

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**METABOLİK SENDROM OLUŞTURULMUŞ RİFTLERDE
ENALAPRİL MALEATE'İN
GHRELİN VE OBESİTE ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet KÜÇÜKSU**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Bilge AYGÜN**

**ELAZI
2009**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

Dekan

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Emir DÖNDER

Ç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

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

Yrd. Doç. Dr. Bilge AYGEN

Danışman

Uzmanlık Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

Sevgili E ime, Kızım sıranur ve Elif rem'e

TE EKKÜR

Uzmanlık e itimim sürecinde, e itimime büyük katkıları olan ba ta tez danı manım Yrd. Doç. Dr. Bilge AYGEN olmak üzere, ç Hastalıkları Anabilim Dalı Ba kanı Prof. Dr. Emir DÖNDER ve tüm de erli ç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma ve katkılarından dolayı Doç. Dr. Süleyman AYDIN, Doç. Dr. Süleyman Serdar KOCA'ya te ekkür ederim.

Yine, uzmanlık e itimi aldı m ç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalı an ara tırma görevlisi, hem ire, personel arkada larıma ve uzmanlık e itiminin ba ından bitimine kadar sabırla desteklerini esirgemeyen çok kıymetli aileme en içten te ekkürlerimi sunarım.

Bu tez, Fırat Üniversitesi Bilimsel Ara tırma Projeleri (FÜBAP) Yönetim Birimi Ba kanlı ı tarafından 1627 numaralı proje ile desteklenmi tir.

ÖZET

Metabolik sendrom (MS) dünyada giderek daha fazla sayıda insanı etkileyen metabolik anormallikler kümesi ile karakterize önemli bir morbidite nedenidir. Son zamanlarda yeni regülatuar bir peptid olan ghrelinin, MS patogen ezinde rol oynayabileceği vurgulanmaktadır. Obestatin, ghrelin karıtı etki ile ghrelinin etkilerini azalttı gösterilmiştir.

Enalaprilin renal ve kardiyovasküler sistem üzerine olan protektif etkileri bilinmektedir. Aynı zamanda vücut ağırlığında ve vücut yağ miktarında azalma sağlanmıştır.

Bu çalışmada, enalaprilin MS olu turulmuş ratlarda, ghrelin ve obestatin üzerine etkileri, serum, karaciğer ve böbrekte, doku düzeyi ve immünohistokimyasal olarak incelenmiştir.

Çalışmada, 5 haftalık, 220 ± 20 gram ağırlığında Wistar albino cinsi 50 erkek rat kullanıldı. Grup 1 (Kontrol grubu, n=9): 60 gün süreyle standart rat yemi ve çeşme suyu ile beslendi. Grup 2 (Metabolik sendrom grubu, n=9): 60 gün süreyle standart rat yemi ve %10 fruktoz içeren çeşme suyu ile beslenerek metabolik sendrom olu turuldu. Grup 3 (Metabolik sendrom+enalapril grubu, n=9): 60 gün süreyle standart rat yemi ve %10 fruktoz içeren çeşme suyu ile beslenerek metabolik sendrom olu turulmuş ratlara 30 gün süreyle orogastrik sonda ile 20 mg/kg/gün enalapril maleate uygulandı. Grup 4 (Enalapril grubu, n=9): Normal ratlarda 60 gün süreyle orogastrik sonda ile 20 mg/kg/gün enalapril maleate uygulandı. Grup 5 (Fruktoz+enalapril grubu, n=9): Normal ratlarda 60 gün süreyle %10 fruktoz içeren çeşme suyu ile birlikte orogastrik sonda ile 20 mg/kg/gün enalapril maleate uygulandı.

Deneyssel olarak MS olu turulan ratlarda serum açığa ghrelin düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin oranda azaldığı ($p<0.05$), hatta enalapril verilen her üç grupta da serum ghrelin düzeylerinin kontrol ve MS grubuna göre (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.05$) azaldığı saptanmıştır. Serum desaçığa ghrelin düzeyleri de gruplarda açığa ghreline paralel görülmüştür. Zıt olarak serum obestatin düzeyleri, MS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek tespit edilmiştir ($p<0.05$). Enalapril verilen her üç grupta ise serum obestatin düzeyleri ghreline zıt paralellikte artmış görülmüştür. Ancak bu artış MS grubu ile karşılaştırıldığında sadece grup 4'te

anlamli ($p<0.05$) bulunmu tur. Dokularda böbrek dokusu ghrelin düzeyleri, MS'da kontrol grubu ile karıla tırıldı nda arada anlamlı farklılık görülmezken obestatin düzeyleri MS'da artmış bulunmu tur ($p<0.01$). Karaci er dokusunda ise ghrelin ve obestatin düzeylerinde MS ile kontrol grubu arasında anlamlı fark görülmemi tir.

İmmünohistokimyasal boyamada ghrelin ve obestatin immünreaktivite yoğunluğu bu iki peptidin serum düzeyleri ile paralel bulunmu tur. Böbrekte ghrelin immünreaktivitesi distal ve toplayıcı tübüllerde orta (+ +), proksimal tübül ve glomerüllerde hafif yoğunlukta (+) izlenmiş iken MS grubu ve enalapril verilen di er gruplarda bu yoğunlukta azalma görülmü tür. Obestatin immünreaktivitesi gruplarda ghreline zıt özellikteydi. Karaci erde kontrol grubu doku kesitlerinde ghrelin immünreaktivitesi santral ven etrafında ve parenkimde hafif yoğunlukta (+) ve MS grubuna benzer izlenmiş iken obestatin immünreaktivitesi bu lokalizasyonlarda MS grubu ve enalapril verilen gruplarda artmış yoğunlukta (++) bulunmu tur.

Serum glukoz, insülin ve HOMA-IR değerlerinde MS grubunda artış mevcut iken bu durumun enalapril tedavisi verilen gruplarda düzeldi i tespit edilmiş tir. Lipid parametreleri incelendi inde aynı olumlu etki saptanmış tir.

Sonuç olarak MS ile ghrelin ve obestatin düzeyleri arasında istatistiksel olarak bir ilişki vardır. Enalaprilin, MS komponentlerinde iyileme sağladığı ve MS'dan bağımsız olarak ghrelin ve obestatin üzerine etkisi olduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Metabolik sendrom, ghrelin, obestatin, enalapril.

ABSTRACT

Effect of Enalapril Maleate on the Ghrelin and Obestatin Levels in Metabolic Syndrome Performed in Rats.

Metabolic syndrome (MS) characterized by a cluster of metabolic abnormalities affecting gradually increasing people in the world leads to important morbidity. It is recently speculated that ghrelin, newly regulatory peptide, may have prominent role in the pathogenesis of MS. Obestatin decreases actions of ghrelin via opposite effects to ghrelin.

Enalapril is known to have protective effects on renal and cardiovascular systems. Moreover, it is reported that enalapril decreases body weights and fat tissue. In this study, the effects of enalapril were investigated on ghrelin and obestatin serum and liver and renal tissues levels in the experimental rat model of MS.

The study included 50 male Wistar albino rats, 5 weeks old and weighing 220 ± 20 gram. Rats received normal foods and were randomized to 5 groups (n= 9 for each group). Group 1 (control) rats received tap water alone 60 days. MS is come into being via drinking tap water plus 10% fructose 60 days in the group 2 (MS group). The group 3 rats receiving tap water plus 10% fructose were applied enalapril maleate (20 mg/kg/day) using orogastric catheter at the second 30 days. The group 4 rats receiving tap water alone were also applied same dose of enalapril maleate 60 days. The group 5 rats receiving tap water plus 10% fructose were applied enalapril maleate 60 days.

Experimental created as MS, acyl ghrelin levels are decreased ($p < 0.05$) in the control group according to the specific, in fact, in all three groups given enalapril, serum ghrelin levels, control and the MS group were followed by decreases ($p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.05$). In the groups, desacyl ghrelin level was parallel to acyl ghrelin level. But serum obestatin levels in MS group were found higher than control group ($p < 0.05$). In all three groups given enalapril, serum level of obestatin to ghreline levels increased in parallel opposite. But this increase compared with MS group, only fourth group were significant ($p < 0.05$). In tissue, kidney tissue levels of ghrelin; MS group is no significant difference between the control group. But obestatine levels increased in MS group ($p < 0.01$). In liver tissue, ghreline and obestatine levels between MS and control group is not a significant difference.

In immunohistochemical paint ghreline and obestatine immunreactive density, that was found in parallel with the two peptide serum levels. In kidney; immunreactivity of ghrelin, distal and collector tubuls medium (++), was monitored in the proximal tubuls and glomeruls light (+) intensity but, group of MS and group of given enalapril in this density, a decrease was seen. In the groups immunreactivity of obestatine, ghreline in the oppsite characteristics. While mild (+) immunreactivities of ghrelin in the liver tissue sections localised to santral vein region and parenchyma were detected in the control group which are similar in the MS group, increased (++) immunreactivities of obestatin were observed in th ese localisations in the MS induced rats which are treated with enalapril.

Serum glucose, insulin, and HOMA-IR levels, for the MS group had an increase, in this case, the enalapril treatment groups were correct. Lipid parameters are examined, the same positive effect was found.

As a result, the MS as statistically between ghrelin and obestatin levels there is a relationship. With treatment of enalapril MS components improvement is seen and regardless of MS shows direct effects on ghrelin and obestatin.

Key Words: Metabolic syndrome, ghrelin, obestatin, enalapril,

Ç NDEK LER

TE EKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
Ç NDEK LER	ix
TABLolar L STES	xii
EK LLER L STES	xiii
RES MLER L STES	xiv
KISALTMALAR L STES	xvi
1.G R	1
1.1. Metabolik Sendromun Prevalansı	2
1.2. Metabolik Sendromun Tanısı	3
1.3. Metabolik Sendromun Fizyopatolojisi	5
1.3.1. nsülin Direnci	5
1.3.2. Abdominal Obezite	8
1.3.3. Hipertansiyon	9
1.3.4. Aterojenik Dislipidemi	10
1.4. Metabolik Sendromun Klini k Yansımaları	10
1.4.1. Metabolik Sendrom le Kardiyovasküler Hastalık ve Tip 2 DM li kişi	10
1.5. Metabolik Sendromun Tedavisi	11
1.6. Ghrelin	13
1.6.1. Ghrelin Reseptörü	13
1.6.2. Ghrelin Yapısı	13
1.6.3. Ghrelin Doku Da ılımı	13
1.7. Ghrelin ve li kili Durumlar	14
1.7.1. Ghrelin ve Obezite	14
1.7.2. Ghrelin ve Yeme Bozuklukları	14
1.7.3. Ghrelin ve Diyabet	15
1.7.4. Ghrelin ve Kardiyovasküler Sistem	15
1.7.5. Ghrelin ve Karaci er	16
1.7.6. Ghrelin ve Renal Yetmezlik	16

1.8. Obestatin	17
1.8.1. Obestatin Yapısı	17
1.8.2. Obestatin Reseptörü	17
1.8.3. Obestatin Dağılımı	17
1.8.4. Obestatinin Fizyolojik Etkileri	18
1.8.4.1. Beslenme Üzerine Etkisi	18
1.8.4.2. Gastrointestinal Motilite Üzerine Etkisi	18
1.8.4.3. Obestatin ve Fazlalık Durumlar	19
2. GEREÇ VE YÖNTEM	20
2.1. Gereç	20
2.1.1. Deney Hayvanları	20
2.1.2. Örneklerin Alınması ve Hazırlanması	21
2.2. Yöntemler	22
2.2.1. Ghrelin Düzeylerinin Ölçümü	22
2.2.2. Obestatin Düzeylerinin Ölçümü	22
2.2.3. Serum İnsülin Düzeylerinin Ölçümü	23
2.2.4. Diğer Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü	23
2.2.5. İmmünohistokimyasal Yöntem	23
2.2.6. İstatistiksel Analizler	24
3. BULGULAR	25
3.1. Serum Glukoz Düzeyleri	25
3.2. Serum İnsülin Düzeyleri	26
3.3. HOMA-IR Düzeyleri	27
3.4. Serum Total Kolesterol Düzeyleri	27
3.5. Serum Trigliserit Düzeyleri	27
3.6. Serum HDL-K Düzeyleri	28
3.7. Serum LDL-K Düzeyleri	29
3.8. Serum Ürik Asit Düzeyleri	29
3.9. Serum Açık Ghrelin ve Desaçık Ghrelin Düzeyleri	29
3.10. Böbrek Dokusu Açık Ghrelin ve Desaçık Ghrelin Düzeyleri	30
3.11. Karaciğer Dokusu Açık Ghrelin ve Desaçık Ghrelin Düzeyleri	31
3.12. Serum Obestatin Düzeyleri	33

3.13. Böbrek Dokusu Obestatin Düzeyleri	35
3.14. Karaci er Dokusu Obestatin Düzeyleri	36
3.15. Histolojik Bulgular	37
3.15.1. Böbrek Dokusunda Ghrelin mmünreaktivitesi	37
3.15.2. Karaci er Dokusunda Ghrelin mmünreaktivitesi	41
3.15.3. Böbrek Dokusunda Obestatin mmünreaktivitesi	44
3.15.4. Karaci er Dokusunda Obestatin mmünreaktivitesi	47
4. TARTI MA	53
5. KAYNAKLAR	65
6. ÖZGEÇM	83

TABLOR L STES

Tablo 1: Metabolik sendrom tanı kriterleri	6
Tablo 2: Ratlara verilen yemin bile imi	20
Tablo 3: Gruplara ait biyokimyasal parametrelerin serum düzeyleri	25
Tablo 4: Gruplara ait açile ve desaçile ghrelin düzeyleri	31
Tablo 5: Gruplara ait obestatin düzeyleri	34

EK LER L STES

ekil 1: Gruplara ait serum glukoz düzeyleri	26
ekil 2: Gruplara ait HOMA-IR düzeyleri	28
ekil 3: Gruplara ait serum açile ghrelin düzeyleri	32
ekil 4: Gruplara ait böbrek dokusu açile ghrelin düzeyleri	33
ekil 5: Gruplara ait karaci er dokusu açile ghrelin düzeyleri	34
ekil 6: Gruplara ait serum obestatin düzeyleri	35
ekil 7: Gruplara ait böbrek dokusu obestatin düzeyleri	36
ekil 8: Gruplara ait karaci er dokusu obestatin düzeyleri	37

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1 : Grup 1; Kontrol grubu böbrek ghrelin immünreaktivitesi	38
Resim 2 : Grup 2; Metabolik sendrom grubu böbrek ghrelin immünreaktivitesi	39
Resim 3 : Grup 3; Metabolik sendrom olu turulduktan sonra enalapril maleate verilen grup böbrek ghrelin immünreaktivitesi	39
Resim 4 : Grup 4; Sadece enalapril maleate verilen grup böbrek ghrelin immünreaktivitesi	40
Resim 5 : Grup 5; Metabolik sendrom olu turulurken e zamanlı enalapril maleate verilen grup böbrek ghrelin immünreaktivitesi	40
Resim 6 : Grup 1; Kontrol grubu karaciğer dokusunda ghrelin immünreaktivitesi	41
Resim 7 : Grup 2; Metabolik sendrom grubu karaciğer dokusunda ghrelin immünreaktivitesi	42
Resim 8 : Grup 3; Metabolik sendrom olu turulduktan sonra enalapril maleate verilen grup karaciğer dokusunda ghrelin immünreaktivitesi	42
Resim 9 : Grup 4; Sadece enalapril maleate verilen grup karaciğer dokusunda obestatin immünreaktivitesi	43
Resim 10: Grup 5; Metabolik sendrom olu turulurken e zamanlı enalapril maleat verilen grup karaciğer dokusunda ghrelin immünreaktivitesi	43
Resim 11: Grup 1; Kontrol grubu böbrek korteksinde obestatin immünreaktivitesi	45
Resim 12: Grup 2; Metabolik sendrom grubu böbrek korteksinde obestatin immünreaktivitesi	45
Resim 13: Grup 3; Metabolik sendrom olu turulduktan sonra enalapril maleat verilen grupta böbrek korteksinde obestatin immünreaktivitesi	46
Resim 14: Grup 4; Sadece enalapril maleat verilen grupta böbrek korteksinde obestatin immünreaktivitesi	46

Resim 15: Grup 5; Metabolik sendrom olu turulurken e zamanlı enalapril maleat verilen grupta böbrek korteksinde obestatin immünreaktivitesi	47
Resim 16: Grup 1; Kontrol grubu karaci er dokusunda obestatin immünreaktivitesi	48
Resim 17: Grup 2; Metabolik sendrom grubu karaci er dokusunda obestatin immünreaktivitesi	48
Resim 18: Grup 2; Metabolik sendrom grubu karaci er dokusunda obestatin immünreaktivitesi	49
Resim 19: Grup 2; Metabolik sendrom grubu karaci er dokusunda obestatin immünreaktivitesi	49
Resim 20: Grup 3; Metabolik sendrom olu turulduktan sonra enalapril maleat verilen grup karaci er dokusunda obestatin immünreaktivitesi	50
Resim 21: Grup 4; Sadece enalapril maleat verilen grup karaci er dokusunda obestatin immünreaktivitesi	50
Resim 22: Grup 5; Metabolik sendrom olu turulurken e zamanlı enalapril maleat verilen grup karaci er dokusunda obestatin immünreaktivitesi	51
Resim 23: Böbrek dokusu negatif kontrol	51
Resim 24: Karaci er dokusu negatif kontrol	52

KISALTMALAR L STES

MS	: Metabolik Sendrom
Tip 2 DM	: Tip 2 Diabetes Mellitus
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
HDL-K	: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol
LDL-K	: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
ATP III	: Erişkin Tedavi Paneli III
NHANES III	: III. Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Araştırması
NCEP	: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
METSAR	: Türkiye Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
BG	: Bozulmuş glukoz intoleransı
BAG	: Bozulmuş açlık glukozu
AACE	: Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği
IDF	: Uluslararası Diyabet Vakfı
TG	: Trigliserit
LPL	: Lipoprotein lipaz
SYA	: Serbest yağ asidi
KoA	: Koenzim A
HOMA-IR	: İnsülin direncinin değerlendirildiği homeostatik model
VK	: Vücut kitle indeksi
BÇ	: Bel çevresi
RAS	: Renin anjiyotensin sistemi
ACE	: Anjiyotensin konvertin enzim
ACEi	: Anjiyotensin konvertin enzim inhibitörü
ARB	: Anjiyotensin II reseptör blokerleri
GHS-R	: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptörü
GPR39	: G protein bağımlı reseptör 39
AA	: Amino asit
GH	: Büyüme hormonu
AN	: Anorexia nervosa
BN	: Bulimia nervosa
CO	: Kalp atım hacmi
HCC	: Hepatoselüler karsinom

mRNA : Mesajcı ribonükleik asit
PPAR-gama : Peroksizom proliferasyonunu aktive edici reseptör gamma
NOS : Nitrik oksit sentaz

1.G R

Metabolik sendrom (MS), insülin direnci, hiperinsülinemi, dislipidemi, hipertansiyon ve obezite ile karakterize bir patofizyolojik antitedir (1). Hareketsiz ya am tarzı, beslenme alı kanlı nda de i meler, çevresel ve genetik etkenler sonucu olu tu una inanılan bu tablo, dünyada giderek daha fazla görülmekte ve üzerinde çokça ara tırma yapılmaktadır.

Metabolik sendrom varlı ı, tip 2 diabetes mellitus (tip 2 DM), kardiyovasküler hastalık (KVH) ve renal hastalık geli me riskini artırmaktadır. Yapılan çalı malar, MS bile enleri içinde insülin direncinin, obezite, hi pertansiyon ve hiperlipidemi ile olan karı ık ili kileri hala tam olarak aydınlatılamasa da, mevcut bilgiler ı ı nda, MS'un insülin direnci üzerinden geli ti ini söylemek yanlı olmayacaktır.

İlk olarak 1988'de Reaven, hiperinsülinemi, aterojenik dislipidemi [azalmı yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K), yüksek trigliserid düzeyleri], yüksek kan basıncı, yüksek kan şekeri de erleri ve/veya insülin ile uyarılan glukoz alınımına direnç ile kendini gösteren bu klinik antiteyi, "sendrom X" olarak tanımlamı tır (1). İlerleyen yıllarda "öldüren dördü" (2), kardiyovasküler riski artırması sebebiyle eritrositoz ve ürik asit yüksekli inin bulunması ile de "ölümcül orkestra" gibi isimler yakı tırılmı tır (3). DeFronzo ve Ferrannini (4), görülen semptomların altında yatan nedenin insülin direnci oldu una de inmi lerdir. İlk olarak, geli en hastalıkların farklı klinik yansımalarının altındaki nedenlerinin genetik yatınlı a ba lı oldu unu söylemi lerdir. Hatta diyet, egzersiz ve kilo verme ile insülin direncindeki dü me, hem genetik hem de çevresel faktörlerin etkisi ile son fenotipik görünümü belirledi ini savunmu lardır. Benzer olarak Haf fner ve ark. (5), sendromun di er görünümünün geli mesinde gerçekte yüksek insülin direncinin sorumlu oldu unu vurgulayarak "insülin direnci sendromu" terminolojisini kullanmı lardır. Lipid ve karbonhidrat metabolizmasındaki anormalliklere ba lı faktörler dizisi bulunmasından itibaren ise bu tablo "metabolik sendrom" olarak adlandırılmaktadır (6). Daha sonra risk faktörlerinin ilk listesine ba ka komponentler eklendi. Bunlar visseral obezite, hepatik steatoz ve ya dokusu inflamasyonu, dislipidemi [küçük partiküllü dü ük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL -K) ve azalmı HDL-K], pıhtıla ma faktör aktivitesinde artma (örne in artmı fibrinojen ve

azalmı doku plazminojen aktivatör inhibitör-1), endotelial disfonksiyon, inflamasyon ve oksidatif strestir (7). Bu risk faktörlerinin toplanması yüksek aterojenik risk profilinin oldu u benzer bireysel sonuçlara neden o lur.

Son zamanlarda yeni regülatuar bir peptid olan ghrelinin, MS patogenezinde rol oynayabilece i vurgulanmaktadır (8). Ghrelin kan yolu ile barsaklardan beyine oreksijenik sinyaller iletmektedir (9). Sonuçta çe itli hormonal, metabolik ve kardiyovasküler aktivitelere yol açmaktadır (10). Dü ük ghrelin düzeyleri, MS'da ve benzer olarak obezite (11), insülin direnci (12) ve kan basıncı ile ili kili bulunmu tur (13). Bu bilgilere ra men ghrelin konsantrasyonları ile metabolik düzensizlikler arasındaki ili ki henüz net de ildir.

Obestatin ghrelin zıttı etki gösteren bir peptiddir (14). Obestatinin pankreastan eksprese edilen bir peptid oldu u gösterilmi tir. Bu da preprohormon olarak pankreas dokusunda fazla oranda bulundu unun gösterilmesi ile anlaşılmı tır (15). Yapılan çalı malarda ghrelinin kan ekeri regülasyonunda anahtar bir rol oynadı ı (16) ve ghrelin seviyesinin insülin düzeyleri ile korelasyonu saptanmı iken obestatinin insülin düzeyleri ile korelasyon göstermedi i görülmü tür (17)

Renin-angiotensin sistemi, güçlü vazokonstrüktör olan Ag II gibi en önemli etkin peptide sahiptir. Geleneksel olarak RAS, renal ve kardiyovasküler sistem üzerine fizyolojik ve patofizyolojik etkilere sahiptir. Bunun yanında Ag II'nin, adipositlerde obezite boyunca lipid depolanması ve sentezinin kontrolünde rolü tartışılmaktadır. Son zamanlarda ise RAS, MS ile ili kilendirilmi tir (18).

1.1. Metabolik Sendromun Prevalansı

Yapılan çalı malarda pirimitif toplumlara göre batılı toplumlarda, metabolik sendrom prevalansı a ırı derecede yüksek bulunmu tur (19). Farklı etnik özelliklere sahip Amerika Birle ik Devletleri'nde, Eri kin Tedavi Paneli III (ATP III) 2001 tanı kriterleri (abdominal obezite, hipertrigliseridemi, dü ük HDL-K, hipertansiyon ve açlık hiperglisemisi) kullanılarak metabolik sendrom varlı ının araştırıldı ı 20 ya ve üzeri toplam 12363 kadın ve erkekten olu an toplulukta yapılan III. Ulusal Sa lık ve Beslenme De erlendirmesi Ara tırması (Third National Health and nutrition Examination Survey, NHANES III) çalı masında MS varlı ı sırasıyla erkek ve kadınlarda % 22.8 ve % 22.6 olarak bulunmu tur. Vücut a ırlı ı ile ili kili olarak metabolik sendromun, % 4.6 oranda normal kilolu, % 22.4 oranda fazla kilolu ve %

59.6 oranda da obez erkeklerden olu tu u görülmü ve fiziksel inaktivite ile artan metabolik sendrom arasında ili ki saptanmı tır (20). 60 ya üzeri ki ilerin tamamının % 43'ünde (21) ve tip 2 DM olanların % 80'ninde (22) MS saptanmı tır. Verilen bu prevalans de erleri, NHANES III çalı masının 1988-1994 yılları sonuçlarından olu uyordu. imdiki prevalans de erleri muhtemelen daha yüksektir.

Türkiye'de ise Onat ve ark. (23) tarafından 2002'de de bir çalı ma yayınlanmı tır. Bu çalı mada, yeni Ulusal Kolesterol E itim Programı (NCEP) kılavuzunun önerdi i kriterlerin uygulanması yoluyla Türkiye'de MS'un 30 ya ve üstü nüfusun % 37'sinde bulundu u tahmin edilmektedir. Aynı çalı mada MS'un koroner kalp hastası tanısı alan 217 bireyin % 53'ünde bulundu u, bu oranın erkeklerde % 43, kadınlarda % 64 oldu u da belirtilmi tir.

Türkiyede yapılmı bir di er çalı ma olan Metabolik Sendrom Sıklı ı Ara tırmasının (METSAR) 2006 yılında yayınladı ı 47 ilde 2108'i erkek, 2151'i kadın olmak üzere toplam 4259 ki iden olu an ara tırma sonuçlarına göre, Türkiye genelinde ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom görülme sıklı ı % 33.9 olarak tespit edilmi ve ya ın artmasıyla her iki cinsiyette metabolik sendrom görülme oranının arttı ı belirlenmi tir. Kadınlarda metabolik sendrom sıklı ı erkeklere göre daha fazla olup, görülme oranları kadınlarda % 39.6, erkeklerde % 28 olarak belirtilmi tir. Metabolik Sendrom'un en sık görüldü ü ya grubu 60-69 ya aralı ı olup, bu grupta % 74.6 oranında metabolik sendrom varlı ı saptanmı tır. Yine bu çalı mada, kırsal bölge (% 33.9) ile kentsel bölge (% 33.8) arasında MS prevalansı açısından fark bulunmamı tır (24).

1.2. Metabolik Sendromun Tanısı

Metabolik sendrom tanısında kullanılan kriterleri standardize etme çalı maları hala devam etmektedir. Klinik uygulamada kullanılabilecek çe itli tanı kriterleri (25) tablo 1'dedir.

Görüldü ü gibi çok farklı tanı kriterleri kullanılmı tır. İlk defa 1998 yılında Dünya Sa lık Örgütü (WHO, World Health Organization) insülin direnci kanıtına dayalı belirledi i kriterler ortaya koymu tur, daha sonra 2001 yılında Ulusal Kolesterol E itim Programı (NCEP, National Cholesterol Education Program) Eri kin Tedavi Paneli III (ATP III, Adult Treatment Panel III) tarafından bu kriterler daha farklı bir boyut kazanmı tır (26).

Dünya Sağlık Örgütü, insülin direncinin altta yatan başlıca risk faktörü olduğunu vurgulamı ve tanı için insülin direnci bulgusunu gerekli görmü tür. WHO kriterleri ile bir hastada insülin direncine ilişkin bulgu varsa, buna ek iki risk faktörü ile MS tanısı konulabilmektedir. Her ne kadar insülin direncini klinik ko ullarda do rudan ölçmek zor olsa da dolaylı kanıtlar ın kullanımı kabul görmü tür. Bunlar, bozulmuş glukoz intoleransı (BG), bozulmuş açlık glukozu (BAG), tip 2 DM ya da hiperinsülinemik öglisemik ko ullarda bozulmuş glukoz kullanım ıdır. Tanı için kullanılan di er risk faktörleri arasında obesite, hipertansiyon, yüksek trigliseridler, azalmı HDL-K düzeyi ve mikroalbuminüri yer almı tır. WHO metabolik sendrom teriminin sendrom tanı kriterlerini karşılayan tip 2 DM 'lu hastalar için kullanılmasına izin vermi tir (Tablo 1).

2001'de NCEP/ATP III, MS'un tanımlanması için alternatif klinik kriterler sunmu tur (26). ATP III tanı kriterlerinin amacı, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için daha yüksek, uzun dönem risk taşıyan ve yaşam tarzı de i ikli i ile riskin azaltılabilece i ki ilerin ayırt edilmesi olmu tur. ATP III kriterlerinde plazma insülin düzeyleri ve insülin direncinin tayinine veya glukoz tolerans testine gerek yoktur. Açlık kan şekerinin 110 mg/dl olması yeterli bir kriterdir. Tanı için herhangi bir faktör zorunlulu u de il, bunun yerine 5 faktörden 3'ünün varlı nı esas almı tır (Tablo 1). Bunlar abdominal obesite, yükselmiş trigliseridler, azalmı HDL - K, yükselmiş kan basıncı ve yükselmiş açlık glukozudur (bozulmuş açlık glukozu veya tip 2 DM).

Amerikan Klinik Endokrinologlar Birli i (AAACE, American Association of Clinical Endocrinology) tanı kriterleri, daha çok ATP III ve WHO kriterlerinin kombinasyonu ekinde bir de erlendirmedir. Burada MS tanısı için gerekli kriterlerin sayısı verilmeyip klinisyenin yorumuna bırak ılmı tır (27).

Amerikan kalp cemiyeti ve ulusal kalp, akci er ve kan enstitüsü (AHA/NHLBI, American Heart Association and the National Heart, Lung and Blood Institute, 2005) ve Uluslararası Diyabet Vakfı (IDF, International Diabetes Foundation, 2006), ATP III tanımını de i tiren yeni kriterler yayınlamı lardır (28,29). ATP III tanımını klinik basitli i nedeni ile be enmi lerdir. Hatta abdominal obezitenin, insülin direnci ile çok iyi korelasyon gösterdi ini ve bu nedenle zahmetli insülin direnci ölçümlerinin gerekli olmadı nı dü ünme lerdir. Amaç olarak IDF kriterleri,

kardiyovasküler hastalık risk grubuna ek olarak tip 2 DM için yüksek riske sahip kişiler için belirlemeyi hedefler (30). Görüldüğü gibi MS tanısı için çok farklı tanı kriterleri kullanılabilir. Bu konuda tam bir standart oluşturulamamıştır. Ancak ATP III kriterleri ile hekimlerin klinik pratiklerinde kolaylıkla kullanılabilecek ölçülebilir bir tanımlama önerilmiştir. Basit, tek bir nedeni vurgulamaktan kaçınması gibi avantajları olması nedeniyle pek çok çalışmada kullanılmıştır. Bugün için ATP III kriterleri halen yaygın olarak kabul görmekte ve kullanılmaktadır.

1.3. Metabolik Sendromun Fizyopatolojisi

Metabolik sendrom, birbirleriyle ilişkili risk faktörlerinin bir araya geldiği bir takım yıldızını ifade eder. Bileşenler, tek başına olsaydı daha sıklıkla birlikte bulunurlar. Bu risk faktörleri, hipertansiyon, hiperglisemi, dislipidemi ve obezitedir. Altta yatan fizyopatoloji henüz açık değildir. Ancak temelde sendromun baskın risk faktörleri abdominal obesite ve insülin direnci gibi görünmektedir (26,30,31). Diğer ilişkili durumlar genetik nedenler, fiziksel inaktivite, yaşlanma ve hormonal dengesizlik olabilir.

1.3.1. insülin Direnci

insülin, karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek, hepatik glukoz üretimini baskılayarak, glukozu kas ve yağ dokusu gibi, periferik dokularda hücre içine taşıyarak, glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere, okside olmasını sağlar. insülin direnci, insülinin glukozu hücre içine gönderme etkisinin azalması veya kaybolması olayıdır. insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki etkilerine karşı direnç oluşturarak, karaciğer kaynaklı glukoz yapımı artar, kas ve yağ dokusuna insülin aracılığıyla olan glukoz alımı azalır. Bu olay sonunda kanda artan glukoz, insülin salgılayan mekanizmasını uyarır. Böylece hiperglisemi ve hiperinsülinemi birlikte olur. Bu özellik insülin direncinin en göze çarpan tablosudur.

Tablo 1: Metabolik sendrom tanı kriterleri (25).

Klinik ölçü	WHO (1998)	EGIR	NCEP ATP III(2001)	AACE (2003)	IDF (2005)	AHA/NHLBI (2005)
İnsülin direnci	BGT, BAG, Tip 2 DM veya azalmı insülin duyarlılığı* ve a a idakilerden herhangi ikisi	Plazma insülin > 75. persentil ve a a idakilerden herhangi ikisi	Hiçbiri. Fakat A a idaki 5 özellikten herhangi 3'ü	BGT veya BAG ve a a idaki klinik karara dayalı olanlardan herhangi birisi	Hiçbiri	Hiçbiri. Fakat A a idaki 5 özellikten herhangi 3'ü
Obezite	BKO: Erkek 0.9 Kadın 0.85 ve/veya VK 30 kg/m ²	BÇ: Erkek 94 cm Kadın 80 cm	BÇ: Erkek 102 cm† Kadın 88 cm	VK 25 kg/m ²	Artmış BÇ (populasyona özgü) ve a a idakilerden herhangi ikisi	BÇ: Erkek 102 cm Kadın 88 cm
Dislipidemi	TG 150 mg/dl ve/veya HDL-K: Erkek 35 mg/dl Kadın 39 mg/dl	TG 150 mg/dl ve/veya HDL-K <39 mg/dl erkek veya kadın	TG 150 mg/dl HDL-K: Erkek 40 mg/dl Kadın 50 mg/dl	TG 150 mg/dl ve HDL-K: Erkek < 40 mg/dl Kadın < 50 mg/dl	TG 150 mg/dl veya TG tedavisi HDL-K: Erkek 40 mg/dl Kadın 50 mg/dl veya HDL-K tedavisi	TG 150 mg/dl veya TG tedavisi HDL-K: Erkek 40 mg/dl Kadın 50 mg/dl veya HDL-K tedavisi
Kan basıncı	140/90 mmHg	140/90 mmHg Veya hipertansiyon tedavisi	130/85 mmHg	130/85 mmHg	SKB 130 mmHg veya DKB 85 mmHg veya hipertansiyon tedavisi	SKB 130 mmHg veya DKB 85 mmHg veya hipertansiyon tedavisi
Glukoz	BGT, BAG veya Tip 2 DM	BGT veya BAG (fakat diyabet de il)	110 mg/dl ‡ ve diyabet	BGT veya BAG (fakat diyabet de il)	100 mg/dl (ve diyabet)	100 mg/dl veya artmış glukoz için tedavi
Diğer	Mikroalbuminüri			İnsülin direncinin diğer özellikleri §		

AACE: Amerikan klinik endokrinologlar birli i , **AHA/NHLBI:** Amerikan kalp cemiyeti ve ulusal kalp, akci er ve kan enstitüsü, **BAG:** Bozulmu açlık glukozu, **BGT:** Bozulmu glukoz toleransı, **BKO:** Bel kalça oranı, **BÇ:** Bel çevresi, **DKB:** Diyastolik kan basıncı, **EGIR:** Avrupa insülin direnci çalı ma grubu, **HDL-K:** Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol , **IDF:** Uluslararası diyabet vakfı, **NCEP ATP III:** Ulusal kolesterol e itim programı eri kin tedavi paneli III, **SKB:** Sistolik kan basıncı, **TG:** Trigliserid, **Tip 2 DM:** Tip 2 Diabetes Mellitus, **VK :** Vücut kitle indeksi, **WHO:** Dünya sa lık örgütü,

*Hiperglisemik öglisemik durumlar altındaki insülin duyarlılı ı ölçümü, en dü ük dö rte birlik glukoz düzeyi olan ara tırma altındaki popülasyonda glukoz alımı.

[†]Bazı erkek hastalar bel çevresindeki a ırı artı durumlarında (örne in 94'ten 102'ye yükselme gibi) çoklu metabolik risk faktörü geli tirebilirler. Böyle hastalar insülin direncine güçlü genetik yatkınlık gösterirler. Bunlar bel çevresinde yükseli ler kaydedilen erkek hastalara benzer eklede ya am ekli alı kanlıklarından fayda görebilirler.

[‡]2001 tanımlamasına göre 110 mg/dl'nin (6.1 mmol/L) üzerindeki açlık glukozları yükselme olarak kabul edilmektedir. Bu bilgi ADA'nın BAG ile ilgili güncel tanımlanmasına uygun eklede 2004 yılında 100'ün (5.6 mmol/L) üzerindeki de erlerin yükselme glukoz düzeyi oldu u eklede modifiye edilmi tir.

[§]Tip 2 DM 'a ait aile öyküsü, polikistik over sendromu, sedanter ya am ekli, ileri ya , tip 2 DM eyilimli etnik grupları kapsamaktadır.

Diyet içeri i ile MS arasında ba lantı bulunmaktadır. Son zamanlarda diyet ile alınan fruktoz, obezite ve MS'un di er komponentlerine neden olan çevresel faktörlerden biri gibi görünmektedir (32). Bilindi i gibi yüksek fruktoz tüketimi ile MS modeli olu turulabilmektedir. Bu model, farelerde hipertansiyon, hipertrigliseridemi, hiperinsülinemi ve insülin direncini olu turmaktadır (33). Fruktoz tüketimi bu sonuçlara neden olmaktadır. Çünkü fruktoz, glukozu göre daha lipojeniktir ve genellikle trigliserid (TG) seviyelerini daha fazla yükseltir. Sonuçta miyosit içinde TG'lerin artması, iskelet kasında insülin direncine neden olur (34).

Son zamanlarda fruktoza ba lı hiperürisemi MS olu umunda ara tırılmaktadır. Yapılan bir çalı mada fruktoz ile beslenmi ratlarda allopurinol kullanımı ile ürik asit seviyelerinde gerileme ile birlikte, kan basıncında belirgin dü me, bazal ve sitümüle edilmi insülin seviyeleri ile hipe rtrigliseridemide düzelme ve vücut a ırlı ında azalma sa landı ı görülmü tür (35).

Endotelial disfonksiyonun da insülin direncinde önemli faktör oldu u bilinmektedir. Endotelde vazodilatasyonu sa layan, asetilkolin etkisi ile gerçekte en

nitrik oksit artı ıdır. Bu durum ürik asit tarafından bloke edilmektedir. Ürik asit nedeni ile oluşan endotelial disfonksiyon sonucu nitrik oksit üretiminin azalmasının, fruktoz ile beslenmiş ratlarda insülin direnci gelişimine yol açabileceği vurgulanmıştır (35). Diğer taraftan renal arteriyoller hasar, glomerüler hipertansiyon ve kortikal vazokonstriksiyonun da hiperürisemiye bağlı gelişimi bildirilmiştir (36).

insülin direncinin özelliklerinden biri de artmış plazma serbest yağ asitleri (SYA) konsantrasyonudur. Serbest yağ asitleri, karaciğerde trigliserid birikmesini uyandır. Görülmüştür ki; SYA'leri hem kas dokusunda glukoz alımını azaltmak hem de karaciğerden glukoz çıkımını arttırmak yönünde insülin karıtı etkileri göstermektedir (37).

insülin direncinin ölçümü pratikte oldukça zordur. insülin duyarlılığını ölçmek için insülin duyarlılık indeksleri, insülin-glukoz-C-peptid oranları, oral glukoz tolerans testi, insülin tolerans testi, hiperinsulinemik öglisemik klemp testi, insülin direncinin değerlendirildiği homeostatik model (HOMA-IR) gibi çeşitli teknikler önerilmiş ve kullanılmıştır (38). Bunlar arasında altın standart insülinin intravenöz olarak sabit bir hızda infüze edildiği ve kan glukozunun sık aralıklarla ölçüldüğü öglisemik klemp tekniğidir. Glukoz infüzyonunun plato hızı insülin duyarlılığı için kritik ölçümdür. Ancak bu yöntemde invaziv olup deneyimli kişilerin varlığını gerektirdiğinden sık kullanılamamaktadır (39). Bu nedenlerden dolayı belirlenmesi kolay olan ve taramalarda sıklıkla kullanılabilen HOMA-IR formülü geliştirilmiştir (40).

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Açlık serum insülin düzeyi } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Açlık serum glukoz düzeyi (mmol/l)}}{22,5}$$

1.3.2. Abdominal Obezite

Vücut yağda lımı, insülin direnci için önemli bir risk faktörüdür. Üst vücut obezitesi, insülin direnci ile güçlü birliktelik göstermektedir. Ağırlı üst vücut yağda lı omental (visseral yağ) veya subkutan olarak birikebilmektedir. Ara tırmalar, ağırlı visseral yağda lımın, insülin direnci ile ilişkisinin diğer adipoz doku bölgelerine göre daha güçlü olduğunu savunmaktadır (41). Çünkü visseral yağ dokusu insülin etkilerine dirençli, lipolitik enzimlere daha duyarlıdır. Sonuçta portal sistemde SYA ve karaciğerde TG sentezi artışı, insülin metabolizmasını bozabilmektedir (42).

Visseral yağ, adiponektin düzeyinin ayarlanmasında da önemlidir. Adiponektin, yağ dokusunun salgıladığı bir plazma proteindir. Glukoz, TG ve SYA'lerinin plazmadan temizlenmesini kolaylaştırırken, karaciğerde glukoz üretimini baskılayıcı özelliği vardır (43). İğnç olarak adiponektin, subkutan yağ dokusundan ziyade omental yağ dokusunda regüle edilmekte ve obezitede düzeyi azalmaktadır (44). Bu durum MS fizyopatolojisini aydınlatmada katkı sağlayabilir.

Obezite, insan yağ dokusunda TNF- α , IL-8, IL-10, IL-6 ve IL-1 salınımına neden olur. Bu durum fibroblastların, mast hücrelerinin, makrofaj, lökosit ve diğer hücreler gibi inflamatuvar süreçlerin yağ dokusuna karışmasına neden olur (45).

İnsan ve hayvan modellerinde, obezitede yağ kütlelerinde artışın, leptin aktivasyonuna direnç ve hiperleptinemi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (46). Leptin esas olarak adipositlerden salınır ve vücut yağ regülasyonunda, kontrollü yemek tüketiminde, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve termogenezde önemli rol oynamaktadır (47). Bu hormon aynı zamanda immünitinin, inflamasyon ve hematopoezisin regülasyonunda da önemlidir (48).

Metabolik sendromun aynı zamanda kronik, düşük düzeyde inflamasyon (49) ve protrombotik durum ile ilişkili kildir (50). Hiperinsülinemi, karaciğerde fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 yapımını uyararak aterogenezde rolü olan protrombotik durumu ortaya çıkarmaktadır (50).

1.3.3. Hipertansiyon

Metabolik sendrom hipertansiyon birlikteliği iyi bilinmesine karşın mekanizmalar çok çeşitli olup halen net değildir. Çok sayıda çalışmada obezitede hipertansiyonun sıvı retansiyonu ile ilgili olduğunu göstermektedir (51). Sıvı retansiyonunun insülin direnci, böbrekte yapısal değişiklikler, vasküler fonksiyondaki değişimler, renin-angiotensin sistemi (RAS) aktivasyonu ve hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) aksındaki değişikliklerle ilgili olduğu belirtilmiştir (51). Sempatik sinir sistemi aktivitesinde artma, böbreklerde proksimal tübüllerden sodyum ve su reabsorpsiyonu artışı ile birlikte sodyum atılımının azalması, vasküler duvar kalınlaşması, membran iyon transport anormallikleri ve PGI₂ ve PGE₂ sentezinin inhibisyonu açıklayıcı mekanizmalar olarak sunulmuştur (52).

1.3.4. Aterojenik Dislipidemi

Metabolik sendromda lipid metabolizması bozulmu tur. Karaci erde insülin etkisizli i ve azalan lipoprotein lipaz aktivitesi sonucunda TG düzeyleri, küçük yo un LDL kolesterol düzeyleri artarken, HDL kolesterol düzeyleri azalmaktadır. Aterojenik dislipidemi olarak kabul görmü bu lipid bozuklu unda, insülin direnci ilerledikçe TG düzeyleri daha da yükselmekte, HDL-K dü mektedir ve koroner kalp hastalıkları açısından ciddi risk olu turmaktadır (53).

1.4. Metabolik Sendromun Klinik Yansımaları

Metabolik sendromu olu turan ana komponentleri dı nda temelinde insülin direncinin rol oynadı ı dü ünülen birçok klinik tablo da bu sendromun klinik yansımaları olarak kabul edilmektedir (54). Dolayısıyla MS'u erken tanımak ciddi sonuçları olan klinik sonlanımlarını önceden belirlemek ve önlemine almak açısından önemlidir.

1.4.1. Metabolik Sendrom le Kardiyovasküler Hastalık ve Ti p 2 DM li kisi

Birçok çalı mada MS'un KVH ve tip 2 DM için artımı yüksek riske sahip oldu u görülmü tür (55). Bir sürpriz olmayarak MS bile enlerinden her biri, bu hastalıklar için ba ımsız risk faktörüdür. Dolayısıyla bu her bir yüksek risk grubu varlı ı, hastalı ın artan yüksek riskine i aret eder.

Ancak bununla birlikte MS varlı ının, KVH ve tip 2 DM riskine sahip bireyleri te his etmede en etkili yol olup olmadı ı açık d e ildir. Bu konuda yapılmı birçok çalı ma vardır.

Stern ve ark.'nın (56) ba langıçta diyabeti olmayan San Antonio Kalp Çalı ma katılımcıları ve benzer özelliklere sahip Mexico City Diyabet Çalı ma katılımcıları ile yapımı oldu u bir çalı mada, MS varlı ının ilerde yüksek veya dü ük KVH geli me riskini belirlemede Framingham risk skorla masına göre zayıf kaldı ı görülmü tür. Aynı zamanda tip 2 DM riskini belirlemede de bu amaçla geli tirilmi San Antonio Kalp Çalı ma modeline göre daha az efektif bulunmu tur. Bu durum Wannamethee ve ark.'nın (57) yaptı ı bir çalı ma ile teyit edilmi tir. Bu ara tırmacılar, MS ile KVH, strok ve tip 2 DM belirteçlerini kar ıla tırmı lardır. Sonuçta Framingham risk skorlamasının KVH ve strok için MS ile kar ıla tırdı ında

daha belirleyici oldu unu, tip 2 DM için ise zayıf kaldı nı saptamı lardır. Ancak Framingham risk skorlamasının tip 2 DM için geli tirilmedi inin dikkate alınması gerekti ini vurgulamı lardır.

Öte yandan McNeill ve ark. (58), yapmı oldu u bir çalı mada MS'un Framingham risk skorlamasına göre küçük bir avantaja sahip oldu unu ve ilave bir de i ken oldu unu saptamı lardır. Görüldü ki; KVH için ya , sigara ve LDL -K, tip 2 DM için aile öyküsü gibi farklı risk faktörlerine ek olarak bu hastalık grupları için di er birçok risk faktörünü içermesi nedeni ile MS, önemli bir belirleyicidir. Özellikle tip 2 DM için yüksek risk grubunu belirlemede, basit, klinik kullanımının rahat olması nedeni ile MS, bu zamanda özel bir yere sahiptir.

Obezitenin tanımı, farklı ölçütler göz önüne alındı nda, tartı malı olsa bile MS ile ili kili olarak, KVH ve tip 2 DM için belirleyici olarak görülmektedir. Yapılan çalı malarda farklı etnik özelliklere sahip gruplarda benzer intraabdominal ya kitlesine sahip bireylerin farklı riskler ta ıdı ı görülmü tür (59). Hatta vücut kitle indeksi (VK) veya bel çevresi ile i man lık arasında da farklı etnik gruplar arasında farklı ili kiler gözlemlenmi tir. Örne in yapılmı bir çalı mada Singapur popülasyonunda bireylerin, aynı vücut ya kitlesine sahip olmalarına ra men, kafkas toplumu ile kar ıla tırıldı nda daha i man yapıya sahip oldukları görülmü tür (60). Bel çevresi ölçümü de erlendirmeye alındı nda ise aynı bel çevresine sahip bireylerin farklı etnik gruplarda farklı miktarda intraabdominal ya kitlesi ta ıdıkları saptanmı tır (61,62). Bir çalı mada, santral obezitesi olmayan erkeklerin % 10-13'ü ve kadınların % 2-4'ünde MS'un üç veya üzerinde özellik ta ıdı ı görülmü tür (6 3). ilave olarak KVH için risk düzeyleri, obezitesi olan ve olmayan MS'lu bireylerde benzer bulunmu tur (64). Dahası insülin direnci ve hiperglisemini n daha fazla oranda görüldü ü MS'lu bireylerde obezitenin varlı ı, bir ön art olarak görülmektedir (6 3).

1.5. Metabolik Sendromun Tedavisi

ATP III, MS tedavisinde öncelikle kilo verme ve fiziksel aktiviteyi arttırmaya yönelik ya am tarzı de i ikliklerinin tedavide kullanılmasını önermektedir. ilave olarak her bir bile eninin ayrı ayrı kontrolü ile diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ana hedefi olu turmaktadır. Öncelikle ya am tarzı de i iklikleri sa lanmalıdır .

Kilo kaybı ile MS'un her bir komponentinde düzelme sağlanarak, kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümlerin azaltılabileceği gösterilmiştir (65). Yapılan bir çalışmada MS'ü olan veya olmayan hafif hipertansiyonu olan hastalarda hipertansiyonu durdurmaya yönelik diyet (DASH, Dietary Approaches to Stop Hypertension) uygulananlar ile uygulanmayanlarda davranış değişikliklerinin etkileri incelenmiştir (66). Sonuçta tek başına yaşam tarzı değişikliği, MS'ü olanlarda, olmayanlara göre hipertansiyonu düzeltmede daha az etkin bulunmuştur ve MS'ü olanlarda daha etkin bir davranış değişikliği yapmak gerektiği sonucuna varılmıştır.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi) ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) gibi antihipertansif ajanlarla hipertansiyonun tedavisinin hem nondiyabetik hem de diyabetik hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltmada etkili olduğu pek çok çalışmada gösterilmiş olup hedef kan basıncı düzeylerine ulaşmak için antihipertansif tedavi uygulanmalıdır.

Anjiyotensin II blokaj ajanları (ACEi ve ARB), klinik ve deneysel çalışmaların her ikisinde de farklı renal hastalıklardaki glomerülosklerozun oluşumu ve gelişiminde azalmaya yol açan antihipertansif ve antiproteinürik ilaçlar olarak kullanılmaktadır (67,68). Ayrıca ACEi'nin, hipertansiyonun hedef organ hasarından koruduğu gözlenmiştir (69). Diyabetik ve nondiyabetik kronik proteinürik nefropati üzerinde ACEi'nin faydalı etkilerini açıklayacak mekanizmalar açıklanmıştır (70,71). ACEi'nin renoprotektif etkileri, antihipertansif etkilerinden bağımsız RAS blokajına bağlı glomerüller hipertansiyonu ve proteinüriyi azaltması ile ilişkilidir (72,73).

Dislipidemi tedavisi için NCEP, statinleri ilk kullanılacak ilaçlar olarak önermektedir. Statin tedavisinde hedef, LDL kolesterolü düşürürken diğer yandan HDL kolesterolü arttırmak, TG düzeylerini de azaltmaktır. Dislipidemi tedavisinde uygun hedef LDL düzeylerine ulaşmaya çalışılmalıdır. MS'ü olan ve olmayanlarda agresif statin tedavi uygulamasının karlı olduğu bazı çalışmalarda, KVH olay risk azalması benzer bulunmuştur. Statin tedavisi ile risk azalması daha büyük saptanmamıştır (74-76). Ancak bununla beraber bazı çalışmalar ise göstermiştir ki; MS'ü olanlarda KVH olay riski daha yüksek olmakla birlikte agresif statin tedavisi ile risk azalması da daha fazladır. Benzer durum nikotinik asit ile yapılmış çalışmalarda da kaydedilmiştir (77). Bu durum fibrat tedavisinde farklı gözlemlenmiştir. Bezafibrat ile yapılmış bir çalışmada, tüm populasyonda koroner

arter hastalığı olan bireylerde KVH olay ve kardiyak mortalitede bir azalmanın olmadığı saptanmıştır (78), MS' u olanlarda farklı olarak mortalitede azalma olduğu görülmüştür. Sonuç olarak benzer çalışmaların analizleri, 4 veya 5 metabolik risk faktörü olan hastalarda risk azalmasının daha belirgin olduğu kanaatine varmıştır (79).

1.6. Ghrelin

Ghrelin, ilk defa 1999 yılında Japon araştırmacı Masayasu Kojima tarafından büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptörü 1a (GHS-R1a)'ya bağlanmıştır endojen bir ligand olan peptid yapıda gastrik hormon olarak keşfedilmiştir (9).

1.6.1. Ghrelin Reseptörü

Ghrelin reseptörü, 3q26.2'deki gende kodlanmıştır, 4 ekson ve 3 intron bölgeden ibarettir. GHS-R 1a ve 1b olarak adlandırılan iki izoformu vardır (80). Ghrelin, GHS-R 1a tipi reseptöre bağlanır. GHS-R reseptörünün, hipotalamus, pitüiter bez, beyin, böbrek, pankreas, kalp, mide ve barsak dokularında bulunduğu gösterilmiştir (80,81). GHS-R'nin bu dağılımı ghrelinin ve büyüme hormonu (GH) salgılatıcılarının çok çeşitli olan biyolojik rollerini açıklayabilir.

1.6.2. Ghrelin Yapısı

Ghrelin 28 amino asitten oluşan bir polipeptiddir. N-terminal üçüncü amino asiti olan serin kalıntısına n-oktanoik asit bağlanması ile ghrelin fizyolojik olarak aktif haline döner. Ghrelinde oluşan bu açil modifikasyonu, aktivitesi için ve GHS-R'e bağlanması için gereklidir (9). Açılmemiş formu olan desaçil ghrelin düzeyleri de midede ve kandaki anlamlı yüksek bulunmuştur (82).

1.6.3. Ghrelin Doku Dağılımı

Dolaşımda bulunan ghrelinin % 30 kadarı gastrointestinal kaynaklı bulunmuştur (83). Barsakta duodenumdan kolona indikçe ghrelin konsantrasyonu azalmaktadır. Santral sinir sisteminde ghrelin mRNA ve immunreaktif peptid düzeyleri çok düşük oranda saptanmıştır. Hipotalamusta ghrelin peptidi ekspresyonunun hipotalamik arkuat nükleuslarda olduğu gösterilmiştir ancak ghrelin-pozitif nöronların sayısı düşük bulunmuştur (9,82). Kalp ventriküllerinde bulunan GHS-R reseptörü, ghrelinin kardiyovasküler etkileri olabileceğini düşündürmektedir.

Nöroendokrin tümörler, tiroid ve medüller tiroid karsinomaları ve akciğer tümörleri gibi diğer tümör dokularında da ghrelin saptanmıştır. Normal ve tümoral dokularda ghrelin ekspresyonu mideden daha az oranda bulunmuştur ve bu dokularda ghrelinin fizyolojik rolü otokrin/parakrin faktör düzeyinde olup henüz anlaşılamamıştır. Gastrointestinal sistem dışında ghrelinin endokrin rolü açıktır. Pankreas dokusunda yapılan çalışmalar, ghrelin ve açılmemi ghrelinin sıçan pankreasında bulunduğunu göstermiştir (84). Ayrıca hem insan hem de hayvanlarda, karaciğer, böbrek, testis, ovaryum ve plasentada bulunduğu da rapor edilmiştir (85,86).

1.7. Ghrelin ve İlişkili Durumlar

1.7.1. Ghrelin ve Obezite

Obezite ve yeme bozuklukları prevalansındaki artış besin alımındaki ve enerji dengesini içeren sindirim mekanizmalarına ilgiyi artırmıştır. Esasen midede salınan ghrelinin fonksiyonu bağırsaklardan beyne istah açıcı sinyaller iletmektir (87). Plazma ghrelin konsantrasyonları açlık sırasında progresif artıp yemekten sonra bir saat içerisinde düşmektedir (87,88). Etkisinin istah açıcı peptidin (nöropeptid-Y ve istah etkili protein) salgılanması arkuat nükleus nöron topluluğunun uyarılması aracılığıyla olduğu görülmüştür (89). Bu bölge aynı zamanda dolağımdaki adrenal ve gonadal steroidler, leptin ve insülin gibi peptidlerin de periferik sinyallerini almaktadır (87,90).

Ghrelin sekresyonu negatif enerji dengesi durumlarında artarken, pozitif enerji dengesi durumlarında azalmaktadır ve VK, vücut yağ kitlesi, adiposit hacmi, plazma insülin düzeyleri, plazma glukoz düzeyleri ve plazma leptin düzeyleri ile negatif koreledir (91).

Son zamanlarda obezite tedavisinde ghrelin gibi endojen istah açıcı faktörlerin biyolojik etkilerinin düzenlenmesine yönelik pek çok araştırma yapılmaktadır.

1.7.2. Ghrelin ve Yeme Bozuklukları

Anorexia nervosa hastalarının hem diyet sınırlı form hem de ağız yeme/ışhal formunun her iki tipinde de açlık plazma ghrelin düzeyleri, VK'ni yakalayan sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur (92). Diğer taraftan ağız yemek yeme davranışı ile karakterize yeme bozukluğu olan bulimia nervosa (BN)

ki ilerde ghrelin düzeyi sa lıklı kontrollerle kar ıla tırıldı nda, muhtemelen bu hastalarda hiperfaji indüksiyonu nedeni ile yüksek raporlanmı tır (93). Bu hasta grubunda da ghrelin düzeyleri, VK ve vücut ya oranı gibi di er beslenme parametreleri ile negatif korele bulunmu tur (93,94)

1.7.3. Ghrelin ve Diyabet

Ghrelinin insülin sekresyonu üzerine etkisine yönelik çok sayıda çalı ma yapılmı tır. Sonuçlar, bazı hayvan çalı malarında ghrelinin insülin sekresyonuna sitümüle (95,96) bazılarında ise inhibe (97,98) etkisinin görülmesi nedeni ile çeli kilidir. nsan çalı malarında ise ghrelinin insülin sekresyo nu ve glukoz metabolizması üzerine etkisi gösterilmi , ghrelin ve insülin arasında negatif korelasyon saptanmı tır (88,99).

Dü ük plazma ghrelin düzeyleri, insülin direnci, HT ve tip 2 DM ile ili kili bulunmu tur (100). Bir çalı mada leptin uygulanan farelerde hiperfaji, obezite ve hiperglisemi görülmü tür. Ara tırcılar, ghrelin etkisinin ortadan kald ırıldı ı farelerde hiperfaji ve obezitede azalma bulmazken hiperglisemide azalma gözlemi lerdir. Ghrelinin uzakla tırıldı ı vakalarda glukozun artmasına cevap olarak insülin sekresyonunda ve periferik insülin duyarlılı nda artma saptamı lardır (101). Bu çalı ma hayvan modellerinde insülin sekresyonu ve insülin duyarlılı mın regülasyonunda ghrelinin katkısının varlı nı göstermektedir.

1.7.4. Ghrelin ve Kardiyovasküler Sistem

Ghrelin ve ghrelin reseptörleri, insan arter, ven, vasküler düz kas hücreleri ve kalp miyosit hücrelerinde bulunmu tur (102). Aynı zamanda ghrelin ve desaçile ghrelinin vazodilatatör etki ve endotelin-1'in indükledi i vazokonstrüksiyonu geri çevirme etkisi gösterilmi tir (102).

Ghrelinin ayrıca kardiyak art yükü azaltma ve CO'ta artma yolu ile yararlı hemodinamik etkileri sa lıklı bireylerde yapılan çalı malarla gösterilmi tir (103). Bu etkiler ortalama arter basıncında azalma, çe itli kalp oranlarında örne in kardiyak indeks, strok volüm indeksi ve sistemik vasküler dirençte azalma e klinde saptanmı tır (103).

Kronik kalp yetmezlikli hastalarda plazma ghrelin düzeyleri sa lıklı bireyler ile kar ıla tırıldı nda farklı bulunmamı tır (104). Ancak kardiyak ka eksili hastalar

(vücut a ırlı ında kayıp, kas zayıflı ı olan terminal dönem kal p yetmezli i) (105) GH ve tümör nekrozis faktör- ile pozitif, VK ile negatif korele di er ka ektik durumlar ile kar ıla tırıldı ında daha yüksek ghrelin düzeylerine sahip oldukları görülmü tür. Bu yüksek ghrelin düzeylerinin muhtemelen anabolik/katabolik dengelerin sa lanmasının altındaki kompansatuvar mekanizmalara ba lı olabilece i vurgulanmı tır (104).

1.7.5. Ghrelin ve Karaci er

Ghrelinin karaci er hastalıklarındaki rolünü aydınlatmak için çe itli çalı malar yapılmı tır. Daha çok, ghrelin ile kronik k araci er hastalı ı, hepatoselüler karsinom (HCC) ve non alkolik ya lı karaci er hastalı ı üzerinde durulmu tur.

Kronik karaci er hastalarında normal insanlara kıyasla ghrelin düzeylerinde karaci er yetmezli i ve etyolojisi (viral, biliyer, alkol ve di er) ile korelasyon olmaksızın artı saptanmı tır (106). Dahası ghrelin düzeyi ile kronik karaci er hastalı ının kötüle mesinin klinik göstergeleri olan gastrointestinal kanama, assit, ensefalopati, anemi, inflamatuvar belirteçler, hipoglisemi ve renal disfonks iyon arasında pozitif korelasyon saptanmı tır (106).

Ghrelinin non alkolik ya lı karaci er hastalı ındaki rolü hala açık de ildir. Bir çalı mada dü ük serum ghrelin düzeyleri ile ili kili bulunmu iken (107) farklı bir çalı mada bu dü ük ghrelin düzeyleri nin non alkolik ya lı karaci er hastalı ında görülen dü ük intestinal bakteriyel aktiviteye dayandırılmayaca ı vurgulanmı tır (108). Ek olarak ghrelin düzeyleri, sa lıklı ve non alkolik ya lı karaci er hastalı ı olan bireylerde HOMA-IR indeksi ile korele bulunmu tur (107).

1.7.6. Ghrelin ve Renal Yetmezlik

Radioimmünoassay çalı malar kullanılarak orta- iddetli böbrek yetmezlikli hastalarda plazma ghrelin ve desaçile ghrelin ölçülmü ve sa lıklı bireyler ile kar ıla tırılmı tır. Plazma ghrelin ve desaçile g hrelin düzeylerinin, böbrek yetmezli inin ciddiyet durumu ile arttı ı ve ya kütlesi, plazma insülin ve serum leptin düzeyleri ile korele oldu u görülmü iken (109,110), glomerül fitrasyon hızı ve VK ile ters korelasyon oldu u saptanmı tır (111). Yeni çalı malar ile ghrelin geninin distal tübül epitelyumundan oldu u gibi glomerül ve renal hücrelerden salındı ı gösterilmi tir (112). Ghrelinin kandan filtre edildi i ve idrarda aktif sekrete

edildi i hatta idrarda dola ımdakinden daha fazla peptid bulundu u g örülmü tür (109)

Bilateral nefrektomi ve kısmi nefrektomi yapılan farelerde plazma total ghrelinin arttı ı görülmü tür. Ancak nefrektomi öncesinde midede ghrelin mRNA düzeyleri ve ghrelin içeri inde artı görülmemi olması nedeni ile bu artma ghrelinin renal klirensinde ve yıkılmasındaki azalmaya ba lanmı tır (109).

1.8. Obestatin

İlk defa 2005'te, Zhang ve ark. (14) tarafından mide mukozasında progroghrelinden türeyen ghrelin ili kili 23 amino asitten olu an yeni bir peptid izole edilmi ve obestatin olarak adlandırılmı tır. Obestatin GPR-39 reseptörlerine ba lanarak etki etmektedir.

1.8.1. Obestatin Yapısı

Ghrelin, 117 amino asit'lik prepropeptidin posttranslasyonu sonucu peptidin 24-51 segmentleri arasında progghrelen olarak bulunmaktadır (9). Obestatin ise 11 memeli türünde yapılan çalı malar sonucu C-terminal ucunda glisin aa bulunan, bu peptidin 76-98 segmentleri arasında yer alan 23 aa'ten ol u an bir polipeptiddir (14).

1.8.2. Obestatin Reseptörü

Obestatin ba langıçta G protein ba layıcı reseptör GPR39 aktivatörü olarak nitelendirilmı tır (14). Daha sonra Moechars ve ark. (113) GPR39 ile etkile im sonrası obestatinin, gastrointestinal ve metabolik fonksiyonların düzenlenmesinde fonksiyonel bir rol oynadı ını göstermi lerdir. Ancak Charttel ve ark. (114) GPR39 ile obestatin ba lanmasını onaylama mı lardır ve GPR39 transfer edilmi hücrelerde obestatin'in (cAMP üretimi, kalsiyum mobilizasyonu gibi) hiçbir etkisinin olmadı ını gözlemlemi lerdir. Ba ka gruplar tarafından da benzer sonuçlar bulunmu tur (115). Bu yüzden obestatin reseptörü henüz netlik kazanmamı olup tanımlamaya yönelik daha fazla çalı maya ihtiyaç vardır.

1.8.3. Obestatin Da ılımı

Obestatin peptidinin, ratların kalın ve ince ba ırsakları, mide, dalak ve beyin korteksinde (14) ve obestatin-özel antikolların kullanıldı ı radioimmunoassay yöntemleri ile perinatal rat pankreasında da (116) bulundu u gösterilmı tır. Ayrıca

fare ve ratlarda obestatin antiserumunun kullanıldı ı immunoreactivity yöntemleri ile mide mucozası, miyenterik pleksus ve testisin leydig hücrelerinde de saptanmı tır (117)

1.8.4. Obestatinin Fizyolojik Etkileri

1.8.4.1. Beslenme Üzerine Etkisi

Zhang ve ark. (14) ilk olarak eri kin erkek farelerde yeme ile vücut a ırlı ı arasındaki ili kiyi incelemi lerdir. Obestatinin intraperitoneal ve intraserebroventriküler verilmesinin zaman ve doz ba ımlı olarak yemek alımını baskıladı mı görmü lerdir. Günde üç defa 1 µmol/kg dozda ghrelin uygulaması ile vücut a ırlı ında artma, obestatinin aynı dozu ile de vücut a ırlık kazancında baskılanma saptamı lardır. Ayrıca, obestatin uygulaması ile jejunal kasılmada azalma gözlemleni lerdir. Bu durumun da santral doyma merkezini uyaran vagus sinyal iletimini ba latabilece ini belirtmi lerdir.

Birçok çalı macı farklı doz ve hayvan protokolleri ile obestatin injeksiyonu sonrası Zhang ve ark. (14) tarafından kaydedilen ilk raporları destekleyen benzer sonuçlar elde etmi lerdir (118,119).

Yine de, birçok di er çalı mada görüldü ü gibi akut veya kronik obestatin verilmesi anorexigenic etkiyi göstermede ba arısız olmu tur. Çe itli kemirgenlerde obestatin, santral ve periferal olarak akut veya kronik biçimde tek ba ına, kolesistokinin veya ghrelin ile birlikte uygulanmı ve çalı maların ço unlu ında yemek alımı ve vücut a ırlı ında hiçbir de i ikli e yo l açmadı ı (120-123), kolesistokinini de i tirmed i (124) ancak ghrelin tarafından indüklenmi yemek alımında azalma oldu u (125) görülmü tür.

1.8.4.2. Gastrointestinal Motilite Üzerine Etkisi

Obestatin tedavisinin invivo ortamda gastrik bo almayı baskıladı ı daha ilk çalı malarda gösterilmi tir (14). Ek olarak invitro obestatin tedavisinin jejenum kas çizgileri kontraktilesini azalttı ı ve ghrelinin etkisini antagonize etti i saptanmı tır (14). Bir di er çalı mada, obestatinin, beyinde CRF reseptörleri aracılı ıyla ratlarda gastroduodenal motiliteyi engelledi i bulunmu tur (126).

Buna karılık De Smet ve ark. (127) yaptıkları fare ve rat çalı malarında, obestatinin gastrik bo almayı etkilemedi ini ve ghrelinin prokinetik etkisini inhibe etmedi ini göstermi lerdir.

1.8.4.3. Obestatin ve li kili Durumlar

Ke finden bu güne obestatin, bozulmu glikoz intoleransı (BG), tip 2 DM, Prader-Willi sendromu, obezite, gastrektomi sonrası ve anorexia nervosa'da çalı ılmı tır. Obestatin, glukoz dengesi ve tip 2 DM geli mesinde ara tırlımı ve BG ve tip 2 DM hastalarında i tah düzenlemesinde rol oynadı ı gösterilmi tir (128). Aynı zamanda uzun vadede vücut a ırlı ının düzenlenmesinde etkisinin olabilece i belirtilmi tir (129). Harada ve ark. (130) obestatin plazma düzeylerini anorexia nervosalı hastalarda artımı bulmu lardır. Ayrıca obestatinin anorexia nervosa hastalarında beslenme durumu ile ilgili akut ve kronik de i ikliklerin her ikisinde de bir belirleyici olarak kullanılabilece ini savunmu lardır. Yapılan çalı m alarda obestatin düzeyleri, özellikle obezite sendromlu hastalarda de i ken bulunmu tur. Scrima ve ark. (131) molekülün C-terminal bölgesinde düzenli ikincil bir yapıyı ke fetmi lerdir ve obestatinin, bu farmakolojik yapı uygunlu u nedeni ile obezite tedavisinde etkin rol oynayabilece i vurgulanmı tır.

Sonuç olarak obestatin de ghrelin gibi aynı gen tarafından kopyalanan biyoaktif bir peptiddir. Pek çok çalı mada obestatinin gıda alımı ve gastrik bo almada uyarıcı olarak rol oynadı ı vurgulanmı tır. Obest atinin, ghrelinin fizyolojik kar ıtı olup olmadığı birçok çalı ma ile sorgulanmı tır. Halen daha obestatinin susama, hafıza, ankisiyete, uyku, hormon sekresyonu, hücre proliferasyonu, pankreatik hasar ve hastalıklarındaki sekresyon üzerine etkilerini ara tırmaya yönelik çalı malar devam etmektedir.

Bu çalı manın amaçları:

1. Normal ratlara göre MS'lu ratlar ve ACEi enalapril maleate verilen ratların böbrek ve karaci erlerindeki ekspresyonun immünhistokimyasal olarak nasıl de i ti i.
2. Ghrelin ve obestatin peptitlerinin doku düzeylerinin de i imi.
3. Bu peptitlerin serum seviyeleri ile enalapril maleatın MS geli imi ve ghrelin, obestatin üzerine etkilerini ara tırmaktır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

2.1.1. Deney Hayvanları

Bu çalı ma Fırat Üniversitesi De neysel Ara tırmalar Birimi'nde gerçekte tirildi. Çalı mada, 5 haftalık, 220 ± 20 gram a ırlı ında Wistar albino cinsi 50 erkek rat kullanıldı. Ratlar deney öncesi ve deney sırasında standart artlarda ($22-24$ °C sabit ısı ve havalandırılmalı odalarda; 12 saat gün ı ı ı ve 12 saat karanlık fotoperiyodunda olmak üzere) 5'erli gruplar halinde özel kafeslerde bekletildi. Ratların beslenmesinde Elazı Yem Fabrikasından temin edilen 8 mm'lik standart rat pellet yemi ve çe me suyu kullanıldı. Ratların beslenmesinde kullanılan yemin bile imi Tablo 2'de verilmi tir.

Tablo 2. Ratlara verilen yemin bile imi.

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

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

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

Deney hayvanlarının seçimi ve yapılan uygulamalar sırasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu (25.01.2008 / Toplantı: 01; Karar No: 01) onayı alınarak; çalı ma standart deneysel hayvan çalı maları etik ku rallarına uygun olarak yapıldı. Deney süresi 18 ay olarak belirlendi.

Ratlar e it sayıda 5 gruba ayrıldı. Çalı mada gruplar ve uygulanan metotlar u eilde belirlendi:

Grup 1 (Kontrol grubu, n=9): 60 gün süreyle standart rat yemi ve çe me suyu ile beslendi.

Grup 2 (Metabolik sendrom grubu, n=9): 60 gün süreyle standart rat yemi ve % 10 fruktoz içeren çe me suyu ile beslenerek metabolik sendrom olu turuldu (132).

Grup 3 (Metabolik sendrom + Enalapril grubu, n=9): 60 gün süreyle standart rat yemi ve % 10 fruktoz içeren çe me suyu ile beslenerek metabolik sendrom olu turulmu ratlara 30 gün süreyle orogastrik sonda ile 20 mg/kg/gün enalapril maleate uygulandı (133).

Grup 4 (Enalapril grubu, n=9): Normal ratlarda 60 gün süreyle orogastrik sonda ile 20 mg/kg/gün enalapril maleate uygulandı.

Grup 5 (Fruktoz + Enalapril grubu, n=9): Normal ratlarda 60 gün süreyle % 10 fruktoz içeren çe me suyu ile birlikte orogastrik sonda ile 20 mg/kg/gün enalapril maleate uygulandı.

Enalapril maleate: Enalapril maleate ham maddesi kullanıldı (Seri No: A005312, Sandoz ilaç firması, Türkiye).

2.1.2. Örneklerin Alınması ve Hazırlanması

Tüm bu uygulamalar sonunda ratlar dekapite edilerek, plazma ve serum örnekleri analizler için uygun olacak eilde düz biyokimya tüplerine alındı. A lınan kanlar 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumlarına ayrıldı. Çalı mada birçok parametreye bakılaca ı için, elde edilen serumlar küçük porsiyonlar halinde polipropilen tüplere konuldu. Analizler yapılana kadar -20°C'de saklandı. Ghrelin ve obestatin serum de erlerini ölçmek için proteazları inhibe etmek amacıyla mililitre (mL) ba ına 20 mikrolitre (μ L) bir proteaz inhibitörü olan aprotinin ilave edildi. Karaci er ve böbrek doku ghrelin ve obestatin düzeyi için alınan dokular, ghrelin ve obestatinin, proteazlar tarafından parçalanmasını önlemek amacıyla kaynatılan suda

5 dakika bekletildi, fosfat tamponunda homojenize edildikten sonra süpernatantı ayrılarak serum örneklerinde olduğu gibi hem doku hem de süpernatant -20 °C'de bekletildi.

İmmünohistokimyasal çalışmalar için her gruptan alınan böbrek ve karaciğer dokuları, % 10'luk formaldehit tespit solüsyonunda tespit edildikten sonra Fırat Üniversitesi Patoloji Anabilim dalı laboratuvarında olguların ghrelin ve obestatin ekspresyonunu immünohistokimyasal yöntem ile belirlemek için rutin histolojik takip serilerinden geçirilerek parafin bloklara gömüldü. Bu parafin bloklardan Poly-L-Lysine ile kaplı lamplara minör modifikasyonlar (Lab Vision Corporation, USA) ile avidin-biyotin-peroksidaz kompleks (ABC) tekniği kullanılarak 5 µm kalınlıkta kesitler alındı.

2.2. Yöntemler

2.2.1. Ghrelin Düzeylerinin Ölçümü

Serum ve doku açile ghrelin ölçümleri, rat acylated ghrelin ELISA ticari kiti (Cat. No:RD394062400R, BioVendor, Rat Acylated Ghrelin ELISA, France) kullanılarak, serum ve doku desaçile ghrelin ölçümleri ise rat unacylated ghrelin ELISA ticari kiti (Cat. No:RD394063400R, BioVendor, Rat Uncylated Ghrelin ELISA, France) kullanılarak ELISA yöntemi ile ELX800 ELISA okuyucusunda kit içeriğine uygun olarak çalışıldı. Okumalar 410 nm dalga boyunda okutma cihazı ile spektrofotometrik olarak okutuldu. Plate yıkamalarında ise otomatik yıkayıcı olarak Bio-tek ELX50 kullanıldı. Dilüsyon faktörü oranında çarpılarak sonuçlar serum için pg/ml, dokular için pg/mg ya da doku olarak hesaplandı.

2.2.2. Obestatin Düzeylerinin Ölçümü

Serum ve doku obestatin ölçümleri, Enzyme Immunoassay Kit ticari kiti (Catalog No: EK-031-90 PHONEIX PHARMACEUTICALS, INC, Obestatin (Rat, Mouse) EIA Kit, USA) kullanılarak ELISA yöntemi ile EL X800 ELISA okuyucusunda kit içeriğine uygun olarak çalışıldı. Okumalar 450 nm dalga boyunda okutma cihazı ile spektrofotometrik olarak okutuldu. Plate yıkamalarında ise otomatik yıkayıcı olarak Bio-tek ELX50 kullanıldı. Dilüsyon faktörü oranında çarpılarak sonuçlar serum için pg/ml, dokular için pg/mg ya da doku olarak hesaplandı.

2.2.3. Serum insülin düzeylerinin Ölçümü

Serum insülin düzeyleri, rat insülin Enzyme Immunoassay Kit ticari kiti (Catalog No: A05105, SPI-BIO, Rat Insulin Enzyme Immunoassay Kit, France) kullanılarak ve kit içeriğine uygun olarak çalışıldı. Absorbanslar ELX800 ELISA okuyucusunda spektrofotometrik olarak 410 nm'de okutuldu. Plate yıkamalarında ise otomatik yıkayıcı olarak Bio-tek ELX50 kullanıldı. Test sonuçları ng/ml olarak hesaplandı.

2.2.4. Diğer Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

Diğer biyokimyasal analizler olan serumda glukoz, trigliserit, total kolesterol, HDL-K, LDL-K ve ürik asit düzeyleri Olympus AU 600 (Olympus Optical Co. Ltd, Tokyo-Japan) otoanalizöründe Olympus marka ticari kitler kullanılarak ölçüldü.

insülin direnci, Homeostasis model assesment insulin resistance (HOMA -IR) matematiksel yöntemi olan $[(\text{açlık insülin } (\mu\text{u/ml}) \times \text{açlık glukozu (mmol/L)})/22.5]$ formülü ile belirlendi.

2.2.5. İmmunohistokimyasal Yöntem

Çalışmaya dahil edilen tüm böbrek ve karaciğer doku kesitleri Hsu'nun (134) tanımladığı streptavidin-avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) metodu kullanılarak deparafinize edilmek üzere 15 dakika etüvde 56°C'de bekletildi. 20 dakika içinde 5 ksilenden geçirilmek suretiyle devam eden deparafinizasyondan sonra yine 20 dakika içinde inen alkol serilerinden (%96, %90, %80, %70) geçirilip rehidrate edildi. Distile suda 5 dakika yıkandı. Endojen peroksidaz aktivite % 3'lük Hidrojen Peroksit (H₂O₂) ile 10 dakika bloke edildi. ABC üretim protokolüne uygun olarak hazırlandı. Doku kesitleri mikro dalga fırında Citrate Buffer (pH=6) içerisinde 800 W 5+5 dakika ve 640 W 5 dakika uygulama yapıldı. Mikrodalgadan sonra 20 dakika oda ısısında bekletildi. Sonra 0,01 M Fosfat Buffered Saline (PBS, Ph:7,4) ile yıkandı. Kesitlerin etrafı kurularak cam kalemi ile çizildi. Nonspesifik antikor bağlanmasını önlemek için 10 dakika bloke edici ajan Ultra V Blok inkübe edildi. Ardından kesitlere anti-ghrelin (rat) (1/70 dilüe) (MAB5458, Chemicon International, USA) primer antikor 38°C'de 30 dakika inkübasyona bırakıldı. Ardından PBS'de yıkanarak Biotinylated Goat Antiserum (Lab Vision Corporation) ile 38°C'de 10 dakika inkübe edildi. Tekrar PBS'de yıkandıktan sonra streptavidin-

biyotin-peroksidaz kompleks her kesite 10 dakika süre ile inkübe edildi. Kesitler iki defa 5 dakika süre ile PBS'de yıkandı. Kromogen olarak Aminoetil Karbazol (AEC) damlatılarak 10 dakika süre renk alıncaya kadar inkübasyona bırakıldı. Tüm kesitler çe me suyunda yıkanarak zıt boyama sağlamak için Mayer Hematoksilende 1-2 dakika bekletildi. 5 dakika çe me suyunda yıkandıktan sonra dokulara zarar verilmeden kenarları silindi. Kesitler Ultramount ile kapatıldı. Hazırlanan preparatlar ara tırma mikroskopunda (Olympus BH-2) incelenip foto raflandı. Obestatin ekspresyonunu saptamak için aynı a amalardan olu an immunohistokimyasal yöntemde rabbit anti-obestatin (mause, rat) (1/70 dilüe) (Catalog No: 6-031-91 Phoenix Inc. USA) primer antikor olarak uygulandı. Kesitlerdeki ghrelin ve obestatin immunohistokimyasal boyanması semikantitatif bir yöntem ile de erlendirildi. Tüm böbrek ve karaci er dokuların de erlendirilmesinde hücrelerdeki sitoplazmik immun boyanma iddeti ve yaygınlık göz önüne alındı. mmun boyanma iddeti açısından;

0: boyanma yok

+: az boyanma

++: orta yo unlukta boyanma

+++: iddetli yo unlukta boyanma olarak de erlendirilmi tir.

2.2.6. statistiksel Analizler

statistiksel de erlendirmeler, SPSS 12.0 bilgisayar paket programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arasında parametrelerin kar ıla tırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik verilerin olasılı farklılı ı Chi Square testi, ikili grupların kar ıla tırılması Mann Whitney U testi ile de erlendirildi. Parametreler arasındaki korelasyonun saptanmasında Pearson's korelasyon analizinden yararlandı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi ve $p < 0.05$ de erleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1.Serum Glukoz Düzeyleri

Serum glukoz düzeyleri, MS grubunda (152.2±15.5 mg/dL) kontrol grubuna (145.4±20.0 mg/dL) göre daha yüksek tespit edildi. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Metabolik sendrom oluşturulduktan sonra enalapril maleat verilen grup (156.4±18.2 mg/dL), sadece enalapril maleat verilen grup (142.0±17.7 mg/dL) ve MS oluşturulurken eş zamanlı enalapril maleat verilen grupta da (136.6±24.9 mg/dL) serum glukoz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3). Gruplara ait serum glukoz düzeyleri ekil 1’de verilmiştir.

Tablo 3: Gruplara ait biyokimyasal parametrelerin serum düzeyleri.

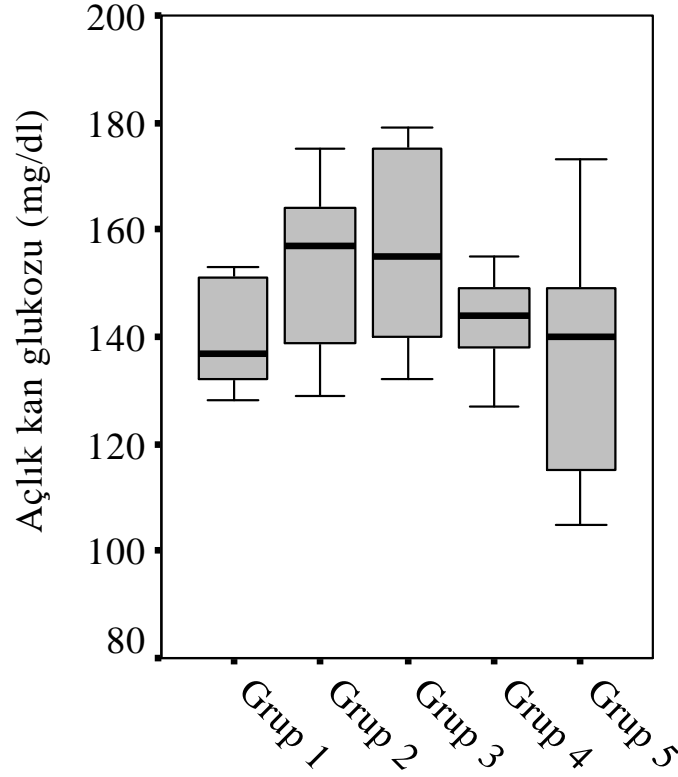
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9
Glukoz (mg/dL)	145.4±20.0	152.2±15.5	156.4±18.2	142.0±17.7	136.6±24.9
insülin (ng/mL)	0.75±0.6	5.44±2.2***	2.26±0.6*** ^{†††}	0.06±0.02** ^{††† a}	0.25±0.2 ^{††† a}
HOMA-IR	6.38±5.2	49.67±22.5***	21.31±7.5*** ^{††}	0.53±0.2** ^{††† a}	2.27±2.5* ^{††† a}
Total Kolesterol (mg/dL)	41.22±6.3	54.77±6.0***	45.88±7.3 [†]	43.11±7.2 ^{††}	44.88±9.2 [†]
Trigliserit (mg/dL)	56.77±14.0	101.33±37.2***	53.00±12.1 ^{†††}	37.66±8.8** ^{††† b}	66.66±15.6 ^{† d}
HDL-K (mg/dL)	29.22±3.1	23.00±2.6**	30.55±4.7 ^{††}	29.00±4.8 ^{††}	31.33±5.7 ^{††}
LDL-K (mg/dL)	7.33±1.7	9.66±3.1	11.33±2.0***	9.77±2.5*	8.55±2.6 ^c
Ürik asit (mg/dL)	1.06±0.3	1.64±0.6**	1.20±0.2 [†]	1.14±0.3 [†]	1.37±0.4

Kontrol grubu ile karşılaştırıldı; *p<0.05, **p<0.01 ve ***p<0.001.

Metabolik Sendrom grubu ile karşılaştırıldı; [†]p<0.05, ^{††}p<0.01 ve ^{†††}p<0.001.

Grup 3 ile karşılaştırıldı; ^ap<0.001, ^bp<0.01 ve ^cp<0.05.

Grup 4 ile karşılaştırıldı; ^dp<0.001.



ekil 1. Gruplara ait serum glukoz düzeyleri.

3.2. Serum insülin Düzeyleri

Metabolik sendrom grubunda serum insülin düzeyleri (5.44 ± 2.2 ng/mL) kontrol grubuna (0.75 ± 0.6 ng/mL) göre anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.001$). Metabolik sendrom olu turulduktan sonra enalapril maleat verilen grupta ise (2.26 ± 0.6 ng/mL) MS grubu ile karşılaştırıldı. İnda anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p < 0.001$). Sadece enalapril maleat verilen grupta serum insülin düzeyleri (0.06 ± 0.02 ng/mL) hem kontrol grubu ($p < 0.01$) hem MS grubu ($p < 0.001$) hem de MS olu turulduktan sonra enalapril maleat verilen grup ($p < 0.001$) ile karşılaştırıldı. İnda anlamlı düşük bulundu. Metabolik sendrom olu turulurken eş zamanlı enalapril maleat verilen grupta ise (0.25 ± 0.2 ng/mL) serum insülin düzeyleri MS grubu ($p < 0.001$) ve MS olu turulduktan sonra enalapril maleat verilen gruba ($p < 0.001$) göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (Tablo 3).

3.3. HOMA-IR Düzeyleri

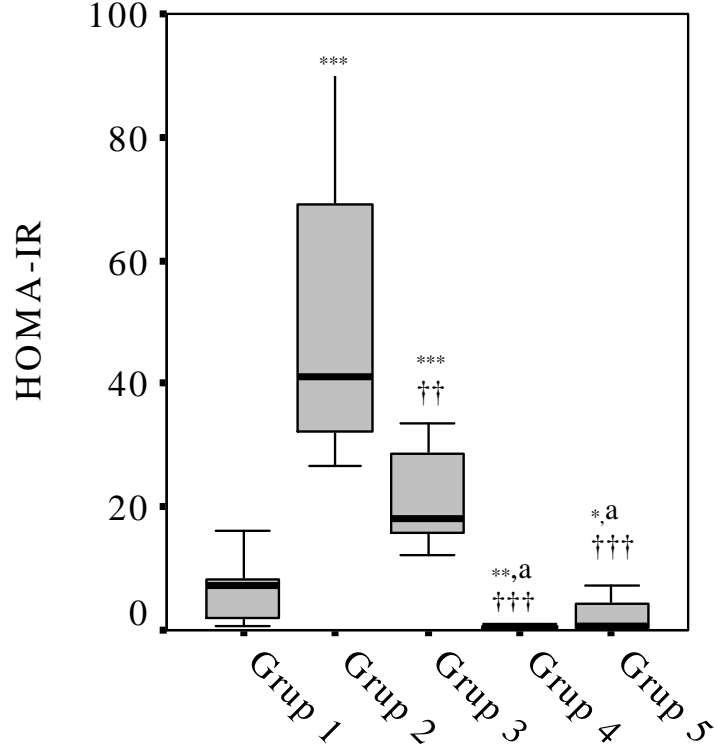
Metabolik sendrom grubunda HOMA-IR düzeyleri (49.67 ± 22.5) kontrol grubuna (6.38 ± 5.2) göre anlamlı yüksek saptandı (p<0.001) MS olu turulduktan sonra enalapril maleat verilen grupta ise (21.31 ± 7.5) MS grubu ile karşılaştırıldı. İndirgenen anlamlı düzeyde düşük saptandı (p<0.01). Sadece enalapril maleat verilen grupta HOMA-IR düzeyleri (0.53 ± 0.2) hem kontrol grubu (p<0.01) hem MS grubu (p<0.001) hem de MS olu turulduktan sonra enalapril maleat verilen grup (p<0.001) ile karşılaştırıldı. İndirgenen anlamlı düşük bulundu. Metabolik sendrom olu turulurken eş zamanlı enalapril maleat verilen grupta ise (2.27 ± 2.5) HOMA-IR düzeyleri MS grubu (p<0.001) ve MS olu turulduktan sonra enalapril maleat verilen gruba (p<0.001) göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (Tablo 3). Gruplara ait HOMA-IR düzeyleri ekil 2’de verilmiştir.

3.4. Serum Total Kolesterol Düzeyleri

Serum total kolesterol düzeyleri, MS grubunda (54.77 ± 6.0 mg/dL) kontrol grubuna (41.22 ± 6.3 mg/dL) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi (p<0.001). Metabolik sendrom olu turulduktan sonra enalapril maleat verilen grup (45.88 ± 7.3 mg/dL) (p<0.05), sadece enalapril maleat verilen grup (43.11 ± 7.2 mg/dL) (p<0.01) ve MS olu turulurken eş zamanlı enalapril maleat verilen grupta (44.88 ± 9.2 mg/dL) (p<0.05) serum total kolesterol düzeyleri MS grubu ile karşılaştırıldı. İndirgenen istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. İken bu grupların kendi aralarında ise anlamlı fark görülmedi (Tablo 3).

3.5. Serum Trigliserit Düzeyleri

Metabolik sendrom grubunda serum TG düzeyleri (101.33 ± 37.2 mg/dL) kontrol grubuna (56.77 ± 14.0 mg/dL) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi (p<0.001). Metabolik sendrom olu turulduktan sonra enalapril maleat verilen grup (53.00 ± 12.1 mg/dL) (p<0.001), sadece enalapril maleat verilen grup (37.66 ± 8.8 mg/dL) (p<0.001) ve MS olu turulurken eş zamanlı enalapril maleat verilen grupta (66.66 ± 15.6 mg/dL) (p<0.05) serum TG düzeyleri MS grubu ile karşılaştırıldı. İndirgenen istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. Sadece enalapril maleat verilen grupta serum TG düzeyleri kontrol grubuna göre (p<0.01) ve MS olu turulurken eş zamanlı enalapril maleat verilen gruba (p<0.001) göre de anlamlı düşük bulundu (Tablo 3).



ekil 2. Gruplara ait HOMA-IR düzeyleri.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldı; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ ve *** $p < 0.001$.
Metabolik Sendrom grubu ile karşılaştırıldı; †† $p < 0.01$ ve ††† $p < 0.001$.
Grup 3 ile karşılaştırıldı; ^a $p < 0.001$

3.6. Serum HDL-K Düzeyleri

Serum HDL-K düzeyleri MS grubunda (23.00 ± 2.6 mg/dL) kontrol grubuna (29.22 ± 3.1 mg/dL) göre istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit edildi ($p < 0.01$). Metabolik sendrom olduğu turulduktan sonra enalapril maleat verilen grup (30.55 ± 4.7 mg/dL) ($p < 0.01$), sadece enalapril maleat verilen grup (29.00 ± 4.8 mg/dL) ($p < 0.01$) ve MS olduğu turulurken eş zamanlı enalapril maleat verilen grupta (31.33 ± 5.7 mg/dL) ($p < 0.05$) serum HDL-K düzeyleri MS grubu ile karşılaştırıldı; istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmışken bu grupların kendi aralarında ise anlamlı fark görülmedi (Tablo 3).

3.7. Serum LDL-K Düzeyleri

Serum LDL-K düzeyleri MS grubunda (9.66 ± 3.1 mg/dL) kontrol grubuna (7.33 ± 1.7 mg/dL) göre yüksek tespit edildi. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Metabolik sendrom olu turulduktan sonra enalapril maleat verilen grup (11.33 ± 2.0 mg/dL), sadece enalapril maleat verilen grup (9.77 ± 2.5 mg/dL) ve MS olu turulurken e zamanlı enalapril maleat verilen grupta (8.55 ± 2.6 mg/dL) serum LDL-K düzeyleri MS grubu ile kar ıla tırıldı nda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamı iken sadece enalapril maleat verilen grupta kontrol grubuna göre ($p<0.05$) anlamlı yüksek bulundu. Metabolik sendrom olu turulurken e zamanlı enalapril maleat verilen grupta ise MS olu turulduktan sonra enalapril maleat verilen gruba göre anlamlı dü ük bulundu ($p<0.05$) (Tablo 3).

3.8. Serum Ürik Asit Düzeyleri

Metabolik sendrom grubunda serum ürik asit düzeyleri (1.64 ± 0.6 mg/dL) kontrol grubuna (1.06 ± 0.3 mg/dL) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi ($p<0.01$). Metabolik sendrom olu turulduktan sonra enalapril m aleat verilen grup (1.20 ± 0.2 mg/dL) ($p<0.05$) ve sadece enalapril maleat verilen grupta (1.14 ± 0.3 mg/dL) ($p<0.05$) serum ürik asit düzeyleri MS grubu ile kar ıla tırıldı nda istatistiksel olarak anlamlı dü ük saptanmı iken MS olu turulurken e zamanlı enalapril maleat verilen grup (1.37 ± 0.4 mg/dL) ile MS grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 3).

3.9. Serum Açile Ghrelin ve Desaçile Ghrelin Düzeyleri

Serum açile ghrelin düzeyleri, MS grubunda (50.50 ± 26.93 pg/mL) kontrol grubuna (92.55 ± 20.52 pg/mL) göre anlamlı ekilde dü ük tespit edil di ($p<0.05$). Metabolik sendrom olu turulduktan sonra enalapril maleat verilen grupta açile ghrelin düzeyleri (17.98 ± 4.75 pg/mL) MS grubu ile kar ıla tırıldı nda anlamlı dü ük bulundu ($p<0.05$). Sadece enalapril maleat verilen grupta ise açile ghrelin düzeyleri (12.92 ± 5.86 pg/mL) hem kontrol grubu ($p<0.01$) hem de MS grubu ($p<0.01$) ile kar ıla tırıldı nda anlamlı dü ük saptandı. Metabolik sendrom olu turulurken e zamanlı enalapril maleat verilen grupta serum açile g hrelin düzeyleri (15.50 ± 8.13 pg/mL) MS grubu ile kar ıla tırıldı nda anlamlı dü ük

bulunmu iken ($p<0.05$) sadece enalapril maleat verilen grupta kıyaslandı ında daha yüksek saptandı ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Serum desaçile ghrelin düzeyleri, MS grubunda (459.28 ± 226.54 pg/mL) kontrol grubuna (843.28 ± 178.43 pg/mL) göre ($p<0.01$) ve MS olu turulduktan sonra enalapril maleat verilen grupta (171.85 ± 44.80 pg/mL) MS grubuna göre ($p<0.05$) anlamlı dü ük bulundu. Sadece enalapril maleat verilen grupta da (121.85 ± 56.80 pg/mL) hem kontrol hem de MS grubu ile karşılaştırıldı ında anlamlı dü ük saptandı ($p<0.01$). Metabolik sendrom olu turulurken e zamanlı enalapril maleat verilen grupta ise (143.28 ± 71.4 pg/mL) MS grubuna göre anlamlı dü ük bulunmu iken ($p<0.05$) sadece enalapril maleat verilen grupta kıyaslandı ında serum açile ghrelin düzeylerine benzer olarak yüksek bulundu ancak fark istatistiksel olarak anlamlı görülmedi (Tablo 4). Gruplara ait serum açile ghrelin düzeyleri ekil 3'de verilmiştir.

3.10.Böbrek Dokusu Açile Ghrelin ve Desaçile Ghrelin Düzeyleri

Metabolik sendrom grubunda böbrek dokusu açile ghrelin (8.25 ± 2.56 pg/mg ya doku) ve desaçile ghrelin düzeyleri (75.95 ± 22.74 pg/mg ya doku) kontrol grubu açile ghrelin (8.10 ± 4.0 pg/mg ya doku) ve desaçile ghrelin düzeyleri (72.44 ± 35.02 pg/mg ya doku) ile karşılaştırıldı ında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Metabolik sendrom olu turulduktan sonra enalapril maleat verilen grupta açile ghrelin (6.94 ± 3.24 pg/mg ya doku) ve desaçile ghrelin düzeyleri (62.48 ± 28.14 pg/mg ya doku) MS grubuna göre daha dü ük bulundu ancak fark istatistiksel olarak anlamlı görülmedi. Sadece enalapril maleat verilen grupta ise açile ghrelin düzeyleri (11.72 ± 4.07 pg/mg ya doku) MS olu turulduktan sonra enalapril maleat verilen gruba göre anlamlı yüksek saptanmış iken ($p<0.05$) MS olu turulurken e zamanlı enalapril maleat verilen grupta açile ghrelin (4.76 ± 3.56 pg/mg ya doku) ve desaçile ghrelin düzeyleri (45.50 ± 29.79 pg/mg ya doku) sadece enalapril maleat verilen grupta kıyaslandı ında istatistiksel olarak anlamlı dü ük bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4). Gruplara ait böbrek dokusu açile ghrelin düzeyleri ekil 4'de verilmiştir.

Tablo 4. Gruplara ait açile ve desaçile ghrelin düzeyleri.

	Grup 1 n=9	Grup 2 n=9	Grup 3 n=9	Grup 4 n=9	Grup 5 n=9
Serum açile ghrelin (pg/ml)	92.55±20.52	50.50±26.93*	17.98±4.75**†	12.92±5.86**††	15.50±8.13**†
Böbrek açile ghrelin (pg/mg ya doku)	8.10±4.0	8.25±2.56	6.94±3.24	11.72±4.07 ^a	4.76±3.56 ^c
Karaci er açile ghrelin (pg/mg ya doku)	5.30±2.38	7.95±2.01	7.59±1.21	5.10±1.65† ^b	5.63±0.82†† ^b
Serum desaçile ghrelin (pg/ml)	843.28±178.43	459.28±226.54**	171.85±44.80**†	121.85±56.80**††	143.28±71.4**†
Böbrek desaçile ghrelin (pg/mg ya doku)	72.44±35.02	75.95±22.74	62.48±28.14	103.60±33.18	45.50±29.79 ^c
Karaci er desaçile ghrelin (pg/mg ya doku)	47.44±22.08	71.51±17.67*	70.01±12.27	46.12±14.82† ^b	47.00±10.04†† ^b

Kontrol grubu ile karıla tırıldı nda; *p<0.05 ve **p<0.01.

Metabolik Sendrom grubu ile karıla tırıldı nda; †p<0.05 ve ††p<0.01.

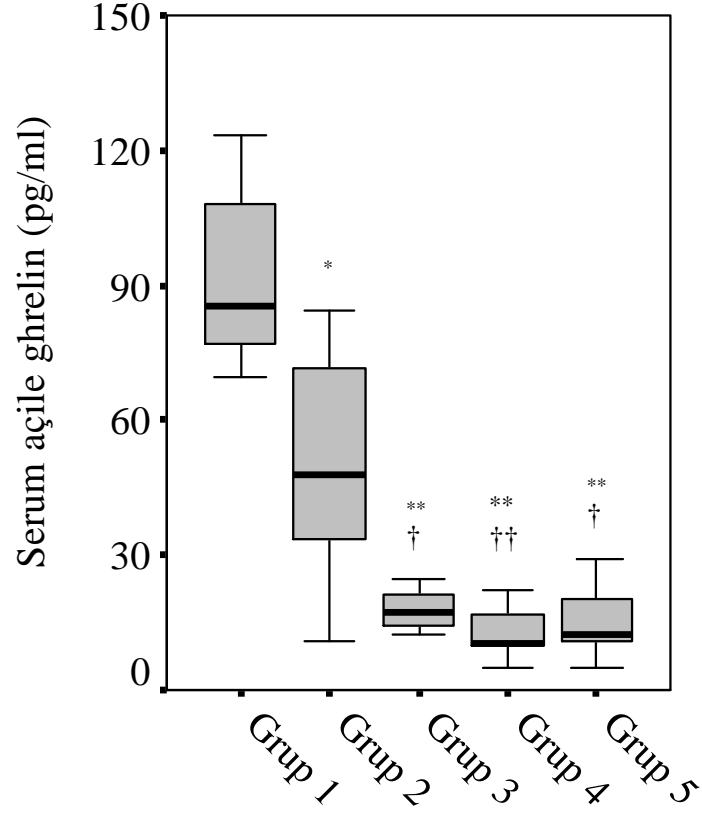
Grup 3 ile karıla tırıldı nda; ^ap<0.001 ve ^bp<0.01.

Grup 4 ile karıla tırıldı nda; ^cp<0.05.

3.11. Karaci er Dokusu Açile Ghrelin ve Desaçile Ghrelin Düzeyleri

Metabolik sendrom grubunda karaci er dokusu açile ghrelin (7.95±2.01 pg/mg ya doku) ve desaçile ghrelin düzeyleri (71.51±17.67 pg/mg ya doku) kontrol grubu açile ghrelin (5.30±2.38 pg/mg ya doku) ve desaçile ghrelin düzeyleri (47.44±22.08 pg/mg ya doku) ile karıla tırıldı nda yüksek saptandı. Bu farklılık açile ghrelin düzeylerinde anlamlı bulunmaz iken desaçile ghrelin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p<0.05). Metabolik sendrom olu turulduktan sonra enalapril maleat verilen grupta açile ghrelin (7.59±1.21 pg/mg ya doku) ve desaçile ghrelin düzeyleri (70.01±12.27 pg/mg ya doku) ile MS grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Sadece enalapril maleat verilen grupta açile ghrelin (5.10±1.65 pg/mg ya doku) ve desaçile ghrelin (46.12±14.82 pg/mg ya doku) düzeyleri MS grubu (p<0.05) ve MS olu turulduktan sonra enalapril maleat verilen gruba (p<0.01) göre anlamlı dü ük saptandı. Metabolik sendrom olu turulurken e zamanlı enalapril maleat verilen grupta ise açile ghrelin (5.63±0.82 pg/mg ya doku) ve desaçile ghrelin düzeyleri (47.00±10.04 pg/mg ya doku) MS grubu ve MS sonrası enalapril maleat verilen grup ile karıla tırıldı nda istatistiksel olarak

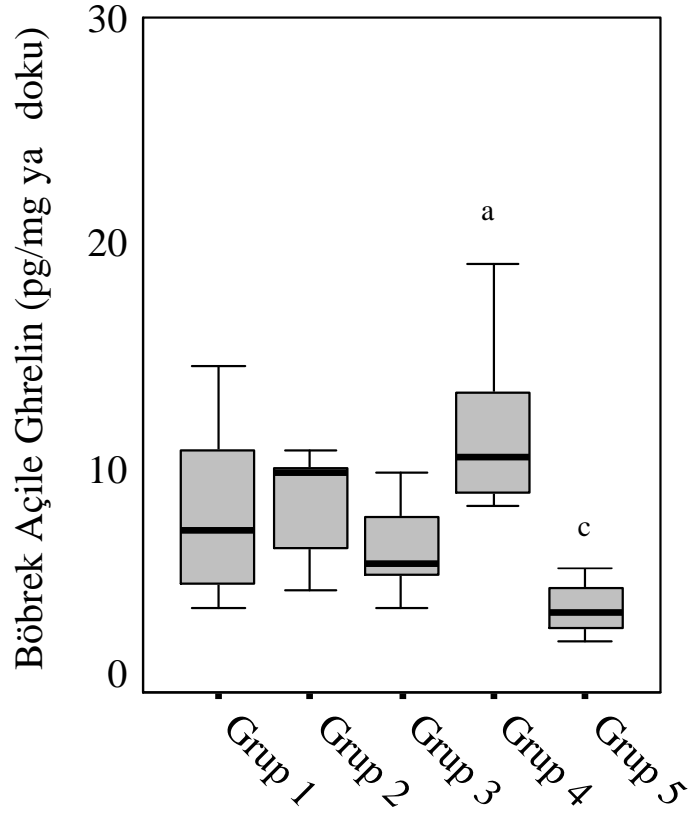
anlamli dü ük bulundu ($p<0.01$) (Tablo 4). Gruplara ait karaci er dokusu açile ghrelin düzeyleri ekil 5'de verilmi tir.



ekil 3: Gruplara ait serum açile ghrelin düzeyleri

Kontrol grubu ile kar ıla tırıldı nda; * $p<0.05$ ve ** $p<0.01$

Metabolik Sendrom grubu ile kar ıla tırıldı nda; † $p<0.05$ ve †† $p<0.01$



ekil 4: Gruplara ait böbrek dokusu açile ghrelin düzeyleri

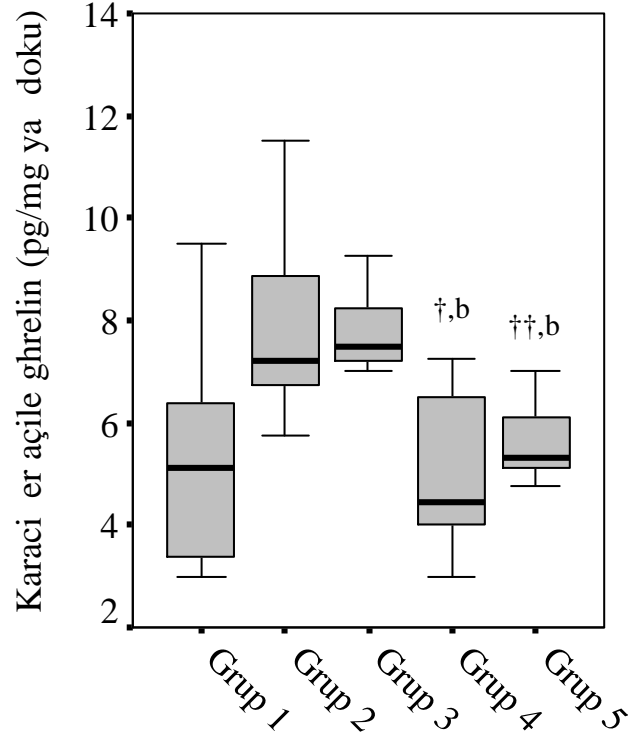
Grup 3 ile karşılaştırıldı; ^ap<0.05;

Grup 4 ile karşılaştırıldı; ^cp<0.05;

3.12. Serum Obestatin Düzeyleri

Serum obestatin düzeyleri, MS grubunda (71.01±15.80 pg/mL) kontrol grubuna (50.32±13.50 pg/mL) göre anlamlı şekilde yüksek tespit edildi (p<0.05). Metabolik sendrom oluşturulduktan sonra enalapril maleat verilen grupta obestatin düzeyleri (74.66±10.72 pg/mL) MS grubu ile karşılaştırıldı; yüksek saptandı fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sadece enalapril maleat verilen grupta (92.14±13.26 pg/mL) hem kontrol grubu (p<0.01) hem MS grubu (p<0.05) hem de MS oluşturulduktan sonra enalapril maleat verilen grup (p<0.05) ile karşılaştırıldı; anlamlı yüksek saptandı. Metabolik sendrom oluşturulurken eş zamanlı enalapril maleat verilen grupta ise (81.37±19.58 pg/mL) MS grubu ile karşılaştırıldı; istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde yüksek, sadece enalapril maleat verilen gruba göre de istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde

dü ük bulundu (Tablo5). Gruplara ait serum obestatin düzeyleri ekil 6'de verilmi tir.



ekil 5: Gruplara ait karaci er dokusu açile ghrelin düzeyleri

Metabolik Sendrom grubu ile kar ıla tırıldı nda; †p<0.05 ve ††p<0.01.

Grup 3 ile kar ıla tırıldı nda; ^bp<0.01.

Tablo 5. Gruplara ait obestatin düzeyleri.

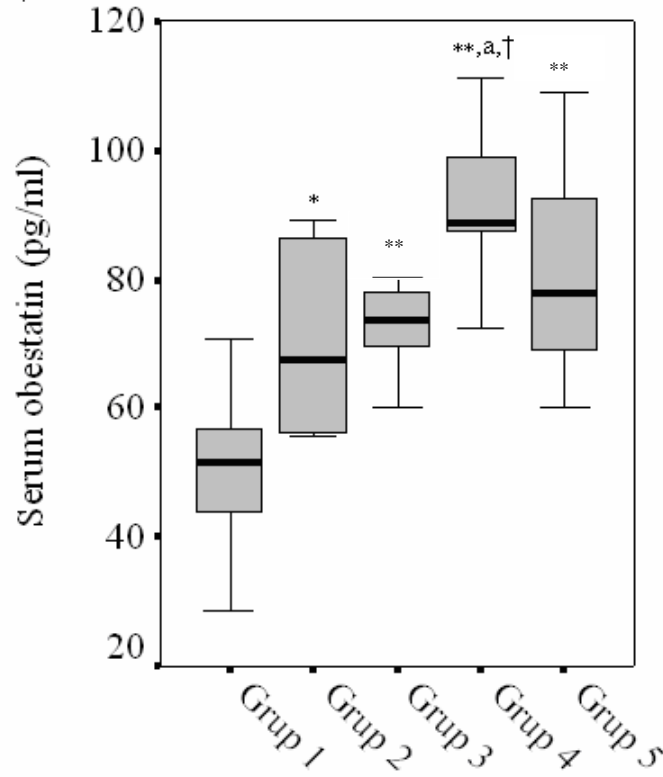
	Grup 1 n=9	Grup 2 n=9	Grup 3 n=9	Grup 4 n=9	Grup 5 n=9
Serum obestatin (pg/ml)	50.32±13.50	71.01±15.80*	74.66±10.72	92.14±13.26**† ^a	81.37±19.58
Böbrek obestatin (pg/mg ya doku)	1.36±0.36	2.08±0.17**	1.60±0.28††	1.84±0.28*	1.82±0.13††
Karaci er obestatin (pg/mg ya doku)	2.93±0.72	2.42±0.66	1.83±0.05†	2.74±0.98 ^b	1.70±0.38† ^c

Kontrol grubu ile kar ıla tırıldı nda; *p<0.05 ve **p<0.01.

Metabolik Sendrom grubu ile kar ıla tırıldı nda; †p<0.05 ve ††p<0.01.

Grup 3 ile kar ıla tırıldı nda; ^ap<0.05 ve ^bp<0.01.

Grup 4 ile kar ıla tırıldı nda; ^cp<0.01.



ekil 6: Gruplara ait serum obestatin düzeyleri.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldı; * $p < 0.05$ ve ** $p < 0.01$.

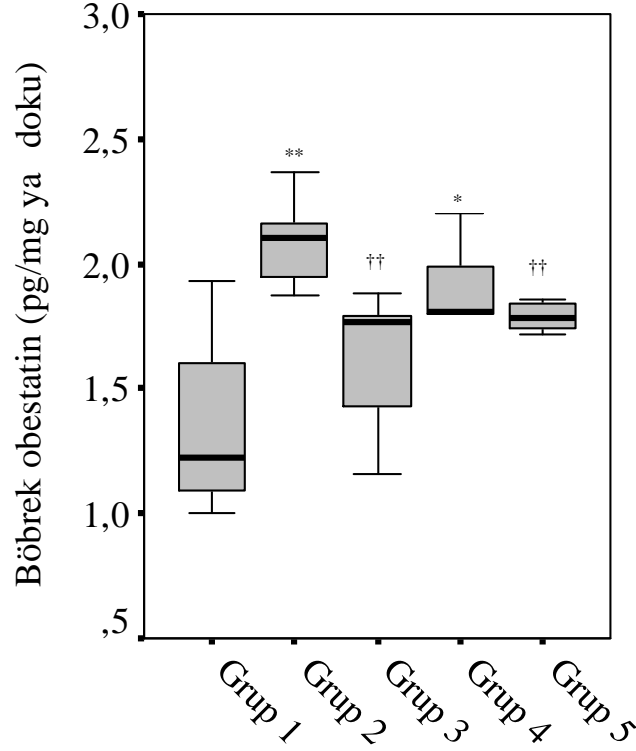
Metabolik Sendrom grubu ile karşılaştırıldı; † $p < 0.05$.

Grup 3 ile karşılaştırıldı; ^a $p < 0.05$.

3.13. Böbrek Dokusu Obestatin Düzeyleri

Metabolik sendrom grubunda böbrek dokusu obestatin düzeyleri (2.08 ± 0.17 pg/mg ya doku) kontrol grubu (1.36 ± 0.36 pg/mg ya doku) ile karşılaştırıldı; $p < 0.01$ olarak anlamlı olarak yüksek saptanmadı ($p < 0.01$). Metabolik sendrom oluşturulduktan sonra enalapril maleat verilen grupta ise (1.60 ± 0.28 pg/mg ya doku) MS grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p < 0.01$). Sadece enalapril maleat verilen grupta böbrek dokusu obestatin düzeyleri (1.84 ± 0.28 pg/mg ya doku) kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek ($p < 0.05$) saptanırken MS grubuna göre düşük bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Metabolik sendrom oluşturulurken eş zamanlı enalapril maleat verilen grupta böbrek dokusu obestatin düzeyleri (1.82 ± 0.13 pg/mg ya doku) MS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı

düzeyde düşük bulundu ($p<0.01$) (Tablo 5). Gruplara ait böbrek dokusu obestatin düzeyleri ekil 7’de verilmiştir.



ekil 7: Gruplara ait böbrek dokusu obestatin düzeyleri

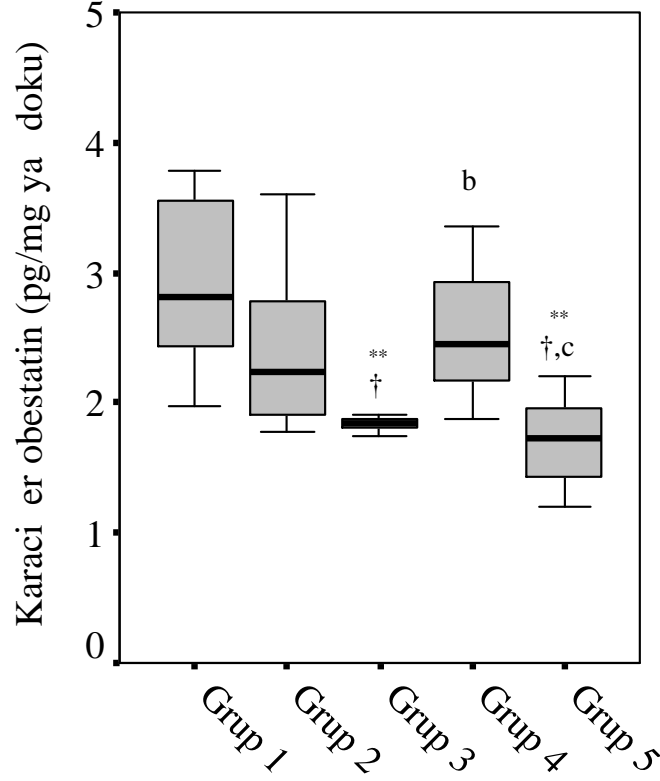
Kontrol grubu ile karşılaştırıldı; * $p<0.05$ ve ** $p<0.01$.

Metabolik Sendrom grubu ile karşılaştırıldı; †† $p<0.01$.

3.14. Karaciğer Dokusu Obestatin Düzeyleri

Metabolik sendrom grubunda karaciğer dokusu obestatin düzeyleri (2.42 ± 0.66 pg/mg ya doku) kontrol grubu (2.93 ± 0.72 pg/mg ya doku) ile karşılaştırıldı; istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde düşük saptandı. Metabolik sendrom oluşturulduktan sonra enalapril maleat verilen grupta ise (1.83 ± 0.05 pg/mg ya doku) MS grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0.05$). Sadece enalapril maleat verilen grupta karaciğer dokusu obestatin düzeyleri (2.74 ± 0.98 pg/mg ya doku) kontrol grubuna göre anlamlı olmayan düzeyde düşük bulunurken MS oluşturulduktan sonra enalapril maleat verilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0.05$). Metabolik sendrom oluşturulurken eş zamanlı enalapril maleat verilen grupta karaciğer dokusu obestatin düzeyleri

(1.70 ± 0.38 pg/mg ya doku) ise hem MS grubuna göre ($p < 0.05$) hem de sadece enalapril maleat verilen gruba göre ($p < 0.01$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (Tablo 5). Gruplara ait karaciğer dokusu obestatin düzeyleri ekil 8'de verilmiştir.



ekil 8: Gruplara ait karaciğer dokusu obestatin düzeyleri

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; $**p < 0.01$.

Metabolik Sendrom grubu ile karşılaştırıldığında; $†p < 0.05$.

Grup 3 ile karşılaştırıldığında; $^b p < 0.01$.

Grup 4 ile karşılaştırıldığında; $^c p < 0.01$.

3.15. Histolojik Bulgular

3.15.1. Böbrek Dokusunda Ghrelin İmmünreaktivitesi

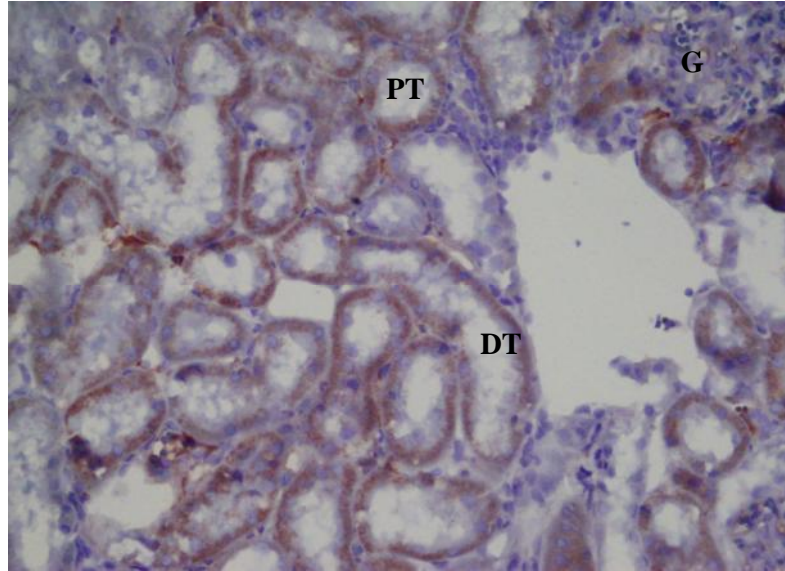
Böbrek dokusu glomerül ve tübül yapılarında ghrelin immünreaktivitesi açısından gruplar arasında farklılıklar izlenmiştir.

Kontrol grubuna ait kesitlerde böbrek dokusunda pozitif boyanma belirgin olarak distal ve toplayıcı tübül hücrelerinde orta yoğunlukta (++) izlendi. Glomerül

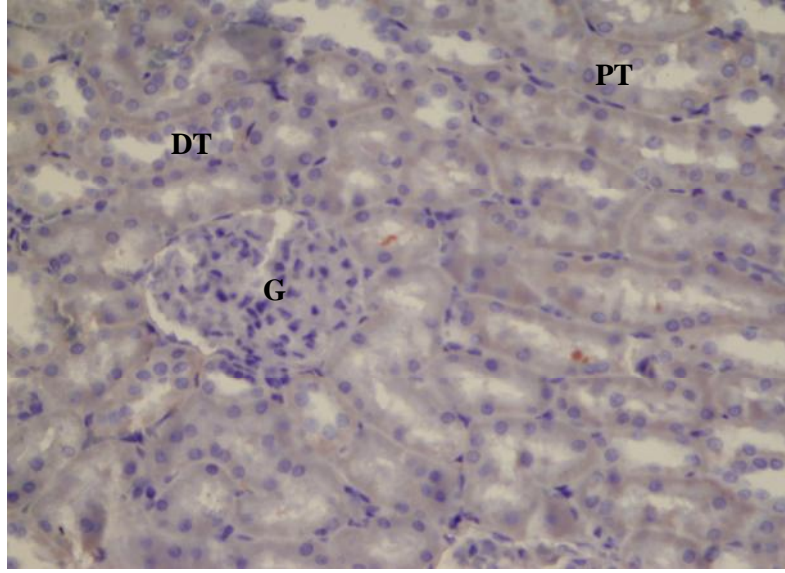
ve proksimal tübüllerde de ghrelin immünreaktivitesi gözlenmi olup hafif yo unlukta (+) de erlendirildi (Resim 1). Böbrek medullası ve henle kulpunda ise ghrelin immünreaktivitesi gözlenmedi.

Metabolik sendrom grubunda ghrelin immünreaktivitesi kontrol grubu ile kıyaslandı ında, glomerül, distal tübül ve toplayıcı tübül lümeninde daha zayıf iddette oldu u görüldü. Distal tübül ve toplayıcı tübüllerde hafif yo unlukta (+) izlenirken glomerülde imünreaktivite gözlenme di (Resim 2). Buna kar ın proksimal tübülerde imünreaktivitenin de i medi i (+) görüldü. Böbrek medullası ve henle kulpunda ise kontrol grubuna benzer olarak ghrelin immünreaktivitesi gözlenmedi.

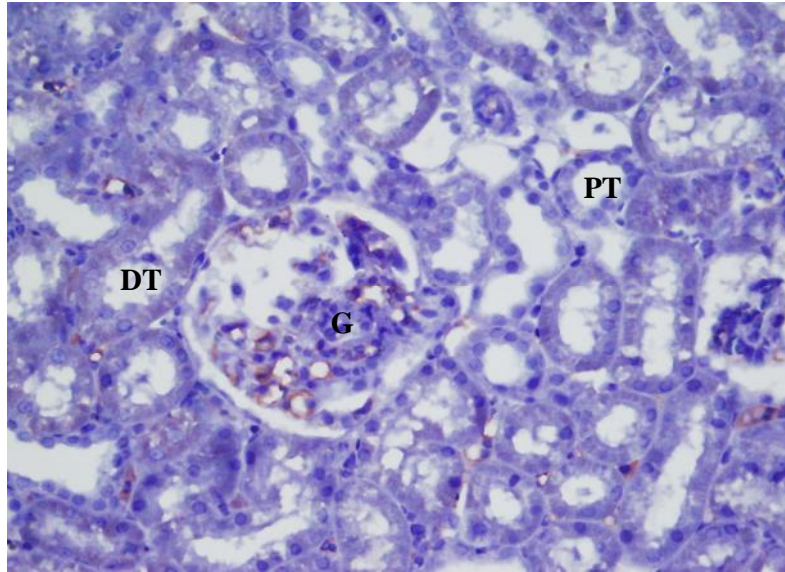
Metabolik sendrom olu turulduktan sonra enalapril maleat verilen grupta, distal tübül ve proksimal tübüllerde immünreaktivite MS grubuna göre daha zayıf yo unlukta izlenirken glomerüllerde hafif yo u nlukta (+) görüldü (Resim 3). Buna kar ılık sadece enalapril maleat verilen grup (Resim 4) ve MS olu turulurken e zamanlı enalapril maleat verilen grupta (Resim 5), immünreaktivite çok daha zayıf gözlendi. Negatif kontrol için yapılan boyamalarda böbrek dokusunda herhangi bir immünreaktivite görülmedi (Resim 23).



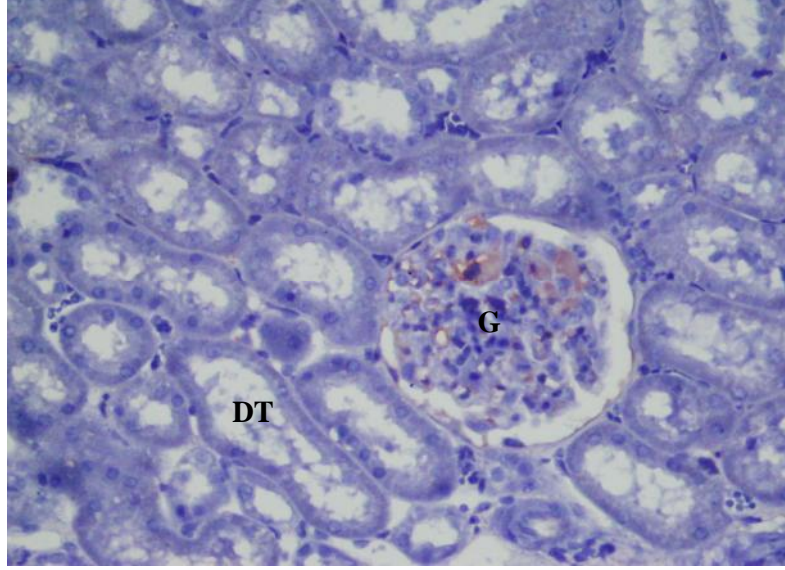
Resim 1: Grup 1; Kontrol grubu böbrek ghrelin immünreaktivitesi: Glomerüllerde (G) (+), distal tübüllerde (DT) (++), proksimal tübüllerde (PT) (+) X 20.



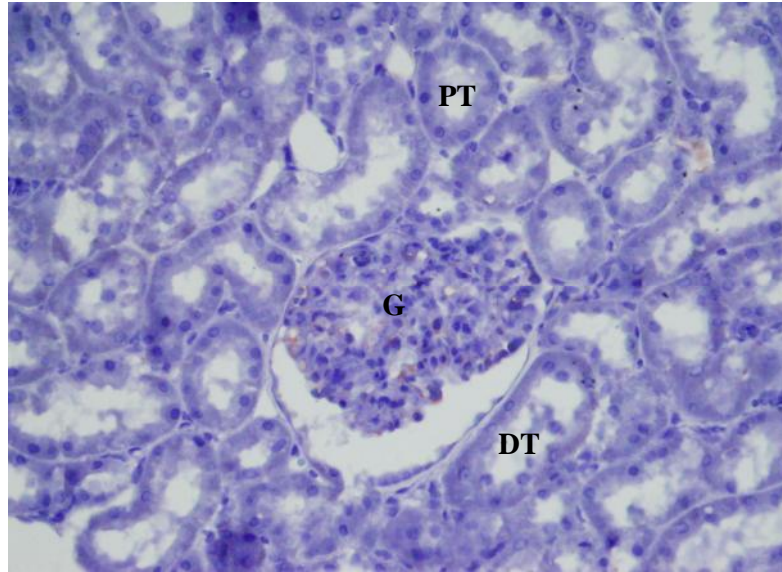
Resim 2: Grup 2; Metabolik sendrom grubu böbrek ghrelin immünreaktivitesi: Glomerüllerde (G) (0), distal tübüllerde (DT) (+), proksimal tübüllerde (PT) (+) 10.



Resim 3: Grup 3; Metabolik sendrom olu turulduktan sonra enalapril maleate verilen grup böbrek ghrelin immünreaktivitesi: Glomerüllerde (G) (+), distal tübüllerde (DT) (+), proksimal tübüllerde (PT) (+) X 20.



Resim 4: Grup 4; Sadece enalapril maleate verilen grup böbrek ghrelin immünreaktivitesi: Glomerüllerde (G) (+), distal tübüllerde (DT) (+), proksimal tübüllerde (PT) (0) X 20.

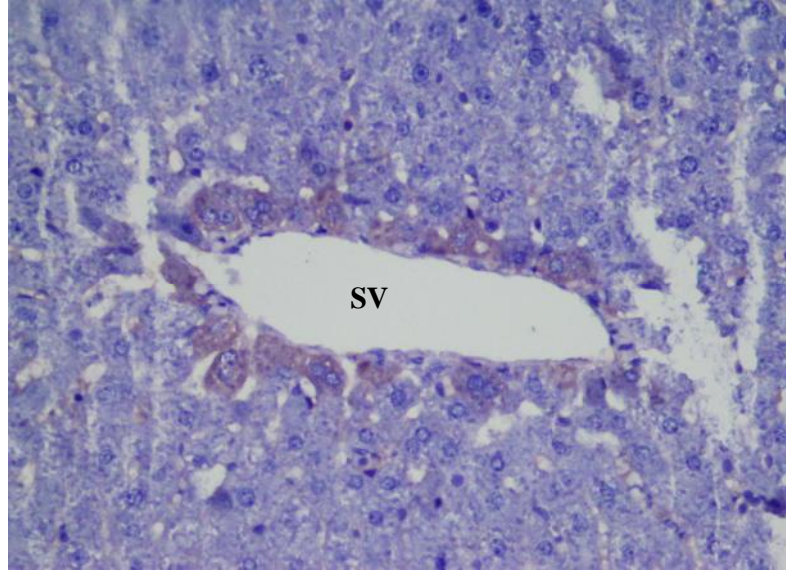


Resim 5: Grup 5; Metabolik sendrom olu turulurken e zamanlı enalapril maleate verilen grup böbrek ghrelin immünreaktivitesi: Glomerüllerde (G) (0), distal tübüllerde (DT) (0), proksimal tübüllerde (PT) (0) X 20.

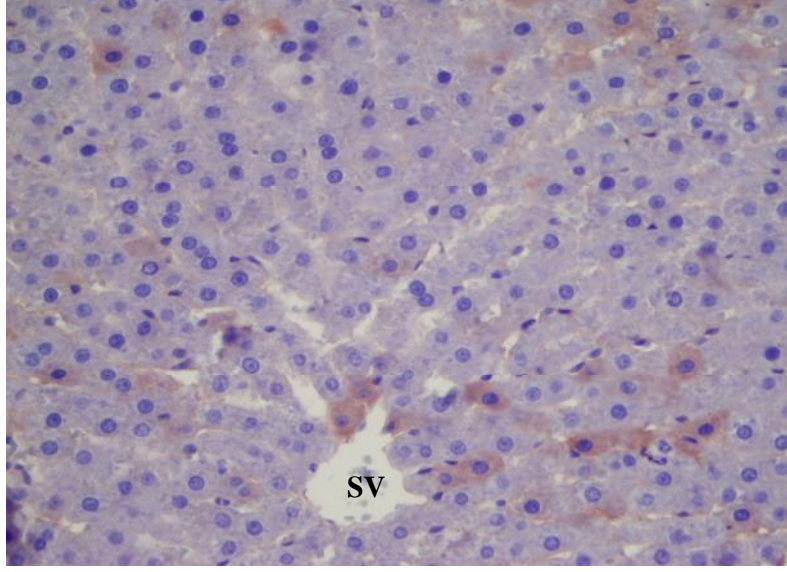
3.15. 2. Karaci er Dokusunda Ghrelin mmünreaktivitesi

Karaci er dokusunda ghrelin immünreaktivite iddeti yaygınlık da göz önüne alınarak yapılmı tır. Kontrol grubu doku kesitlerinde santral ven etrafında ve parenkimde hafif yo unlukta (+) immünreaktivite izlendi (Resim 6). Metabolik sendrom grubunda (Resim 7) santral ven etrafında ve parenkim içerisinde yer yer olmak üzere kontrol grubuna benzer hafif yo unlukta (+) immünreaktivite gözlenirken MS olu turulduktan sonra enalapril maleate verilen grupta (Resim 8), ghrelin immünreaktivitesi bu alanlarda MS grubundan daha iddetli yo unlukta (++) izlendi. Sadece enalapril maleate verilen grupta (Resim 9) kontrol grubuna benzer santral ven etrafı ve parenkimde yer yer immünreaktivite (+) izlenirken MS olu turulurken e zamanlı enalapril maleate verilen grupta (Resim 10) MS sonrası enalapril maleate verilen gruba benzer yo unlukta (++) ghrelin immünreaktivitesi gözlemlendi.

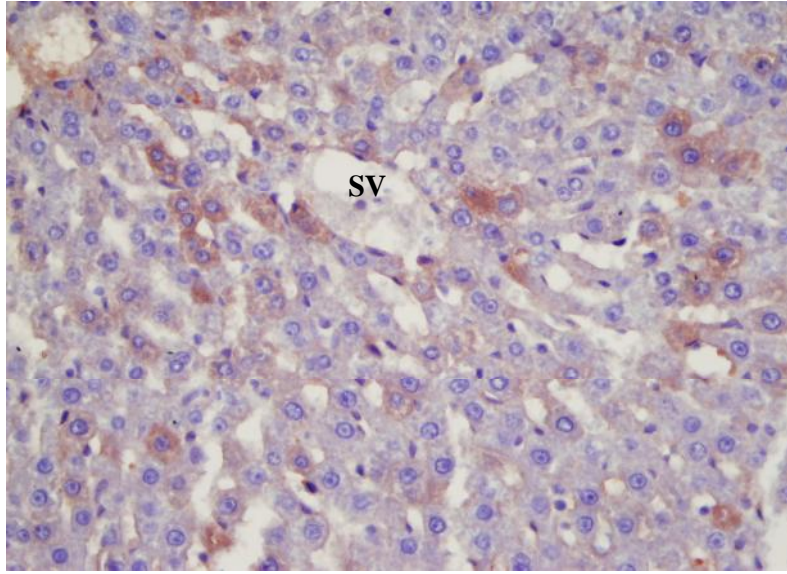
Negatif kontrol için yapılan boyamalarda karaci er dokusunda herhangi bir immünreaktivite görülmedi (Resim 24).



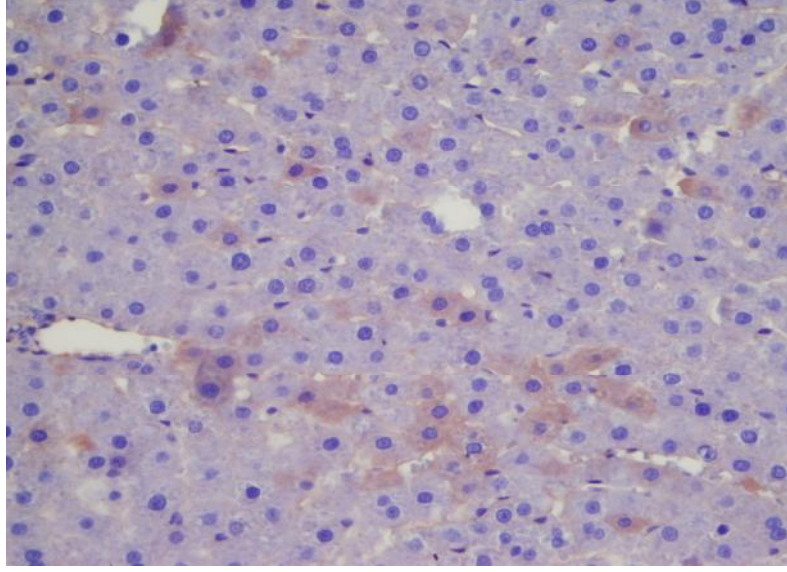
Resim 6: Grup 1; Kontrol grubu karaci er dokusunda ghrelin immünreaktivitesi: Santral ven etrafında (SV) (+) X 20.



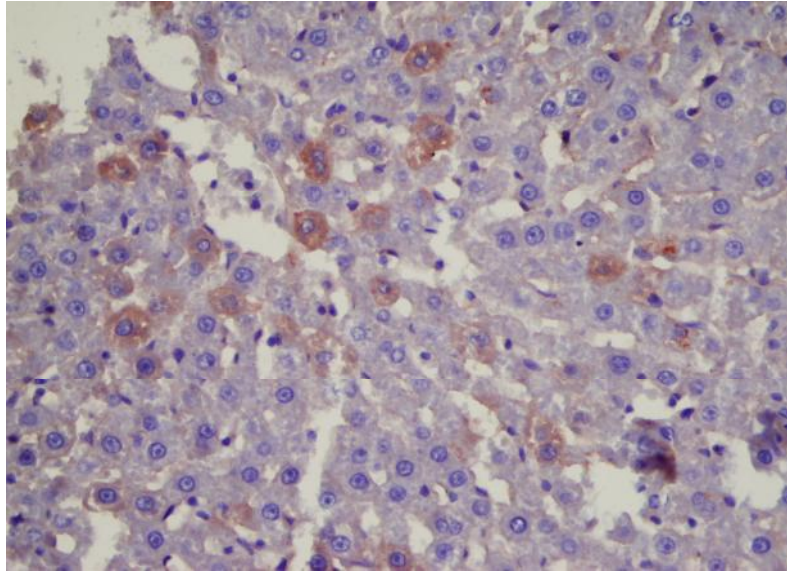
Resim 7: Grup 2; Metabolik sendrom grubu karaci er dokusunda ghrelin immünreaktivitesi: Santral ven etrafında (SV) (+), parenkim içerisinde yer yer (+) X 10.



Resim 8: Grup 3; Metabolik sendrom olu turulduktan sonra enalapril maleate verilen grup karaci er dokusunda ghrelin immünreaktivitesi: Santral ven etrafında (SV) (++), parenkim içerisinde yer yer (++) X 10.



Resim 9: Grup 4; Sadece enalapril maleate verilen grup karaci er dokusunda ghrelin immünreaktivitesi: Parenkim içerisinde yer yer (+) X 10.



Resim 10: Grup 5; Metabolik sendrom olu turulurken e zamanlı enalapril maleat verilen grup karaci er dokusunda ghrelin immünreaktivitesi: Santral ven etrafında (SV) (++), parenkim içerisinde yer yer (++) X 20.

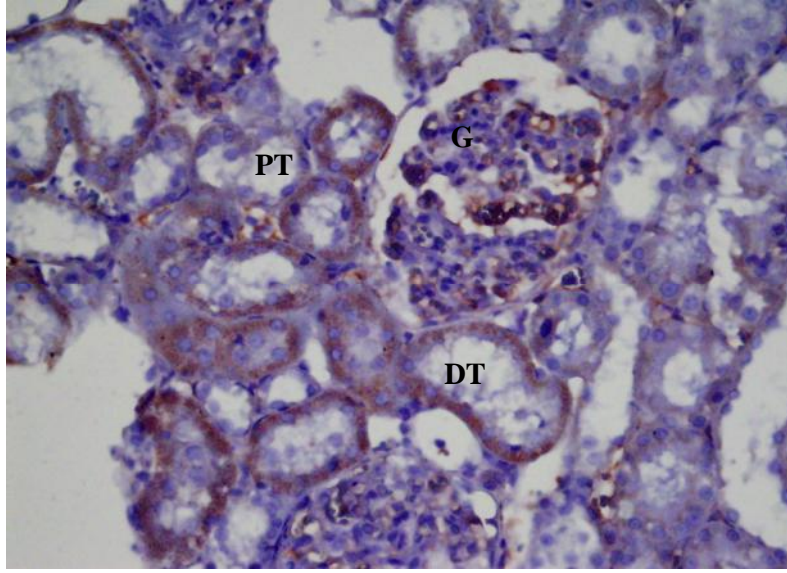
3.15.3. Böbrek Dokusunda Obestatin İmmünreaktivitesi

Kontrol grubuna ait kesitlerde böbrek korteksinde pozitif boyanma belirgin olarak glomerüllerde ve distal tübüllerde orta yoğunlukta (++) izlendi. Proksimal tübüller ve toplayıcı tübüllerde ise obestatin immünreaktivitesi daha hafif siddette (+) gözlenirken böbrek medullası ve henle kulpunda ise immünreaktivite gözlenmedi (Resim 11).

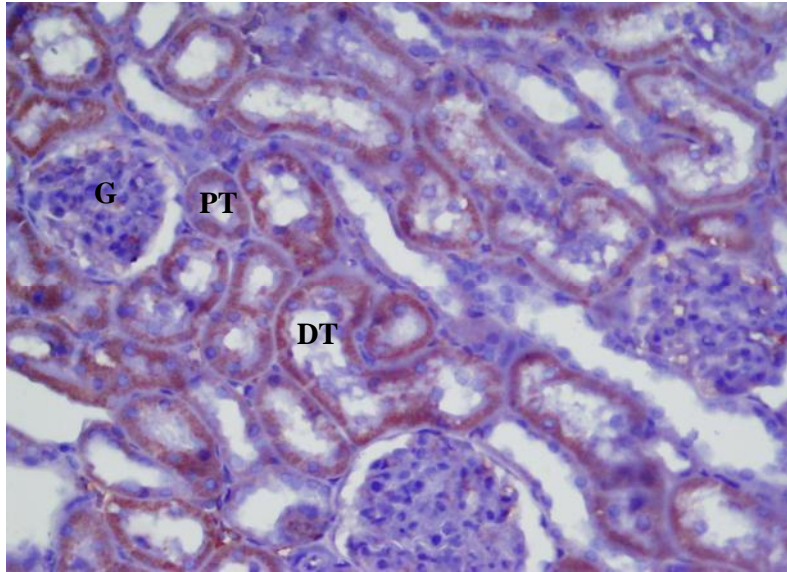
Metabolik sendrom grubunda obestatin immünreaktivitesi, kontrol grubu ile kıyaslandığında, distal tübül ve toplayıcı tübüllerde daha iddettli düzeyde (+++) izlenirken glomerülde immünreaktivite hafif yoğunlukta (+) gözlenmedi. Buna karşın proksimal tübüllerde immünreaktivitenin de iddettli (+) görüldü. Böbrek medullası ve henle kulpunda ise kontrol grubuna benzer olarak obestatin immünreaktivitesi izlenmedi (Resim 12).

Metabolik sendrom oluşturulduktan sonra enalapril maleate verilen grupta, distal tübüllerde obestatin immünreaktivitesi MS grubuna benzer iken (+++) toplayıcı tübüllerde MS grubundan farklı olarak immünreaktivitede zayıflama (++) gözlenmedi. Buna karşın glomerüllerde, MS grubundan farklı, kontrol grubuna benzer olarak orta yoğunlukta (++) immünreaktivite izlendi. Proksimal tübüllerde yine hafif yoğunlukta (+) immünreaktivite gözlendi (Resim 13).

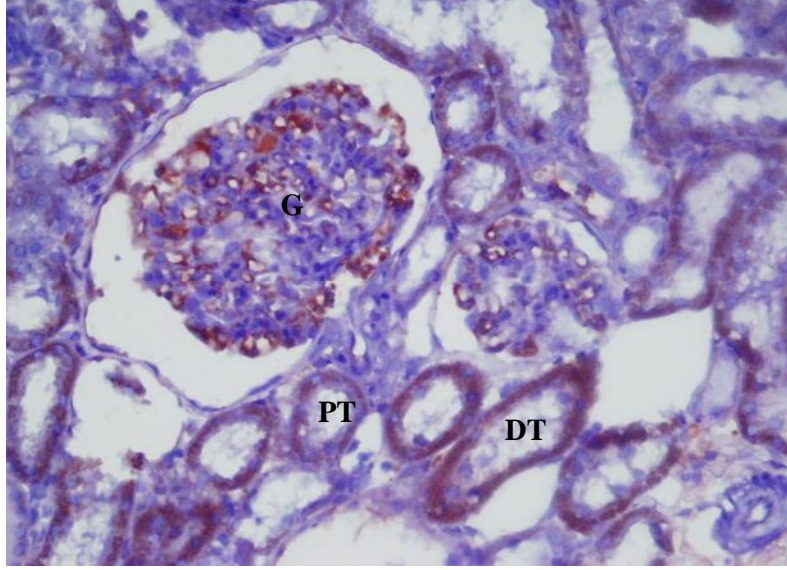
Sadece enalapril maleate verilen grupta distal tübüller ve toplayıcı tübüllerde orta yoğunlukta (++) immünreaktivite gözlenmedi. Glomerüllerdeki immünreaktivite kontrol grubuna kıyasla hafif yoğunlukta (+) izlenirken (Resim 14) MS oluşturulurken eş zamanlı enalapril maleate verilen grupta da benzer immünreaktivite gözlendi (Resim 15).



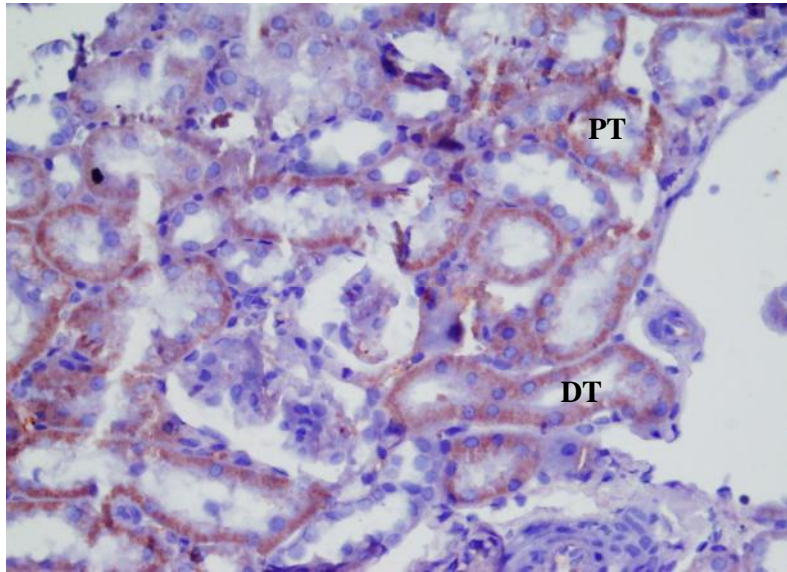
Resim 11: Grup 1; Kontrol grubu böbrek korteksinde obestatin immünreaktivitesi: Glomerüllerde (G) (++), distal tübüllerde (DT) (++), proksimal tübüllerde (PT) (+) X 20.



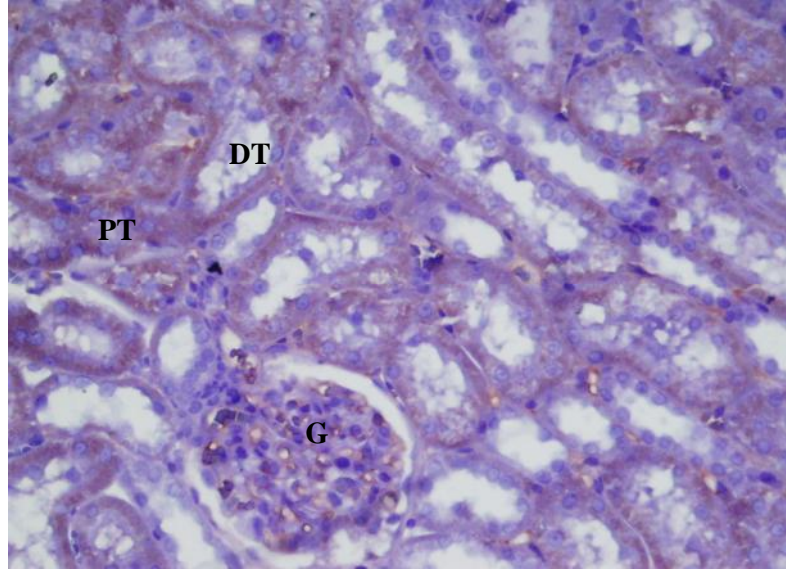
Resim 12: Grup 2; Metabolik sendrom grubu böbrek korteksinde obestatin immünreaktivitesi: Distal tübüllerde (DT) (+++), proksimal tübüllerde (PT) (+), glomerüllerde (G) (0) X 10.



Resim 13: Grup 3; Metabolik sendrom olu turulduktan sonra enalapril maleat verilen grupta böbrek korteksinde obestatin immünreaktivitesi: Distal tübüllerde (DT) (+++), proksimal tübüllerde (PT) (+), glomerüllerde (G) (++) , toplayıcı tübüllerde (TT) (++) X 20.



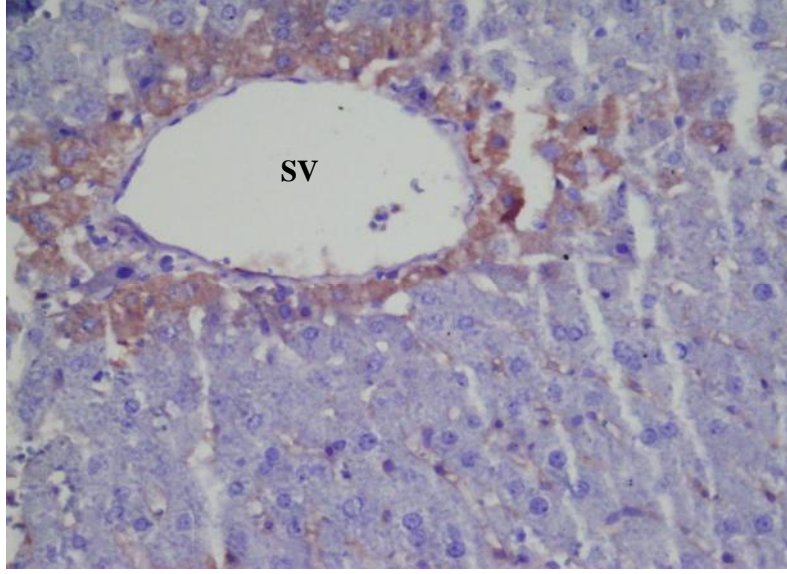
Resim 14: Grup 4; Sadece enalapril maleat verilen grupta böbrek korteksinde obestatin immünreaktivitesi: Distal tübüllerde (DT) (++) , proksimal tübüllerde (PT) (+), glomerüllerde (G) (+), toplayıcı tübüllerde (TT) (++) X 10.



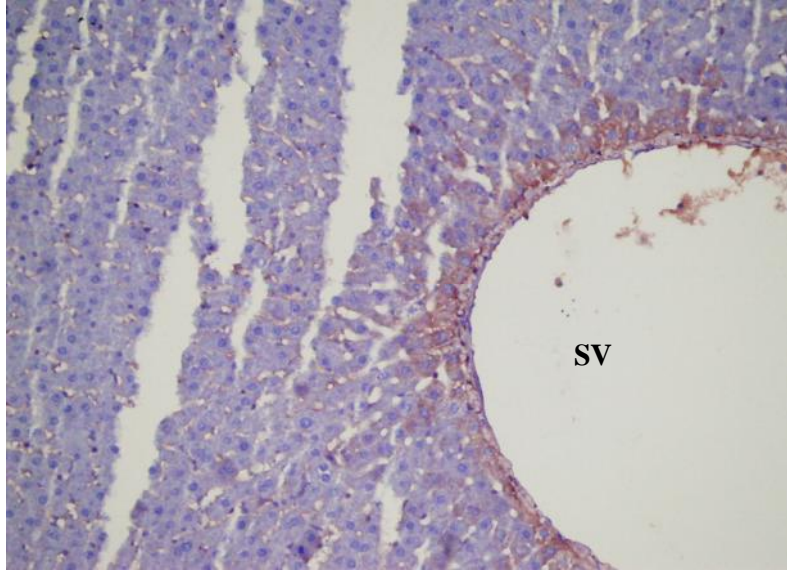
Resim 15: Grup 5; Metabolik sendrom olu turulurken e zamanlı enalapril maleat verilen grupta böbrek korteksinde obestatin immünreaktivitesi: Distal tübüllerde (DT) (++), proksimal tübüllerde (PT) (+), glomerüllerde (G) (+), Toplayıcı tübüllerde (TT) (+) X 10.

3.15.4. Karaci er Dokusunda Obestatin mmünreaktivitesi

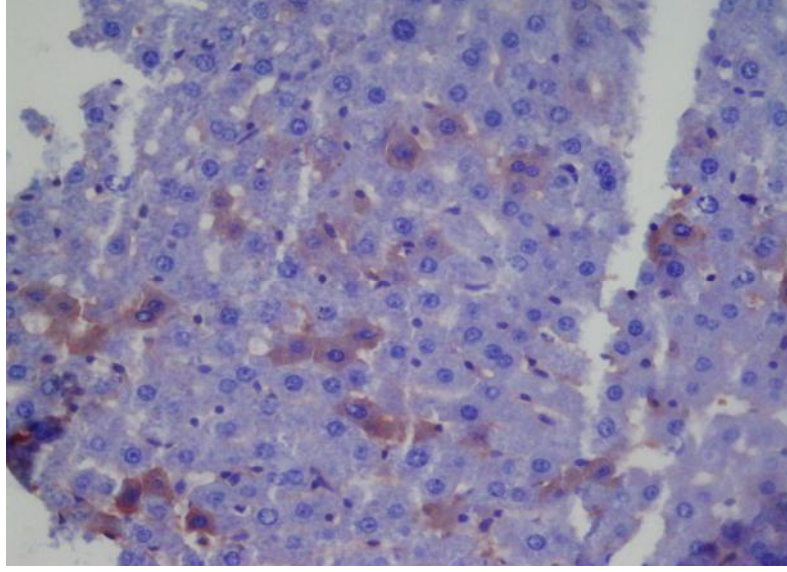
Karaci er dokusunda obestatin immünreaktivite iddeti yaygınlık da göz önüne alındı nda kontrol grubu doku kesitlerinde santral ven etrafında orta yo unlukta immünreaktivite izlendi (Resim 16). Portal alan ve parenkimde immünreaktivite bu grupta gözlenmezken MS grubunda farklı olarak portal alanda iddetli (+++) ve parenkim içerisinde yer yer orta yo unlukta (++) immünreaktivite gözlendi. Santral ven etrafında benzer olarak orta yo unlukta (++) immünreaktivite izlendi (Resim 17-19). Metabolik sendrom olu turulduktan sonra enalapril maleate verilen grupta, portal alan kom ulu unda MS grubuna benzer iddetli (+++) immünreaktivite görülürken, parenkim ve santral ven etrafında farklı olarak daha iddetli yo unlukta immünreaktivite (+++) gözlendi (Resim 20). Sadece enalapril maleate verilen grupta kontrol grubuna benzer olarak parenkimde immünreaktivite izlenmezken farklı olarak santral ven etrafında siddetli yo unlukta (+++) immünreaktivite görüldü (Resim 21). Metabolik sendrom olu turulurken e zamanlı enalapril maleate verilen grupta MS grubuna benzer immünreaktivite izlendi. Santral ven etrafında (+++), parenkim içerisinde (++) (Resim 22).



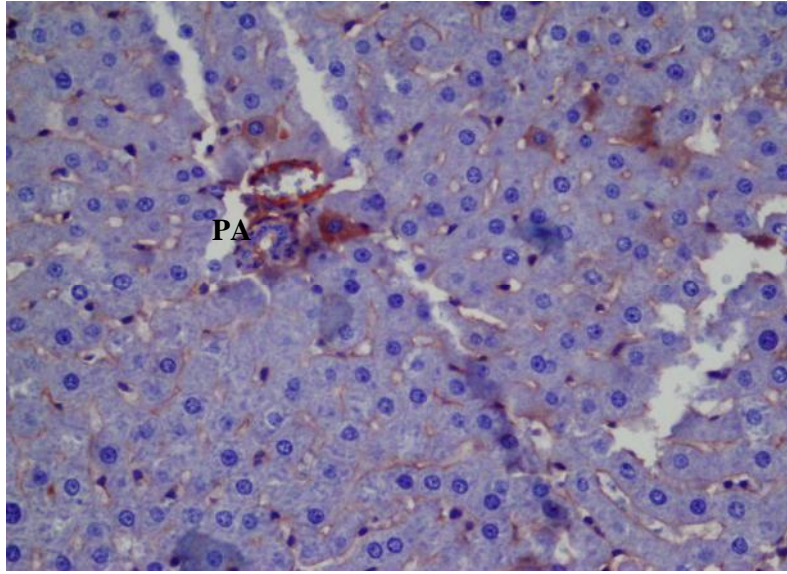
Resim 16: Grup 1; Kontrol grubu karaci er dokusunda obestatin immünreaktivitesi: Santral ven etrafında (SV) (++) X 20.



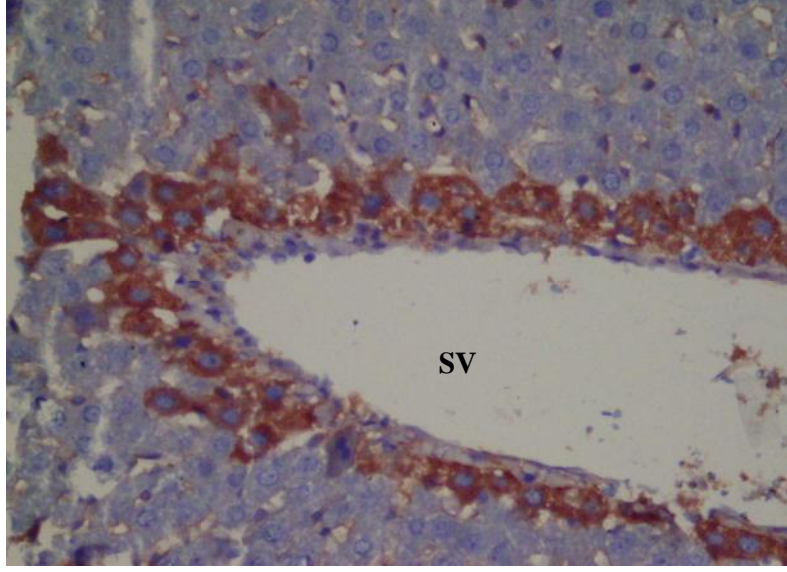
Resim 17: Grup 2; Metabolik sendrom grubu karaci er dokusunda obestatin immünreaktivitesi: Santral ven etrafında (SV) (++) X 10.



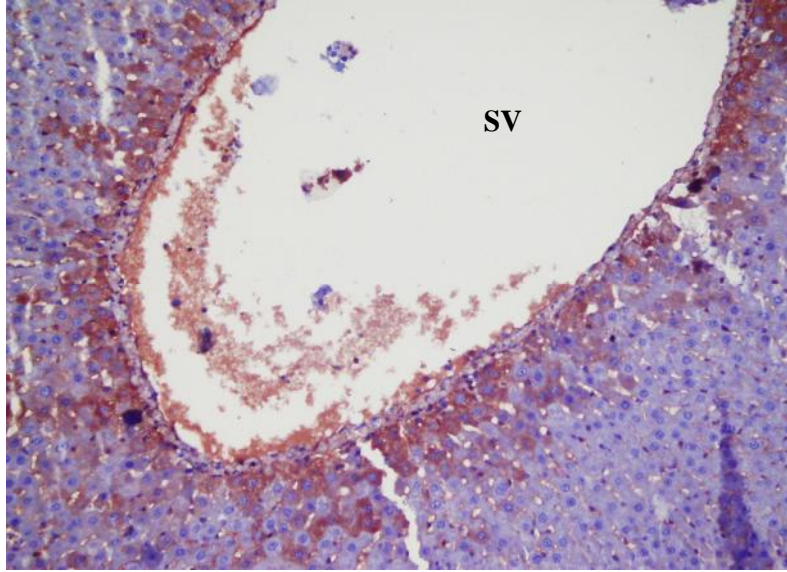
Resim 18: Grup 2; Metabolik sendrom grubu karaci er dokusunda obestatin immünreaktivitesi: Parenkim içerisinde yer yer (+++) X 20.



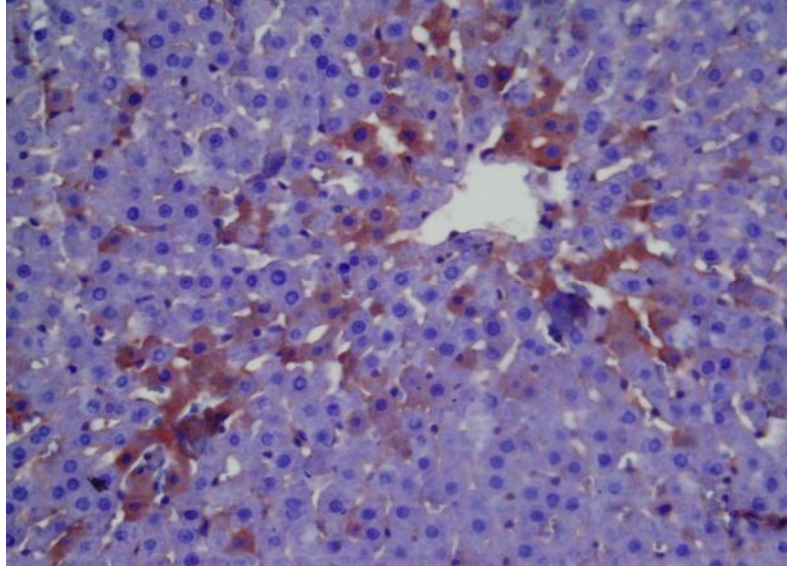
Resim 19: Grup 2; Metabolik sendrom grubu karaci er dokusunda obestatin immünreaktivitesi: Portal alan (PA) (+++) X 20.



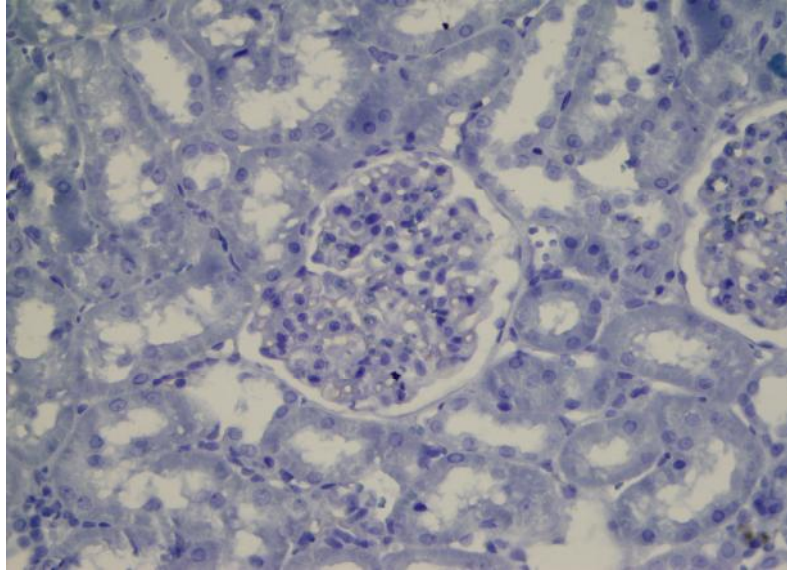
Resim 20: Grup 3; Metabolik sendrom olu turulduktan sonra enalapril maleat verilen grup karaci er dokusunda obestatin immünreaktivitesi: Santral ven etrafında (+++) X 20.



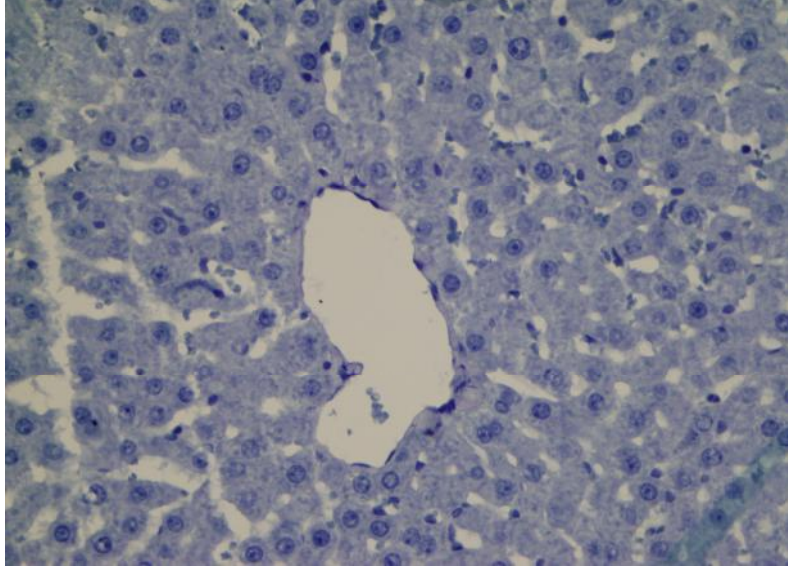
Resim 21: Grup 4; Sadece enalapril maleat verilen grup karaci er dokusunda obestatin immünreaktivitesi: Santral ven etrafında (+++) X 10.



Resim 22: Grup 5; Metabolik sendrom olu turulurken e zamanlı enalapril maleat verilen grup karaci er dokusunda obestatin immünreaktivitesi: Parenkim içerisinde yer yer (+++) X 10.



Resim 23: Böbrek dokusu negatif kontrol X 20



Resim 24: Karaci er dokusu negatif kontrol x 20.

4. TARTI MA

Metabolik sendrom, kardiyovasküler morbidite ve mortalite geli imine yol açan metabolik anormallikler kümesi ile karakterizedir (135-137). Özellikle obezite ve insülin direnci yaygındır ve kabul gören ana patofizyolojik role sahiptir. Bu yaygın görü e ra men ili kili bu mediyatörlerin rolü kısmen anla ılımtır.

Artan vücut ya ı, insülin direnci, santral mekanizma, hiperleptinemi ve peroksizom proliferasyonunu aktive edici reseptör gamma (PPAR-gama) aktivitesinin MS geli mesinde öncülük edebilece i savunulmu tur (138). üphesiz artan obezite MS'da metabolik rahatsızlıklar kümesinin görülmesinde en önde gelen nedenlerden birisidir (139). Son zamanlarda ghrelin ve MS'da gerekli görülen bel çevresi arasında negatif ili ki saptanmıştır (13). Obez bireylerde dü ük ghrelin düzeylerine neden olan potansiyel adaylar içerisinde leptin ve insülin de vardır. Çünkü MS'un geli en di er özellikleri ya doku etkisi ile gerçekleşmektedir (140). Vücut ya ı oranına ba ılı olarak TG ve kan basıncı ile ghrelin arasında da ili ki saptanmıştır (138).

Beslenme bozuklu unun obezite ve dolayısıyla MS geli imine neden oldu u bir gerçektir. Birçok çalı mada yemek alımı ile ghrelin arasındaki ili ki gösterilmiştir (141) iken son çalı malarda bu konuda aksi fikirler öne sürülmü tür (142). Obez MS'lularda yapılmı bir çalı mada karbonhidrat alımı sonrasında plazma ghrelin düzeylerinde anlamlı bir azalma olmadı ı görülmü tür. Buna kar ılıklı aynı çalı mada karbonhidrattan zengin beslenme sonrasında zayıf bireylerde plazma ghrelin düzeylerinde anlamlı bir dü me saptanmıştır. lave olarak ara tırıcılar obez MS'lu bireylerde farklı insülin cevaplarına ra men postprandiyal ghrelin düzeylerinde farklılık gözlemlenmemi lerdir ve açlık ile tokluk de erleri bakıldı ında hem obez hem de zayıf bireylerde insülin ile ghrelin arasında bir korelasyon olmadı ını ifade etmi lerdir (143).

nsülinin kısa ve uzun süreli i tahın her ikisinin de regülasyonunda anahtar rol oynadı ı bilinmektedir (144). Bir çalı mada postprandiyal insülin sekresyonlarının plazma ghrelin konsantrasyonlarında azalma ile ili kili oldu u hatta ghrelin sekresyonunun düzenlenmesinde insülinin, glukozdan daha etkin oldu u belirtilmiştir (145). Daha sonra bu hipotez, insülin verilmesi ile plazma ghrelin düzeylerinde azalma oldu unu gösteren birkaç çalı ma ile de desteklenmiştir

(145,146). Ancak buna karşılık bazı çalışmalarda, insülin ile ghrelin arasında bu tür bir ilişki bulunamamış ve insülinin, ghrelin modülasyonu üzerine bir etkisinin olmadığı ifade edilmiştir (147,148).

Obez olmayan hayvan modellerinde yapılmış bir çalışmada açile ghrelin uygulamasının doku lipid düzeyini düşürdüğü, kas mitokondriyal oksidatif kapasiteyi artırdığı ve bu her iki etkinin artan insülin aktivasyonunun potansiyel bir göstergesi olduğu gösterilmiştir (149). Benzer olarak açile ghrelinin, obez olmayan farelerde akut hiperinsülinemi-normoglisemi sırasında insülin aracılı kas glukoz kullanımını artırdığı saptanmıştır (150). Dahası açile ghrelinin lipid metabolizması ve insülinin karaciğer etkileri üzerine negatif etkileri olduğu ve devamlı ghrelin uygulamasının dolaşımdaki glukoz düzeylerini artırdığı aynı hayvan modellerde gösterilmiştir (149,150). İnsan çalışmalarında da açile ghrelinin oral alınan glukoz kullanımını azalttığı (151) veya plazma glukoz konsantrasyonunu artırdığı (152) bildirilmiştir.

Obestatin, ghrelin karşıtı etki ile ghrelinin oreksijenik ve prokinetik etkilerini azalttığı daha önceden gösterilmiştir (14). Ancak daha sonra yapılan bazı çalışmalar bu şekilde bir sonuç bildirmemektedir (153-155). En son kanıtlarda obestatinin periferik intravenöz enjeksiyonu sonrası hızla yıkıldığı 10 dakika sonra % 85'inin, 20 dakika sonra ise tamamının yok olduğu gösterilmiştir (156). Ancak bazı negatif çalışmalarda (124,153,154) obestatinin en düşük efektif dozu kullanılmış olması nedeniyle alınan cevapsızlığın bu çabuk yıkılma ile ilgili olabileceği vurgulanmıştır (120). Buna karşılık yüksek doz obestatinin periferik ve intrasisternal olarak verildiği bir çalışmada, yemek alımı, gastrik motilite ve kan glukoz düzeyleri üzerine obestatinin bir etkisinin olmadığı görülmüştür (120). İntraperitoneal ve intravenöz olarak obestatin verilmesinin, gastrik boşalma ve barsak aktivitesi üzerine etkisinin gösterilemediği yeni iki çalışma ile de bu raporlar desteklenmiştir (127,154).

Bir diğer çalışmada i tahın nörohormonal regülasyonunda obestatinin herhangi bir fonksiyonu olmadığı bildirilmiştir (155). Yine de obestatinin yemek alımının santral etkileri üzerine farklı görüşler vardır. İntraserebroventriküler olarak verildiğinde yemek alımını azalttığını gösteren çalışmalar olduğu gibi (14,157) herhangi bir de i ikliye yol açmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (153).

Hayvan modellerinde yapılan çeşitli çalışmalarda, erken tedavi balamanın MS ve tip 2 DM gelişmesini önlemede etkin olduğu vurgulanmıştır (158,159). HOPE

çalı masında 9541 hastada ACEi ramipril ile yapılmı çalı mada ramiprilin diyabet geli me riskini % 34 azalttı ı görülmü tür (160). ACEi fonksiyonları Ag II sentez yolunu bloke ederek bradikinin dü zeylerini artırmak ve nitrik oksit sentaz (NOS) yolunu sitümüle etmektedir. Yine de ACEi'nin hastalarda tip 2 DM geli imini hangi mekanizma ile azalttı ı net de ildir (161). Bu konuda önerilen mekanizmalar, potasyum kaybının önlenmesi ve B hücre i levlerinin düzenlenmesidir. Böylece kaslara insülin ba ımlı glukoz alımının artması yanında bradikinin düzeyleri ve nitrik oksit (NO) üretimi de artmaktadır. ACEi aynı zamanda mikrovasküler kan akı ını da artırmaktadır. Enalapril ile yapılmı bir çalı mada enalapril in NOS proteinindeki de i imden ba ımsız olarak diyabetik ratlarda serebrovasküler disfonksiyonu önledi i de gösterilmi tir (162).

Kalp yetmezlikli hastalarda ACEi enalapril ile yapılmı çalı malarda, kardiyovasküler mortalite ve morbiditede azalma oldu u görülmü tür (163,164). Enalaprilin bu protektif etkileri yapılan insan ve hayvan çalı maları ile renal (165,166) ve kardiyovasküler sistem (167) üzerine olan protektif etkilere ba lanmı tır. Dahası enalaprilin hedef organlar üzerine bu protektif etkisi hay van modellerinde uzun sa lıklı ya am ile ili kili bulunmu tur (166,167). Carter ve ark. (168) ya lı ratlarda enalaprilin fiziksel performansı dü zeltti ini göstermi lerdir. Yine ba ka ara tırcılar, enalaprilin genç ve ya lı ratlarda vücut a ırlı ında ve vü cut ya miktarında azalma sa ladı ını saptamı lardır (167,169). nsanlarda enalaprilin vücut a ırlı ını azalttı ının gösterilmesi ile de bu bulgular desteklenmi tir (170). Hatta son zamanlarda ACE'den yoksun olan farelerin dü ük vücut a ırlı ı ve dü ük ya kütlesine sahip oldukları ortaya konulmu tur (171).

Dolayısıyla metabolik parametreler üzerine enalaprilin etkileri için sunulan mekanizmalar çok çabaya ra men hala karı ıktır. Bu çalı ma ile enalaprilin, önemli sonlanımları olan MS ve yine önemli metabo lik etkilere sahip ghrelin ve obestatin üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

Bu amaçla % 10 fruktoz verilerek etkilenen de i kenler ATP III tanı kriterlerine uygun olarak de erlendirilmi tir.

Çalı mamızın sonuçları, suya ilave edilmi fruktozun, hiperkolesterolemi ($p<0.001$), hipertrigliseridemi ($p<0.001$), hiperinsülinemi ($p<0.001$), hiperürisemi ($p<0.01$), HOMA-IR de erlerinde artma ($p<0.001$) ve HDL-K düzeylerinde dü meye

($p<0.01$) neden oldu unu göstermektedir. Çalı ma sonucunda MS grubunda yüksek olmasına ra men gruplar arasında glukoz de erlerinde anlamlı farklılık izlenmemi tir.

Bulgularımız Sanchez-Lozada ve ark.'nın (132) yapmı oldukları çalı ma sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Bu ara tırmacılar % 60 fruktoz içeren diyet ve % 10 fruktoz içeren içme suyu ile beslenen ratlarda MS olu turmu lardır. Her iki grupta da vücut a ırlı ı, kan basıncı, TG ve ürik asit düzeylerinde çalı mamıza paralel olarak istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptamı lardır. Yine çalı mamıza benzer olarak glukoz de erlerinde kontrol grubu dahil olmak üzere her üç grupta da anlamlı bir fark gözlemlenmemi lerdir. Aynı zamanda % 10 ve % 60 fruktoz ile olu turulan MS'da bu metabolik parametreler açısından arada anlamlı farklılık görmemi lerdir. Bu do rultuda bulgularımız y yüksek fruktoz tüketiminin MS geli imine neden oldu u gerçe ini desteklemektedir.

Çalı mamızda insülin direncini gösteren HOMA -IR de erlerinde enalapril verdi imiz her üç grupta da MS grubu ile kar ıla tırdı ımızda anlamlı dü me saptandı. Metabolik sendrom olu turulduktan sonra 1 ay süreyle enalapril verdi imiz ve MS olu turulurken e zamanlı enalapril verdi imiz grupta, insülin direncini gösteren HOMA-IR de erlerinde bulgularımız Ichikawa'nın (172) yaptı ı çalı ma ile uyu uyordu. Ichikawa, MS'da telmisartan ve valsartanın insülin direnci üzerine etkinli ini ara tırmı ve 4 haftalık ARB telmisartan ile tedavi sonrasında HOMA -IR de erlerinde anlamlı dü me gözlemlenmi tir ($p<0.05$). Buna kar ın valsartan ile aynı etkiyi bulamamı tır. Bizim de sonuçlarımızda, MS sonrası 1 ay süreyle enalapril verdi imiz (21.31 ± 7.5 , $p<0.01$), MS olu turulurken e zamanlı enalapril verdi imiz (2.27 ± 2.5 , $p<0.001$) ve sadece enalapril verdi imiz (0.53 ± 0.2 , $p<0.001$) her üç grupta HOMA-IR de erlerinde anlamlı dü me saptanmı tır. Aynı ara tırmacı bazal de erlere göre serum TG düzeylerinde dü me ve HDL -K düzeylerinde artma saptamı ken bunu anlamlı de erlendirmemi tir. Oltman ve ark. (173) ise zucker obez ve zucker diyabetik ratlarda ACEi enalaprilin etkinli ini ara tırmı lar ve enalapril (20 mg/kg/gün) 12 hafta tedavisi sonrası, obez zucker ratlarda total kolesterol düzeylerinde anlamlı dü me ($p<0.05$) gözlemlenmi lerdir. nsülin ve TG düzeylerinde ise görülen dü meyi anlamlı bulmamı lardır. Buna kar ılıklı Kamari ve ark. (174) fruktoz ile indüklenmi hipertansif, hiperinsülinemik ve hiperlipidemik ratlara iki

hafta süreyle 5 mg/kg gün telmisartan tedavisi uygulamaları ve çalışmaları sonucunda kan basıncı ve insülin düzeyleri ile birlikte TG düzeylerinde de anlamlı düşme ($p<0.05$) saptanmıştır. Sonuçlarımız bu bulgularla ilişkilidir. Benzer olarak bizim çalışmamızda da MS oluştuktan sonra enalapril maleat verilen grup (45.88 ± 7.3 mg/dL) ($p<0.05$), sadece enalapril maleat verilen grup (43.11 ± 7.2 mg/dL) ($p<0.01$) ve MS oluştulurken eş zamanlı enalapril maleat verilen grupta (44.88 ± 9.2 mg/dL) ($p<0.05$) serum total kolesterol düzeyleri MS grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşme bulunmuştur. Yine enalapril verdiğimiz bu üç grupta [grup 3 (53.00 ± 12.1 mg/dL) ($p<0.001$), grup 4 (37.66 ± 8.8 mg/dL) ($p<0.001$) ve grup 5 (66.66 ± 15.6 mg/dL) ($p<0.05$)] serum trigliserid düzeyleri MS grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşme saptanmıştır. Sadece enalapril maleat verilen grupta serum trigliserid düzeyleri kontrol grubuna göre ($p<0.01$) ve MS oluştulurken eş zamanlı enalapril maleat verilen gruba ($p<0.001$) göre de anlamlı düşme bulunmuştur.

Grup 3 (30.55 ± 4.7 mg/dL) ($p<0.01$), grup 4 (29.00 ± 4.8 mg/dL) ($p<0.01$) ve grup 5 (31.33 ± 5.7 mg/dL) ($p<0.05$) serum HDL-K düzeyleri MS grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmışken bu grupların kendi aralarında ise anlamlı fark görülmemiştir. İlgili olarak çalışmamızda LDL-K düzeyleri, enalapril verilen gruplarda MS grubuna benzer olarak kontrol grubuna kıyasla yüksek saptanmıştır. Hatta bu artış MS sonrası enalapril verilen grup ile sadece enalapril verilen grupta anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda, fruktoz ile indüklenen MS'da (50.50 ± 26.93 pg/mL) serum açile ghrelin düzeyleri kontrol grubuna (92.55 ± 20.52 pg/mL) göre düşme saptandı ($p<0.05$). Serum desaçile ghrelin düzeylerinde de açile ghreline benzer olarak düşme mevcuttu ($p<0.05$).

Düşük ghrelin düzeyleri öncelikle insülin direnci olan polikistik over (12) ve Cushing sendromlu (175) hastalarla ilişkilili bulunmuştur. Aynı zamanda obez çocuklar ve adolesanlarda da (11) açlık ghrelin düzeyleri ile insülin arasında negatif korelasyon saptanmıştır. İnsülin ile ghrelin arasındaki bu ters ilişki, MS'lu bireylerde ghrelinin her iki formu olan total ve desaçile ghrelin düzeylerinde düşme görüldüğü ve insülin direnci ile ilişkilendirildiği bir diğer çalışmada da gösterilmiştir (176).

Sonuçlarımız bazı çalı malar ile benzer iken (138,176) bazıları ile ters (143) dü mektedir.

Heinonen ve ark. (143) bizim çalı ma sonuçlarımızdan farklı olarak MS'lu obez bireylerde, zayıf bireylerden farklı insülin cevaplarına ($p<0.05$) ra men yemek sonrası ghrelin düzeylerinde farklılık saptamamı lardır. Hatta insülin ve ghrelin düzeyleri ile doyma ve açlık de erleri arasında hem obez hem de zayıf çalı ma grubunda korelasyon gözlemlememi lerdir. Buna kar ılık Barazzoni ve ark. (176) yaptıkları çalı mada obez MS'lu bireyleri obez olmayan bireylerle kar ıla tırımı lar sonuçta ghrelin profilinde de i im izlemi lerdir. Total ve desaçile ghrelin olmak üzere ghrelinin her iki formunu obez hastalarda dü ük bulmu lardır (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.01$). Total ghrelin ile VK ($p<0.05$), bel çevresi ($p<0.05$) ve insülin arasında ($p<0.05$), HOMA-IR de erleri ile açile ve desaçile ghrelin arasında (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.001$) negatif ili ki saptamı lardır. Glukoz de erlerinde ise MS'u olan ve olmayanlar arasında çalı mamıza paralel olarak anlamlı fark görmemi lerdir.

Ukkola ve ark. (138) tarafından yapılmı bir ba ka çalı mada benzer olarak MS'da ghrelin konsantrasyonları MS'u olmayanlara göre anlamlı dü ük bulunmu ($p<0.001$) ve dü ük ghrelin düzeylerinin insülin direnci ve açlık insülin konsantrasyonları ile ili kili oldu u vurgulanmı tır. Plazma ghrelin aynı zamanda BÇ ($p<0.001$), plazma TG ($p<0.05$), sistolik ($p<0.01$) ve diyastolik ($p<0.01$) kan basıncı, açlık glukozu ($p<0.01$) ile negatif, HDL-K ile ($p<0.001$) pozitif korele bulunmu tur. Bizim sonuçlarımız bu çalı malarda oldu u gibi dü ük ghrelin düzeyleri ile MS'da esas sorumlu insülin direnci arasında güçlü bir i li ki oldu unu göstermektedir. Muhakkakki dü ük ghrelin, herhangi bir nedenle insülin direncine yol açmamaktadır. Aksine hiperinsülinemik duruma kompensatuar fizyolojik bir cevap olarak insülin direncinde downregüle olabilece ini dü ünmekteyiz. Dolayısıyla dü ük ghrelin düzeyleri, MS için belirleyici olarak kullanılabilir kanaatindeyiz.

Gourcerol ve ark. (120) yapmı oldukları çalı mada farklı dozlarda intraperitoneal, intravenöz ve intrasisternal obestatin enjeksiyonu sonrasında kan glukoz ve insülin üzerine anlamlı bir etki saptamamı lardır. Hatta Zhang ve ark.'nın (14) iddia etti inin aksine yemek alımı, gastrik motilite ve gastrik bo alma üzerine de di er bazı çalı malarda oldu u gibi (153,154) bir etkisinin olmadı mı savunmu lardır.

Biz çalı mamızda, MS grubunda serum obestatin düzeylerini (71.01 ± 15.80 pg/mL) kontrol grubuna göre (50.32 ± 13.50 pg/mL) artımı bulduk ($p < 0.05$). Bu artı ghreline zıt özellikteydi. Dolayısıyla önceki birçok çalı ma ile paralel biz de obestatinin ghrelinin karıtı peptid olduğunu düşünmekteyiz. Aynı metabolik artların peptidler üzerindeki karıtı yansımaları bunu göstermektedir.

Çalı mamızda enalapril uygulanan gruplarda serum açile ghrelinin düzeyleri her 3 grupta da MS grubuna kıyasla düşük bulunmuştur (grup 3, grup 4 ve grup 5 sırasıyla $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.05$). Grup 4 serum açile ghrelinin düzeyleri aynı zamanda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında da anlamlı düşük saptanmıştır ($p < 0.01$). Benzer şekilde serum desaçile ghrelinin düzeylerinde de görülmüştür. Buna karşılık obestatin düzeylerinde enalapril tedavisi ile artma saptanmıştır. Bu artma MS grubuna kıyasla grup 3 ve 5'te anlamlı bulunmaz iken grup 4'te (sadece enalapril verilen grup) hem MS grubu ($p < 0.05$) hem de kontrol grubuna kıyasla ($p < 0.01$) anlamlı görülmüştür.

Renin-angiotensin sisteminin farmakolojik veya genetik bloklanması, RAS'ın lipojenik etkilerini azaltmaktadır. Hayvan modellerinde ACE inhibisyonu (167,169), ACE'nin genetik delesyonu (171) ve uzun süreli AT-1 reseptör blokajı (177) ile yağ dokusunda hipertrofi oluşturularak vücut yağının azaltıldığı gösterilmiştir. Bir diğer çalı mada enalapril tedavisi ile yağ dokusunda lipolitik gen PPAR-gama ve hormon sensitif lipazın (HSL) mRNA'sında bir artma olduğu görülmüştür (177). PPAR-gama ekspresyonu ise daha önceden enerji tüketiminde artma, glukoz, insülin ve TG düzeylerinde azalma, ağırlık artımında azalma ile ilişkili bulunmuştur (171,177,178). Dahası enalapril ile tedavi edilmiş ratlarda antioksidan enzimler olan katalaz, bakır-çinko süperoksit dismutaz (Cu/Zn-SOD), manganez-süperoksit dismutaz (Mn-SOD) ve adiponektin hormon ekspresyonlarında artı görülmüştür ki bunlar PPAR-gama tarafından sitüme edilmektedir (179,180).

Enalapril tedavisi ile leptin düzeylerinde azalma görülmesine karşılık olarak tedavi sonrasında beyaz yağ dokusunda adiponektin düzeylerinde bir artı olduğu bir diğer çalı mada da gösterilmiştir (181). Benzer sonuçlar, Kohlstedt ve ark. (182) tarafından yapılmış çalı mada da raporlanmıştır ve artan bu adiponektin düzeyleri enalapril ile tedavi edilen ratlarda düşük inflamatuvar süreç, kardiyoproteksiyon ve artı yaşam süresi için açıklayıcı görülmüştür (183).

Beklenenin aksine enalapril verilen grupta serumda ghrelin düzeyleri dü ük tespit edilmi tir. Dolayısıyla bu bulgu enalapril ve ghrelinin etki me kanizmalarının faklı oldu unu dü ündürmektedir. Ba ka akla gelen di er bir mekanizma ise udur. Enalapril reaktif oksijen sistemine etki etmektedir. Di er bir anlatımla serbest radikalleri ortadan kaldırmaktadır. Benzer ekilde ghrelin de serbest radikalle ri ortadan kaldırdı ndan dü me gözlemlenmi olabilir. E er enalapril oksidatif stresi ortadan kaldırmamı olsaydı ghrelin kompansetris mekanizma olarak tetiklenmi olabilirdi ve buna ba lı olarak da artmı olacaktı. Oysa enalaprilin oksidatif hasarı giderici etkisi ghrelini dü ürme yönünde etki göstermi tir.

Ghrelin, HDL ve VHDL'ye ba lı olarak ta ınmaktadır (184). Bu durumda HDL-K'nün ghreline paralel olarak dü mesi beklenirdi. Oysaki bizim çalı mamızda aksine enalapril tedavisi ile ghrelin dü erken HDL -K artmı olup bu durum ghrelinin major olarak VHDL tarafından ta ındı nı dü ündürmektedir.

Metabolik sendrom olu turulduktan sonra enalapril verdi imiz grupta ghrelinin dü mesinin bir di er sebebi de istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile glukoz de erinin yüksek olmasıdır. Çünkü glukoz de eri yükseldikçe ghrelinin dü tü üne dair çok sayıda çalı ma vardır.

Ghrelin mRNA'sı hemen hemen bütün dokularda tespit edilmi tir. Çalı ılan dokuların ghrelin mRNA miktarının mide fundusunda en fazla oldu u, bunu da sırasıyla jejunum, duodenum, midenin antrumu, akci er, pankreas dokusu, venöz sistem, safra kesesi, lenf nodu, yemek borusu, sol kolon, yanak, hipofiz, meme, böbrek, ovaryum, prostat, sa kolon, ileum, karaci er, dalak, fallopian tüp, lenfositler, testis, ya dokusu, plasenta, adrenal bez, kas, mesane, kalbin atriyum, tiroid, miyokardiyum ve derinin takip etti i belirlenmi tir (81).

Obestatin GPR39 reseptörü de benzer olarak karaci er, gastrointestinal sistem, pankreas, böbrek ve ya dokusu gibi birçok perif erik metabolik dokuda bulunmu tur (185). Son zamanlarda bu iki peptidin hücre proliferasyonu, i tah ve metabolik de erler üzerine etkileri sıkça ara tırılmaktadır.

Çalı mamızda böbrek dokusunda açile ve desaçile ghrelin düzeylerinde MS grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamı tir. Benzer ekilde karaci er dokusunda da açile ghrelin düzeylerinde her iki grup arasında farklılık bulunmaz iken farklı olarak desaçile ghrelin konsantrasyonları karaci er dokusunda

MS grubunda anlamlı yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). Oysa karı olarak obestatin düzeyleri, MS grubu böbrek dokusunda anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). Karaciğer dokusu obestatin düzeyleri ise MS grubunda düşük bulunmasına rağmen fark anlamlı görülmemiştir. Aynı zamanda çalı mamız göstermiştir ki kontrol grubu böbrek dokusunda açile (8.10 ± 4.0 pg/mg ya doku) ve desaçile ghrelin (72.44 ± 35.02 pg/mg ya doku), karaciğer dokusu açile (5.30 ± 2.38 pg/mg ya doku) ve desaçile ghrelininden (47.44 ± 22.08 pg/mg ya doku) daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Buna karşılık obestatin düzeyleri, karaciğer dokusunda (2.93 ± 0.72 pg/mg ya doku), böbrek dokusundan (1.36 ± 0.36 pg/mg ya doku) daha yüksek konsantrasyonlarda saptanmıştır.

Sonuçlarımız Gnanapavan ve ark.'nın (81) yaptıkları çalı ma ile paraleldir. Nitekim bu ara tırmacılar doku düzeylerinde ghrelin mRNA'sı ekspresyonlarını en yüksek mide fundusunda saptamış ve böbrek dokusunda ghrelin mRNA ekspresyonunu karaciğer dokusuna göre daha yüksek oranda bulmuşlardır. Karı olarak Dagli ve ark. (186) ise normal böbrek dokusunda ghrelin düzeylerini mide dokuna göre yüksek saptamışlardır. Aynı ara tırmacılar renal hücreli karsinomda ise ghrelin düzeylerini düşük bulmuşlardır.

Doku ghrelin ve obestatin düzeylerini pg/mg ya doku bazında kıyasladığımızda sonuçlarımız, immünohistokimyasal çalı maların aksine serum düzeyleri ile paralellik göstermemekteydi. Muhtemelen bu paralellik olmamasının nedeni kullanılan kiti doku kiti olmayıp serum kiti olduğundan kaynaklanmıştır olacağı kanısındayız. Çünkü ghrelin ve obestatin doku düzeylerini ölçen bir doku kiti üretilmemiştir. Fakat üretici firmalar biyolojik sıvılarda dokularda yeterli miktarda peptidler (hormonlar) olması durumunda ölçülebileceklerini katalogda belirtmişlerdir.

Son zamanlarda birçok ara tırmacı (187,188) insan adacık hücrelerinde obestatin immünreaktivitesinin, ghrelin ile aynı lokalizasyonda olduğunu göstermişlerdir. Böbreklerde ghrelin benzeri immünreaktivite ise sıçan dısında, fare ve hamsterlarda da gözlenmiştir (189). Her üç türde de, cinsiyet farklılığında immünreaktivite açısından bir değerlendirilme tespit edilememiştir ve böbrek dokularında distal tübüllerin epitellerinde açık bir şekilde ghrelin ekspresyonu gözlemlenmiştir, jukstaglomerüler hücreleri de kapsayan nefronun diğer kısımlarında ve toplayıcı

kanallarda ise ghrelin immünreaktivitesinin gözlenmedi i bildirilmistir (189). Oysa Mori ve ark. (112) bizim çalı mamıza paralel glomerülde de ghrelin mRNA ekspresyonunu göstermi lerdir.

Çalı mamızda kontrol grubunda distal tübüllerde immünostatik boyanmanın (++) yanında toplayıcı tübüller ve daha zayıf olmak üzere glomerül ve proksimal tübüllerde de boyanma gözlenmi tir. Fakat geni literatür taramasında glomerüllerde immünostatik boyama ile ilgili henüz bilgi mevcut olmayıp bu gözlemin teyit edilmesine ihtiyaç vardır. Metabolik sendrom grubunda ise distal ve proksimal tübüllerde (+), kontrol grubuna (++) göre azalmı aktivitede saptanmı tır. Obestatin immünreaktivitesi ise aksine MS grubunda (+++) kontrol grubuna (++) göre artmı iddette bulunmu tur. Karaci er dokusunda ise kontrol ve MS gruplarının her ikisinde de parenkim ve santral ven etrafında ghrelin aktivitesi hafif iddette (+) izlenmi ken obestatin immünreaktivitesi MS grubunda [portal alanda (+++), parenkim ve santral ven etrafında (++)] kontrol grubuna göre artmı iddette görülmü tür. Enalapril tedavisi ile böbrek dokusunda ghrelin immünreaktivitesi her üç grupta da hem kontrol hem de MS grubuna göre dü ük aktivitede izlenirken karaci er dokusunda farklı olarak MS sonrası ve e zamanlı enalapril tedavisi verilen grupta artmı yo unlukta izlenmi tir. Sadece enalapril verilen grupta yo unluk, kontrol grubuna benzer görülmü tür. Obestatin immünreaktivitesi MS sonrası enalapril verilen grupta genel da ılımmı glomerüllerde görülen yo unluk artı ı haricinde MS grubu ile benzer görülmü tür. Buna kar ılıklı di er iki grupta immünreaktivite kontrol grubuna daha yakın izlenmi tir. Karaci er dokusunda enalapril tedavisi ile obestatin immünreaktivite yo unlu u artma e iliminde izlenmi tir.

Bulgularımız Gou ve ark.'nın (190) çalı malarında göstermi oldu u gibi ghrelin ve obestatinin immünostatik da ılımlarının e lokalizasyonda görüldü ünü desteklemektedir. Sonuçlarımız aynı zamanda Egerod ve ark.'nın (185) yapmı oldu u çalı ma ile de pareleldir. Bu ara tırıcılar obestatin GPR39 reseptörünü karaci er, endokrin pankreas ve gastrointestinal yolu içeren dokularda ara tırımı lar ve özellikle karaci erde çok güçlü stabil bulmu lardır. Özellikle preadiposit ve adiposit farklılaşması olmak üzere bu dokulardaki rejenerasyon ve farklılaşma önemli rolü oldu unu belirtmi lerdir. Bizim çalı mamızda da benzer olarak obestatin

immünreaktivitesi karaci erde güçlü bulunmu tur. Yine bulgularımız serum ghrelin ve obestatin de erleri ile dokulardaki immünreaktivitenin her iki gr upta da paralel oldu unu göstermi tir. Nitekim ghrelin ve obestatin aynı preprohormondan köken almaktadır. Beslenme ve enerji metabolizmasında lokal veya otokrin/parakrin etkilere sahiptirler. Ancak farklı fizyolojik durumlar altında, farklı posttranslasyonel süreçler sonucunda veya farklı bölünme ve promotor kullanımı gibi transkripsiyon regülasyonu sonucu ghrelin ve obestatin üretimi farklı gerçekleşmektedir. Dolayısıyla dola ımdaki durumları ve farklı fizyolojik ve patolojik durumlar altındaki lokal ghrelin ve obestatin ekspresyonu farklılık arz etmektedir.

Metabolik dengelerin sa lanması bakımından böbrek ve karaci er dokusunun rolü üphesiz önemlidir. Ancak metabolizmanın regülasyonu periferik doku mekanizmaları ve tamamlayıcı merkezi sinir sistemini ka psamaktadır. Dolayısıyla bu durumu tam olarak aydınlatmak az sayıda çalı ma ile gerçekçi olmayacaktır. Yine de bu çalı ma, ghrelin ve obestatinin fizyolojik fonksiyonları ile ilgili ek ipuçları verdi i gibi bu peptidlerin, metabolizmanın düzenlenmesinde ön emli katkıları oldu u kanaatindeyiz.

Birçok ilaç ve gerekse peptid yapıdaki hormonların metabolize edildi i yer ya böbrekler ya da karaci erdir. Bu çalı mada karaci er dokusunda gözlemlenen gruplara göre dalgalanmalar bu peptidlerin kısmen de olsa karaci erde metabolize edildi ine dair önemli kanıtlar olarak gözümüze çarpmaktadır. Ayrıca bu peptidlerin idrarda tespit edildikleri için böbreklerde de metabolize edildi ine dair önemli ipuçları vardır. Özetle bu peptidler hem karaci er hem de böbreklerde metabo lize edilmektedir.

Ghrelin ve obestatin immünhistokimyasal olarak karaci erde kar ıla tırıldı ında obestatinin immünhistokimyasal pozitivitesi ghreline göre yüksek bulunmu tur. Gerek normal ratlarda gerekse MS olu turulmu ratlarda karaci er obestatin immünhistokimyasını ve doku düzeyini gösteren henüz literatürde bir çalı ma mevcut de ildir. Dolayısıyla mevcut sonuçlarımızı ba ka bir çalı ma ile kar ıla tırma imkanımız yoktur. Bu gözlemin ba ka ba ımsız bir laboratuvar tarafından teyit edilmesine ihtiyaç vardır. Her ne kadar son yapılan çalı malar obestatinin ghreline zıt etki olmadığını gösterebilir de biz çalı mamızda obestatinin ilk bulgularına benzer dolayısıyla ghreline zıt oldu una dair kanıtlar elde ettik.

Çalı ma bulgularımız, enalapril tedavisi ile insülin direnci, hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi ve dü ük HDL-K gibi MS komponentlerinde iyile me oldu unu göstermektedir. İlave olarak MS'da azalan ghrelin düzeyleri daha da azalmakta ve buna zıt olarak artan obestatin düzeyleri ise daha da artmaktadır . Ancak kontrol grubuna kıyasla sadece enalapril verilen grupta da ghrelinde dü me, obestatinde artma görülmesi MS'dan ba ımsız enalaprilin direk ghrelin ve obestatin üzerine etkisini göstermektedir.

Sonuç olarak;

1. Yüksek fruktoz içeren diyet ile beslenmeni n MS'a yol açtı ı,
2. Dü ük ghrelin ve yüksek obestatin düzeylerinin, MS için belirteç olarak kullanılabilce i,
3. Enalaprilin, MS'da iyile me sa ladı ı ve dolayısıyla MS nedenli artımı tip 2 DM ve KVH ili kili mortalite ve morbiditede azalma sa ladı ı,
4. Ghrelin ve obestatinin aynı genden köken almasına ra men zıt etkili peptidler oldu u,
5. Enalaprilin, MS'dan ba ımsız ghrelin ve obestatin üzerine direk etkileri oldu u,
6. Ghrelinin böbrek, obestatinin karaci er dokusunda daha yo un bulundu u,
7. Ghrelin ve obestatinin, metabolizmanın regülasyonunda, daha çok kompensatuar mekanizmalarla rol oynadı ı,
8. Bulgularımızın teyidi için ileri çalı malara ihtiyaç oldu u kanaatindeyiz.

5. KAYNAKLAR

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
2. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989;149:1514.
3. Kim SH, Reaven GM. The metabolic syndrome: one step forward, two steps back. *Diab Vasc Dis Res* 2004;1:68-75.
4. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173–194.
5. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992;41:715–722.
6. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991;34:416–422.
7. Roberts CK, Sindhu KK. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sciences* 2009;84:705-712.
8. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines and adipocyte-derived bioactive substances. *Ann N Y Acad Sci* 1999;892:146–154.
9. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656 -660.
10. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev* 2005;85:495 – 522.
11. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001;50:707 –709.
12. Schofl C, Horn R, Schill T, Schlosser HW, Müller MJ, Brabant G. Circulating ghrelin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4607–4610.

13. Fagerberg B, Hultén LM, Hulthe J. Plasma ghrelin, body fat, insulin resistance, and smoking in clinically healthy men: the atherosclerosis and insulin resistance study. *Metabolism* 2003;52:1460–1463.
14. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* 2005;310:996–999.
15. Chanoine JP, Wong AC, Barrios V. Obestatin, acylated and total ghrelin concentrations in the perinatal rat pancreas. *Horm Res* 2006;66:81–88.
16. Dezaki K, Hosoda H, Kakei M, Hashiguchi S, Watanabe M, Kangawa K, Yada T. Endogenous ghrelin in pancreatic islets restricts insulin release by attenuating Ca^{2+} signaling in beta-cells: implication in the glycemic control in rodents. *Diabetes* 2004;53:3142–3151.
17. Park WH, Oh YJ, Kim GY, Kim SE, Paik KH, Han SJ et al. Obestatin is not elevated or correlated with insulin in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;92:229–234.
18. Leung PS, de Gasparo M. Involvement of the pancreatic renin–angiotensin system in insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Cardiometab Syndr* 2006;1:197–203.
19. Roberts CK, Barnard RJ. Effects of exercise and diet on chronic disease. *Journal of Applied Physiology* 2005;98:3–30.
20. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the third national health and nutrition examination survey, 1988–1994. *Archives of Internal Medicine* 2003;163:427–436.
21. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third national health and nutrition examination survey. *Journal of the American Medical Association* 2002;287:356–359.
22. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683–689.
23. Onat A, Sansoy V. Halkımızda Koroner Hastalığın Başlıca Sorunu Metabolik Sendrom: Sıklığı, Unsurları, Koroner Risk ile İlişkisi ve Yüksek Risk Kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Ara* 2002;30:8-15.

24. Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, Celik S. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:548 -553.
25. Taslim S, Tai ES. The relevance of the metabolic syndrome. *Ann Acad Med Singapore* 2009;38:29-33.
26. Expert panel on the detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults, Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486 -2497.
27. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome: 25 -26 August 2002, Washington, DC. *Diabetes Care* 2003;26:1297 -1303.
28. Gundy AM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735 -2752.
29. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF Metasyndrome definition. pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf) . Accessed March 24,2008.
30. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome -a new world-wide definition. A Consensus Statement from the new International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23:469-480.
31. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization 1999.
32. Elliott SS, Keim NL, Stern JS, Teff K and Havel PJ . Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *Am J Clin Nutr* 2002;76:911-922.
33. Hwang IS, Ho H, Hoffman BB and Reaven GM . Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *Hypertension* 1987;10:512-516.
34. Hallfrisch J. Metabolic effects of dietary fructose. *FASEB J* 1990;4:2652-2660.
35. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:625-631.

36. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaria J, vila -Casado C, Soto V, Nepomuceno T, Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ and Herrera -Acosta J. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int* 2005;67:237-247.
37. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106:171 - 176.
38. Altunta Y. nsülin direnci ve ölçüm metodları. Ed. Yenigün M. Her yönüyle diabetes mellitus. 2. Basım, stanbul: Nobel tıp kitapevi 2001:839 -852.
39. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J* 2005;149:33-45.
40. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glu cose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23:57–63.
41. Brochu M, Starling RD, Tchernof A, Matthews DE, Garcia -Rubi E, Poehlman ET. Visceral adipose tissue is an independent correlate of glucose disposal in older obese postmenopausal women. *J Cin Endocrinol Metab* 2000;85:2378–2384.
42. Tchernof A, Lamarchi B, Prud'homme A. The dense LDL phenotype: association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care* 1996;19:629-37.
43. Berg AH, Coombs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:84 -89.
44. Motoshima H, Wu XD, Sinha MK, Hardy VE, Rosato EL, Barbot DJ et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omenta l and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5662-5667.
45. Fain JN. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. *Vitam Horm* 2006;74:443–477.
46. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight - reduced subjects. *Nat Med* 1995;1:1155 –1161.

47. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV. Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996;45:1455–1462.
48. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol* 2000;68:437–446.
49. Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes* 2004;53:693–700.
50. Haffner SM, D'Agostino RJ, Mykkanen L, Tracy R, Howard B, Rewers M et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 1999;22:562–568.
51. Rocchini AP. Obesity Hypertension. *AJH* 2002;15:50-52.
52. Okan V, Araz M. Primer Hipertansiyon ve insülin Direnci. *Ar iv* 2000;9:181-191.
53. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998;81:18-25.
54. Ford ES. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003;26:575-581.
55. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome. A summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005;28:1769-1778.
56. Stern MP, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2004;27:2676–2681.
57. Wannamethee SG, Sharper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham risk score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165:2644–2650.
58. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2005;28:385–390.
59. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2005;48:1684–1699.

60. Deurenberg P, Deurenberg-Yap M, Guricci S. Asians are different from Caucasians and from each other in their body mass index/body fat per cent relationship. *Obes Rev* 2002;3:141-146.
61. Araneta MR, Barrett-Connor E. Ethnic differences in visceral adipose tissue and type 2 diabetes: Filipino, African-American, and white women. *Obes Res* 2005;13:1458-1465.
62. Kadowaki T, Sekikawa A, Murata K, Maegawa H, Takamiya T, Okamura T, et al. Japanese men have larger areas of visceral adipose tissue than Caucasian men in the same levels of waist circumference in a populationbased study. *Int J Obes* 2006;30:1163-1165.
63. Khoo CM, Liew CF, Chew SK, Tai ES. The impact of central obesity as a prerequisite for the diagnosis of the metabolic syndrome. *Obesity* 2007;15:262-269.
64. Lee J, Ma S, Heng D, Tan CE, Chew SK, Hughes K, et al. Should central obesity be an optional or essential component of the metabolic syndrome? *Diabetes Care* 2007;30:343-347.
65. Grundy SM. Drug therapy of the metabolic syndrome: minimizing the emerging crisis in polypharmacy. *Nature Reviews Drug Discovery* 2006;5:295-309.
66. Lien LF, Brown AJ, Ard JD, Loria C, Erlinger TP, Feldstein AC, et al. Effects of PREMIER lifestyle modifications on participants with and without the metabolic syndrome. *Hypertension* 2007;50:609-616.
67. Lafayette RA, Mayer G, Park SK, Meyer TW. Angiotensin II receptor blockade limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 1992;90:766-771.
68. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Benini G, Remuzzi G. Chronic proteinuric nephropathies. Outcome and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns of renal injury. *Am J Kidney Dis* 2000;35:1155-1165.
69. Rugale C, Cordaillat M, Mimran A, Bernard J. Prevention and reversal by enalapril of target organ damage in angiotensin II hypertension. *JRAAS* 2005;6:154-160.
70. Ma LJ, Nakamura S, Aldigier JC et al. Regression of glomerulosclerosis with high-dose angiotensin inhibitor is linked to decreased plasminogen activator inhibitor -1. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:966-976.

71. Osicka TM, Kiriazis Z, Pratt LM, Jerums G, Comper WD. Ramipril and aminoguanidine restore renal lysosomal processing in streptozotocin diabetic rats. *Diabetologia* 2001;44:230-236.
72. Ruggenenti P, Perna A, Lariga G, Ganeva M, Ene-lordache B, Turturro M et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2005;365:939-946.
73. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD et al: Effect of inhibition of the rennin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366:2026-2033.
74. Pyorala K, Ballantyne CM, Gumbiner B, Lee MW, Shah A, Davies MJ et al. for the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Reduction of cardiovascular events by simvastatin in nondiabetic coronary heart disease patients with and without the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2004;27:1735-1740.
75. Schwartz G, Olsson A, Szarek M, Sashela W. Relation of characteristics of metabolic syndrome to short-term prognosis and effects of intensive statin therapy after acute coronary syndrome. An analysis of the Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) trial. *Diabetes Care* 2005;28:2508-2513.
76. Athyros VG, Mikhailidis DP, Liberopoulos EN, Kakafika AI, Karagiannis A, Papageorgiou AA, et al. Effect of statin treatment on renal function and serum uric acid levels and their relation to vascular events in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: a subgroup analysis of the Greek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation (GREACE) Study. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:118-127.
77. Canner PL, Furberg CD, McGovern ME. Benefits of niacin in patients with versus without the metabolic syndrome and healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). *Am J Cardiol* 2006;97:477-479.
78. The BIP Study Group. Secondary Prevention by Raising HDL Cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000;102:21-27.
79. Tenenbaum A, Motro M, Fisman E, Tanne D, Boyko V, Behar S. Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 2005;165:1154-1160.

80. McKee KK, Tan CP, Palyha OC, Liu J, Feighner SD, Hreniuk DL, et al. Cloning and characterization of two human G protein-coupled receptor genes (GPR38 and GPR39) related to the growth hormone secretagogue and neurotensin receptors. *Genomics* 1997;46:426-434.
81. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS -R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:29 88-2991.
82. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin and des -acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;279:909-913.
83. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin -like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4753 -4758.
84. Wierup N, Svensson H, Mulder H, Sundler F. The ghrelin cell: A novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas. *Regul Pept* 2002;107:63 -69.
85. Wang G, Lee HM, Englander E, Greeley GHJ. Ghrelin not just another stomach hormone. *Regul Pept* 2002;105:75-81.
86. Kojima M, Hosoda H, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *Trends Endocrinol Metab* 2001;12:118-122.
87. Katargari SA, Milousis A, Pagonopoulou O, Asimakopoulous B, Nikolettos NK. Ghrelin in pathological conditions. *Endocrine journal* 2008;55:439 -453.
88. Cummings E, Purnell JQ, Frayo SR, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS A pre -prandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001;50:1714-1719.
89. Lawrence CB, Snape AC, Baudoin FM, Luckman SM. Acute central ghr elin and GH secretagogues induce feeding and activate brain appetite centers. *Endocrinology* 2002;143:155-162.
90. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghr elin secretion. *J Clin Endocrinol Metabol* 2002;87:240 -244.

91. Muccioli G, Tschop M, Papotti M, Deghenghi R, Heiman M, Ghigo E. Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. *Eur J Pharmacol* 2002;440: 235-254.
92. Tanaka M, Naruo T, Yasuhara D, Tatebe Y, Nagai N, Shiiya T et al. Fasting plasma ghrelin levels in subtypes of anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28:829-835.
93. Tanaka M, Naruo T, Muranaga T. Increased fasting plasma ghrelin levels in patients with bulimia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2002;146: 1-3.
94. Troisi A, Di Lorenzo G, Lega I, Tesauro M, Bertoli A, Leo R et al. Plasma ghrelin in anorexia, bulimia, and binge-eating disorder: relations with eating patterns and circulating concentrations of cortisol and thyroid hormones. *Neuroendocrinology* 2005;81:259-266.
95. Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S, Dezaki K, Mondal MS, Hosoda H et al. Ghrelin is present in pancreatic β -cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes* 2002;51:124-129.
96. Adeghate E, Ponery AS. Ghrelin stimulates insulin secretion from the pancreas of normal and diabetic rats. *J Neuroendocrinol* 2002;14:555-560.
97. Egido EM, Rodriguez-Gallardo J, Silvestre RA, Marco J. Inhibitory effect of ghrelin on insulin and pancreatic somatostatin secretion. *Eur J Endocrinol* 2002;146:241-244.
98. Kvist Reimer M, Pacini G, Ahren B, et al. Dose-dependent inhibition by ghrelin of insulin secretion in mouse. *Endocrinology* 2003;144:916-921.
99. Saad MF, Bernaba B, Hwu CM, Jinagouda S, Fahmi S, Kogosov E, Boyadji an R. Insulin regulates plasma ghrelin concentration. *J Clin Endocrinol Metabol* 2002;87:3997-4000.
100. Pöykkö SM, Kellokoski E, Horkko S, Kauma H, Kesaniemi YA, Ukkola O. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:2546-2553.
101. Sun Y, Asnicar M, Saha PK, Chan L, Smith RG. Ablation of ghrelin improves the diabetic but not obese phenotype of ob/ob mice. *Cell Metabol* 2006;3:379-386.
102. Kleinz MJ, Maguire JJ, Skepper JN, Davenport AP. Functional and immunocytochemical evidence for a role of ghrelin and des-octanoyl ghrelin in the regulation of vascular tone in man. *Cardiovasc Res* 2006;69:227-235.

103. Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, Yamagishi M, Hosoda H, OyaH et al. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol-Regulatory, Integrative, Comparative Physiology* 2001;208:1483 -1487.
104. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Date Y, Nakazato M, Okumura H et al. Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation* 2001;104:2034-2038.
105. Nagaya N, Kaugawa K. Ghrelin, a novel growth hormone -releasing peptide, in the treatment of chronic heart failure. *Inv Rev Regul Peptides* 2003;114:71-77.
106. Tacke F, Brabant G, Kruck E, Horn R, Schöffski P, Hecker H et al. Ghrelin in chronic liver disease. *J Hepatol* 2003;38: 447 -454.
107. Marchesini G, Pagotto U, Bugianesi E, De Iasio R, Manini R, Vanni E et al. Low ghrelin concentrations in nonalcoholic fatty liver disease are related to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003;88:5674 -5679.
108. Sajjad A, Mottershead M, Syn WK, Jones R, Smith S, Nwokolo CU. Ciprofloxacin suppresses bacterial overgrowth, increases fasting insulin but does not correct low acylated ghrelin concentrations in non -alcoholic steatohepatitis. *Alim Pharmacol Ther* 2005;22:291-299.
109. Yoshimoto A, Mori K, Sugawara A, Mukoyama M, Yahata K, Suganami T et al. Plasma ghrelin and desacyl ghrelin concentrations in renal failure . *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2748-2752.
110. Ayala ER, Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Lindholm B, Norfors L, Stenvinkel P. Associations between plasma ghrelin levels and body composition in end -stage renal disease: a longitudinal study. *Nephrol, Dialysis Transpl* 2004;19:421-426.
111. Guebre-Egziabher F, Bernhard J, Geelen G, Malvoisin E, Hadj -Aissa A, Fouque D. Leptin, adiponectin, and ghrelin dysregulation in chronic kidney disease. *J Renal Nutr* 2005;15:116-120.
112. Mori K, Yoshimoto A, Takaya K, Hosoda K, Ariyasu H, Yahata K et al. Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin. *FEBS Letters* 2000;486:213 -216.
113. Moechars D, Depoortere I, Moreaux B, de Smet B, Goris I, Hoskens L, et al. Altered gastrointestinal and metabolic function in the GPR39 -obestatin receptor-knockout mouse. *Gastroenterology* 2006;131:1131 –1141.

114. Chartrel N, Alvear-Perez R, Leprince J, Iturrioz X, Reaux-Le Goazigo A, Audinot V, et al. Comment on “Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin’s effects on food intake”. *Science* 2007; 315:766–769.
115. Lauwers E, Landuyt B, Arckens L, Schoofs L, Luyten W. Obestatin does not activate orphan G protein-coupled receptor GPR39. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;351:21–25.
116. Chanoine JP, Wong AC, Barrios V. Obestatin acylated and total ghrelin concentrations in the perinatal rat pancreas. *Horm Res* 2006;66:81–88.
117. Dun SL, Brailoiu GCBE, Yang J, Chang JK, Dun NJ. Distribution and biological action of obestatin in the rat. *J Endocrinol* 2006;191:481–9.
118. Bresciani E, Rapetti D, Dona F, Bulgarelli I, Tamiazzo L, Locatelli V, et al. Obestatin inhibits feeding but does not modulate GH and corticosterone secretion in the rat. *J Endocrinol Invest* 2006;29:16–18.
119. Carlini VP, Schioth HB, Debarioglio SR. Obestatin improves memory performance and causes anxiolytic effects in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;352:907–912.
120. Gourcerol G, Coskun T, Craft LS, Mayer JP, Heiman ML, Wang L, et al. Preproghrelin-derived peptide, obestatin fails to influence food intake in lean or obese rodents. *Obesity* 2007;15:2643–2652.
121. Holst B, Egerod KL, Schild E, Vickers SP, Cheetham S, Gerlach LO, et al. GPR39 signaling is stimulated by zinc ions but not by obestatin. *Endocrinology* 2007;148:13–20.
122. Yamamoto D, Ikeshita N, Daito R, Herningtyas EH, Toda K, Takahashi K, et al. Neither intravenous nor intracerebroventricular administration of obestatin affects the secretion of GH, PRL TSH and ACTH in rats. *Regul Pept* 2007;138:141–144.
123. Zizzari P, Longchamps R, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and GH secretion in rodents. *Endocrinology* 2007;148:1648–1653.
124. Gourcerol G, Million M, Adelson DW, Wang Y, Wang L, Rivier J, et al. Lack of interaction between peripheral injection of CCK and obestatin in the regulation of gastric satiety signaling in rodents. *Peptides* 2006;27:2811–2819.

125. Seoane LM, Al Massadi O, Pazos Y, Pagotto U, Casanueva FF. Central obestatin administration does not modify either spontaneous or ghrelin -induced food intake in rats. *J Endocrinol Invest* 2006;29:13–15.
126. Fujimiya M, Ataka K, Asakawa A, Inui A. Obestatin inhibits gastroduodenal motility in conscious fed rats via POMC pathway and CRF receptors in the brain. *Auton Neurosci* 2007;135:41.
127. De Smet B, Thijs T, Peeters TL, Depoortere I. Effect of peripheral obestatin on gastric emptying and intestinal contractility in rodents. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:211–217.
128. Qi X, Li L, Yang G, Liu J, Li K, Tang Y, et al. Circulating obestatin levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* 2007;66:593–597.
129. Huda MS, Durham BH, Wong SP, Deepak D, Kerrigan D, McCulloch P, et al. Plasma obestatin levels are lower in obese and post-gastrectomy subjects, but do not change in response to a meal. *Int J Obes* 2007;32:129-135.
130. Harada T, Nakahara T, Yasuhara D, Kojima S, Sagiya KI, Amitani H, et al. Obestatin, acyl ghrelin, and des-acyl ghrelin responses to an oral glucose tolerance test in the restricting type of anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 2007;63:245 -247.
131. Scrima M, Campiglia P, Esposito C, Gomez-Monterrey I, Novellino E, D’Ursi AM. Obestatin conformational features: a strategy to unveil obestatin’s biological role? *Biochem Biophys Res Commun* 2007;363:500 -505.
132. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Jimenez A, Bautista P, Cristobal M, Nepomuceno T et al. Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292:423–429.
133. Christine L. Oltman, Travis L. Kleinschmidt, Eric P. Davidson, Lawrence J. Coppey, Donald D. Lund, Mark A. Yorek. Treatment of Cardiovascular Dysfunction Associated with the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes 2007;48:47-53.
134. Hsu SM, Raine L and Fanger H. Use of avidin -biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase technique. *J Histochem Cytochem* 1981;29:577 -580.
135. National Institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood

Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary. NIH Pub. No. 01-3670, Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. 2001.

136. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006;116:1784–1792.
137. Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1093–1100.
138. Ukkola O, Pöykkö SM and Kesaniemi YA. Low plasma ghrelin concentration is an indicator of the metabolic syndrome. *Annals of Medicine* 2006;38:274–279.
139. Ukkola O, Bouchard C. Clustering of metabolic abnormalities in obese individuals: the role of genetic factors. *Ann Med* 2001;33:79–90.
140. Langenberg C, Bergstrom J, Laughlin GA, Barrett-Connor E. Ghrelin and the Metabolic Syndrome in Older Adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6448–6453.
141. Blom WA, Stafleu A, de Graaf C, Kok FJ, Schaafsma G, Hendriks HF. Ghrelin response to carbohydrate-enriched breakfast is related to insulin. *Am J Clin Nutr* 2005;81:367–375.
142. Moran LJ, Luscombe-Marsh ND, Noakes M, Wittert GA, Keogh JB, Clifton PM. The satiating effect of dietary protein is unrelated to postprandial ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5205–5211.
143. Heinonen MV, Karhunen LJ, Chabot ED, Toppinen LK, Juntunen KS, Laaksonen DE et al. Plasma ghrelin levels after two high-carbohydrate meals producing different insulin responses in patients with metabolic syndrome. *Regulatory Peptides* 2007;138:118–125.
144. Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S. Appetite control. *J Endocrinol* 2005;184:291–318.
145. Flanagan DE, Evans ML, Monsod TP, Rife F, Heptulla RA, Tamborlane WV, Sherwin RS. The influence of insulin on circulating ghrelin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:313–316.
146. Leonetti F, Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Tiberti C, Iannucci CV, Vecci E, Di Mario U. Acute insulin infusion decreases plasma ghrelin levels in uncomplicated obesity. *Regul Pept* 2004;122:179–183.

147. Caixas A, Bashore C, Nash W, Pi-Sunyer F, Laferrere B. Insulin, unlike food intake, does not suppress ghrelin in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1902.
148. Spranger J, Ristow M, Otto B, Heldwein W, Tschop M, Pfeiffer AF, Mohlig M. Post-prandial decrease of human plasma ghrelin in the absence of insulin. *J Endocrinol Invest* 2003;26:19–22.
149. Barazzoni R, Bosutti A, Stebel M, Cattin M, Roder E, Visintin L, et al. Ghrelin regulates mitochondrial-lipid metabolism gene expression and fat distribution in liver and skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:228–235.
150. Heijboer AC, van den Hoek AM, Parlevliet ET, Havekes LM, Romijn JA, Pijl H et al. Ghrelin differentially affects hepatic and peripheral insulin sensitivity in mice. *Diabetologia* 2006;49:732–738.
151. Gauna C, Meyler FM, Janssen JA, Delhanty PJ, Aribat T, van Koetsveld P, et al. Administration of acylated ghrelin reduces insulin sensitivity, whereas the combination of acylated plus unacylated ghrelin strongly improves insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5035–5042.
152. Broglio F, Gottero C, Prodam F, Gauna C, Muccioli G, Papotti M, et al. Non-acylated ghrelin counteracts the metabolic but not the neuroendocrine response to acylated ghrelin in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3062–3065.
153. Nogueiras R, Pfluger P, Tovar S, Arnold M, Mitchell S, Morris A et al. Effects of obestatin on energy balance and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology* 2007;148:21–26.
154. Bassil AK, Haglund Y, Brown J, Rudholm T, Hellström TM, Naslund E et al. Little or no ability of obestatin to interact with ghrelin or modify motility in the rat gastrointestinal tract. *Br J Pharmacol* 2007;150:58–64.
155. Gourcerol G, Tache Y. Obestatin: a ghrelin-associated peptide that does not hold its promise to suppress food intake and motility. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:161–165.
156. Pan W, Tu H, Kastin AJ. Differential BBB interactions of three ingestive peptides: obestatin, ghrelin, and adiponectin. *Peptides* 2006;27:911–916.
157. Sibilina V, Bresciani E, Lattuada N, Rapetti D, Locatelli V, De Luca V et al. Intracerebroventricular acute and chronic administration of obestatin minimally affect food intake but not weight gain in the rat. *J Endocrinol Invest* 2006;29:31–34.

158. Erdos B, Snipes JA, Tulbert CD, Katakam PVG, Miller AW, Busija DW. Rosuvastatin improves cerebrovascular function in Zucker obese rats by inhibiting NAD(P)H oxidase-dependent superoxide production. *Am. J. Physiol. (Heart Circ. Physiol)* 2006;290:1264–1270.
159. Miller AW, Tulbert CD, Busija DW. Rosuvastatin treatment reverses impaired coronary artery vasodilation in fructose-fed, insulinresistant rats. *Am J Physiol Regul Intergr Comp Physiol* 2004;287:157–160.
160. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Wolfenbittel BH, Zinman B. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001;286:1882–1885.
161. McFarlane SI, Kumar A, Sowers JR. Mechanisms by which angiotensin -converting enzyme inhibitors prevent diabetes and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2003;91:30–37.
162. Trauernicht AK, Sun H, Patel KP, Mayhan WG. Enalapril prevents impaired nitric oxide synthase-dependent dilatation of cerebral arterioles in diabetic rats. *Stroke* 2003;34:2698–2703.
163. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987;316:1429–1435.
164. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic in patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:685–691.
165. Bauer JH, Reams GP. Renal protective effect of long term antihypertensive therapy with enalapril. *Drugs* 1988;35:62–71.
166. Ferder L, Inserra F, Romano L, Ercole L, Pszeny V. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on mitochondrial number in the aging mouse . *Am J Physiol* 1993;265:15–18.
167. Basso N, Cini R, Pietrelli A, Ferder L, Terragno NA, Inserra F. Protective effect of long term angiotensin II inhibition. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:1351 – 1358.
168. Carter CS, Cesari M, Ambrosius WT, Hu N, Diz D, Ode n S, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition, body composition, and physical performance in aged rats. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:416 –423.

169. Santos EL, de Picoli Souza K, Guimaraes PB, Reis FCG, Costa -Neto CM, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on body weight and composition in young rats. *Int Immunopharmacol* 2008;8:247–253.
170. Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Weight reduction and pharmacologic treatment in obese hypertensives. *Am J Hypertens* 2001;14:530–538.
171. Jayasooriya AP, Mathai ML, Walker LL, Begg DP, Denton DA, Cameron -Smith D, et al. Mice lacking angiotensin-converting enzyme have increased energy expenditure, with reduced fat mass and improved glucose clearance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:6531–6536.
172. Ichikawa Y. Comparative effects of telmisartan and valsartan on insulin resistance in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Intern Med* 2007;46:1331-1336.
173. Oltman CL, Kleinschmidt TL, Davidson EP, Coppey LJ, Lund DD, Yorek MA. Treatment of cardiovascular dysfunction associated with the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Vascular Pharmacology* 2008;48:47–53.
174. Kamari Y, Harari A, Shaish A, Peleg E, Sharabi Y, Harats D, et al. Effect of telmisartan, angiotensin II receptor antagonist, on metabolic profile in fructose-induced hypertensive, hyperinsulinemic, hyperlipidemic rats. *Hypertens Res* 2008;31:135-140.
175. Otto B, Tschop M, Heldwein W, Pfeiffer AF, Diederich S. Endogenous and exogenous glucocorticoids decrease plasma ghrelin in humans. *Eur J Endocrinol* 2004;151:113–117.
176. Barazzoni R, Zanetti M, Ferreira C, Vinci P, Pirulli A, Mucci MP et al. Relationships between Desacylated and Acylated Ghrelin and Insulin Sensitivity in the Metabolic Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007;92:3935–3940.
177. Zorad S, Dou JT, Benicky J, Hutanu D, Tybitanclova K, Zhou J, et al. Long-term angiotensin II AT1 receptor inhibition produces adipose tissue hypotrophy accompanied by increased expression of adiponectin and PPARgamma. *Eur J Pharmacol* 2006;52:112–122.
178. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity. *Hypertension* 2004;43:993–1002.

179. Nakamura YK, Omaye ST. Conjugated linoleic acid isomers' roles in the regulation of PPAR-g and NF-kB DNA binding and subsequent expression of antioxidant enzymes in human umbilical vein endothelial cells. *Nutrition* 2009;25:800 -811.
180. Banga A, Unal R, Tripathi P, Pokr ovskaya I, Owens RJ, Kern PA, et al. Adiponectin translation is increased by the PPARgamma agonists pioglitazone and omega -3 fatty acids. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;296:480 -489.
181. Santos EL, Picoli Souza K, da Silva ED, Batista EC, Martins PJ, D'Alme ida V, Pesquero JB. Long term treatment with ACE inhibitor enalapril decreases body weight gain and increases life span in rats. *Biochemical Pharmacology* 2009;78:951 -958.
182. Kohlstedt K, Gershome C, Trouvain C, Hofmann WK, Fichtlscherer S, Fleming I. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors modulate cellular retinolbinding protein 1 and adiponectin expression in adipocytes via the ACE dependent signaling cascade. *Mol Pharmacol* 2009;75:685 -692.
183. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte -derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003;148:293 -300.
184. De Vriese C, HacquebardM, Gregoire F, Carpentier Y, Delporte C. Ghrelin interacts with human plasma lipoproteins. *Endocrinology* 2007;148:2355 -2362.
185. Egerod KL, Holst B, Peterson PS, Hansen JB, Mulder J, Hökfelt T, Schwartz TW. GPR39 Splice Variants Versus Antisense Gene LYPD1: Expression and Regulation in Gastrointestinal Tract, Endocrine Pancreas, Liver, and White Adipose Tissue. *Molecular Endocrinology* 2007;21:1685 -1698.
186. Dagli AF, Aydin S, Karaoglu A, Akpolat N, Ozercan IH, Ozercan MR. Ghrelin expression in normal kidney tissue and renal carcinomas. *Pathology Research and Practice* 2009;205:165-173.
187. Granata R, Settanni F, Gallo D, Trovato L, Biancone L, Cantaluppi V, et al. Obestatin promotes survival of pancreatic b-cells and human islets and induces expression of genes involved in the regulation of b-cell mass and function. *Diabetes* 2008 ;57:967-979.
188. Zhao CM, Furnes MW, Stenstrom B, Kulseng B, Chen D. Characterization of obestatin- and ghrelin-producing cells in the gastrointestinal tract and pancreas of rats: an immunohistochemical and electronmicroscopic study. *Cell Tissue Res* 2008;331:575-587.

- 189.** Yabuki A, Taharaguchi S, Ichii O, Kojima M, Nishi Y, Mifune H, Kamimura R, Matsumoto M, Suzuki S. Immunohistochemical localization of ghrelin in rodent kidneys. *Histochem Cell Biol* 2006; 126: 231–238.
- 190.** Guo ZF, Ren AJ, Zheng X, Qin YW, Cheng F, Zhang J et al. Different responses of circulating ghrelin, obestatin levels to fasting, re-feeding and different food compositions, and their local expressions in rats. *Peptides* 2008;29:1247–1254.

6. ÖZGEÇM

1976 yılında Elazı 'da do dum. İlk, orta ve lise ö renimimi Elazı 'da tamamladım. 1993 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yüksek ö renimime ba ladım ve 1999 yılında bu fakülteden mezun oldum. 2001-2004 yılları arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda uzmanlık e itimi aldıktan sonra 2004 yılında ayrılarak Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi ç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık e itimime ba ladım. Halen aynı Anabilim Dalında ara tırma görevlisi olarak çalı maktayım. Evli ve iki çocuk babasıyım. İngilizce bilmekteyim.