnekteki DHEA-SO₄ miktarı ile ters orantılıdır.

Ölçüm aralığı: 15 – 1000 µg/dl ve duyarlılığı 3.00 µg/dl idi.

3.2.6.2. Kullanılan Malzemeler ve Çözeltiler

DHEA-SO₄ Test Ünitleri

Spesifik poliklonal anti-DHEA-SO₄' le kaplı boncuklar

DHEA-SO₄ reagent

7.5ml Alkalın fosfataz ile konjuge DHEA-SO₄

DHEA-SO₄ Sample Dilüent

25 ml, örnek sulandırması için gerekli kullanıma hazır solüsyon

Kemiluminesans Substrat

Adamantil dioksetan'ın fosfat esterini substrat olarak kullanılır.

3.2.7. ACTH düzeylerinin ölçümü:

ACTH plazma düzeyleri, Kemiluminesans immunometrik ölçüm yöntemiyle DPC

kitleri kullanılarak IMMULITE-I analizörüyle ölçüldü.

3.2.7.1. Prensip

ACTH ölçümleri bir katı faz, sıralı kemilüminesans immunoassay yöntemleridir. Katı faz olarak test üniteleri içindeki spesifik monoklonal mürine anti-ACTH kaplı boncuklar kullanılır. Hasta örnekleri ve reagentlar otomatik olarak test üniteleri içine pipetlenir ve 37°C de inkübe edilir. İnkübasyon sonrası test üniti yüksek hızda santrifüj edilir. Santrifüj sonunda reaksiyon sıvısı yükselir. Birçok yıkama sonrası bağlı olmayan materyal tüpünden içinden uzaklaşır. Kemilüminesans substrat test üniteye eklenir. Işık emisyonu yüksek sensitivitedeki foton okuyucuyla okunur.

3.2.7.2. Kullanılan Malzemeler ve Çözeltiler

ACTH Test Üniteleri

Spesifik monoklonal mürine anti-ACTH ile kaplı boncuklar

ACTH reagents

7.5 ml protein buffer / serum matriksi

7.5ml Alkalin fosfataz ile konjuge olmuş poliklonal anti-ACTH antikor

ACTH sample Dilüent

25 ml, örnek sulandırması için gerekli kullanıma hazır solüsyon

3.2.8. Leptin Düzeylerinin Belirlenmesi:

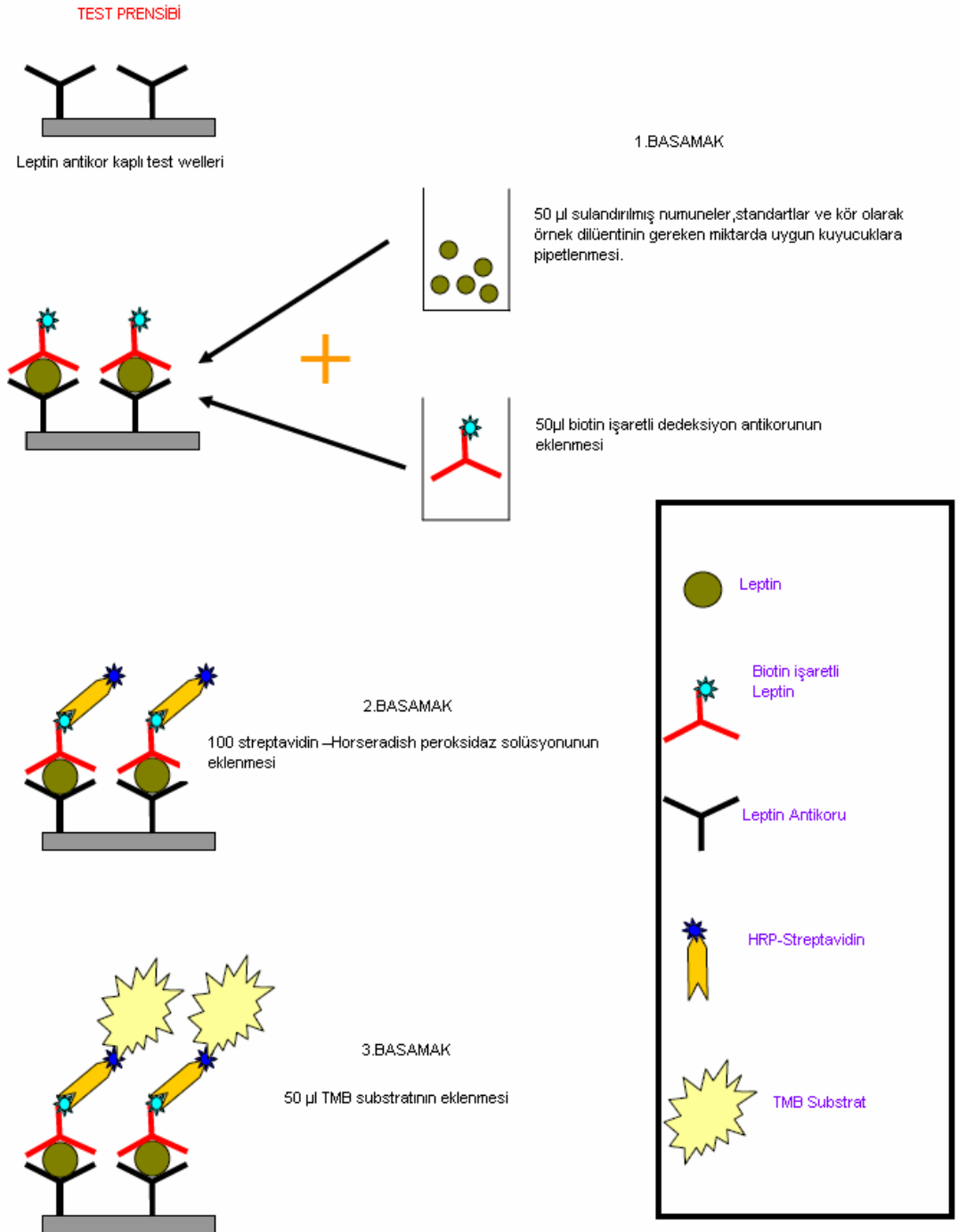
Leptin serum düzeylerinin kantitatif düzeyleri, ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle, AviBion Human Leptin (Orgenium Laboratories, Helsinki) ELISA test kiti kullanılarak ölçüldü.

3.2.8.1. Prensip

Ölçüm yöntemi, insan leptinine spesifik antikor ile kaplı 96 kuyucuklu playt üzerinde çalışır. Standartlar, örnekler ve biotinle işaretli insan leptin antikorlu kuyucuklara pipetlenir ve örneklerin içinde bulunan leptin kuyucuklardaki immobilize antikorlar ve biotinle işaretli leptine spesifik dedeksiyon antikorlu tarafından yakalanır. Bağlanmayan biotinli antikorlar yıkama ile uzaklaştırıldıktan sonra, Horseradish Peroksidase (HRP) – konjuge streptavidin kuyucuklara pipetlenir. Kuyucuklar tekrar yıkanır. İkinci yıkama basamağını takiben Tetrametilbenzidine (TMB) substrat solüsyonu kuyucuklara eklenir. Bağlanan leptin miktarıyla orantılı olarak renk değişimi gözlenir. Stop solüsyonu mavi rengi sarıya dönüştürür ve oluşan renk şiddeti 450 nm’de ölçülür (Şekil 17).

Ölçüm aralığı: 0-6.25 ng/ml ve duyarlılığı <1 ng/ml idi.

Intra –assay duyarlılık \leq % 9, Inter – assay duyarlılık \leq % 12’idi.



Şekil 17. Leptin prensibi

3.2.8.2. Kullanılan Malzemeler ve Çözeltiler

96 kuyucuklu plavt

Her bir kuyucuk insan leptinine karşı antikor ile kaplıdır.

Leptin standardı

1,0 ml 25ng/ml kullanıma hazır insan leptini. Çalışma öncesi standart seri dilüsyonu hazırlandı. Dilüsyon için 25ng/ml leptin standardından 100 µl alınıp, içerisinde 300 µl sample dilüent bulunan şişeye aktarıldı. Böylece tüp içerisinde 6,25 ng/ml dilüe standart elde edildi. Sonra diğer 4 tüpe 150 µl dilüsyon buffer ilave edildi. Stok standart tüpünden sonraki ilk tüpe 150 µl standart solüsyonu aktarıldı ve karıştırıldı. Sırayla diğer tüplere bir önceki tüpten 150 µl standart solüsyonu aktarıldı. En son tüp kör olarak kullanıldı, standart solüsyonu ilave edilmedi. Bu şekilde 6,25 – 3,12 – 1,56 – 0,78- 0,039 ng/ml standart serisi hazırlandı.

Biotinli Antikor

10 ml, biotin ile işaretli leptin antikorunu, kullanıma hazır.

Horseradish Peroksidaz – Konjuge Avidin

12 ml, Horseradish peroksidaz enzimi ile işaretli avidin solüsyonu, kullanıma hazır. Konjugat solüsyonu içindeki antikorlar enzim olarak horseradish peroksidaz enzimi ile işaretlenmiş olup, enzim işaretli bu antikor ilk inkübasyon aşamasında oluşan antijen – antikor kompleksine bağlanır. Bu şekilde bir sandviç kompleksi oluşturulur.

Sample Dilüent

2x100 ml örnek ve standart sulandırması için gerekli kullanıma hazır solüsyon.

Yıkama solüsyonu

50 ml, 20 kat konsantre yıkama solüsyonu. Çalışma öncesi 1:20 oranında distile su ile sulandırıldı.

Stop solüsyonu

8 ml, 2 N Sülfürik Asit (H₂SO₄) solüsyonu

Substrat Solüsyonu

8 ml Tetrametilbenzidine (TMB) solüsyonu

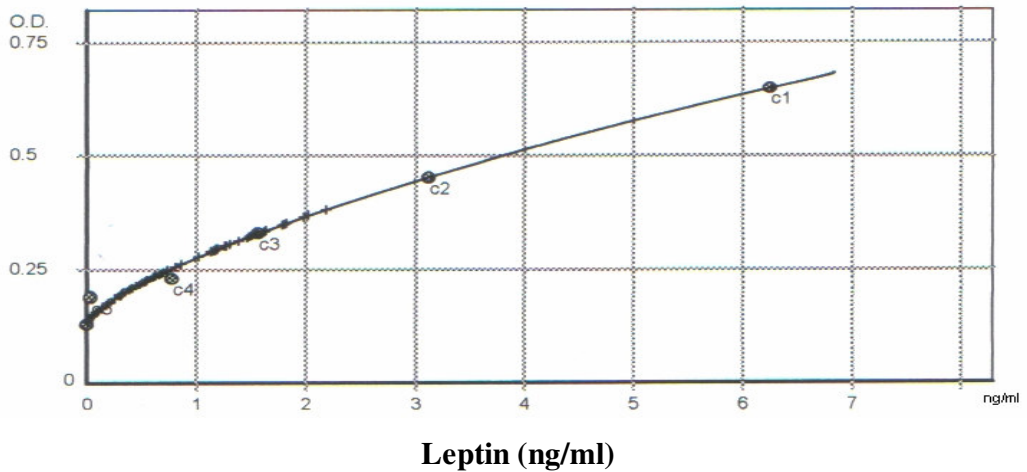
Tetrametilbenzidine (TMB) solüsyonu HRP enzimi için substrat özelliği gösterir.

3.1.25.3. Leptin Yöntemi

- Çalışma öncesi tüm reaktifler, standartlar ve numunelerin oda sıcaklığında hazırlanması.
- Serum örneklerinin 1:8 oranında dilüe edilmesi (20µl serum + 140µl dilüent).
- 50 µl sulandırılmış numuneler, standartlar ve kör olarak örnek dilüentinin gereken miktarda uygun kuyucuklara pipetlenmesi.
- Standart ve örnekleri içeren tüm kuyucuklara kullanıma hazır 'yeşil renkli' Biotin-bağlı dedeksiyon antikorundan 50 µl eklenmesi.
- Oda sıcaklığında, karıştırmadan 1 saat 30 dakika inkübasyona bırakılması.
- Her bir kuyucuğun 300 µl dilüe yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkanarak ortamdaki bağlanmayan leptinin uzaklaştırılması
- Yıkama işleminden sonra her bir kuyucuğa 100 µl kullanıma hazır streptavidin Horseradish peroksidaz solüsyonunun ilave edilmesi.

- Oda sıcaklığında 30 dakika inkübasyon.
- Her bir kuyucuğun tampon özelliğindeki 300 µl yıkama solüsyonu ile tekrar 5 kez yıkanması ve ortamda bağlanmayan moleküllerin uzaklaştırılması.
- Tüm kuyucuklara Tetrametilbenzidine (TMB) solüsyonundan 50 µl ilave edilmesi.
- Karanlık bir ortamda enzim substrat reaksiyonunun gerçekleşmesi için 20 dakika inkübasyona bırakılması.
- Enzim-substrat reaksiyonunun durdurulması için her bir kuyucuğa 2N 25 µl stop solüsyonunun ilave edilmesi.
- Oluşan renk reaksiyonunun optik dansitesinin, 15 dakika içerisinde 450 nm dalga boyunda okunması.
- Dilüsyon faktörünün göz önünde bulundurularak serum örnekleri için leptin değerlerinin *ng/ml* cinsinden hesaplanması (Grafik 1).

Yukarıda belirtilen çalışma protokolü biyokimya laboratuvarında manuel olarak çalışılmıştır ve sonuçlar Alpha – Prime Mikro ELISA cihazında okutulmuştur.



Grafik 1.Leptin Standart Grafiği

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmasında Independent t testi (ortalama \pm standart sapma) kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman korelasyon testi kullanıldı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Normal dağılım gösteren sonuçlar ortalama \pm standart sapma şeklinde verildi. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin sonuçları median (%25-%75) şeklinde verildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız, Endokrinoloji ve İç hastalıkları polikliniğine, Şubat 2008 – Kasım 2008 ayları içerisinde obezite şikayetiyle başvurup, Metabolik sendrom tanısı almış 35 hasta ve Metabolik sendromu olmayan 20 sağlıklı kontrol grubunda gerçekleştirilmiştir.

Çalışma gruplarının klinik özellikleri Tablo 9 'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Çalışma gruplarının klinik özellikleri

| | Kontrol | Metabolik sendrom | <i>p</i> |
|--------------------------------|--------------------|-------------------|----------|
| N | 20 | 35 | |
| *Kilo (kg) | 56.20 ± 5.96 | 100.86 ± 17.09 | <0.001 |
| *VKİ (kg/m²) | 21.20 ± 2.13 | 39.33 ± 5.95 | <0.001 |
| *Bel (cm) | 67.15 ± 3.53 | 106.18 ± 11.43 | <0.001 |
| *Kalça (cm) | 96.40 ± 5.32 | 128.44 ± 13.31 | <0.001 |
| *Bel /Kalça | 0.69 ± 0.03 | 0.83 ± 0.05 | <0.001 |
| **Yaş (yıl) | 40.0 (34.50-45.75) | 43.0 (36.0-50.0) | ns |
| **Boy (cm) | 162 (160 -165) | 159 (154-161) | <0.01 |
| **Bel / Boy | 41 (40 - 43) | 68 (60 -73) | <0.001 |
| **SKB (mmHg) | 110 (110 -120) | 140 (130 -155) | <0.001 |
| **DKB (mmHg) | 65 (60 -70) | 90 (90 -100) | <0.001 |

* Independent t testi uygulanan veriler ortalama ± SD olarak verilmiştir.

**Mann Whitney U testi uygulanan veriler median (%25-%75) olarak verilmiştir.
ns:önemli farklılık yok (p>0.05)

Tablo 9'da gösterildiği gibi metabolik sendrom grubunda kontrol grubuna göre B/K oranı (p<0.001), kilo, bel, kalça ve VKİ düzeyleri yüksek bulunmuştur (p<0.001). Kontrol ve metabolik sendrom gruplarının yaşları arasında istatistiksel fark bulunamamıştır (p>0.05). Metabolik sendrom grubunda kontrol grubuna göre boy düzeyleri (p<0.01) ile SKB, DKB düzeyleri ve bel/boy oranı yüksek bulunmuştur

($p < 0.001$). Çalışma gruplarının biyokimyasal özelliklerinin istatistiksel karşılaştırılması Tablo 10’da verilmiştir.

Tablo 10. Çalışma gruplarının biyokimyasal özelliklerinin karşılaştırılması[median (%25-%75)]

| | Kontrol | Metabolik sendrom | p |
|---------------------------------------|--------------------|--------------------------|----------|
| N | 20 | 35 | |
| Glikoz (mg/dl) | 80 (75.50 – 92.75) | 100 (90-117) | <0.001 |
| İnsülin (μU/ml) | 6.60 (4.88 - 7.10) | 11.30 (9.70- 15.40) | <0.001 |
| HOMA | 1.40 (0.91 - 1.54) | 2.97 (2.06 - 4.66) | <0.001 |

Tablo 10’da gösterildiği gibi metabolik sendrom grubunda, kontrol grubuna göre glikoz, insülin ve HOMA-IR düzeyleri yüksek bulundu ($p < 0.001$). Çalışma gruplarının lipid profillerinin istatistiksel karşılaştırılması Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Çalışma gruplarının lipid profilleri

| | Kontrol | Metabolik sendrom | p |
|---|--------------------|--------------------------|----------|
| N | 20 | 35 | |
| *Total Kolesterol(mg/dl) | 164.35 \pm 17.73 | 205.74 \pm 28.98 | <0.001 |
| *LDL (mg/dl) | 85.50 \pm 14.39 | 132.41 \pm 23.34 | <0.001 |
| *Apo A₁(mg/dl) | 168.26 \pm 30.89 | 154.79 \pm 38.59 | <0.01 |
| *Apo B (mg/dl) | 62.60 \pm 16.39 | 103.41 \pm 15.70 | <0.001 |
| *Homosistein (μmol/L) | 7.61 \pm 2.03 | 8.86 \pm 2.35 | <0.05 |
| *Kolesterol / HDL | 2.59 \pm 0.65 | 4.47 \pm 1.19 | <0.001 |
| **TG(mg/dl) | 71 (57.00-87.75) | 184 (120 -206) | <0.001 |
| **HDL (mg/dl) | 65 (54.25-80.75) | 45 (38 -56) | <0.001 |
| **Lp(a)(mg/dl) | 18.45(12.80–22.73) | 30.60 (20.90-60.20) | <0.001 |
| **hsCRP (mg/L) | 0.95 (0.60-1.75) | 10.60 (4.40-12.80) | <0.001 |
| **ApoB / ApoA₁ | 0.36 (0.31-0.41) | 0.69 (0.58-0.81) | <0.001 |
| **TG / HDL | 1.21(0.76-1.35) | 4.21(2.38-5.11) | <0.001 |

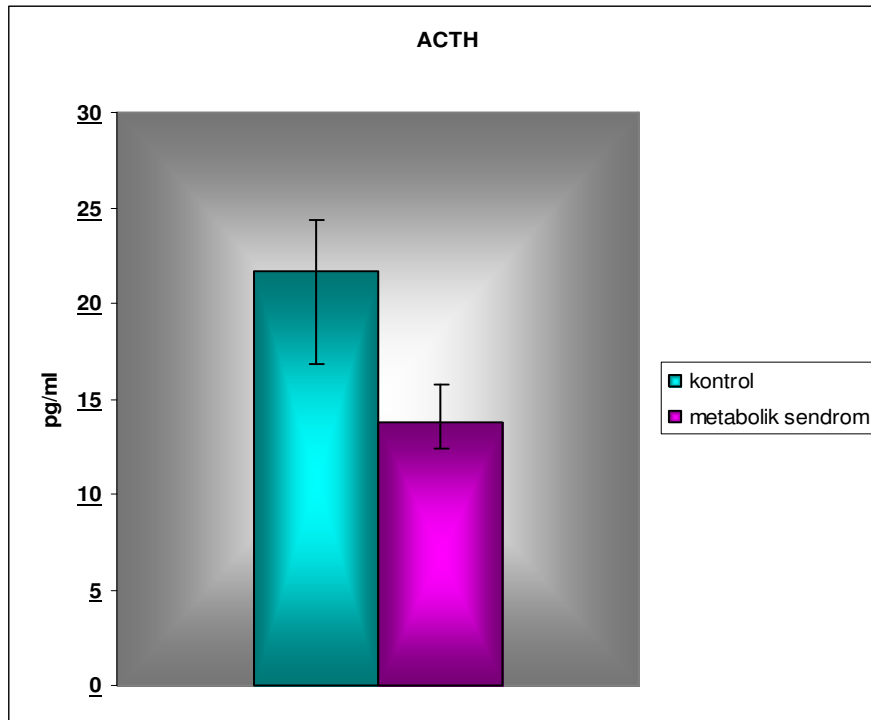
* Independent t testi uygulanan veriler ortalama \pm SD olarak verilmiştir.

**Mann Whitney U testi uygulanan veriler median (%25-%75) olarak verilmiştir.

Total kolesterol, LDL, Apo B, Homosistein düzeyleri metabolik sendrom grubunda, kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($p<0.001$). Metabolik sendrom grubunda ApoA₁ düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulundu ($p<0.01$). Kontrol grubunda Total Kolesterol / HDL oranı metabolik sendrom grubuna göre düşük bulundu ($p<0.001$). Tablo 11’de gösterildiği gibi HDL düzeyleri metabolik sendrom grubunda, kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur ($p<0.001$). Metabolik sendrom grubunda TG, Lp(a), hsCRP düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Apo B/A₁ ve TG/HDL oranları metabolik sendrom grubunda, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Çalışma gruplarının plazma ACTH düzeylerinin istatistiksel karşılaştırılması Tablo 12 ve grafik 2’de gösterildiği gibi MS grubunda kontrol grubuna göre düşük bulundu ($p<0.001$).

Tablo 12. Çalışma gruplarının ACTH düzeyleri [median (%25-%75)]

| | Kontrol | Metabolik sendrom | <i>p</i> |
|---------------------|---------------------|--------------------------|-----------------|
| N | 20 | 35 | |
| ACTH (pg/ml) | 21.70 (16.82-24.40) | 13.80 (12.40-15.70) | <0.001 |

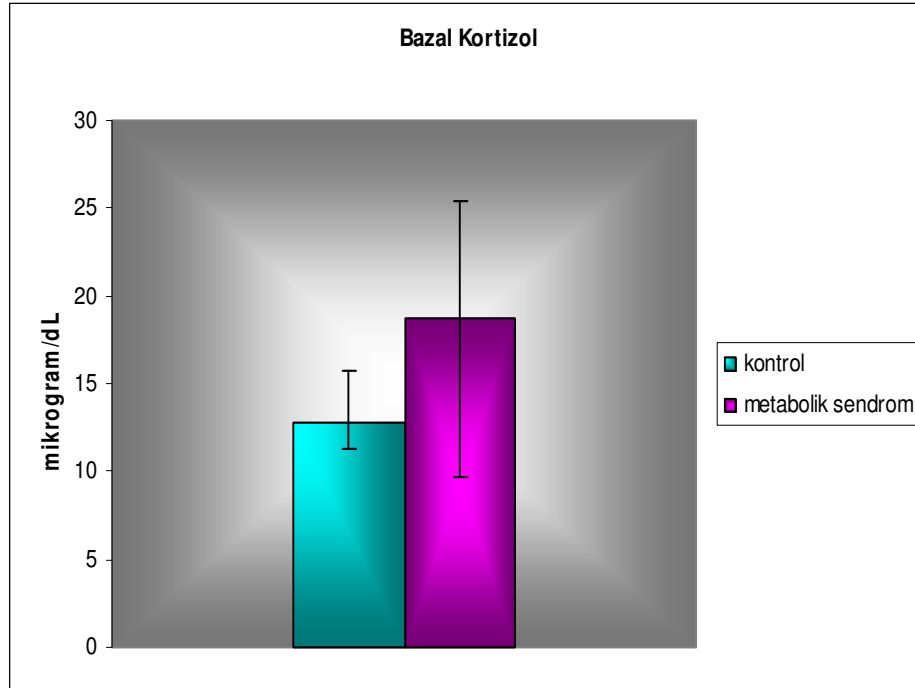


Grafik 2. Gruplar arası ACTH düzeyleri

Çalışma gruplarının serum bazal kortizol düzeyleri düzeylerinin istatistiksel karşılaştırılması Tablo 13 ve grafik 3’de gösterildiği gibi MS grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 13. Çalışma gruplarının Bazal Kortizol düzeyleri [median (%25-%75)]

| | Kontrol | Metabolik sendrom | <i>p</i> |
|---|---------------------|--------------------------|-----------------|
| N | 20 | 35 | |
| Bazal Kortizol($\mu\text{g}/\text{dl}$) | 12.71 (11.29-15.70) | 18.77 (9.60-25.41) | <0.05 |

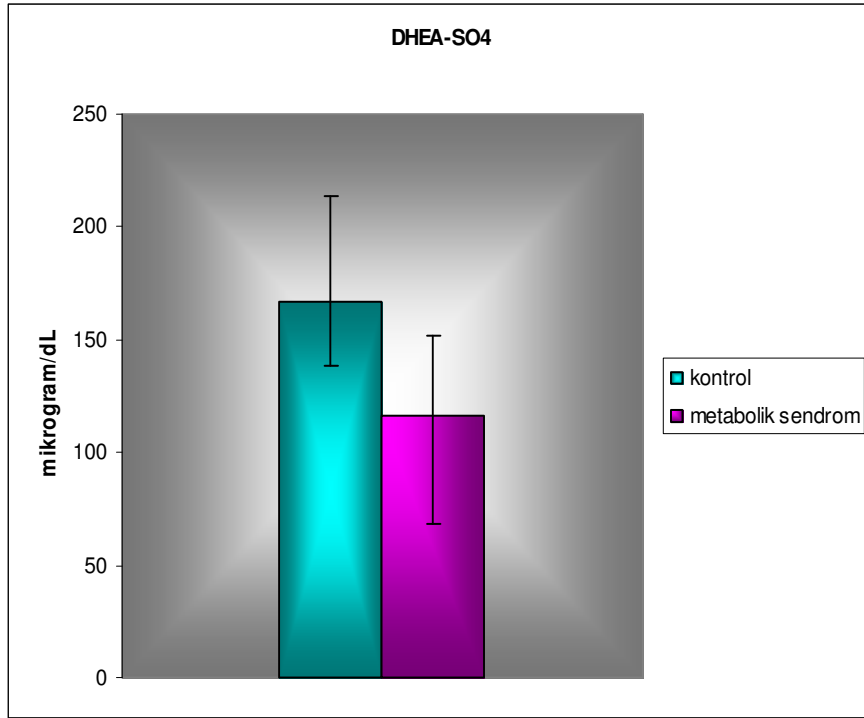


Grafik 3. Gruplar arası bazal kortizol düzeyleri

Çalışma gruplarının serum DHEA-SO₄ düzeylerinin istatistiksel karşılaştırılması Tablo 14 ve grafik 4’de gösterildiği gibi MS grubunda kontrol grubuna göre düşük bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 14. Çalışma gruplarının DHEA-SO₄ düzeyleri [median (%25-%75)]

| | Kontrol | Metabolik sendrom | <i>p</i> |
|-----------------------------------|------------------------|--------------------------|-----------------|
| N | 20 | 35 | |
| DHEA-SO₄(µg/dl) | 166.50 (138.00-213.75) | 116.00 (68.00-152.00) | <0.05 |

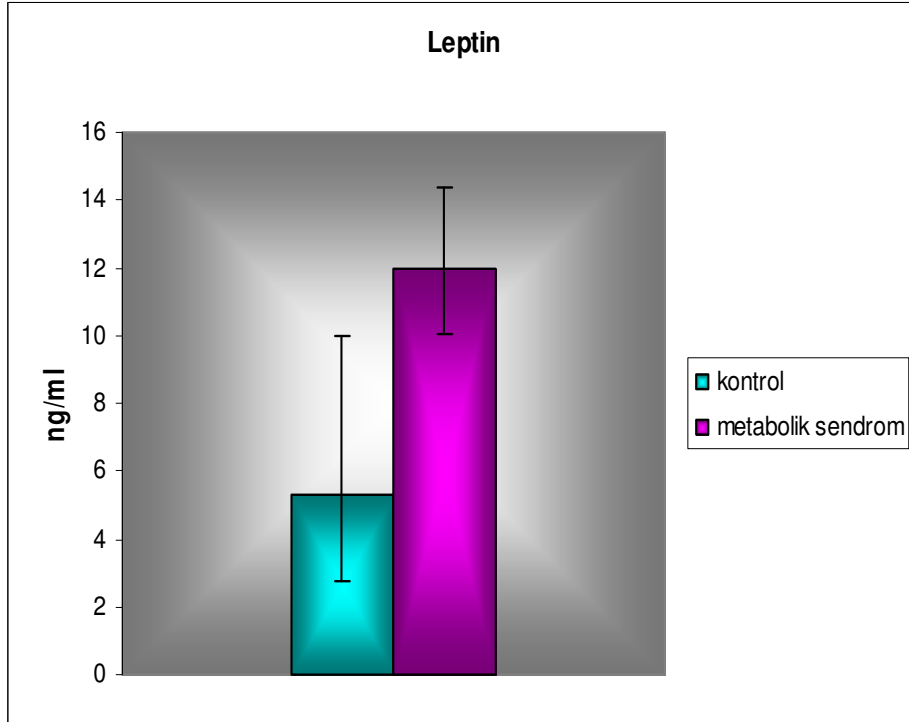


Grafik 4. Gruplararası DHEA-SO₄ düzeyleri

Çalışma gruplarının serum Leptin düzeylerinin istatistiksel karşılaştırılması Tablo 15 ve grafik 5’de gösterildiği gibi MS grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($p<0.001$).

Tablo 15. Çalışma gruplarının Leptin düzeyleri [median (%25-%75)]

| | Kontrol | Metabolik sendrom | <i>p</i> |
|----------------------|-------------------|--------------------------|-----------------|
| N | 20 | 35 | |
| Leptin(ng/ml) | 5.28 (2.74-10.00) | 12.00 (10.04-14.40) | <0.001 |



Grafik 5. Gruplararası Leptin düzeyleri

Metabolik sendromlu hastaların leptin, ACTH, bazal kortizol ve DHEA-SO₄ düzeyleri ile diğer parametreler arasındaki korelasyonlar tabloda gösterilmiştir.

Tablo 16. Leptin, ACTH, Bazal Kortizol ve DHEA-SO₄ düzeylerinin klinik ve biyokimyasal parametrelerle arasındaki korelasyonlar (Spearman Korelasyonu)

| | <i>Leptin</i> | <i>ACTH</i> | <i>Bazal Kortizol</i> | <i>DHEA-SO₄</i> |
|------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------------|
| Kilo | r = .443 p<0.01 | r=-.580 p<0.001 | r = .166 p = .168 | r=-.287 p<0.05 |
| Boy | r=-.374 p<0.05 | r = .186 p = .173 | r =-.085 p = .535 | r = .097 p = .483 |
| VKİ | r =.483 p<0.001 | r =-.578 p<0.001 | r = .154 p = .261 | r=-.285 p<0.05 |
| Bel | r=-.500 p<0.001 | r =-.573 p<0.001 | r = .148 p = .279 | r=-.326 p<0.05 |
| Kalça | r = .507 p<0.001 | r =-.562 p<0.001 | r = .188 p = .168 | r=-.317 p<0.05 |
| BKO | r=.490 p<0.001 | r =-.513 p<0.001 | r = .099 p = .471 | r=-.311 p<0.001 |
| Bel/Boy | r =.551 p<0.001 | r =-.546 p<0.001 | r = .142 p = .302 | r =-.302 p<0.05 |
| SKB | r=.555 p<0.001 | r =-.450 p<0.01 | r =.367 p<0.05 | r =-.343 p<0.05 |
| DKB | r=.558 p<0.001 | r =-.472 p<0.001 | r=.308 p<0.05 | r=-.412 p<0.01 |
| Glikoz | r = .397 p<0.05 | r =-.345 p<0.05 | r =.099 p = .471 | r=-.458 p<0.001 |
| İnsülin | r=.378 p<0.05 | r =-.296 p<0.05 | r=.329 p<0.05 | r =-.362 p<0.05 |
| HOMA | r =.353 p<0.05 | r =-.240 p = .078 | r = .225 p = .097 | r =-.442 p<0.01 |
| HDL | r =-.067 p = .627 | r =.284 p<0.05 | r =-.070 p = .612 | r=.362 p<0.05 |
| TG | r =.381 p<0.05 | r =-.451 p<0.01 | r = .228 p = .094 | r=-.387 p<0.05 |
| LDL | r=-.533 p<0.001 | r =-.456 p<0.001 | r=-.279 p<0.05 | r =-.244 p = .073 |
| TK | r=-.501 p<0.001 | r =-.422 p<0.01 | r = .226 p = .097 | r =-.098 p = .476 |
| Lp(a) | r=-.404 p<0.01 | r =-.110 p = .422 | r = .089 p = .518 | r =-.072 p = .599 |
| ApoA₁ | r =-.031 p = .824 | r = .181 p = .186 | r =-.112 p = .414 | r =-.026 p = .849 |
| ApoB | r=.486 p<0.001 | r =-.457 p<0.001 | r = .124 p = .368 | r =-.289 p<0.05 |
| hsCRP | r =.521 p<0.001 | r =-.456 p<0.001 | r =.318 p<0.05 | r =-.407 p<0.01 |
| Homosistein | r = .291 p = .090 | r =-.226 p = .098 | r = .057 p = .678 | r = .052 p = .704 |
| ApoB/ApoA₁ | r =.428 p<0.01 | r=-.482 p<0.001 | r = .174 p = .203 | r =-.249 p = .066 |
| Kol/HDL | r =.291 p<0.05 | r =-.386 p<0.05 | r = .116 p = .400 | r =-.312 p<0.05 |
| TG/HDL | r =.307 p<0.05 | r =-.432 p<0.01 | r = .181 p = .187 | r =-.427 p<0.01 |
| Leptin | 1,000 | r=-.323 p<0.05 | r = .26 p = .052 | r =-.15 p = .263 |

5. TARTIŞMA

Metabolik sendrom, hiperglisemi, dislipidemi, hipertansiyon ve abdominal obezitenin bir arada bulunduğu multidisipliner metabolik bozukluktur. Tüm dünyada ve ülkemizde, beslenme alışkanlıklarının değişmesi, abdominal obezitenin ve sedanter hayatın artması sonucu MS gün geçtikçe daha ciddi bir sorun haline gelmektedir. Ülkemizde erişkin popülasyonda metabolik sendromun % 45'lere kadar varan yüksek prevalanslarda olduğunu gösteren çalışmalar vardır (101).

Metabolik sendroma neden olan ana sebebin, çevresel ve genetik faktörlerin eşlik ettiği insülin direnci olduğu düşünülmektedir. Ayrıca adipoz dokudan salgılanan sitokinlerin düzeylerindeki değişimler metabolik sendromun patogenezinde rol oynamaktadırlar (40). MS hastaları hiperinsülinemi ve insülin direncinin eşlik ettiği plazma serbest yağ asitlerinin artışı, hipertrigliseridemi, Apo-B, LDL düzeylerinde yükseklik, HDL düzeylerinde düşüklük ile karakterize bir dislipidemi gösterirler (110).

Çalışmamızda MS hasta grubu ile MS'i oluşturan kriterlerden hiçbirisini taşımayan kontrol gruplarında, adipoz dokudan salgılanan leptin düzeyleri ile ACTH, Bazal kortizol, DHEA-SO₄ düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceledik. Çalışmamız çerçevesinde hasta ve kontrol grubu MS kriterleri açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında her kriter için istatistiksel olarak fark bulundu.

Metabolik sendromun ana kriterlerinden biri hipertansiyondur. Yapılan araştırmalarda HT, tip 2 DM ve dislipideminin birlikteliği belirtilmiştir (59). Reaven ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda obezitenin sıklıkla HT'ye eşlik ettiğini bildirmişlerdir ve HT ile insülin direnci arasında pozitif ilişki bulmuşlardır (112). Çalışmamızda MS hasta grubunda hem sistolik hem de diastolik kan basınçları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek bulunmuştur.

Reaven ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma bulgularıyla paralel olarak bizim çalışma bulgularımız içerisinde de metabolik sendrom hasta grubunda SKB ($r = .536$; $p < 0.001$) ve DKB ($r = .547$; $p < 0.001$) düzeyleri ile HOMA-IR düzeyleri arasında

pozitif yönde korelasyon bulunmuştur. Bu bulgular HT, insülin direnci ve MS arasındaki ilişkiyi göstermektedir.

Plazma glikoz değerlerinin yükselmesi ve tip 2 DM görülmesi MS'nin diğer bir bileşenidir (72). Çalışma bulgularımızda MS'li hasta ve kontrol grupları glikoz değerleri açısından karşılaştırıldığında, MS grubunda glikoz değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Prediyabetik dönemin karakteristik özelliği insülin direncinin varlığıdır (50). Reaven ve arkadaşları yaptıkları çalışmada insülin direncinin MS oluşumunda kritik öneme sahip olduğunu belirtmişlerdir (111). İnsülin direnci MS gelişiminde ana rolü oynayan faktördür ve MS'yi oluşturan tüm komponentlerin gelişiminde rol oynamaktadır. İnsülin direncinin bir bulgusu artmış insülin düzeyidir. Artmış glikoz düzeylerini ve insülin etkisindeki duyarsızlığı kompanze etmek amacı ile insülin salınımı artar ve plazma açlık insülin düzeyleri yükselir. Literatürde yer alan çalışmalarda da MS'li hastalarda insülin düzeyleri yüksek bulunmuştur (89). Çalışma bulgularımız içerisinde MS hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde insülin yüksekliği tespit edilmiştir. Çalışma gruplarımızda insülin direncini belirlemede en yaygın metodlardan biri olan HOMA modelini kullandık. MS hasta ve kontrol gruplarını HOMA-IR düzeyleri açısından karşılaştırdığımızda her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptadık. MS hasta grubunun HOMA-IR düzeylerinin ortalaması 2.97 iken, kontrol grubunda HOMA-IR düzeylerinin ortalamasını 1.40 bulunmuştur. HOMA-IR düzeylerinin 2.7 ve üzerinde olması insülin direnci durumunu göstermektedir (77). MS grubunda insülin direnci ve HOMA-IR düzeylerinin yüksekliği, MS'de insülin direnci varlığını ve etkisini desteklemektedir.

Obezite hem gelişmiş hem de gelişmekte olan toplumlarda gün geçtikçe daha sık izlenen sağlık problemidir. Dietz ve arkadaşları yaptıkları çeşitli çalışmalar ile obezite ve MS arasındaki ilişkiyi göstermiştir (51,142). Pouliot ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada obezitenin MS'nin olası sebeplerinden birisi olduğu belirtilmiştir (110). Yapılan çalışmalarda özellikle bel çevresindeki artışla karakterize abdominal yağ dokusu artışının MS patogenezinde anahtar rol oynadığı ve insülin direnci gelişimine

katkıda bulunduğu belirtilmiştir (37). Bizim bulgularımız araştırmacıların bulgularıyla paralel olup MS hasta grubunda VKİ ve BKO düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Son yıllarda yağ dokunun sanıldığı gibi sadece yağ depolama işlevinin olmadığı, aynı zamanda vücuttaki değişimlere tepki veren ve salgıladığı adipositokinlerle adeta bir endokrin organ gibi fonksiyon gördüğünün anlaşılması obezite ve obezitenin mekanizmasının anlaşılması yolunda önemli gelişmeler sağlanmasına yol açmıştır (127,137). MS'nin etyopatogenezinde rol oynayan etkenlerden birinin abdominal obezite olması adipositokinleri MS araştırmalarında güncel konu haline getirmiştir.

Çalışmamızda yağ dokudan salgılandığı bildirilen ve son yıllarda oldukça popüler bir molekül olan leptinin MS ile ilişkisine yönelik inceleme yaptık.

1994 yılında yağ hücresi kültürü çalışmalarını sonucu izole edilen ob-gen ve ürünü olan leptin, yağ dokusundan salgılanan bir hormondur. Serum leptin düzeyleri yağ doku kitlesi ile orantılıdır ve obezite ile pozitif korelasyonludur. MS'de de hiperleptinematik bir durum mevcuttur (28). İnsanlarda obezite ve leptin ilişkisi ayrıntılı olarak araştırılmıştır. Hipotalamo-hipofizer işlevdeki değişiklikler obezitenin nedenlerindedir ve leptinin aşırı obezite gelişiminde rolü olup olmadığı sorgulanmıştır. Ancak insanlarda kesin rolü belirsizdir. Beyinde, hematopoetik kök hücrelerde, erken fetal karaciğer ve plasentada leptin reseptörleri bulunmaktadır (25).

Konjenital leptin eksikliği olan kişilerdeki ciddi obezite, leptinin insanlardaki enerji dengesinin düzenlenmesine katkısı olabileceğini gösteren genetik bir kanıttır. Ancak bugüne kadar, spontan obezite gözlenen kişilerde leptin ile ilgili kanıtlar, "leptinin bir yağ denetleyicisi"nden çok, bir yağ habercisi olduğunu düşündürmektedir. Dolaşımdaki leptin düzeyleri, beden kitle indeksi ve vücut yağı yüzdesi gibi obezite ölçümleri ile korelasyon göstermekte ve obezite de artmaktadır (31).

Çalışma bulgularımızda leptin düzeyleri MS hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda MS'li

hastalarda serum leptin düzeyleri ile VKİ ($r = .483$; $p < 0.001$), BKO ($r = .490$; $p < 0.05$) ve bel çevresi ($r = .500$; $p < 0.001$) arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Zimmet ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da leptin düzeyleri ile VKİ ve abdominal obezite arasında pozitif yönde korelasyon bulunmuştur (40). Bu sonuçlar MS gelişiminde leptin düzeylerinin yüksek bulunmasının önemini vurgulamaktadır.

Hiperinsülinemi ve insülin direnci leptin seviyelerini arttırmaktadır (58). Schulze ve arkadaşları yaptıkları çalışmada leptinin IRS-1 fosforilasyonunu inhibe ederek insülinin etkinliğini azalttığını belirtmişlerdir (120). Bu bilgiler yüksek leptin seviyelerinin ve insülin direncinin birbirlerini tetiklediklerini göstermektedir. Çalışma bulgularımızda leptin düzeyleri ile HOMA-IR düzeyleri arasında pozitif yönde ($r = .353$; $p < 0.05$) istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur. Zambani ve arkadaşları 107 MS'li hastayı kapsayan çalışmalarında leptin düzeyleri ile HOMA-IR ve bel çevresi düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptamıştır (143). Lichnovska ve arkadaşları yaptıkları araştırmada MS hastalarında leptin düzeyleri ile HOMA-IR düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit etmişlerdir (75). Sonuç olarak leptin, VKİ, bel çevresi, BKO ve HOMA-IR düzeyleri arasında güçlü ilişki mevcuttur diyebiliriz.

Agata J ve arkadaşları metabolik sendromlu hastalarda insülin direnci, plazma leptin düzeyi ve kan basıncı ilişkisini incelemişlerdir. Kan basıncı ile leptin düzeyi arasında bütün hastalarda belirli pozitif ilişki saptamışlar ve sonuç olarak esansiyel hipertansiyon patofizyolojisinde leptinin etkisi olabileceğini ileri sürmüşlerdir (1). Çalışma bulgularımızda serum leptin seviyeleri ile SKB ($r = .555$; $p < 0.001$) ve DKB ($r = .558$; $p < 0.001$) arasında pozitif korelasyon bulduk. Yapılan çalışmalarda leptinin, obezlerde sempatik aktivite artışı ve buna bağlı alfa-adrenarjik vazokonstriksiyon ve renin-angiotensin sistem stimülasyonu ile hipertansiyon gelişimin katkısı olabileceği belirtilmektedir (126). Dumbar ve arkadaşları hayvan deneylerinde, intraserebroventriküler leptin enjeksiyonu ile sempatik aktivite artışı sonucunda özellikle sistolik kan basıncında artış olduğunu saptamışlardır (52). HT yaptığını destekleyen pek çok çalışma bulunmaktadır. Leptin eksikliğinin bulunduğu Ob/Ob fareler şiddetli obez olmalarına rağmen kan basıncı artışı göstermezler. Bunlara fizyolojik dozlarda leptinin ekzojen verilmesi, ağırlık kaybı olmasına rağmen kan

basıncını arttırmıştır (61). Son yıllarda yapılan çalışmalar obezitede görülen sempatik sinir sistemi aktivite artışı, RAAS aktivite artışı ile leptin arasında ilişki olduğunu bildirmektedir (38). Sıçanlara leptinin uzun süreli sistemik ve intraserebral verilmesi kan basıncını arttırmıştır. Tüm bu çalışma sonuçları hiperleptineminin sempatik sinir sistemi aktivitesini artırarak hipertansiyon oluşturduğunu, leptinin kan basıncı kontrolünde fizyolojik gerekli bir madde olduğunu desteklemektedir (123).

Metabolik sendrom; aterosklerotik risk faktörler kümesidir ve artmış kardiyovasküler olay insidansı ile yakın ilişkisi bulunmaktadır. Metabolik sendromu oluşturan kriterlerin sayısı ile mortalite arasında lineer ilişki mevcuttur (52). Metabolik sendromun büyük arterlerdeki damar sertliği ile olan yakın ilişkisi, bu durumun kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz etkisini açıklayabilecek mekanizma olabileceğini düşündürmektedir. Gerçekte de hipertansiyon, hiperglisemi, visseral yağ dokusu gibi metabolik sendromun bazı komponentleri ile aortik damar sertliği arasında ilişki bulunmaktadır (118).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda metabolik sendromlu hastalarda insülin direncinin bir sonucu olduğu kabul edilen aterojenik dislipideminin olduğu gösterilmiştir. Aterojenik lipid triadı olarak da adlandırılan bu durumda, trigliseritler artmış, HDL düzeyleri azalmış ve plazmada LDL partikül oranı artmıştır (73).

Son zamanlarda yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada serum apolipoprotein düzeylerinin kardiyovasküler risk değerlendirilmesinde önemli parametreler oldukları tespit edilmiştir. Plazmadaki aterojenik kolesterol parçacıklarının göstergesi olarak diğer kolesterol parametrelerine göre apolipoprotein B düzeyinin daha iyi bir marker olduğu bilinmektedir. Yüksek apolipoprotein B düzeyi artmış kardiyovasküler risk göstergesi olarak kabul edilmektedir (117).

Metabolik sendromu olan kişilerde kardiyovasküler hastalık riski ile apo B/A1 oranı korelasyon göstermektedir (136). Wallenfeldt ve arkadaşlarının orta yaşlı, farklı derecede obezitesi ve insülin direnci olan 313 kişide yaptığı bir kohort çalışmasında apo B/A1 oranı ile metabolik sendrom ve karotid arter intima kalınlığı ilişkisi

değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda metabolik sendrom hasta grubunda, metabolik sendromu olmayan kontrol grubuna göre apo B/A1 oranı belirgin düzeyde yüksek bulunmuştur. Yine bu çalışmada apo B/A1 oranının metabolik sendromun tüm kriterleri ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu saptanmıştır (122).

Çalışma bulgularımızda MS grubunda kontrol grubuna göre TG, TK, LDL, Apo B, Lp(a), homosistein, hsCRP düzeyleri ile apoB/A₁ istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken; HDL ve ApoA₁ düzeyleri düşük bulunmuştur. Bu durum literatür bilgileriyle uyum göstermektedir. Metabolik sendromlu hastalarda apo B/A₁ oranının yüksek saptanması bu hastalarda aterosjenik küçük yoğun LDL üretiminin artması ile ilişkilidir. Çünkü metabolik sendromda karaciğere giren yağ asitlerinin artması, hiperinsülinemi ve insülin direncinin olması, VLDL partiküllerinin sekresyonunun artması, lipoprotein lipaz aktivitesinin azalmasıyla plazmada dolaşan lipoprotein partikül sirkülasyonun ve VLDL'den LDL'e lipid transferinin artması nedeniyle, lipidler hidrolize olarak küçük LDL partiküllerini oluşturur. Dolayısıyla metabolik sendromda, aterosjenik VLDL partiküllerinin ve küçük yoğun LDL partiküllerin plazmada en iyi göstergesi olan apo B düzeyinin artması sonucu ve apo B/A1 oranının yükselmesi beklenen bir durumdur (87). Çalışma bulgularımız içinde MS hasta grubunda apoB/A1 oranı ($r = .655$; $p < 0.001$) ile LDL düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucu metabolik sendromlu hastalarda artan apoB/A₁ oranlarının MS kriterleri arasında yer alabileceği belirtilmektedir (140). Henry ve arkadaşlarının yaptığı, metabolik sendromlu 9183 hastadan oluşan çalışmada LDL düzeyleri, bel çevresi ve trigliserit düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (74).

Çalışma bulgularımızda da LDL düzeyleri ile bel çevresi ($r = .644$; $p < 0.001$), TG düzeyleri ($r = .658$; $p < 0.001$) arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Obezite ve artmış yağ dokusu salgıladıkları adipokinler aracılığı ile vücutta insülin rezistansına, postprandiyal hiperglisemiye ve dislipidemiye yol açar. Santral yağ dokusunun artmasıyla artan bel çevresi kalınlığı vücutta trigliserit yükselmesine, küçük yoğun LDL oluşumuna ve HDL düzeyinde azalmaya neden olmaktadır (121).

İnsülin direncine sahip kişilerde, kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörü olan parametrelerin yüksek olduğu bilinmektedir. Bilinen risk faktörlerinin yanında akut koroner olayların riskini belirlemede, akut faz proteini olarak hsCRP, kronik sistemik inflamasyonun bir göstergesi olarak risk faktörlerinin yanında yerini almıştır (49). Son dönemde yapılan birçok çalışmada, inflamatuvar mediatörler ve metabolik sendromun bileşenleri arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir. Dolaşımda artmış inflamatuvar mediatör değerleri, kardiyovasküler hastalık gelişmesiyle ilgilidir. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, yüksek hsCRP düzeylerinin koroner kalp hastalığında bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (42).

2001 yılında John C. Chambers ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 1025 sağlıklı kişide hsCRP düzeylerine bakıldı ve CRP düzeyi yüksek olan grupta, kardiyovasküler hastalık için risk faktörü, obezite ve insülin direncinin göstergesi olan metabolik bozukluklar tespit edildi. Buna bağlı olarak da hsCRP düzeyi ile kardiyovasküler hastalık arasında anlamlı bir korelasyon olduğu gösterildi (24).

Margit Frohlich ve arkadaşları, yaşları 18-89 arasında değişen Metabolik sendrom hastasında hsCRP düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır ve her hastada tespit edilen metabolik bozukluk sayısı arttıkça hsCRP düzeylerinin de istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseldiğini belirtmişlerdir (53). Bizim çalışma bulgularımız içinde de literatürle paralel olarak MS hasta grubunda hsCRP düzeylerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu.

Metabolik sendrom ile ilişkili artmış aterosklerotik hastalık riskini açıklayan patofizyolojik mekanizmalardan birinin kronik subklinik inflamasyon olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle inflamasyonu azaltmak, diyabet ve diğer metabolik bozuklukların gelişimini önlemede yararlı olabilir. WOSCOPS (West Scotland Coronary Prevention Study) çalışması da hsCRP ile Metabolik sendrom ilişkisinin değerlendirildiği geniş hasta popülasyonlu randomize bir çalışmadır. Bu çalışmada, hsCRP'nin; metabolik sendrom parametreleri ile ilişkili bulunmasının ötesinde, kardiyovasküler hastalık riskini öngörmede metabolik sendroma additif etki göstermiştir. Ayrıca metabolik sendrom olsun veya olmasın, 3 mg/L'nin üzerindeki

hsCRP değerlerinin, farklı kardiyovasküler olaylar için prediktif olduğu vurgulanmıştır (116). Son yıllarda yapılan çalışmalarda leptinin hsCRP ile ilişkileri araştırılmış ve leptinin vasküler endotel hücrelerde hsCRP ekspresyonunu uyardığı ve artmış hsCRP düzeylerinin yalnızca leptinin (>30ng/ml) yüksek fizyolojik konsantrasyonlarının kanıtı olduğu belirtilmiştir (125).

Sonuç olarak metabolik sendromlu hastalarda baktığımız parametrelerden biri olan hsCRP düzeylerini anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit ettik. Aterosklerotik hastalık riskinin belirlenmesinde basit, güvenilir ve ucuz bir yöntem olarak hsCRP düzeyleri tayinine başvurulmasının doğru bir yaklaşım olabileceği kanısına vardık.

Hiperhomosisteinemi; periferel, serebral ve koroner arter hastalıklarında ve venöz trombus durumlarında ortaya çıkan bir laboratuvar bulgudur. Çeşitli çalışmalarda hiperhomosisteineminin vasküler hastalık açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (30). Hiperhomosisteinemi, hayatın erken döneminde inme riskini arttırmaktadır. Hiperhomosisteinemide endotel hasarı ve buna bağlı olarak hastalıkların geliştiği ileri sürülmektedir. Homosisteinin damar toksisitesi birbirinden farklı birçok etmenin katılımıyla ortaya çıkar. Oksijen radikalleri oluşumunu artırarak LDL-K'nın oksitlenmesine, dolayısıyla trombosit aktivasyonuna ve kümelenmesine yol açar. Damar düz kas hücre büyümesini artırdığı gibi, düz kas hücresindeki kalsiyum salınımını, damar reaktivitesini artırır ve endotelin antitrombotik özelliğini trombotik yönde değiştirir (138). Son yıllarda yapılan çalışmalarda metabolik sendromlu hastalarda homosistein düzeylerinin arttığı belirtilmiştir. Metabolik sendromlu hastalarda artan homosistein düzeylerinin kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olmadığı ve bağımsız bir parametre olduğu belirtilmiştir (66). Çalışma bulgularımız içinde de MS hasta grubunda homosistein düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Değişik populusyonlarda yapılan çalışmalarda homosistein düzeyleri ile insülin direnci düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Artan homosistein düzeylerinin insülin direncinin sonucu olabileceğini bildirilmiştir (56).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda yüksek leptin seviyelerinin kalp damar sistemi hastalıklarının gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir.

Hiperleptinemiye neden olan mekanizmalar tam olarak açıklanmamış olmasına rağmen, artmış yiyecek alımı ve insülin direnci gibi etkenlerin plazma leptin düzeylerinde ani bir artışa ve akabinde de doku leptin direncine neden olduğu belirtilmiştir. Artmış plazma leptin seviyelerinin; doku leptin direncinden dolayı, kalp ve damar hastalıkları için patofizyolojik tetikleyicisi, fizyolojik aralıktaki leptin seviyelerinin ise kalp ve damar sisteminin düzenleyicisi olabileceği bildirilmiştir (80).

Çalışmamızın diğer araştırma konusunda ACTH, Bazal kortizol ve DHEA-SO₄ düzeylerini MS hasta ve kontrol gruplarında araştırmaktı.

Özellikle karbonhidrat ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde merkezi konumda bulunan kortizol hormonun metabolik sendromda oynadığı rolle ilgili olarak çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu araştırmaların merkezinde hipotalamik pitüiter adrenal aks, dolayısıyla kortizol ve ACTH hormonu bulunmaktadır.

Metabolik sendromda kortizol düzeylerini inceleyen çalışmalar genellikle 11 β -Hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 (11 β -HSD1) enzimi üzerine odaklanmaktadır. 11 β -HSD1 enzimi, karaciğer ve adipoz dokuyu da içeren bir çok doku tarafından eksprese edilir, bu dokular glukokortikoid reseptörü açısından zengindir. Burada ortaya konması gereken sorular şunlardır: 11 β -HSD1 enzimi, intraselüler kortizol konsantrasyonunu belirlemede nasıl önem taşır, 11 β -HSD1 enzim artışı intraselüler kortizol konsantrasyonundaki artışla direkt olarak bağlantılı mıdır ve metabolik sendromun özelliklerine katkısı nedir, daha da önemlisi 11 β -HSD1 enziminin inhibisyonu kortizol üretimini azaltmak üzere faydalı bir tedavi yöntemi olabilir mi.

11 β -HSD1 enzimi, inaktif kortizonu in vivo ortamda aktif kortizole çevirmektedir (132) ve bu nedenle bu enzimin ekspresyonundaki artışın, adipoz dokuda ve/veya karaciğerde kortizol konsantrasyonunu arttırması beklenir. Yakın zamanda, Masuzaki ve Flier, 11 HSD1 enziminin adipositlere spesifik aşırı ekspresyonunun olduğu transgenik fare nesli üretmişler ve metabolik sendromla bu fenotipin benzerlik gösterdiğini belirtmişlerdir (86).

Bu nedenle, abdominal adipoz dokudan ektopik olarak salgılanan 11 β -HSD1 enzimi, metabolik sendromun organizasyonunda belki de anahtar molekül olarak karşımıza çıkmaktadır. Daha önemli olarak, bununla birlikte, 11 β -HSD1 enzimi, karaciğer, beyin ve ön hipofiz gibi glukokortikoid hormonların hedef dokularından eksprese edilir. Bunların içinde, karaciğer glikoz metabolizması için anahtar organdır ve glukokortikoidler kan glikoz düzeyinin sürdürülmesinde önemli rol oynarlar. Glukokortikoid bir hormon olan kortizolün vazgeçilmez rolü, adreanal yetmezlik sırasında oluşan hipoglisemiden anlaşılabilir.

11 β -HSD1 enzimi, glukokortikoidlerin kan düzeylerinin sürdürülmesinde bir amplifikatör gibi rol oynar. Eğer bu enzimin ekspresyonu beklenmedik şekilde artarsa, intraselüler glukokortikoid düzeyi ayrıca artış gösterir ve karaciğerde cushing sendromununkine benzer bir metabolik karışıklığa yol açacaktır. Gerçekten, son yıllardaki çalışmalar, hepatik 11 β -HSD1 enzim ekspresyonunun, her ikisi de metabolik sendrom modeli olan db/db farelerde veya poligenik obez farelerde arttığını göstermektedir (82,94).

Yasumasa ve arkadaşları, 2008 yılında yaptıkları çalışmada, metabolik sendromda bulunan humoral faktörlerin tek başına veya bir kombinasyon içinde, 11 β -HSD1 geninin transkripsiyonel aktivitesini stimüle ettiğini belirtmişlerdir. Bu araştırmacılar, humoral faktörlerin birikiminin 11 β -HSD1 enziminin ekspresyona neden oluşunu ve bunun sonucunda aktif kortizolün düzeyinin arttığını ve neticesinde glikoz intoleransı ve/veya anormal lipid metabolizması gibi metabolik bozukluklarla birlikte karaciğerde bir “intraselüler cushing durumu” oluştuğunu belirtmişlerdir. İntraselüler glukokortikoid düzeylerinin sürdürebilmek için, inaktif kortizonu aktif kortizole çeviren 11 β -HSD1 enzimi, karaciğerden eksprese edilir. Diğer yandan, aşırı glukokortikoid gereksiz şekilde hepatik glikoz outputunu ve lipid sentezini artırır, bu da cushing sendromlu hastalarda rastlanılan glikoz intoleransı ve hiperlipidemi ile sonuçlanır (132).

Son yıllardaki çalışmalar, 11 β -HSD1 enziminin ektopik ekspresyonunun viseral adipoz dokuda olduğunu (19) ve abdominal yağ dokusunda 11 β -HSD1 enziminin aşırı ekspresyonunun, metabolik sendrom fenotipi ile ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştır

(86). Bu durum, muhtemelen, viseral yağ dokusunda üretilen glukokortikoidin portal vene geçtiği ve karaciğerde glukokortikoid fazlalığı fenotipini ortaya koyduğunu işaret etmektedir. Bununla birlikte, abdominal obesiteye sahip hastalarda, kortizolün portal vendede artışı ile ilgili bilgiler hala çelişkilidir (2). Diğer yandan, eğer 11 β -HSD1 enzim ekspresyonu karaciğerin kendisinde artış gösteriyorsa, enzimin viseral yağ dokusundaki ektopik ekspresyonuna bakmaksızın, benzer metabolik bozukluk oluşabilir. Gerçekten de, 11 β -HSD1 geninin, karaciğere spesifik aşırı ekspresyonunun, obesite olmasa bile metabolik sendrom fenotipi gösterdiği (92) ve bu enzimin olmamasının inatçı bir hipernutrisyon durumu yarattığı gösterilmiştir (76,95). Bu bulgular bir arada değerlendirildiğinde, hepatik 11 β -HSD1 enziminin metabolik sendromda rolü olduğu ortaya çıkmaktadır.

Yasunasa ve arkadaşları yaptıkları çalışmada metabolik sendromda artış gösteren ve insülin rezistansına neden olan bir adipokin olan TNF-alfa'nın 11 β -HSD1 enziminin transkripsiyonel aktivitesini stimüle ettiği ve böylece TNF-alfa'nın karbonhidrat metabolizması üzerine zararlı etkilerinin 11 β -HSD1 genini indüklemesi sayesinde olabileceği öne sürülmüştür (132). Klinik pratikte kullanılan ve insülin duyarlılığını arttırarak etki eden anti diabetik ilaçların, 11 β -HSD1 enzim ekspresyonuna etkileri incelenmiş ve yakın zamanlı çalışmalarda, PPAR γ ve PPAR α agonistlerinin 11 β -HSD1 mRNA ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (11, 12). Bu durum da, metabolik sendrom ve diabetes mellitus gibi metabolik bozuklarda 11 β -HSD1 enzim inhibisyonunun önemli olabileceğini işaret etmektedir. Bu konuda, 11 β -HSD1 enziminin inhibisyonunu sağlayan ve prototip bir ilaç olarak araştırılan karbenoksolon'un sağlıklı gönüllülerde insülin sensitivitesini arttırdığı gösterilmiştir. Fakat diyabeti olmayan obez kişilerde bu ilaç insülin duyarlılığına etki göstermemiştir. Bu durum, karbenoksolonun enzime olan spesifikliğin az olmasına ve adipoz doku dışındaki dokularda etkisinin olmamasına bağlanmıştır (134). Bu bilgiler gelecekteki araştırmalar için yol gösterici olabilir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz, metabolik sendromlu hastalarda yüksek bazal kortizol düzeyleri muhtemelen yukarıda bahsedilen mekanizmalar aracılığıyla olmaktadır.

Metabolik sendromda HPA aksının incelenmesi, hastalığın etyopatogenezini aydınlatmak amacını taşımaktadır. Bazı çalışmalarda, beyin omurilik sıvısında CRH hormon düzeyleri ölçülmüş, normal ve düşük düzeyler tespit edilmiştir (104,105). Bu bilgilerin yorumlanması güç olarak görülse de, bu konuyla ilgili çeşitli hipotezler ortaya atılmıştır.

Bunlardan biri; adipoz dokudan salgılanan ob geninin ürünü olan ve metabolik sendromda artış gösteren leptin'in hem CRH hem de ACTH sekresyonunu inhibe ettiği hipotezidir (81).

Çalışma bulgularımız içinde MS hasta grubunda ACTH düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Metabolik sendrom hasta grubunda serum leptin düzeyleri ($r = -.315$; $p < 0.05$) ile ACTH düzeyleri arasında negatif korelasyon vardır. Çalışmamızda leptin düzeylerinin metabolik sendromlu hastalarda artış göstermesi, ACTH düzeylerinde bir inhibisyona neden olmuş olabilir. Bunun dışında belki de ilk düşünülmeye gereken mekanizma artan kortizol düzeylerinin negatif feed back yoluyla ACTH düzeylerini baskılamış olmasıdır.

Bir adrenal hormon olan DHEA ve onun metaboliti olan DHEA-SO₄, neredeyse tamamen adrenal korteks tarafından sekrete edilir. DHEA, insanlarda dolaşımda bulunan major steroid hormondur. DHEA, gonadlar, deri ve adipoz doku gibi periferel dokular tarafından potent androjenik ve östrojenik hormonlara çevrilir. Birçok çalışma, DHEA ve DHEA-SO₄ plazma konsantrasyonları ile aşırı kilo ve santral obezite arasındaki zıt ilişkiyi ortaya koymaktadır (32,60). DHEA-SO₄ düzeyleri ile metabolik sendromun komponentleri arasındaki ilişkiyi net olarak ortaya koymak zor olsa da, bazı çalışmalar düşük DHEA-SO₄ plazma düzeylerinin bozulmuş glikoz toleransı ve insülin direnciyle ilişkili olduğunu göstermiştir (60).

Preadiposit kültürlerinde yüksek DHEA konsantrasyonlarının, preadipositlerin matur adipositlere farklılaşmasını azalttığı (78,124) ve ayrıca preadiposit

proliferasyonunu azalttığı gösterilmiştir (108). Bununla birlikte DHEA veya DHEA-SO₄ hormonunun adipositleri hangi mekanizmayla etkilediği net değildir.

İnsülin direnci, genellikle artan vücut ağırlığı ve obezite ile ilişkilidir. DHEA'nın insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ilgili olabileceği ve bu ilişkinin obezite ile sonuçlanabileceği bildirilmiştir. Ayrıca, azalmış DHEA düzeylerinin, insülinin kendi reseptörlerine bağlanmasını arttırarak direkt olarak insülin direncine yol açtığı belirtilmiştir (33). Buna ek olarak, insülin duyarlılığını arttıran bir adipositokin olan adiponektinin gen ekspresyonunun DHEA-SO₄ tarafından arttırıldığı gösterilmiştir (70). İlgi çekici bir diğer bilgi de, DHEA'nın PPAR ligandı gibi rol oynamasıdır (145). Gerçekten de PPAR γ ve DHEA, Karbowska'nın çalışmasında ilişkili bulunmuştur (29). Yakın zamanlı yapılan çalışmalar, DHEA-SO₄ destek tedavilerinin, insanlarda insülin duyarlılığını arttırmada yararlı etkileri olduğunu ortaya koymuştur (131).

DHEA'nın hayvanlara verilmesiyle, hem genetik (27,133) hem de diyetin indüklediği obezite modelinde (64,92) viseral yağ birikiminde azalma gözlenmiştir. Bu bulgular yukarıda açıklanan mekanizmayla, DHEA'nın PPAR aktivasyonuna yol açmasıyla açıklanmıştır.

Villereal ve Holloszy'nin 2004 yılında yaptıkları, randomize, çift-körlü, plasebo kontrollü araştırmalarında, 56 hastaya 6 ay boyunca DHEA replasman terapisi uygulanmış ve DHEA'nın hem viseral hem de subkutan yağ dokusunu anlamlı azalttığını bildirmişlerdir (131). Araştırmacılar ayrıca DHEA replasmanının, viseral yağ kütlesinin azalmasıyla birlikte insülin aktivitesinde anlamlı düzeltilmeler olduğunu belirtmişlerdir.

Viseral yağ dokusu ile ilgili bilgiler daha açık olmakla birlikte, abdominal yağ dokusu ile DHEA-SO₄ arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sonuçları birbirleriyle çelişkilidir. Halfner ve arkadaşları (60,110), orta yaşlı erkeklerde DHEA-SO₄ düzeyleri ile abdominal obezite ve insülin konsantrasyonunu anlamlı derecede zıt ilişkili olarak bulmasına karşın, Baret-Connor ve Ferrara (10), postmenopozal kadınlarda DHEA-SO₄ düzeylerini bel/kalça oranıyla pozitif ilişkili bulmuşlardır ve bu araştırmacılar DHEA-

SO₄'nın obeziteye karşı koruyucu olmadığını belirtmişlerdir. Araştırmaların sonuçları arasındaki farklılıklar muhtemelen DHEA-SO₄ düzeylerinin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Baret-Connor ve Ferrara'nın çalışmasında, bel/kalça oranı en yüksek quartilde bulunan kadınların ortalama DHEA-SO₄ düzeyleri 490 ng/ml iken Villereal ve Holloszy'nin çalışmasında DHEA replasman tedavisi alan kadınlarda bu düzey 3600 ng/ml'dir (10,131).

Çalışmamızda metabolik sendromlu hastalarda DHEA-SO₄'ün sağlıklı kontrollere göre azalmış olması, yukarıda bahsedilen mekanizmalar göz önüne alındığında, DHEA-SO₄'ün metabolik sendromdaki bozuklukların bir sonucu değil belki de hastalığın patogenezinde önemli olabileceğini ortaya koymaktadır.

Bu çalışma metabolik sendrom hasta grubunda serum Leptin düzeyleri ile ACTH, Bazal kortizol ve DHEA-SO₄ düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olarak özgün niteliktedir. Ayrıca sadece kadın popülasyonda yapılmış olması, yeni tanı almış ve hiçbir ilaç tedavisi almayan hastalarda yapılması çalışmanın özgün değerini arttırmaktadır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada serum leptin düzeyleri ile bazal kortizol düzeylerinin metabolik sendromlu hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğunu, ACTH ve DHEA-SO₄ düzeylerinin ise düşük olduğunu gözlemledik. Serum leptin düzeyleri ile bazal kortizol düzeylerinin VKİ düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiğini, ACTH ve DHEA-SO₄ düzeylerinin ise VKİ düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdiğini gözlemledik. Serum leptin düzeylerinin HOMA-IR ile pozitif yönde korele olduğunu, DHEA-SO₄ düzeylerinin ise HOMA-IR ile negatif yönde korele olduğunu gözlemledik. Serum leptin düzeyleri ile ACTH düzeyleri arasında negatif korelasyon bulmamıza rağmen leptin, bazal kortizol, DHEA-SO₄ düzeyleri arasında korelasyon bulamadık.

Sonuç olarak MS oluşum sürecinde insülin direncine eşlik eden ve etyopatogeneze etkileri olan adipositokinler önemli roller üstlenmektedir. Leptinin MS'deki rollerinin daha netleşmesi, bu hastalığın oluşum mekanizmalarının aydınlatılması yolunda ilerleme sağlayacaktır. Metabolik sendromlu hastalarda yüksek bazal kortizol düzeyleri ile düşük ACTH ve DHEA-SO₄ düzeylerinin obezite ve insülin rezistansı ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz ve metabolik sendromda HPA aksının incelenmesiyle, hastalığın etyopatogenezi aydınlatılacağını düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Agata J., Masuda A., Takada M., Higashiura K., Murakami H., Miyazaki Y., Shimamoto K., 1997, High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension, *Am J. Hypertens*, 10, 1171-1174 p.
2. Aldhahi W., Mun E., Goldfine A.B., 2004, Portal and peripheral cortisol levels in obese humans, *Diabetologia*, 47, 833-836 p.
3. Alfadda A.A., Al-Daghri N.M., Malabu U.H., 2008, Apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio in relation to various definitions of metabolic syndrome among Saudi patients with type 2 diabetes mellitus, 29 (6), 821-825 p.
4. Altunkaynak B.Z., Özbek E., 2005, Yağ Dokusu Endokrin Bir Organ mıdır?, *Dicle Tıp Dergisi*, 32 (4), 211-217 s.
5. American College of Endocrinology: Insulin Resistance Syndrome (Position Statement), 2003, *Endocr Pract*, 9 (Suppl 2), 9-21 p.
6. Arıkan E., 2005, Obezite ve Metabolik sendrom, *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 1(37), 18-23 s.
7. Arslan M., 2006, Metabolic Syndrome: Diagnosis, pathogenesis, diagnostic criterias and components, *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 2 (3), 1-7 p.
8. Balkau B., Charles M.A., 1999, Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR), *Diabet Med*, 16 (5), 442-443 p.
9. Berköz M., Yalın S., 2008, Yağ Dokusunun immünolojik ve İnflamatuvar Fonksiyonları, *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg*, 1 (1), 1-9 s.
10. Barrett-Connor E., Ferrara A., 1996, Dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, obesity, waist-hip ratio, and noninsulin-dependent diabetes in postmenopausal women: the Rancho Bernardo Study, *J Clin Endocrinol Metab*, 81 (1), 59-64 p.
11. Berger J., Tanen M., Elbrecht A., Hermanowski V.A., Moller D.E., Wright S.D., Thieringer R., 2001, Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligands inhibit adipocyte 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression and activity, *J. Biol. Chem*, 276 (16), 12629-31265 p.
12. Berthiaume M., Sell H., Lalonde J., Gelinas Y., Tchernof A., Richard D., Deshaies, Y., 2004, Actions of PPARgamma agonism on adipose tissue remodeling, insulin sensitivity and lipemia in absence of glucocorticoids, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*, 287, 1116-1123 p.

13. Bjorbaek C., Kahn B.B., 2004, Leptin signaling in the central nervous system and the periphery, *Recent Prog Horm Res*, 59, 305- 331 p.
14. Bloomgarden Z.T., 1998, Insulin resistance current concepts, *Clin Ther*, 20, 216-231 p.
15. Bloomgarden Z.T., 2004, Definitions of the Insulin resistance syndrome: The 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome, *Diabetes Care*, 27, 824-830 p.
16. Boden G., Shulman G.I., 2002, Free fatty acids and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction, *Eur J Clin Invest*, 32;14-23 p.
17. Bolu E.Ş., Taşpınar A., 2006, İnsülin direncinin moleküler mekanizmaları, *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 2 (3), 8-17 s.
18. Briana D., Malamitsi-Puchner A, 2008, Intrauterine growth restriction and adult disease: the role of adipocytokines, *Eur J Endocrinol*, Dec 18, (Epub ahead of print)
19. Bujalska I.J., Kumar S., Stewart P.M., 1997, Does central obesity reflect “Cushing’s disease of the omentum”, *Lancet*, 349, 1210–1213 p.
20. Cameron A.J., Shaw J.E., Zimmer P.Z., 2004, The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 33, 351-375 p.
21. Capeau J., 2007, The story of adiponectin and its receptors AdipoR1 and R2: to follow, *J Hepatol*, 47, 736-738 p.
22. Carr M.C., Brunzell J.D., 2004, 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*, 89, 2601–2607 p.
23. Carl T. M., Stephen O’Rahilly, 2000, Perspectives in Diabetes The perils of Portliness Causes and Consequences of Visceral Adiposity, *Diabetes*, 49, 883–888 p.
24. Chambers J.C., Eda S., Bassett P., Karim Y., Thompson S.G., Gallimore J.R., Pepys M.B., Kooner J.S., 2001, C-reactive protein, insulin resistance, central obesity and coronary heart disease in Indian Asians from the United Kingdom compared with European whites, *Circulation*, 104, 145-150 p.
25. Cioffi J.A., Shafer A.W., Zupancic T.J., Smith G.J., Mikhail A., Platika D., Snodgrass H.R., 1996, Novel B219/OB receptor isoforms: possible role of leptin in hematopoiesis and reproduction. *Nat Med*, 2, 585-588 p.

- 26.** Claire C.M., Lazar M.A., 2002, Resistin and obesity-associated insulin resistance, *TRENDS Endocrinol Metab*, 13 (1) p.
- 27.** Cleary M.P, Zisk J.F., 1986, Anti-obesity effect of two different levels of dehydroepiandrosterone in lean and obese middle-aged female Zucker rats, *Int J Obes*, 10, 193-204 p.
- 28.** Clement K., Vaisse C., Lahlou N., 1998, A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction, *Nature*, 392, 398-401 p.
- 29.** Cnop M., Landchild M.J., Vidal J., Havel P.J., Knowles N.G., Carr D.R., Wang F., Hull R.L., Boyko E.J., Retzlaff B.M., Walden C.E., Knopp R.H., Khan S.E., 2002, The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations: distinct metabolic effects of two fat compartments, *Diabetes*, 51,1005–1015 p.
- 30.** Conri C., Constans J., Parrot F., Skopinski S., Cipriano C., 2000, Homocysteinemia: role in vascular disease, *Presse Med*, 29, 737-741 p.
- 31.** Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L., 1996, Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans, *N Engl J. Med*, 334, 292-295 p.
- 32.** Couillard C., Gagnon J., Bergeron J., Leon A.S., Rao D.C., Skinner J.S., Wilmore J.H., Despres J.P., Bouchard C., 2000, Contribution of body fatness and AT distribution to the age variation in plasma steroid hormone concentrations in men: the HERITAGE family study, *J Clin Endocrinol Metab*, 85,1026–1031 p.
- 33.** David E.L., Niskanen L., Punnonen K., Nyssonenn K., Tuomainen T.P., Salonen R., Rauramaa R., Salonen J.T., 2003, Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study, *Eur J Endocrinol*, 149 (6), 601–608 p.
- 34.** DeFronzo R.A., Ferannini E., 1991, Insulin Resistance: A Multifaceted Syndrome Responsible for NIDDM, Obesity, Hypertension, Dyslipidemia and Atherosclerotic Cardiovascular Disease, *Diabetes Care*, 14, 173-194 p.
- 35.** Denke M.A., 2002, Metabolic Syndrome, *Curr Atheroscler Rep*, 4 (6), 444-447 p.
- 36.** Despres J.P., 1993, Abdominal obesity as important component of insulin resistance syndrome, *Nutrition*, 9 (5), 452-459 p.
- 37.** Despres J.P., Lemieux I., 2006, Abdominal obesity and metabolic syndrome, *Nature*, 444, 881-887 p.
- 38.** Dunbar J.C., Hu Y., Lu H., 1997, Intracerebroventricular leptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activation by leptin, *J Clin Invest*, 100, 270-278 p.

- 39.** Earl S., Ford E.S., Giles W.H., Mokdad A.H., 2004, Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. Adults, *Diabetes Care*, 27 (10), 2444-2449 p.
- 40.** Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., 2005, The metabolic syndrome, *Lancet*, 365, 1415-1428 p.
- 41.** Emral R., 2006, Adiponektin ve Diğer Sitokinler, *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 26,409-420 s.
- 42.** Eren E.S., Öner F.A., Gül R., Öner A.O., Pişkinpaşa M.E., Ergüney M., 2006, Metabolik sendrom, C-reaktif protein, fibrinojen ilişkisi, *Nobel Med*, 2 (3), 31-35 s.
- 43.** Ergün A., 2003, Yağ hücresinden salgılanan maddeler, rezistin ve insülin direnci, *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 56 (1), 25-30 s.
- 44.** Ergün A., 2003, Yağ hücresi ve salgı ürünlerinin fonksiyonları, *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*,56 (3), 179-188 s.
- 45.** Ergün A., 2005, Yağ dokusu ve yağ hücresi, *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 25, 412-420 s.
- 46.** Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001, *JAMA.*, 285 (19), 2486-97 p.
- 47.** Ferrannini E., Haffner S.M., Mitchell B.D., Stern M.P, 1991, Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome, *Diabetologia*, 34 (6), 416-422 p.
- 48.** Ferrannini E., Buzzigoli G., Bonadonna R., Giorico M.A., Oleggini M., Graziadei L., Pedrinelli R., Brandi L., Bevilacqua S.,1997, Insuline resistance in essential hypertension, *N Engl J Med*, 317 (6), 350-357 p.
- 49.** Festa A., D'Agostino R. Jr., Howard G., Mykkänen L., Tracy R.P., Haffner S.M., 2000, Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS), *Circulation*, 102 (1), 42-47 p.
- 50.** Fontbonne A., Eschwège E., Cambien F., Richard J.L., Ducimetière P., Thibault N., Warnet J.M., Claude J.R., Rosselin G.E., 1989, Hypertriglyceridemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Result from 11-year follow-up of the Paris Prospective Study, *Diabetologia*, 32 (5), 300-304 p.
- 51.** Ford E.S.,Giles W.H., Dietz W.H., 2002, Prevalance of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, *JAMA*, 287 (3), 356-359 p.

- 52.** Ford E.S., 2004, The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study, *Atherosclerosis*, 173 (2), 309-314 p.
- 53.** Fröhlich M., Imhof A., Berg G., Hutchinson W.L., Pepys M.B., Boeing H., Muche R., Brenner H., Koenig W., 2000, Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study, *Diabetes Care*, 23 (12), 1835-1839 p.
- 54.** Fried S.K., Bunkin D.A., Greenberg S., 1998, Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid, *J Clin Endocrinol Metab*, 83 (3), 847–850 p.
- 55.** Garaulet M., Pérex-Llamas F., Fuente T., Zamora S., Tebar F.J., 2000, Anthropometric, computed tomography and fat cell data in an obese population: relationship with insulin, leptin, tumor necrosis factor-alpha, sex hormone-binding globulin and sex hormones, *Eur J Endocrinol*, 143 (5), 657–666 p.
- 56.** Gideon R.H., Yolanda G., Jobien K.O., Marianne C.V., Frank L.J.V., 2007, Levels of homocysteine are increased in metabolic syndrome patients but are not associated with an increased cardiovascular risk, in contrast to patients without the metabolic syndrome, *Heart*, 93, 216–220 p.
- 57.** Gülle K., Karaöz E., 2000, Leptinler, *T Klin J Med Sci*, 20, 112-121 s.
- 58.** Goumenou A.G., Matalliotakis I.M., Koumantakis G.E., 2003, The role of leptin in fertility, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 106 (2), 118-24 p.
- 59.** Haffner S.M., Valdez R.A., Stern MP., Katz M.S., 1993, Obesity, body fat distribution and sex hormones in men, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 17 (11), 643- 649 p.
- 60.** Haffner S.M., Valdez R.A., Mykkanen L., Stern M.P., Katz M.S., 1994, Decreased testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate concentrations are associated with increased insulin and glucose concentrations in nondiabetic men, *Metabolism*, 43 (5), 599–603 p.
- 61.** Hall J.E., Henegar J.R., Dwyer T.M., Liu J., Da Silva A.A., Kuo J.J., Tallam L., 2004, Is obesity a major cause of chronic kidney disease ?, *Adv Ren Replace Ther*, 11 (1), 41-54 p.
- 62.** Hanefeld M., Leonhardt W., 1981, Das Metabolische Syndrom, *Dt Gesundh-Wesen*, 36, 545-551 p.
- 63.** Hanefeld M., Leonhardt W., 1997, The metabolic syndrome, *Gustav Fischer Verlag Jena*, 1, 25-38 p.

- 64.** Hannon T.S., Bacha F., Lee S.J., Janosky J., Arslanian S.A., 2006, Use of markers of dyslipidemia to identify overweight youth with insulin resistance, *Pediatr Diabetes*, 7 (5), 260–266 p.
- 65.** Hansen P.A., Han D.H., Nolte L.A., Chen M., Holloszy J.O., 1997, DHEA protects against visceral obesity and muscle insulin resistance in rats fed a high-fat diet, *Am J Physiol*, 273, 1704-1708 p.
- 66.** Hayden M.R., Tyagi S.C., 2004, Homocysteine and reactive oxygen species in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and atheroscleropathy: the pleiotropic effects of folate supplementation, *Nutr J*, 3 (4), 1-23 p.
- 67.** Hbeck G.F., Ambrossi J.G.M., Muruzabal F.J., Burrell M.A., 2001, The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 280 (6), 827–847 p.
- 68.** Hekimoğlu A., 2006, Leptin ve Fizyopatolojik Olaylardaki Rolü, *Dicle Tıp Dergisi*, 33 (4), 259-267 p.
- 69.** Henry R.R., 2003, Insulin Resistance: from predisposing factor to therapeutic target in type 2 diabetes, *Clin Ther*, 25(suppl), 47-63 p.
- 70.** Hernandez-Morante J.J., Milagro F., Gabaldon J.A., Martinez J.A., Zamora S., Garaulet M., 2006, Effect of DHEA-sulfate on adiponectin gene expression in adipose tissue from different fat depots in morbidly obese humans, *Eur J Endocrinol*, 155 (4), 593–600 p.
- 71.** Himms-Hagen J., 1999, Physiological roles of the leptin endocrine system: differences between mice and humans, *Crit Rev Clin Lab Sci*, 36 (6), 575-655 p.
- 72.** Hyu S.C., Seung H.R., Kyu-Beck L., 2006, The Relationship of Microalbuminuria with Metabolic Syndrome, *Nephrol Clin Pract*, 104, 85–93 p.
- 73.** Juhan-Vaque I., Moranque P.E., Alessi M.C., 2002, The insulin resistance syndrome: implications for thrombosis and cardiovascular disease, *Pathophysiol Haemost Thromb*, 32 (5-6), 269–273 p.
- 74.** Kahn H.S., Valdez R., 2003, Metabolic risks identified by the combination of enlarged waist and elevated triacylglycerol concentrations, *Am J Clin Nutr*, 78 (5), 928-934 p.
- 75.** Kaplan N.M., 1989, The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension, *Arch Intern Med*, 149 (7), 1514-1520 p.
- 76.** Kershaw E.E., Morton N.M., Dhillon H., Ramage L., Seckl J.R., Flier J.S., 2005, Adipocyte-specific glucocorticoid inactivation protects against diet-induced obesity, *Diabetes*, 54 (4), 1023–1031 p.

- 77.** Laakso M., 1993, How good a marker is insulin level for insulin resistance, *Am J Epidemiol*, 137 (9), 959-965 p.
- 78.** Laaksonen D.E., Lakka H.M., Salonen J.T., Niskanen L.K., Rauramaa R., Lakka T.A., 2002, Low levels of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness predict development of the metabolic syndrome, *Diabetes Care*, 25 (9), 1612–1618 p.
- 79.** Laraqui A., Bennouar N., Meggouh F., Allami A., El Kadiri N., Benkouka F., Azeddoug H., El Haitem N., Benomar A., Fellat S., Benomar M., 2002, Homocysteine, lipoprotein (a): risk factors coronary heart disease, *Ann Biol Clin*, 60 (5), 549-557 p.
- 80.** Lichnovska R., Gwozdziwiczova S., Chlup R., Hrebicek J., 2005, Serum leptin in the development of insulin resistance and other disorders in the metabolic syndrome, *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 149 (1), 119–126 p.
- 81.** Licinio J., Mantzoros C., Negrão A.B., Cizza G., Wong M.L., Bongiorno P.B., Chrousos G.P., Karp B., Allen C., Flier J.S., Gold P.W., 1997, Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function, *Nat. Med*, 3 (5), 575-560 p.
- 82.** Liu Y., Nakagawa Y., Wang Y., Sakurai R., Tripathi P.V., Lutfy K., Friedman T.C., 2005, Increased glucocorticoid receptor and 11 (beta)-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression in hepatocytes may contribute to the phenotype of type 2 diabetes in db/db mice, *Diabetes*, 54 (1), 32–40 p.
- 83.** Macleod J.M., Lutale J., Marshall S.M., 1995, Albumin excretion and vascular deaths in NIDDM, *Diabetologia*, 38 (5), 610-616 p.
- 84.** Mahley R.W., Palaoğlu K.E., Atak Z., Dawson-Pepin J., Langlois A.M., Cheung V., Onat H., Fulks P., Mahley L.L., Vakar F., 1995, Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins and apolipoproteins, *J lipid Res*, 36 (4), 839-859 p.
- 85.** Masharani U., Karam J.H., Germen M.S., 2004, Pancreatic hormones and diabetes mellitus, *Basic and clinical endocrinology*, 7, 658-46 p.
- 86.** Masuzaki H., Paterson J., Shinyama H., Morton N.M., Mullins J.J., Seckl J.R., Flier J.S., 2001, A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome, *Science*, 294 (5549), 2166–2170 p.
- 87.** Meisinger C., Loewel H., Mraz W., Koenig W., 2005, Prognostic value of apolipoprotein B and AI in the prediction of myocardial infarction in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg cohort study, *Eur Heart J*, 26 (3), 271-78 p.
- 88.** Metabolik sendrom Araştırma Grubu Derneği, *METSAR Sonuçları*, 2007
- 89.** Miranda J.P., DeFronzo R.A., Califf R.M., Guyton J.R., 2005, Metabolic syndrome: definition, pathophysiology and mechanisms, *Am Heart J*, 149 (1), 33-35 p.

- 90.** Mohammed-Ali V., Goodrick S., Rawesh A., Katz D.R., Miles J.M., Yudkin J.S., Klein S., Coppack S.W., 1997, Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo, *J Clin Endocrinol Metab*, 82 (12), 4196–4200 p.
- 91.** Mlinar B., Marc J., Janez A., Pfeifer M., 2007, Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases, *Clin Chim Acta*, 375 (1-2), 20–35 p.
- 92.** Mohan P.F., Ihnen J.S., Levin B.E., Cleary M.P., 1990, Effects of dehydroepiandrosterone treatment in rats with diet-induced obesity, *J Nutr*, 120 (9), 1103-1114 p.
- 93.** Montague C.T., Farooqi I.S., Whitehead J.P., Soos M.A., Rau H., Wareham N.J., Sewter C.P., Digby J.E., Mohammed S.N., Hurst J.A., Cheetham C.H., Earley A.R., Barnett A.H., Prins J.B., O'Rahilly S., 1997, Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans, *Nature*, 387 (6636), 903–908 p.
- 94.** Morton N.M., Holmes M.C., Fievet C., Staels B., Tailleux A., Mullins J.J., Seckl J.R., 2001, Improved lipid and lipoprotein profile, hepatic insulin sensitivity and glucose tolerance in 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 null mice, *J Biol Chem*, 276 (44), 41293–41300 p.
- 95.** Morton N.M., Densmore V., Wamil M., Ramage L., Nichol K., B nger L., Seckl J.R., Kenyon C.J., 2005, A polygenic model of the metabolic syndrome with reduced circulating and intra-adipose glucocorticoid action, *Diabetes*, 54, 3371–3378 p.
- 96.** Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A., Rodwell V.W., 2004, Harper Biyokimya, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 928 s.
- 97.** Natali A., Ferranninni E., 2004, Hypertension, insulin resistance and the metabolic syndrome, *Endocrinol Metab Clin North Am*, 33 (2), 417-429 p.
- 98.** Neel J.V., 1962, Diabetes Mellitus :A 'Thrifty' Genotype Rendered Detrimental by Progress, *American J of Human Genetics*, 14, 353-362 p.
- 99.** Nelson D.L., Cox M.M., çeviri editörü, Kılıç N., 2005, Lehninger Biyokimyanın İlkeleri, Ankara, Palme yayıncılık, 1152 s.
- 100.** Nicola A., 2000, Obesity and cardiovascular disease. Pathogenetic role of the metabolic syndrome and therapeutic implications, *J Diabetes Complications*, 14, 154-174 p.
- 101.** Onat A., Sansoy V., 2002, Halkımızda Koroner Hastalığın Başlıca Metabolik sendrom: Sıklığı, Unsurları, Koroner risk ile ilişkisi ve Yüksek Risk Kriterleri, *Türk Kardiyol Den Arş*, 30, 8-15 s.
- 102.** Onat A., Sansoy V., 2004, Türklerde HDL kolesterol düzeyleri, çevresel etkenler ve Metabolik sendrom kriterleri, *Türk Kardiyol Dern Arş*, 32, 273-278 s

- 103.** Onat T., Emerk K., Sözmen E.Y., 2006, İnsan Biyokimyası, Palme yayıncılık, Ankara, 813 s.
- 104.** Pasquali R., Vicennati V., 2000, The abdominal obesity phenotype and insulin resistance are associated with abnormalities of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans, *Horm Metab Res*, 32 (11-12), 521–525 p.
- 105.** Pasquali R., Vicennati V., Cacciari M., Pagotto U., 2006, The Hypothalamic-Pituitary-adrenal axis activity in obesity and the metabolic syndrome, *Ann N Y Acad Sci*, 1083, 111–128 p.
- 106.** Paterson J.M., Morton N.M., Fievet C., Kenyon C.J., Holmes, M.C., Staels B., Seckl J.R., Mullins J.J., 2004, Metabolic syndrome without obesity: Hepatic overexpression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in transgenic mice, *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, 101 (18), 7088–7093 p.
- 107.** Petersen K.F., Shulman G.I., 2006, Etiology of insulin resistance, *Am J Med*, 119 (Supp 1), 10-16 p.
- 108.** Phillips G.B., 1993, Relationship between serum sex hormones and the glucose-insulin-lipid defect in men with obesity, *Metabolism*, 42 (1), 116–120 p.
- 109.** Pouliot M.C., Després J.P., Nadeau A., Tremblay A., Moorjani S., Lupien P.J., Thériault G., Bouchard C., 1990, Associations between regional body fat distribution, fasting plasma free fatty acid levels and glucose tolerance in premenopausal women, *Int J Obes*, 14 (4), 293-302 p.
- 110.** Pouliot M.C., Després J.P., Lemieux S., Moorjani S., Bouchard C., Tremblay A., Nadeau A., Lupien P.J., 1994, Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric index of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women, *Am J Cardiol*, 73 (7), 460–468 p.
- 111.** Reaven G.M., 1988, Role of Insulin Resistance in Human Disease, *Diabetes*, 37, 1595-1607
- 112.** Reaven G.M., 2003, Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease, *J Clin Endocrinol Metab*, 88 (6), 2399-2403 p.
- 113.** Reimondo G., Pia A., Bovio S., Allasino B., Daffara F., Paccotti P., Borretta G., Angeli A., Terzolo M., 2008, Laboratory differentiation of Cushing's syndrome, *Clin Chim Acta*, 388 (1-2), 5-14 p.
- 114.** Rock F.L., Altmann S.W., van Heek M., Kastelein R.A., Bazan JF., 1996, The leptin haemopoietic cytokine fold is stabilized by an intrachain disulfide bond, *Horm Metab Res*, 28 (12), 649-652 p.

- 115.** Satman I., Yılmaz T., Sengül A., Salman S., Salman F., Uygur S., Bastar I., Tütüncü Y., Sargın M., Dinççağ N., Karşıdağ K., Kalaça S., Özcan C., King H., 2002, Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey, : results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*, 25 (9), 1551-1556 p.
- 116.** Sattar N., Gaw A., Scherbakova O., Ford I., O'Reilly DS., Haffner SM., Isles C., Macfarlane P.W., Packard C.J., Cobbe S.M., Shepherd J., 2003, Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study, *Circulation*, 108 (4), 414-419 p.
- 117.** Sattar N., Williams K., Sniderman A.D., D'Agostino R Jr., Haffner S.M., 2004, Comparison of the associations of apolipoprotein B and non-high-density lipoprotein cholesterol with other cardiovascular risk factors in patients with the metabolic syndrome in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study, *Circulation*, 110 (17), 2687-2693 p.
- 118.** Schillaci G., Pirro M., Vaudo G., Mannarino M.R., Savarese G., Pucci G., Franklin S.S., Mannarino E., 2005, Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension, *Hypertension*, 45, 1078-1086 p.
- 119.** Schinner S., Scherbaum W.A., Bornstein S.R., Barthel A., 2005, Molecular mechanism of insulin resistance, *Diabet Med*, 22, 674-82 p.
- 120.** Schulze P.C., Kratzsch J., 2005, Leptin as a new diagnostic tool in chronic heart failure, *Clin Chim Acta*, 362, 1-11 p.
- 121.** Scott M.G., 1997, Small LDL, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome, *Circulation*, 95 (19), 69-75 p.
- 122.** Sharrett A.R., Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, Patsch W; Atherosclerosis Risk in Communities Study Group., 2001, Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels ,triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, *Circulation*, 104 (10), 1108-1113 p.
- 123.** Shek E.W., Brands M.V., Hall J.E., 1998, Chronic leptin infusion increases arterial pressure, *Hypertension*, 31, 409-414 p.
- 124.** Simon D., Preziosi P., Barrett-Connor E., Roger M., Saint-Paul M., Nahoul K., Papoz L., 1992, Interrelation between plasma testosterone and plasma insulin in healthy adult men: the Telecom Study, *Diabetologia*, 35 (2), 173-177 p.
- 125.** Singh P., Hoffmann M., Wolk R., Shamsuzzaman A.S., Somers V.K., 2007, Leptin induces C-reactive protein expression in vascular endothelial cells, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 27 (9), 302-307 p.
- 126.** Suter P.M., Locher R., Hasler E., Vetter W., 1998, Is there a role for the ob gen product leptin in essential hypertension, *Am J Hypertens*, 11, 1305-1311 p.

- 127.** Tartaglia L.A., Dembski M., Weng X., Deng N., Culpepper J., Devos R., Richards G.J., Campfield L.A., Clark F.T., Deeds J., Muir C., Sanker S., Moriarty A., Moore K.J., Smutko J.S., Mays G.G., Wool E.A., Monroe C.A., Tepper R.I., 1995, Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R, *Cell*, 29, 83 (7), 1263-1271 p.
- 128.** Telefoncu A., Değer O., Kılınç A., Çolak A., 2008, Metabolizmanın Regülasyonu ve Metabolik Bozukluklar, Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir, 367 s.
- 129.** Terosta M., Saely C.H., Koch L., Schmid F., 2006, Adult Treatment Panel III 2001 but not International Diabetes Federation 2005 criteria of the metabolic syndrome predict clinical cardiovascular events in subjects who underwent coronary angiography, *Diabetes Care*, 29 (4), 901-907
- 130.** Turgan Ç., 2004, Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği Adına, Hipertansiyon Prevelansı Çalışması, Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi, Antalya
- 131.** Villareal D.T., Holloszy J.O., Kohrt W.M., 2000, Effects of DHEA replacement on bone mineral density and body composition in elderly women and men, *Clin Endocrinol (Oxf)*, 53, 561-568 p.
- 132.** Yasumasa I., Takayasu S., Nishiyama M., Tsugita M., Taguchi-Masato A.T., Yoshida M., Kambayashi M., Hashimoto K., 2008, Is the metabolic syndrome an intracellular Cushing state? Effects of multiple humoral factors on the transcriptional activity of the hepatic glucocorticoid-activating enzyme (11 α -hydroxysteroid dehydrogenase type 1) gene, *Mol Cell Endocrinol*, 285, 10-18 p.
- 133.** Yen T.T., Allan J.A., Pearson D.V., Acton J.M., Greenberg M.M., 1977, Prevention of obesity in Avy/a mice by dehydroepiandrosterone, *Lipids*, 12, 409-413 p.
- 134.** Walker B.R., Connacher A.A., Lindsay R.M., Webb D.J., Edwards C.R.W., 1995, Carbenoxolone increases hepatic insulin sensitivity in man: a novel role for 11 α -oxosteroid reductase in enhancing glucocorticoid receptor activation, *J Clin Endocrinol Metab*, 80, 3155-3159 p.
- 135.** Wallace T.M., Levy J.C., Matthews D.R., 2004, Use and Abuse of HOMA Modeling, *Diabetes Care*, 27, 1487-1495 p.
- 136.** Walldius G., Jungner I., Holme I., Aastveit A.H., Kolar W., Steiner E., 2001, High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study, *Lancet*, 358, 2026-2033 p.
- 137.** Wauters M., Considine R.V., Van Gaal L.F., 2000, Human leptin: from adipocyte hormone to an endocrine mediator, *Eur J Endocrinol*, 143 (3), 293-311 p.

- 138.** Welch G.N., Loscalzo J., 1998, Homocysteine and atherothrombosis, *N Engl J Med*, 338, 1042-1050 p.
- 139.** World Health Organisation (WHO), 1995, Expert Committee: Physical status: The Use and Interpretation of Anthropometry, *World Health Organ Tech Rep Ser*, 854, 1-452 p., Geneva
- 140.** World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. I. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, WHO Department of Noncommunicable Disease Surveillance, 1999, Geneva
- 141.** William C.T., 2001, Insulin Resistance: Cellular and Clinical Concepts, *E.B.M*, 226, 13-26 p.
- 142.** Wilson W.G., Kannel W.B., Detz W.H., 2002, Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from third National Health and Nutrition Examination Survey, *JAMA*, 281 (3), 356-359 p.
- 143.** Zamboni M., Zoico E., Fantin F., Panourgia M.P., Di Francesco V., Tosoni P., Solerte B., Vettor R., Bosello O., 2004, Relation between leptin and the metabolic syndrome in elderly women, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 59, 396-400 p.
- 144.** Zhou Y.C., Waxman D.J., 1998, Activation of peroxisome proliferator-activated receptors by chlorinated hydrocarbons and endogenous steroids, *Environ Health Perspect*, 106 (Suppl 4), 983-988 p.

EKLER DİZİNİ

HASTA FORM NO:

HASTA ANKET FORMU

| HASTANIN KİŞİSEL BİLGİLERİ | |
|-----------------------------------|---|
| Poliklinik Dosya No | : |
| Adı Soyadı | |
| Doğum Tarihi | |
| Yaşı | |
| Cinsiyeti | |
| Adresi | |

| HASTA KLİNİK BİLGİLERİ | | Biyokimyasal Bulgular |
|-----------------------------------|--|------------------------------|
| Hastanın Ağırlığı(kg) | | AKŞ |
| Hastanın Boyu (cm) | | Total Kolesterol |
| Hastanın VKİ(kg/cm ²) | | TG |
| Bel Çevresi (cm) | | HDL |
| Kalça Çevresi (cm) | | LDL |
| Sigara | | İnsülin |
| Alkol | | Bazal Kortizol |
| Egzersiz | | ACTH |
| SKB (mmHg) | | DHEAS |
| DKB (mmHg) | | İnsülin |
| Kadın:MenopozÖncesi/Sonrası | | hsCRP |

| VARSA DİĞER HASTALIKLARLA İLGİLİ | KULLANDIĞI İLAÇLAR |
|---|---------------------------|
| | |

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı : EDA ÖZÇELİK
Doğum Tarihi ve Yeri : 10.05.1980 / DÜZCE
Uyruğu : T.C.
Medeni Hali : BEKÂR
İletişim Adresleri : Taşköprü cad. Öztürk ap. No: 18 Daire :6 ESKİŞEHİR
E – mail: eda_ozcelik@yahoo.com
Tel: 0 545 773 28 73

Eğitim Durumu

Lise : Düzce Süper Lise (Y.D.A.L) (1994 – 1998)
Üniversite : Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Mühendislik
Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümü (1998 – 2002)
Yüksek Lisans : Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Biyokimya Anabilim Dalı
Yabancı Dil : İngilizce

Sertifika Kursu ve Eğitimler

- Biyokimya ve Moleküler Biyolojide Modern Teknikler, 18-28 Haziran 2007, DİDİM
- ISO 9001/2000 Kalite Yönetim Sistemleri, İç Denetçi Eğitimi, Haziran 2006, ANKARA
- ISO 9001/2000 Kalite Yönetim Sistemleri, Mayıs 2005, ANKARA
- Polimer Ürünleri ve Polimer Teknolojileri, Nisan 2002, ESKİŞEHİR

PDF Eraser Free