

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

**METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA PPAR-GAMA2
PRO12ALA POLİMORFİZMİNİN LİPİD PROFİLİ VE
ADİPOZİT YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN
DÜZEYLERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Esra KOÇDEMİR**

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

**ELAZIĞ
2010**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Nevin İLHAN

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

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

.....

.Prof. Dr.Bilal ÜSTÜNDAĞ

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Nevin İLHAN

Prof. Dr. Necip İLHAN

Prof. Dr. Bilal ÜSTÜNDAĞ

*Sevgi ve özlemle andığım;
Babama...*

TEŞEKKÜR

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

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

Sevgi ve özverileriyle bugünlere gelmemi sağlayan, hoşgörülerini ile her zaman yanımda olan aileme teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışmasını 1615 no'lu proje ile destekleyen Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projelendirme (FÜBAP) birimine teşekkür ederim.

ÖZET

Metabolik sendrom (MS) genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimine bağlı olarak ortaya çıkan önemli bir morbidite nedenidir. Çeşitli popülasyonlarda obezite ve MS'un markırı olarak kabul edilen adiposit yağ asidi bağlayıcı protein (A-FABP) ekspresyonu peroksizom proliferasyonunu aktive edici reseptör gama (PPAR γ) tarafından regüle edilmektedir. Bu çalışmada MS'lu hastalarda PPAR γ 2 Pro12Ala polimorfizminin A-FABP ve lipid profili üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmaktadır.

Çalışmaya MS tanısı alan 196 hasta ve 98 sağlıklı kontrol dahil edildi. MS'lu hastaların ve kontrollerin serum glukoz, total kolesterol, HDL-K, LDL-K, VLDL-K, trigliserid, A-FABP ve insülin düzeyleri ölçüldü. PPAR γ 2 Pro12Ala polimorfizmi PCR-RFLP yöntemi ile analiz edildi.

MS grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında glukoz, kolesterol, LDL-K, VLDL-K, trigliserid, insülin, HOMA-IR ve A-FABP düzeyleri daha yüksek, HDL-K düzeyleri daha düşük bulundu. Kontrol grubunda A-FABP ile vücut ağırlığı arasında, MS grubunda ise A-FABP ile VKİ ve bel çevresi arasında pozitif korelasyon gözlemlendi.

Kontrol grubunda 13 Pro12Ala heterozigot, 82 Pro12Pro homozigot ve 3 Ala12Ala homozigot, MS'lu grupta ise 163 Pro12Pro homozigot ve 33 Pro12Ala heterozigot genotipinin olduğu tespit edildi.

Kontrollerde üç genotipik grup MS'lularda ise iki genotipik grup karşılaştırıldığında glukoz, kolesterol, LDL-K, VLDL-K, HDL-K, trigliserid, insülin, A-FABP düzeyleri ve HOMA-IR açısından anlamlı bir farklılık görülmedi ($P>0,05$).

VKİ ve bel çevreleri incelendiğinde kontrol grubunda genotipler arasında farklılık bulunmazken, MS grubunda VKİ ve bel çevresi Pro12Ala heterozigotlarda Pro12Pro homozigotlara göre daha yüksekti (Her ikisi için $P<0,05$).

Sonuç olarak serum A-FABP düzeyleri MS'da anlamlı olarak artış göstermektedir. Ancak PPAR γ 2 Pro12Ala polimorfizminin A-FABP ve lipid profili üzerine etkisi bulunmamaktadır. PPAR γ 2 Pro12Ala polimorfizmi MS'da VKİ ve bel çevresindeki artış ile ilişkilidir.

Anahtar kelimeler: Metabolik sendrom, A-FABP, PPAR γ , Pro12Ala, polimorfizm

ABSTRACT

THE EFFECTS OF PPAR GAMMA 2 PRO12ALA POLYMORPHISM ON LIPID PROFILE AND ADIPOCYTE FATTY ACID BINDING PROTEIN LEVEL IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Metabolic syndrome which appears with the interaction of genetic and environmental factors is an important morbidity cause. Adipocyte fatty acid binding protein (A-FABP) is accepted as a marker of the obesity and metabolic syndrome in many populations and expression of A-FABP regulates by the PPAR γ . The aim of this study was to examine the effects of PPAR γ 2 Pro12Ala polymorphism on A-FABP and lipid profile.

One hundred ninety six patients diagnosed metabolic syndrome and 98 healthy controls were included in this study. Serum glucose, total cholesterol, HDL-C, LDL-C, VLDL-C, triglyceride, A-FABP and insulin were measured in MS group and control group. PPAR γ 2 Pro12Ala polymorphism was analysed by PCR-RFLP method.

When the MS group was compared with the control group, it was determined that glucose, cholesterol, LDL-C, VLDL-C, triglyceride, insulin, HOMA-IR and A-FABP were higher, HDL-C was lower in MS group. There was a positive correlation between A-FABP and body weight in controls and positive correlations between A-FABP and BMI, waist circumference were observed in MS group.

In control group, 13 Pro12Ala heterozygote, 82 Pro12Pro homozygotes and 3 Ala12Ala homozygotes were determined and 163 Pro12Pro homozygotes and 33 Pro12Ala heterozygotes were determined in MS group. No significant difference was seen in glucose, cholesterol, LDL-C, HDL-C, VLDL-C, triglyceride, insulin, A-FABP and HOMA-IR between the three genotypic groups in control group and between two genotypic groups in MS ($P>0,05$).

When examined BMI and waist circumference, there was not a significant difference between the genotypic groups in control group but BMI and waist circumference were higher in Pro12Ala heterozygote individuals than Pro12Pro homozygote individuals in MS ($P<0,05$).

In conclusion A-FABP is increasing in MS but there were not effects of PPAR γ 2 Pro12Ala polymorphism on A-FABP levels and lipid profile. PPAR γ 2

Pro12Ala polymorphism is associated with increased BMI and waist circumference in MS.

Key words: Metabolic syndrome, A-FABP, PPAR γ , Pro12Ala, polymorphism

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
İTHAF SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1.GİRİŞ	1
1.1. Metabolik Sendromun Prevalansı	2
1.2. Metabolik Sendromun Etiyolojisi	3
1.3. Metabolik Sendrom Tanısı	4
1.3.1. WHO	4
1.3.2. EGIR	5
1.3.3. NCEP-ATP III	6
1.3.4.AACE	7
1.3.5. IDF	8
1.4. Metabolik Sendromun Fiziopatolojisi	8
1.4.1. İnsülin Direnci	8
1.4.3. Obezite	13
1.4.4. Hipertansiyon	15
1.4.5. İnflamasyon	15
1.4.6. Hiperkoagülabilité	15
1.5. Metabolik Sendromlu Hastaya Yaklaşım	16
1.5.1. Hedeflenen Yaşam Tarzı Değişiklikleri;	16
1.5.2. Dislipidemi Tedavisi	16
1.5.3. Hipertansiyon Tedavisi	17
1.5.4. Obezite tedavisi	17
1.5.5. Diabetes Mellitus Tedavisi	17

1.6. A-FABP	18
1.7. PPAR γ	22
2.GEREÇ VE YÖNTEM	29
2.1. Hasta ve Kontrollerin Seçimi	29
2.2.Örneklerin hazırlanması	29
2.3. Biyokimyasal Ölçümler	30
2.4.Serum A-FABP Düzeylerinin Ölçümü	30
2.5.Serum İnsülin Düzeylerinin Ölçümü	30
2.6.DNA İzolasyonu ve Genotiplendirme	31
2.6.1.DNA İzolasyonu	31
2.6.2.PPAR γ 2 Pro12Ala Polimorfizminin Belirlenmesi için Kullanılan Malzeme ve Aletler	32
2.6.3. PPAR γ 2 Pro12Ala Gen bölgesinin PZR ile Çoğaltılması	32
2.6.4. PPAR γ 2 Pro12Ala Polimorfizminin Belirlenmesi	33
2.7. İstatistiksel Analiz	34
3.BULGULAR	35
4.TARTIŞMA	53
5. KAYNAKLAR	66
6.ÖZGEÇMİŞ	84

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Metabolik Sendrom WHO Tanı Kriterleri	5
Tablo 2. Metabolik Sendrom EGIR Tanı Kriterleri	6
Tablo 3. Metabolik Sendrom ATP III Tanı Kriterleri	7
Tablo 4. Metabolik Sendrom AACE Tanı Kriterleri	7
Tablo 5. Metabolik Sendrom IDF Tanı Kriterleri	8
Tablo 6. PZR Karışımının İçeriği	32
Tablo 7. Amplifikasyon Döngü Programı	33
Tablo 8. Kesim İçin Hazırlanan Karışımın İçeriği	33
Tablo 9. Metabolik Sendrom ve Kontrol Grubuna Ait Bazı Parametreler	35
Tablo 10. Metabolik Sendrom ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Parametreleri	36
Tablo 11. Kontrol Grubunda Demografik Veriler ve Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişki (Pearson Korelasyon Testi)	43
Tablo12. Metabolik Sendrom Grubunda Biyokimyasal Parametreler ile Demografik Veriler Arasındaki İlişki (Pearson Korelasyon Testi)	44
Tablo13. Kontrol ve Metabolik Sendrom Grubunda Genotiplere Göre Bazı Parametreler	48
Tablo 14. Kontrol ve Metabolik Sendrom Grubunda Genotiplere Göre Biyokimyasal Parametreler	51

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. İnsülin Sinyal Yolağı	10
Şekil 2. İnsülin Direnci ve Dislipidemi	13
Şekil 3. FABP'ın Hücre İçindeki Görevleri	19
Şekil 4. PPAR γ 'ın Domain Yapısı	23
Şekil 5. İnsan PPAR γ Geninin Genomik Yapısı	24
Şekil 6. Kontrol ve Metabolik Sendrom Grubunda Serum İnsülin Düzeyleri	37
Şekil 7. Kontrol ve Metabolik Sendrom Grubunda Serum A-FABP Düzeyleri	37
Şekil 8. Kontrol ve Metabolik Sendrom Grubunda HOMA-IR Değerleri	38
Şekil 9. Kontrol Grubunda A-FABP ile Vücut Ağırlığı Arasındaki İlişki	38
Şekil 10. Kontrol Grubunda İnsülin ile HOMA-IR Arasındaki İlişki	39
Şekil 11. Metabolik Sendrom Grubunda A-FABP ile Yaş Arasındaki İlişki	39
Şekil 12. Metabolik Sendrom grubunda A-FABP ile Boy Arasındaki İlişki	40
Şekil 13. Metabolik Sendrom Grubunda A-FABP ile VKİ Arasındaki ilişki	40
Şekil 14. Metabolik Sendrom Grubunda A-FABP ile Bel Çevresi Arasındaki İlişki	41
Şekil 15. Metabolik Sendrom Grubunda İnsülin ile HOMA-IR Arasındaki İlişki	41
Şekil 16. PPAR γ 2 Pro12Ala Polimorfizmine Ait PZR Ürününün Kesim Öncesi Görüntüsü	45
Şekil 17. Kontrol Grubunda PPAR γ 2 Pro12Ala Polimorfizminin RFLP Sonrası Görüntüsü	46
Şekil 18. Metabolik Sendrom Grubunda PPAR γ 2 Pro12Ala Polimorfizminin RFLP Sonrası Görüntüsü	46

KISALTMALAR LİSTESİ

AACE	: Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği
A-FABP	: Adiposit yağ asidi bağlayıcı protein
ATP III	: Erişkin Tedavi Paneli III
CAMP	: Siklik adenzin monofosfat
CD36	: Yağ asidi translokaz
CETP	: Kolesterol ester transfer proteini
CRP	: C reaktif protein
DBD	: DNA bağlayıcı bölge
DF	: Doku faktörü
EGIR	: İnsülin Direnci Avrupa Çalışma Grubu
ELISA	: Enzim Bağlı Immuno Sorbent Assay
FATP	: Yağ asidi taşıyıcı protein
GLUT-4	: Glukoz transport protein-4
HbA1c	: Glikozile hemoglobin
HDL-K	: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol
HOMA-IR	: İnsülin direncinin değerlendirildiği homeostatik model
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IFG	: Impaired fasting glucose (bozulmuş açlık glukozu)
IGT	: Impaired glucose tolerance (bozulmuş glukoz toleransı)
IRS	: İnsülin reseptör substrat
JVN-VII	: Amerikan ulusal yüksek kan basıncı tanıma, değerlendirme ve tedavi komitesi
LBD	: Ligand bağlayıcı bölge
LDL-K	: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
LPL	: Plazma lipoprotein lipaz
METSAR	: Türkiye Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
MS	: Metabolik sendrom
NCEP	: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
NHANES	: Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirmesi Araştırması
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitör-1

PI-3k	: Fosfatidil inozitol-3 kinaz
PIP2	: Fosfatidil inozitol-3,4-bifosfat
PIP3	: Fosfatidil inozitol-3,4,5-trifosfat
PKB	: Protein kinaz B
PKC	: Protein kinaz C
PPAR-γ	: Peroksizom proliferasyonunu aktive edici reseptör gamma
PPRE	: Peroksizom proliferasyon yanıt elemanı
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
SD-LDL	: Küçük yoğun LDL
SYA	: Serbest yağ asidi
T2DM	: Tip 2 diabetes mellitus
TEKHARF	: Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması
TG	: Trigliserid
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör-alfa
t-PA	: Doku plazminojen aktivatör
TZD	: Tiazolidindion
VLDL-K	: Çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1.GİRİŞ

Tüm dünyada ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelen metabolik sendrom (MS) tip 2 diabetes mellitus (T2DM) ve kardiyovasküler hastalık gelişim riskinin artışı ile karakterize bir anomaliler topluluğudur (1).

Genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimine bağlı olarak ortaya çıktığı düşünölen metabolik sendromun karakteristik özellikleri abdominal obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve insölin direncidir (2). Metabolik sendrom ayrıca protrombotik ve proinflamatuvar bir süreç olarak da tanımlanmaktadır (3).

MS, ilk kez 1923 yılında hipertansiyon, hiperglisemi ve gut hastalığının birlikteliği olarak tanımlanmıştır. 1940'lı yılların sonunda santral obezite, diyabet, ateroskleroz ve gutun ilişkili olduğu belgelenmiştir (4). 1965'te European Association for the Study of Diabetes'in yıllık toplantısında hipertansiyon, hiperglisemi ve obeziteden oluşan bir sendrom tariflenmiştir (5). 1970'li yıllarda Alman araştırmacılar ilk kez metabolik sendrom terimini kullanarak sendromun aterosklerozla ilişkisini incelemişler ve 1991'de ise insölinin direncinin neden olduğu düşünölen bu anomaliler grubuna insölin rezistans sendromu adı verilmiştir (6).

Gerald Reaven ise 1988 yılında hipertansiyon, glukoz intoleransı, yüksek trigliserid (TG), düşük HDL-K'den oluşan bu kardiyovasküler risk faktörleri grubunu Sendrom X olarak tanımlamıştır (7). İnsölin direnci ve kompensatuvar hiperinsölinemi, metabolik sendromu oluşturan kriterlerin altında yatan en önemli mekanizmadır ve Sendrom X'de kardiyovasküler hastalıklar için ciddi bir risk faktörüdür (8).

Metabolik sendrom tarihsel süreç boyunca dismetabolik sendrom, plurimetabolik sendrom, kardiyometabolik sendrom, dislipidemik sendrom, prediyabet, dislipidemik hipertansiyon, hipertrigliseridemik bel ve ölümcöl dörtölü olarak da adlandırılmıştır (9).

Birçok klinik tablo metabolik sendromun klinik yansımaları olarak kabul edilmektedir. Bunlar arasında hipertansiyon, dislipidemi, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, polikistik over sendromu, sleep apne sendromu, Alzheimer hastalığı, akciğer, prostat ve pankreas kanserleri yer almaktadır (10, 11).

1.1. Metabolik Sendromun Prevalansı

Metabolik sendromun tüm dünyada kabul gören bir tanımı olmadığından, yaygınlığına ilişkin veriler de farklılık göstermektedir

Metabolik sendromun Dünya Sağlık Örgütü (WHO, World Health Organization) kriterlerine göre tanımlandığı Botnia çalışmasında, normal glukoz toleransı olan erkeklerin %15'inde, kadınların %10'nunda, bozulmuş açlık glukozu/bozulmuş glukoz toleransı olan erkeklerin %64'ü ve kadınların %42'sinde ve tip 2 diyabeti olan erkeklerin %84'ü, kadınların ise %78'inde metabolik sendrom tespit edilmiştir (12).

Finlandiya'da yapılan 24-39 yaş arası kişileri kapsayan bir çalışmada İnsülin Direnci Avrupa Çalışma Grubu (EGIR, European Study Group of Insulin Resistance) kriterlerine göre metabolik sendrom prevalansı %9.8 iken Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF, International Diabetes Federation) kriterlerine göre %14,3 olarak saptanmıştır (13).

ABD'de 1988–1994 arasında, 20 yaş üstü yetişkinlerde yapılan Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Araştırması (NHANES III) çalışmasının sonuçları, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Tedavi Paneli-III (NCEP-ATP III, National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III) kriterlerine göre tanımlanan metabolik sendrom prevalansının %23,9 ve WHO kriterlerine göre ise %25,1 olduğunu ortaya koymuştur (14).

Metabolik sendrom prevalansının yaşla beraber arttığı görülmüş olup 20-29 yaş grubunda % 6,7 iken 60-69 yaş grubunda % 43,5 ve 70 yaş üstünde ise %42 olarak belirlenmiştir. Afrika kökenli Amerika'lılar ve Meksika kökenli Amerika'lılar arasında kadınlarda prevalansın, erkeklere göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir (sırası ile %57 ve %26) ve NHANES III kriterlerine göre ABD'de 47 milyon bireyde metabolik sendrom mevcuttur (15). NHANES 1999-2000 verileri sendrom sıklığının kadınlarda daha hızlı olmak üzere artmakta olduğuna işaret etmektedir (16).

Kuopio Kalp hastalıkları risk faktörleri çalışmasında, Finli erkeklerde metabolik sendrom prevalansı, kullanılan kriterlere ve abdominal obezitenin farklı tanımlarına bağlı olarak % 8,8-14,3 arasında bulunmuştur (17).

NHANES III'te ise normal kiloda olanların % 4,6'sında, kilolu olanların % 22,4'ünde, obezlerin ise %59,6'sında metabolik sendromun bulunduğu saptanmıştır (18).

Ülkemizde Onat ve arkadaşları (19) tarafından NCEP ATP-III kriterleri kullanılarak yapılan Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması (TEKHARF) çalışmasına göre metabolik sendrom prevalansı toplumumuzda, 30 yaş ve üstü erkeklerde % 28, kadınlarda % 45 olarak tespit edilmiştir. Buna göre ülkemizde 30 yaş üzerindeki 9,1 milyon yetişkinde (5,1 milyonu kadın) metabolik sendrom olduğu tahmin edilmektedir. Metabolik sendrom sıklığının, 1990 yılında % 24,4 iken, 2000 yılında % 36,2'ye yükseldiği görülmüştür (20).

2004 yılında yapılan diğer bir çalışma olan Türkiye Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması (METSAR) sonuçlarına göre, 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde MS sıklığı % 35 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada kadınlarda (% 41,1) MS sıklığı erkeklere (% 28,8) göre daha yüksek bulunmuştur (21).

Sanisoglu ve arkadaşlarının (22) metabolik sendrom ve ilişkili bozuklukları araştırdıkları çalışmalarında, ülkemizde metabolik sendrom prevalansı erkeklerde %10,09, kadınlarda %27,3 olarak tespit edilmiştir. Yaşla beraber artış gösteren prevalans; 30-39 arasında %15,3 iken 50-59 yaş arasında %27,9 olarak gözlenmiştir.

1.2. Metabolik Sendromun Etiyolojisi

Metabolik sendromun gelişiminde en fazla suçlanan faktörler insülin direnci ve obezitedir (23). Metabolik sendromda görülen insülin direncinde, patoloji postreseptör düzeyde olup insülinin reseptörüne bağlanmasından sonra hücre içi yollardaki bozukluklara bağlı olarak gelişmektedir. Obezite, sedanter yaşam tarzı, sigara içimi, düşük doğum ağırlığı ve perinatal malnutrisyonun insülin direnci gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Adipoz dokudan salgılanan hormonlar, hipotalamus-hipofiz-adrenal aks bozuklukları, ileri yaş, genetik ve çevresel nedenler de insülin direnci gelişmesinde rol alan diğer faktörler arasında sayılabilir (24). Metabolik sendromu oluşturan patolojiler olan dislipidemi, hiperglisemi, hipertansiyon, obezitenin temelinde insülin direncinin rolü bulunmaktadır (25).

Obezite metabolik sendromun gelişiminde temel bileşen olarak kabul edilse de, tüm obezlerin bozulmuş metabolik profil ve insülin direncine sahip olmadığı

gösterilmiştir (26). İnsülin direnci olan bireylerde de metabolik sendrom gelişiminin farklı fenotiplerde olduğunun görülmesi genetik mirasın etkisinin araştırılmasına yol açmıştır. Farklı etnik gruplarda yapılan çalışmalar bunu destekler nitelikte olup obezite ve insülin direncinin sık görüldüğü bir popülasyon olan Pima yerlilerinde; tip 2 diabetes mellitus sıklığı artmışken, hiperlipidemi ya da hipertansiyon prevalansının yüksek olmaması bu duruma örnek olarak verilebilir (27).

Abdominal veya visseral obezitenin hiperinsülinemi, insülin direnci, serbest yağ asidi (SYA) düzeylerinde artma, hipertansiyon, tromboza eğilim; hipertrigliseridemi, küçük yoğun düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) partikülleri ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K)'de azalma ile ilişkili olduğu bilinmektedir (28).

Serbest yağ asitleri vücuttaki tüm yağ dokularından lipoliz sonucu ortaya çıkmaktadırlar. Ancak yağ dokuları arasında lipoliz hızları ve metabolizmaları açısından farklılıklar bulunmaktadır. SYA'ı ortaya çıkışı adiposit boyutu ile doğru orantılıdır, visseral yağ dokusu da büyük adipositlerden oluşmakta olup bunlarda lipoliz hızı ve sitokin ortaya çıkışı daha fazla iken insülin duyarlılığı azdır. Bu nedenle visseral yağ dokusunun artışı SYA'lerinin artışı ile sonuçlanmakta bu da insülin direncine yol açmaktadır (25).

Yağ asitlerine ek olarak adipoz dokudan, sitokinler, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ve adiponektin de salgılanmaktadır. Obeziteye eşlik eden yüksek C-reaktif protein (CRP) düzeyleri sitokin fazlalığına ve proinflamatuvar duruma işaret etmektedir. PAI-1'deki artış protrombotik duruma katkıda bulunmakta ve obeziteyle beraber metabolik risk faktörlerini kötüleştirmektedir (29).

1.3. Metabolik Sendrom Tanısı

Metabolik sendromun bileşenlerini net olarak sınıflandırabilmek ve bu süreçte oluşan karışıklığı giderebilmek amacıyla çeşitli kurumlarca kılavuzlar hazırlanarak tanı kriterleri oluşturulmuştur:

1.3.1. WHO

Metabolik sendrom tanımı için ilk öneri 1998 yılında Dünya Sağlık Örgütünden geldi. WHO'ya göre insülin direnci altta yatan başlıca risk faktörüdür ve metabolik sendrom tanısı koyabilmek için insülin direnci mutlaka olmalıdır. WHO

kriterleri ile tanı bir hastada insülin direncine ilişkin bulgu ve buna ek iki risk faktörüyle konulabilmektedir (Tablo 1).

İnsülin direncini klinik koşullarda doğrudan ölçmek zor olduğundan bozulmuş glukoz toleransı (IGT, impaired glucose tolerance), bozulmuş açlık glukozu (IFG, impaired fasting glucose), T2DM yada hiperinsülinemik/öglisemik koşullarda bozulmuş glukoz kullanımı insülin direncinin kanıtları olarak kabul edilmiştir. Tanı için kullanılan diğer risk faktörleri arasında hipertansiyon, obezite, yüksek trigliseridler, azalmış HDL-K düzeyi ve mikroalbuminüri yer almaktadır. WHO, metabolik sendrom teriminin, sendromun tanı kriterlerini karşılayan tip 2 diabetes mellituslu hastalar için de kullanılmasını uygun görmüştür (30).

Tablo 1. Metabolik Sendrom WHO Tanı Kriterleri:

1) Aşağıdakilerden biri ile insülin direnci tanısı:	2) Aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin insülin direncine eşlik etmesi:
-Tip 2 diyabet	-Antihipertansif tedavi veya kan basıncı sistolik ≥ 140 mmHg, diastolik ≥ 90 mmHg
-Bozulmuş açlık glukozu	-Trigliserit ≥ 150 mg/dl
-Bozulmuş glukoz toleransı	-HDL-K erkekte < 35 , kadında < 39 mg/dl
-Hiperinsülinemik öglisemik koşullarda glukoz alımının, populasyonun glukoz alım değerinin en düşük dördte birlik kısmından daha az olması	-Vücut kitle indeksi > 30 kg/m ² veya bel-kalça oranı erkekte $> 0,9$ kadında $> 0,85$
	-Mikroalbuminüri

1.3.2. EGIR

1999 yılında EGIR, WHO tanımlamasında değişiklik önermiştir. EGIR, tanımlamasını insülin direnci sendromu şeklinde adlandırarak diyabetik hastalarını tanımlamanın dışında bırakmıştır. Bunun yanı sıra insülin direncinin tespiti için açlık insülin düzeyi ölçümü, obezitenin tespiti için de bel çevresi kullanılmaktadır (Tablo 2).

Yüksek insülin düzeyi ile beraber iki risk faktörünün bulunması insülin direnci sendromu için yeterli bulunmuş olup bu risk faktörleri; abdominal obezite, hipertansiyon, yüksek TG, düşük HDL-K ve yüksek açlık glukozudur (31).

Tablo 2. Metabolik Sendrom EGIR Tanı Kriterleri:

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

1.3.3. NCEP-ATP III

NCEP-ATP III, 2001’de metabolik sendromun tanımlanması için alternatif klinik kriterler sunmuştur (32).

Tanı için tek bir faktör değil abdominal obezite, yüksek trigliserid, düşük HDL-K, yüksek kan basıncı ve artmış açlık glukozundan (IFG veya tip 2 diabetes mellitus dahil) oluşan beş kriterden üçünün varlığının yeterli olduğunu kabul etmektedir (Tablo 3).

ATP III’ün amacı, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar için yüksek ve uzun dönem risk taşıyan ve riskin azaltılması için klinik girişimler yapılması gereken kişilerin belirlenmesidir. ATP III’de, MS tanısı için insülin direncinin gösterilmesi gerekmemektedir. Çünkü insülin direncinin direkt ölçümü zahmetli bir iştir ve iyi standardize edilmemiştir (30).

NHANES çalışmasının verileri kullanılarak yapılan bir çalışmada, metabolik sendrom tanımı WHO kriterlerine göre yapılmış olan hastalar ile ATP III raporuna göre yapılanlar arasında kardiyovasküler hastalık prevalansı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (14).

Tablo 3. Metabolik Sendrom ATP III Tanı Kriterleri

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

1.3.4.AACE

Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE, American Association of Clinical Endocrinologists) 2003’de ATP III ve WHO kriterlerini kombine ederek insülin direnci üzerine odaklanan yeni bir tanımlama yapmıştır (Tablo 4). EGIR, gibi insülin direnç sendromu ismi kullanılmıştır. AACE, metabolik sendrom tanısı için gerekli kriterlerin sayısını belirlememiş olup klinisyenin yorumuna bırakmıştır. AACE, bir kişide diyabet geliştiği takdirde insülin direnci teriminin kullanılmayacağını belirtmiştir (29).

Tablo 4. Metabolik Sendrom AACE Tanı Kriterleri:

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

1.3.5. IDF

IDF, 2005 yılında yeni bir tanımlamayı ortaya koymuştur. Bu sınıflama, NCEP-ATP III kriterlerinde bazı değişiklikler öngörmektedir. Metabolik sendrom tanısı koyabilmek için santral obezite mutlaka aranmalı, buna ek olarak yüksek TG, düşük HDL-K, yüksek kan basıncı ve yüksek açlık glukozundan en az iki tanesi bulunmalıdır (Tablo5).

Abdominal obezite için etnik kökene spesifik farklı bel çevresi değerleri kabul edilmiştir. Avrupalılarda bel çevresinin erkeklerde 94 cm, kadınlarda 80 cm, Güney Asyalı ve Çinli erkeklerde 90 cm, kadınlarda 80 cm, Japon erkeklerde 85 cm ve kadınlarda 90 cm üzerinde olması abdominal obezite olarak tanımlanmıştır (10).

Tablo 5. Metabolik Sendrom IDF Tanı Kriterleri:

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

1.4. Metabolik Sendromun Fizyopatolojisi

1.4.1. İnsülin Direnci

İnsülin langerhans adacıklarının beta-hücreleri tarafından üretilen polipeptit yapıda bir hormondur. İnsülin dokular tarafından yakıtların kullanımını düzenleyen en önemli hormonlardan biri olup metabolik etkileri anaboliktir. İnsülin hormonunun aktif formu A zinciri 21, B zinciri 30 amino asit taşıyan iki zincirden oluşan bir polipeptiddir. İnsülin sekresyonunu uyarıcı en önemli maddeler glukoz, aminoasitler (özellikle arginin), glukagon, gastrointestinal hormonlar (Gastrik inhibitör peptid, gastrin, sekretin, kolesistokinin), büyüme hormonu, kortizol, östrojen, progesteron, β -adrenerjik agonistlerdir (33, 34).

İnsülinin glukoz metabolizması üzerine etkileri; karaciğer, kas ve yağ dokusunda belirgin olarak gözlenmektedir. İnsülin karaciğerde glukoneogenez ve glikojen yıkımını inhibe ederek glukoz üretimini azaltır. Kas dokusu ve karaciğerde

ise hücre membranındaki glukoz taşıyıcılarının sayısını arttırarak, glukoz alımını arttırır. İnsülin verilmesinden dakikalar sonra yağ dokudan yağ asidi salınımında belirgin bir azalma olmaktadır.

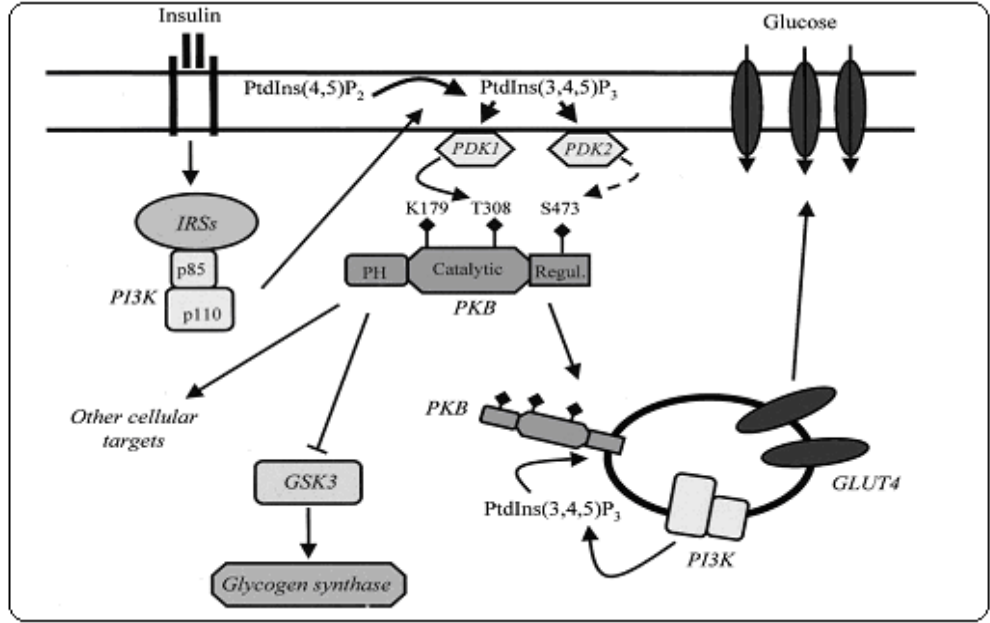
İnsülin yağ dokusunda hormona duyarlı lipaz enziminin aktivitesini inhibe ederek dolaşımdaki yağ asitlerinin düzeyini azaltır. Glukozun yağ hücrelerine taşınmasını ve metabolizmasını artırıp triaçilgliserol sentezi için substrat olan gliserol-3 fosfat sağlar. İnsülin ayrıca yağ dokusunun lipoprotein lipaz enzim aktivitesini arttırır ve esterifikasyon için gerekli yağ asitleri elde edilmiş olur (33). İnsülinin biyolojik etkisi, yüksek affiniteli özgün reseptörleriyle etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır.

İnsülin reseptörü, reseptör tirozin kinaz ailesinin bir üyesi olup, disülfid bağlarıyla bağlı 2 α ve 2 β subünitten oluşan heterotetramerik bir glikoproteindir. α subüniti ekstraselüler yerleşimli olup, insülin bağlanma bölgesini içerir. β subüniti ise, intrinsik tirozin kinaz aktivitesine sahip intraselüler, transmembran ve ekstraselüler bölümlerden oluşur.

İnsülinin, reseptörün α alt ünitesine bağlanması β alt ünitenin sitoplazmik kısmındaki tirozin rezidülerinde otofosforilasyonu uyarır. İntrinsek tirozin kinaz aktivasyonu ile sonuçlanan bu durum hücre içi substratların fosforilasyonunu sağlar. Bunlar arasında insülin reseptör substrat (IRS) ailesi üyeleri, Shc adaptör protein, Gab-1 ve Cbl yer alır. 4 tip IRS proteini tanımlanmış olup IRS-1 primer olarak somatik hücre büyümesi, adipoz doku ve kasda insülin aktivitesinde görev alırken IRS-2 beta hücre büyümesi, karaciğerde insülin aktivitesinde, reproduksiyon ve yiyecek alımında önemli rol oynar. IRS-3 ve 4 en yüksek oranda adipoz dokuda ve nöroendokrin dokuda sentezlenmektedir. Fosforillenmiş IRS proteinleri aracılığı ile SH2 bölgesi içeren fosfatidil inozitol-3 kinaz (PI-3k) aktive olur. PI-3k insülin sinyalizasyonunda temel rol oynar ve fosfatidil inozitol-3,4-bifosfat (PIP2) ile fosfatidil inozitol-3,4,5-trifosfat'ı (PIP3) oluşturur. Artan PIP3, serin/treonin kinazlar olan protein kinaz B (PKB) ve atipik protein kinaz C izoformlarının (PKC) aktive olduğu protein kinaz kaskadını başlatır (35-38).

PI3 kinaz, iskelet kası ve adipositlerde, glukoz transport protein-4 (GLUT-4) içeren veziküllerin hücre membranına hareketine, glikojen ve lipid sentezinin artmasına ve diğer metabolik yolların uyarılmasına yol açar. PKB ise glikojen

sentetaz kinaz-3'ü inaktive edip glikojen sentazın defosforilasyonunu arttırarak glikojen sentezini stimüle eder (39) (Şekil1).



Şekil 1. İnsülin sinyal yolağı (39)

İnsülin sinyalizasyonunun herhangi bir evresinde ortaya çıkan aksaklık insülin direncine neden olabilir. Hücre düzeydeki insülin direnci, insülinin reseptöre affinitesindeki ve insülin reseptör sayısındaki azalmaya, insülin sinyal yolundaki değişikliklere, hücre zarındaki faktörlerin değişmesine bağlı gelişen reseptör fosforilasyonundaki bozulmaya ve postreseptör sitoplazmik olaylar sebebiyle ortaya çıkabilir. Glukoz transportunda, insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesinde, glikojen sentaz aktivitesinde azalma ve pirüvat dehidrogenaz stimülasyonunda azalma, insülinin reseptöre bağlanmasından sonra gelişen problemler arasında sayılabilir (40).

Hem metabolik sendromun hem de tip 2 diabetes mellitusun temel komponenti olan insülin direnci, normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması durumudur (41). Obezite, fiziksel aktivite azlığı, genetik faktörler, yaşlanma, diyet içeriği ve hormonlar insülin direnci gelişimine neden olan faktörler arasında sayılabilir (42). Toplumdaki genel prevalansı %10-25 olarak bildirilmiş olup obez tip 2 diyabetes mellituslu hastaların %90'ında görülmektedir (38, 43). Vücuttaki dokuların insülin etkisine karşı duyarlılıklarında

azalma olması olarak da tanımlanan insülin direnci, obezite, dislipidemi ve hipertansiyon ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (44).

İnsülin direncinde kas ve yağ dokusunda insülinle uyarılan glukoz transportu ve metabolizmasında azalmaya ilaveten hepatik glukoz üretiminin insülinle baskılanmasında bozulma olur. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilmeye çalışılır (45). Pankreasta bir bozukluk olmadığı sürece kompensatuar hiperinsülinemi ile normal karbonhidrat metabolizması idame ettirilir. Beta hücresinde bir defekt var ise bir süre sonra beta hücresi kompensatuar hiperinsülinemiye sağlayamaz, bozulmuş glukoz toleransı veya tip 2 diabetes mellitus gelişir (46). Metabolik sendromda özellikle diyabet mevcutsa koroner arter hastalığına eşit risk değeri taşıdığı kabul edilmektedir (47). Aile öyküsünde tip 2 diyabetli bulunan kişilerin, aile öyküsünde metabolik sendrom özelliklerini taşımayan normal glukoz toleranslı bireyler bulunanlara göre insülin direncine daha yatkın oldukları bilinmektedir (48).

İnsülin direncinin en önemli özelliklerinden biri artmış plazma serbest yağ asitleri konsantrasyonudur (27). Kanda albümine bağlanarak taşınan serbest yağ asitleri, en fazla siklik adenosin monofosfat (cAMP) bağlı bir enzim olan hormon sensitif lipaz tarafından adipoz doku trigliserid depolarından serbest bırakılır. Yağ asitleri ayrıca dokudaki lipoprotein lipaz etkisi ile trigliseridden zengin lipoproteinlerin lipolizi sonucu elde edilir. Yağ dokuda antilipolitik etki göstermesi ve lipoprotein lipazı uyarması insülinin en önemli etkileri arasında gösterilmektedir (49).

İnsülin direnci oluştuğunda lipoliz üzerindeki inhibisyonunun kalkması nedeni ile adipoz doku içinde depolanmış olan triaçilgliserol moleküllerinin lipolizindeki artış olmakta buda daha fazla yağ asiti oluşumuna yol açarak insülin direncinin fazlaşmasına neden olmaktadır. Aşırı yağ asitleri insüline duyarlı dokulara ulaştınca, reseptör sonrası sinyal mekanizmasını değiştirerek insülin direnci oluşturmaktadır.

Yağ asitleri, kas dokusunda protein kinaz C- λ ve protein kinaz C- ζ aktivasyonunu bozulmaya neden olmaktadır. İskelet kasına ve karaciğere fazla miktarda SYA taşınması, bu dokulardaki trigliserid depolarını etkileyerek insülin

aktivitesini azaltmakta ve karaciğerden çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (VLDL-K) salınımı için itici bir güç oluşturmaktadır (49, 50).

İnsülin direncinin değerlendirilmesinde altın standart hiperinsülinemik öglisemik klemp testidir. Ancak rutin klinik incelemeler için zahmetli ve pahalı bir işlem olduğundan homeostasis model assessment (HOMA) gibi daha az invaziv metodlar geliştirilmiştir (43). HOMA, β hücre fonksiyonu ve insülin rezistansının (IR) homeostatik model değerlendirmesi ilk defa 1985 yılında tanımlanmıştır. HOMA bazal glukoz ve insülin konsantrasyonları kullanılarak β hücre fonksiyonu ve IR değerlendirme metodudur. Geniş hasta popülasyonlarının pratik bir şekilde incelenmesini sağlayan bir testtir. 10 saat mutlak açlık sonrası 5 dakika arayla alınan üç kan örneğinin ortalaması alınır. Fakat pratikte çoğunlukla tek kan örneği alınır ve aşağıdaki formül kullanılır (51).

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

$$\text{HOMA-}\beta = (20 \times \text{Açlık insülini}) / (\text{Açlık glikozu} - 3,5)$$

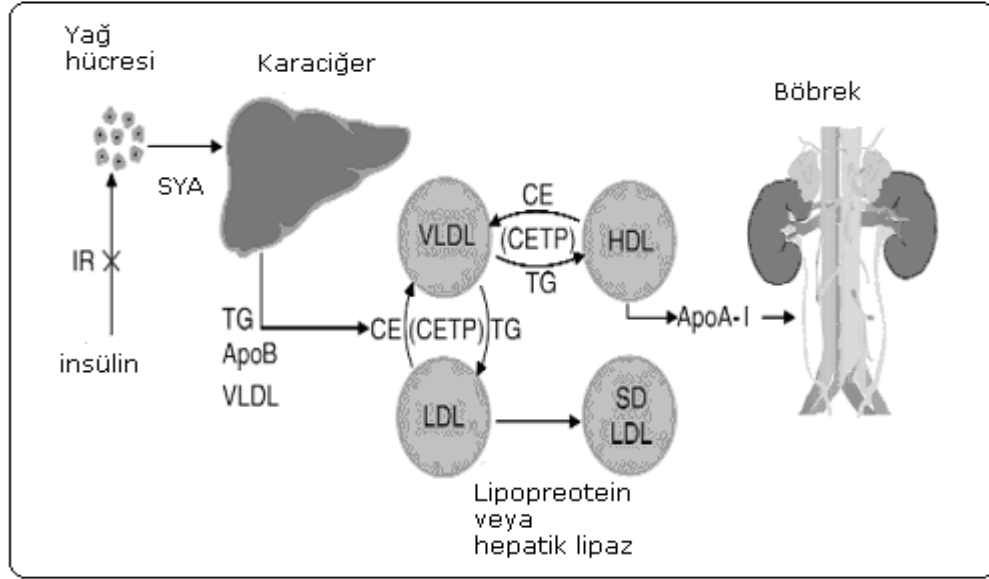
1.4.2. Dislipidemi

Aterojenik dislipidemi, küçük-yoğun LDL (SD-LDL) partikül miktarında artma, yüksek trigliserid, düşük HDL-K ve normal veya hafif yüksek LDL-K düzeyleri ile karakterizedir (52).

İnsülinin en önemli etkileri yağ dokuda antilipolitik etki göstermesi ve lipoprotein lipazı uyarmasıdır (53). İnsülin direnci varlığında lipoprotein lipaz enzimi yeteri kadar süprese edilemediğinde adipositler tarafından dolaşıma salınan serbest yağ asidi miktarında artış olur. Bu artış; karaciğerden trigliseridden zengin VLDL partiküllerinin serbestleşmesini arttırır. Kolesterol ester transfer proteini (CETP) varlığında VLDL-K ile HDL-K ve LDL-K arasında trigliserid ve kolesterol ester transferi gerçekleşir. Oluşan trigliseridden zengin HDL partikülleri hepatik lipaz için iyi bir substrat haline gelerek hızla hidrolize uğrar ve düzeyleri azalır. Trigliseridden zengin LDL partikülleri ise daha ileri lipolize uğrayarak küçük-yoğun LDL partiküllerine dönüşürler (54, 55) (Şekil 2).

Kolay okside olabilme ve damar endotelinden rahatça geçebilme özelliğine sahip bu küçük-yoğun LDL partiküllerindeki artış kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür (56). Obezlerde hepatik lipaz aktivitesi artmış olup

HDL'deki fosfolipidleri yıkarak HDL'nin çapını küçültür ve özellikle HDL'nin antiaterojenik etkilerine katkıda bulunan HDL2 düzeylerini azaltır (57, 58).



Şekil 2. İnsülin direnci ve dislipidemi (55)

1.4.3. Obezite

Obezite başta gelişmiş ülkeler olmak üzere tüm dünyada prevalansı giderek artan bir sağlık sorunudur. WHO tarafından vücut kompozisyonunda insan sağlığını olumsuz etkileyecek düzeyde yağ miktarı artışı olarak tanımlanmıştır. Vücut ağırlığının boyun karesine bölünmesi ile elde edilen vücut kitle indeksi (VKİ) vücut yağ içeriğinin en önemli göstergesidir. Klinik açıdan VKİ'nin 25-29 kg/m² olması fazla kiloluluk, 30 kg/m² veya üzerinde olması obezite olarak adlandırılmaktadır.

Normal vücut yapısında kadınlarda daha fazla olmak üzere belli oranda yağ dokusu bulunmaktadır. Pratik olarak obezite vücut yağ oranının ortalama olarak erkekte %25, kadında ise %35'in üzerinde olmasıdır.

Klinik uygulamada obeziteyi belirlemenin en iyi yolu bel çevresi ölçümüdür. Çünkü abdominal bölgedeki aşırı yağ metabolik risk faktörleri ile sıkı ilişki içindedir. Bel çevresinin erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm'nin üzerinde olması abdominal obezite olarak tanımlanmaktadır (59, 60). Bel çevresi insülin direncinin kesin bir göstergesi olmasa da insülin direncinin varlığı ve derecesi ile ilişkili önemli bir parametredir. Ancak obezlerin tümünde insülin direnci gelişmediği gibi normal kilolu kişilerde de insülin direnci olabildiği gösterilmiştir (61).

Abdominal veya visseral yağ dokusunda artış koroner arter hastalıkları, dislipidemi, hipertansiyon, stroke ve tip 2 diabetes mellitus gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür. Abdominal obezite, hiperinsülinizm, plazma serbest yağ asidi düzeylerinde artma, hipertansiyon, küçük yoğun LDL partikülleri, tromboza eğilim, hipertrigliseridemi ve HDL-K düzeylerinde azalma ile ilişkilidir (28).

Wilson ve arkadaşları (62) tarafından, 2406 erkek ve 2569 kadının katılımıyla yapılan Framingham çalışmasında 16 yılda, vücut ağırlığında ortaya çıkan 2.25 kg'lık bir artışın metabolik sendrom gelişme riskinde %20-37'lik bir yükselmeye neden olduğu belirlenmiştir. Palanappan ve arkadaşları (63) tarafından yapılan bir çalışmada ise bel çevresinin normalden fazla olmasının, tek başına, 5 yıl içinde metabolik sendrom gelişimini %43- 46 oranında belirleyebildiği bildirilmiştir.

NHANES kohortunda 1988-1994 yılları arasında abdominal obezite prevalansı erkeklerde %30, kadınlarda %46 iken bu oran 1999-2000 yılları arasında erkeklerde %36'ya kadınlarda %52'ye yükselmiştir (64).

Obezite özellikle de visseral obezite ile insülin direnci arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda insülin direnci ile visseral obezite arasında negatif bir korelasyon olduğu görülmüştür. Visseral yağ dokusu subkutan dokuya göre insülinin etkilerine daha dirençlidir. Visseral dokuda, lipoliz diğer yağ depolarına göre daha belirgin olup visseral yağ doku hücreleri insülinin lipolizi baskılayıcı etkisine daha az duyarlıdır. Yağ dokudan salınan serbest yağ asitleri direkt olarak insülin sinyal yolağını bloke edebilmektedir. Ayrıca visseral yağ dokusu doğrudan portal dolaşım ile bağlantılıdır. Vena porta yoluyla karaciğere ulaşan fazla miktardaki yağ asitleri karaciğerdeki bazı metabolik süreçleri etkileyerek insülin direnci gelişimine zemin hazırlamaktadır. İnsülin klirensini azaltarak hiperinsülinemiye, hepatik glukoz üretimini arttırarak glukoz intoleransına ve VLDL-apolipoprotein sekresyonunu arttırarak hipertrigliseridemiye yol açarlar (44, 65).

Yağ doku, sadece lipidlerin depolanmasından ve mobilizasyonundan sorumlu olmayıp endokrin fonksiyonları da olan bir organdır. Yağ hücreleri adipokinler adı verilen birçok biyoaktif molekül salgılamakta olup bunlar arasında leptin, adiponektin, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), resistin, intelökin-6 (IL-6), PAI-1 ve CRP yer almaktadır. Bu adipokinlerin üretimi esnasında regülasyonda bir bozulma

olması obezite, metabolik sendrom, insülin direnci tip 2 diabetes mellitus, hiperlipidemi ve vasküler hastalıklara yol açmaktadır (66).

1.4.4. Hipertansiyon

Amerikan Ulusal Yüksek Kan Basıncı Önleme, Tanıma, Değerlendirme ve Tedavi Komitesi VII. raporunda (JNC VII) 120/80 mmHg'dan küçük değerler normal kan basıncı olarak kabul edilerek, sistolik 120-139 mmHg ve diyastolik 80-89 mmHg kan basıncı değerleri prehipertansiyon olarak sınıflandırılmıştır (67).

Reaven kan basıncı yüksekliğinin, insülin direnciyle ve plazma insülin konsantrasyonuyla yakın ilişkili olduğunu ve bu ilişkinin cinsiyet, yaş ve obezite derecesinden bağımsız olduğunu ileri sürmüştür (68). Hipertansiyonlu hastaların yaklaşık %50'sinde insülin direncinin bulunduğu saptanmıştır (69). Ayrıca hipertansif hastaların yaklaşık yarısı obezdir (70).

Metabolik sendromda hipertansiyon gelişimini açıklayan birçok mekanizma bulunmaktadır: Bunlar sempatik sinir sistemi aktivasyonu, renin anjiotensin sisteminin aktivitesinin artması, böbreklerde sodyum ve su geri emiliminin artışı ve buna bağlı gelişen ekstrasellüler volüm ekspansiyonu, Na⁺/K⁺-ATPaz etkinliğinin azalması, Na⁺/H⁺ pompasının etkinliğinin artışı, oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve inflamatuvar mediatörlerin salınımında artıştır (71, 41).

1.4.5. İnflamasyon

Metabolik sendrom ile inflamasyonun ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. İnterlökin-6, İnterlökin-8, resistin, TNF- α ve CRP gibi proinflamatuvar sitokinlerdeki artış, genişlemiş adipoz doku kütleindeki aşırı üretimi yansıtır. Monositlerden derive olan makrofajların adipoz dokuda yerleştiği, lokal ve sistemik dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinlerin oluşumundaki kaynaklardan biri olduğuna dair kanıtlar vardır (72). Serum akut faz reaktanı olan CRP'nin, metabolik sendromun bileşenleri ile yakın ilişkili ve kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (73).

1.4.6. Hiperkoagülabilité

Metabolik sendrom, doku faktörü (DF), faktör VII (FVII) ve fibrinojen gibi pıhtılaşma faktör düzeylerinde artma ve fibrinolitik yolların inhibisyonu [artmış plazminojen aktivatör inhibitörü-1 ve azalmış doku plazminojen aktivatörü (t-PA) aktivitesi] ile karakterizedir. Aynı zamanda, endotel disfonksiyonu ve dislipideminin

varlığı trombosit agregasyonunu tetikleyerek hem arteriyel hem de venöz sistemde trombotik olay gelişme riskini daha da artmaktadır (74). PAI-1 düzeylerindeki artış hipertansiyon, dislipidemi ve hiperinsülinemi ile ilişkilidir ve kardiyovasküler hastalık riskindeki artışın önemli bir göstergesidir (75).

1.5. Metabolik Sendromlu Hastaya Yaklaşım

Metabolik sendrom tedavisinde öncelikli olarak yaşam tarzında değişiklikler önerilmeli ve belirli hedefler oluşturulmalıdır.

1.5.1. Hedeflenen Yaşam Tarzı Değişiklikleri;

- 6-12 ay içinde vücut ağırlığının %7-10'unun kaybedilmesi
- Günlük kalori alımının 500-1000 kalori azaltılması
- VKİ'nin 25 kg/m²'nin altına indirilmesi
- Haftada 5 kez en az 30 dk. süren, orta derecede fiziksel aktivite
- Diyetle doymuş yağ alımının %7'nin altında tutulması
- Günlük kolesterol tüketiminin 200 mg'dan az olması
- Toplam kalorinin en fazla %25-30'unun yağlardan oluşması
- Şeker ve tuz kullanımının azaltılması, sigaranın bırakılmasıdır (76, 30)

1.5.2. Dislipidemi Tedavisi

Dislipidemi tedavisinde LDL kolesterolü düşürmek birincil hedeftir. LDL kolesterolü 100 mg/dl'nin üzerinde olan ve çok yüksek risk taşıyan grupta yer alan hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri ile farmakolojik tedavinin eş zamanlı olarak başlanması tavsiye edilmektedir (77). Eğer trigliserid düzeyleri, 200 mg/dL ise, hedeflenen LDL kolesterol düzeyine ulaşıldıktan sonra non-HDL kolesterol ikinci derecede önemli tedavi hedefi haline gelir. HDL kolesterolü yükseltmek için belirlenmiş bir hedef değer olmamakla beraber, standart tedavilerle mümkün olan en yüksek düzeye çıkarılmalıdır. LDL kolesterolün düşürülmesinde kullanılan standart ilaçlar statinlerdir. LDL kolesterolü ılımlı derecede düşüren diğer ilaçlar nikotinik asid ve fibratlar olup, bunlar, hedeflenen LDL kolesterol düzeyine ulaşıldıktan sonra, non-HDL kolesterolü düşürmek ve HDL kolesterolü yükseltmede kullanılacak sekonder ilaçlardır (30).

1.5.3. Hipertansiyon Tedavisi

Diyabeti ve kronik böbrek yetmezliği olmayan hipertansif hastalarda kan basıncı 140/90 mmHg'nın altında tutulmaya çalışılmalıdır. Diyabet veya kronik böbrek yetmezliği varlığında ise hedef, kan basıncının 130/80 mmHg'nın altına düşürülmesi olmalıdır. Kan basıncındaki hafif yükseklikler ise çoğu zaman yaşam tarzı değişiklikleri ile kontrol edilebilir (30). Metabolik sendromu olan özellikle tip 2 diyabetlilerde anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokerleri daha etkili olmaktadır (78).

1.5.4. Obezite tedavisi

Obezite tedavisinde yaşam tarzı değişikliklerinin yetersiz kaldığı durumlarda iki grup ilaç kullanılabilir. Bunlar iştah baskılayıcı bir ajan olan sibutramin ve intestinal lipaz inhibitörü olan orlistattır. Bu ajanlarla başlangıç ağırlığının %5-10'u gibi bir kilo kaybı sağlamak mümkündür (79).

1.5.5. Diabetes Mellitus Tedavisi

Metabolik sendromlu diyabet hastalarında başlangıç tedavisi olarak metformin ve tiazolidindionlar (TZD) tercih edilmektedir. Bu ilaçlar sadece glisemik kontrolü sağlamakla kalmayıp metabolik sendromun diğer bileşenlerini de etkilemektedir. Metformin ve tiazolidindionlar bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransının tip 2 diyabete ilerleme riskini de azaltmaktadırlar. Yapılan çalışmalarda vücut ağırlığında görülen %5-7'lik bir azalmanın bozulmuş glukoz toleransının tip 2 diyabete dönüşüm riskini %58 oranında azalttığını ve metformin kullanımının ise bu riski %31 oranında azalttığını göstermiştir. Peroksizom proliferasyonu aktive edici reseptör gama (PPAR γ) agonisti olan tiazolidindion grubu ilaçlar insülin direncini azaltarak diğer risk faktörlerini de kontrol altına almaktadırlar (80).

Açlık ve tokluk plazma glukozunu düşürdükleri birçok çalışmada gösterilmiş olup HbA1c seviyelerini %0,5-1,5 oranında azaltmaktadırlar. Bu etkilerine ek olarak TZD'ler aynı zamanda dolaşımdaki insülin seviyesini düşürür ya da glisemik kontrol için gerekli olan insülin seviyelerini azaltırlar (81).

Bir tiazolidindion olan troglitazone ile yapılan çeşitli çalışmalarda özellikle intraabdominal veya visseral yağ dokusunu azaltıp periferik subkutan yağ dokusunu artırdığı gösterilmiştir (82, 83).

Obezlerde insülin rezistansının asıl sorumlusunun intraabdominal yağ dokusu olarak gösterilmesi troglitazonun bu etkisini önemli hale getirmektedir. Ayrıca kalori kısıtlaması ve egzersizle intraabdominal yağ dokusunun azaltılmasının, başta insülin direnci olmak üzere metabolik sendromun diğer komponentlerini ortadan kaldırdığı bilinmektedir. Bozulmuş açlık glukozu ve tip 2 diyabeti olan hastalarda TZD kullanımı sonucunda β hücre sekresyon kapasitesinde hem kısa hem de uzun vadede artış olduğuna ilişkin çok sayıda kanıt bulunmaktadır (81).

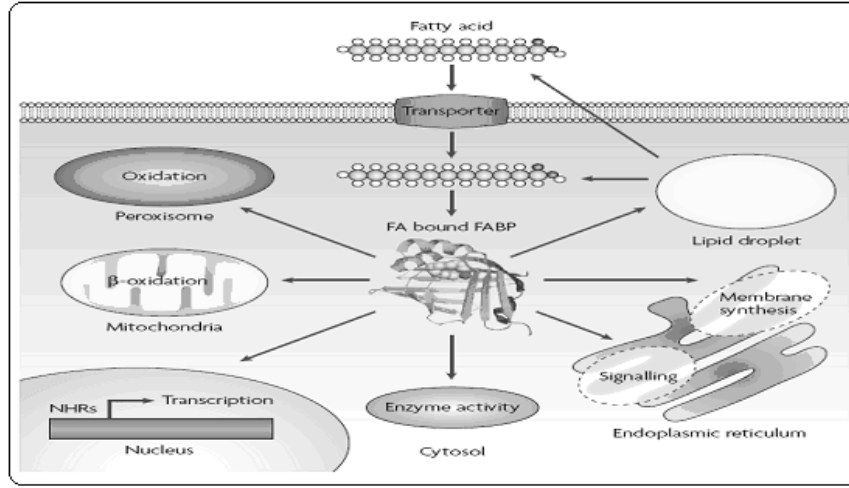
Yağ dokusu üzerine doğrudan etkileri olduğu bilinen TZD'lerin kasların insülin hassasiyetini belirleyen adiposit kaynaklı serbest yağ asidi, adiponektin, leptin ve TNF- α gibi sinyal faktörlerinin salınımını da etkilemektedir. Adiponektinin insülin rezistansını azalttığı, TZD'nin ise *in vivo* ve *in vitro* olarak adiponektin sekresyonunu artırdığı gösterilmiştir. TNF- α obez ve insülin rezistansı olan hastalarda artarken, TZD'ler obez ve insüline dirençli bireylerde TNF- α gibi adiposit kaynaklı sitokinleri azaltarak insülin rezistansını düzeltirler. TZD'lerin etkisinin tek bir doku ya da sistem üzerinden değil, farklı dokular ve bunların etkileşimleri ile ortaya çıktığı düşünülmektedir (84).

1.6. Adiposit Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (A-FABP)

Yağ asidi bağlayıcı protein (FABP)ler doymuş ve doymamış uzun zincirli yağ asitleri, eikosanoidler ve diğer lipidleri yüksek affiniteyle geri dönüşümlü olarak bağlayan sitoplazmik proteinlerdir.

Dokuz adet doku spesifik sitoplazmik FABP tanımlanmıştır. Bunlar L (karaciğer), I (intestinal), H (kas ve kalp), A (adiposit), E (epidermal), II (ileal), B (beyin), M (miyelin) ve T (testis)'dir.

Sitoplazmik FABP'lerin fonksiyonları arasında serbest yağ asitlerinin çözünürlüklerinin artırılması ile spesifik enzim ve hücrel kompartmanlara taşınması yer almaktadır (85, 86). FABP, yağ asitlerini mitokondri ve peroksizomlara oksidasyon, endoplazmik retikuluma sinyalizasyon ve membran sentezi lipid damlacıklarına depolanma ve nükleusa gen ekspresyonunun düzenlenmesi için taşımaktadır (87) (Şekil3).



Şekil 3. FABP’ın hücre içindeki görevleri (87)

Adipoz doku sadece durağan bir enerji deposu olmayıp endokrin bir organ gibi fonksiyon görür ve adipokin, kemokin ve serbest yağ asitleri gibi çeşitli biyoaktif substansları üretip kan akımına salgılamaktadır. Adipoz dokudan derive olan bu biyoaktif moleküller lokal ve sistemik etkileri sayesinde enerji metabolizmasını, insülin sensitivitesini inflamasyon ve vasküler cevapları düzenlemektedir. Bu substansların adipoz doku tarafından uygunsuz üretimi metabolik sendrom gelişimine katkıda bulunmaktadır.

Adiposit yağ asidi bağlayıcı protein yağ asidi bağlayıcı protein süper ailesine mensup olup yağ dokusu tarafından yüksek oranda eksprese edilmektedir (88). FABP4 veya aP2 olarak ta bilinen A-FABP, 14-kDa’luk bir protein olup lipid metabolizmasının düzenlenmesinde görev almaktadır (89).

Olgun adipositlerin ana sitozolik proteini olan A-FABP total hücresel proteinin yaklaşık %6’sını oluşturmaktadır. A-FABP makrofajlarda da mevcut olup biyoloji ve fonksiyon açısından adipositlerdeki ile benzerdir (88, 90). Adiposit farklılaşması esnasında A-FABP ekspresyonunda artış olmaktadır (86). Adipositlerde yapılan *in vitro* çalışmalar FABP4 mRNA’nın yağ asitleri, PPAR γ insülin ve PPAR γ ’nın agonisti olan TZD’ler ile regüle edildiğini göstermektedir (91). İnsanlarda TZD tarafından indüklenen adiposit diferansiasyonunun, A-FABP mRNA da artışla ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (86).

PPAR γ A-FABP ekspresyonunu, A-FABP geninin promoter bölgesinde bulunan peroksizom proliferasyon yanıt elemanı (PPRE) yoluyla regüle etmektedir (92).

PPAR'lar ve FABP'lar arasındaki etkileşim ligand selektiftir. A-FABP, PPAR γ ile E-FABP ise PPAR β ile etkileşmektedir (93). Aşırı beslenen sağlıklı kadınlarda kısa vadede PPAR γ aktivasyonunda ve A-FABP ekspresyonunda artış olduğu görülmüştür. Yağ kitlesindeki artış, PPAR γ ve A-FABP mRNA ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Adipoz dokuda FABP ekspresyonları açısından bölgesel farklılıklar mevcuttur. Obezlerde A-FABP mRNA ve proteinleri visseral adipoz dokuyla karşılaştırıldığında derialtı yağ dokuda daha yüksektir. Bu subkutan adipositlerde görülen daha yüksek bazal lipoliz hızından kaynaklanmaktadır (86).

Makrofajlarda A-FABP inflamatuvar sitokin üretimini ve kolesterol ester birikimini düzenlemektedir. Makrofajlardan ekspresyonu okside LDL ile uyarılırken statin tedavisi ile baskılanmaktadır (94). Makrofajlarda A-FABP eksikliği durumunda hem dinlenme hemde differansiasyon esnasında kolesterol ester birikiminde ve inflamatuvar sitokin üretiminde azalma olmaktadır. A-FABP yokluğunda makrofaj PPAR γ aktivitesi artmakta buda CD36 ekspresyonunu artırıp hücrel lipoprotein alımını uyarmaktadır A-FABP yetmezliği durumunda kolesterol akış yolak proteinleri up-regüle olmakta ve kolesterol birikimi yerine salınımı tercih edilmektedir (95). Tüm bu bulgular A-FABP'nin aşırı ekspresyonunun insanlarda makrofajlarda kolesterol ester birikimini ve köpük hücresi oluşumunu tetiklediğini düşündürmektedir.

Cinsiyetler arasında A-FABP düzeyleri açısından farklılık olabileceği rapor edilmiş ve obez çocuklarla yapılan bir çalışma dışında kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durum kadınlarda vücut yağ oranının daha yüksek olması ve bölgesel yağ dağılımları arasındaki farklılıklar ile açıklanabilir. Diğer bir olası mekanizma ise A-FABP'nin cinsiyet hormonları tarafından düzenlendiği yönündedir (86).

A-FABP eksik fareler hem diyetsel hem de genetik obezite ile ilişkili yağlı karaciğer, insulin direnci, hiperglisemi ve dislipidemi gelişiminden korunmaktadır. Apolipoprotein E eksik farelerde, A-FABP geninin ablasyonu (silinmesi) bu

farelerde yüksek-yağlı aterojenik batı tipi diyetten sonra bile surveyelerini artırmış ve aterosklerozisi yaklaşık %90 azaltmıştır (90).

Zayıf örneklerle karşılaştırıldığında A-FABP düzeyleri kilolu ve obezlerde anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Yaşa ve cinsiyete göre belirlenen A-FABP bel çevresi, kan basıncı, dislipidemi, açlık insülini, HOMA indeksi ile pozitif koreledir ve metabolik sendrom bileşenlerinin sayısı ile A-FABP düzeyleri artış göstermektedir (96).

Obez yetişkinlerde bariatrik cerrahi sonrası veya obez çocuklarda hayat tarzı değişiklikleri sonrası görülen kilo kaybı plazma A-FABP düzeylerinde anlamlı bir azalmaya neden olmuştur ve her iki çalışmada da A-FABP düzeyleri ve bu düzeylerde görülen değişimler adipozite parametreleri ile ilişkili bulunmuştur (97, 98).

A-FABP, prediyabetik Asya popülasyonunda obezite ve metabolik sendromun plazma biyomarkırı olarak kabul edilmektedir (91). Yakın bir zamanda ise A-FABP'nin Kafkas popülasyonunda metabolik sendromun bağımsız bir markırı olabileceği gösterilmiştir (94).

10 yıllık Çin kohort çalışmasında serum A-FABP'nin glukoz regülasyonunda bozulma ile ilişkili olduğu bulunmuş ve tip 2 diabetes mellitus gelişiminin göstergesi olarak kabul edilmiştir (99).

Farmakolojik tedaviler insanlarda *in vivo* olarak dolaşan A-FABP düzeylerini etkilemektedir. Hiperlipidemik non-diyabetik örneklerin 3 aylık atorvastatin tedavisi sonrası total kolesterol düzeylerinden bağımsız olarak plazma A-FABP düzeylerinde azalma olmuştur (89). Tip 2 diyabetli hastalarla yapılan kesitsel bir çalışmada statinle tedavi edilen grupta A-FABP konsantrasyonlarında değişiklik olmazken TZD ile tedavi edilen grupta A-FABP düzeylerinde artış olduğu rapor edilmiştir (91). 12 hafta süreyle pioglitazon tedavisi alan tip 2 diyabetli hastalarda periferik kan mononükleer hücrelerinde görülen PPAR γ aktivite artışına paralel plazma A-FABP düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu rapor edilmiştir (86). Bu durum TZD'ler yoluyla gelişen PPAR γ aktivasyonunun adiposit diferansiasyonunu ve intrasellüler yağ birikimini uyarması ile açıklanabilir (91).

İnsanlarda plazma A-FABP konsantrasyonları ile adipoz dokudan salınımı arasında paralellik olduğu gösterilememiştir (86). A-FABP'nin hangi mekanizma ile

dolaşıma çıktığı da net değildir. Serumda A-FABP birikiminin sekresyondan kaynaklandığını kanıtlayan hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Tüm bunlar dikkate alındığında en makul senaryo; serum A-FABP düzeylerinin, obezitede gözlenen inflamatuvar duruma eşlik eden adiposit nekrozu sonucu oluşmasıdır. Ayrıca kalp FABP (H-FABP), karaciğer FABP (L-FABP) ve intestinal FABP (I-FABP) ın dolaşım düzeylerinin doku hasarının sensitif birer markırı olarak ileri sürülmesi bu hipotezi destekleyen bir durumdur (100).

1.7. PPAR γ

Peroksizom proliferasyonunu aktive edici reseptörler (PPAR) nükleer reseptör süper ailesine ait transkripsiyon faktörleridir. PPAR ailesi kendine özgü doku dağılımları bulunan üç izoformdan oluşmuştur: Bunlar PPAR α , PPAR β/δ ve PPAR γ 'dır (101).

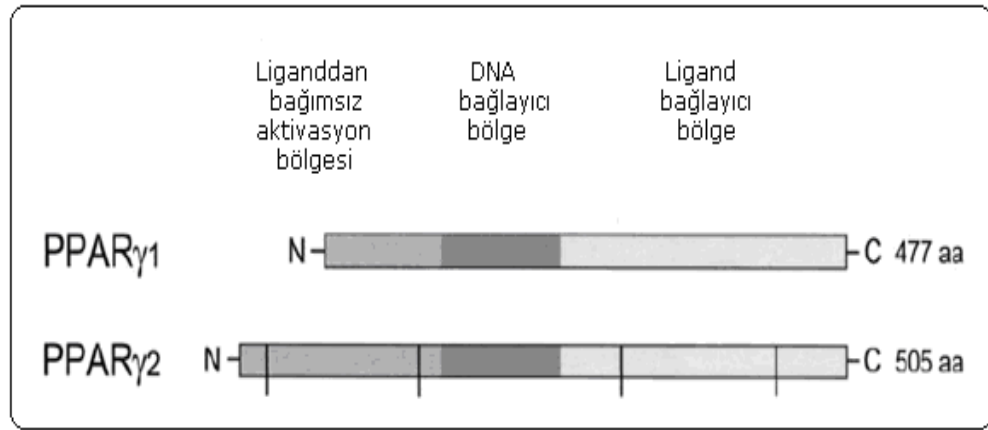
Bir transkripsiyon faktörü olarak görev yapan PPAR'lar birçok genin ekspresyonunu düzenleyerek glisemik kontrolü, lipid metabolizmasını, vasküler tonusu ve inflamasyonu etkilemektedirler (102). PPAR γ 'ın hedef genleri arasında açıl-KoA oksidaz, adiposit tip yağ asidi taşıyıcı protein, fosfoenol piruvat karboksikinaz, malik enzim, yağ asidi translokaz (CD36), leptin, resistin, lipoprotein lipaz ve adiponektin sayılabilir (103-105).

PPAR α ; en fazla karaciğer, böbrek, kalp, iskelet kası ve kahverengi yağ dokusunda eksprese edilmektedir. Eikozonoidler, serbest yağ asitleri ve fibrat grubu ilaçların PPAR α 'ı aktive etmesi yağ asidi alımı ve β -oksidasyonu ile ilişkili genlerin up-regülasyonu ile sonuçlanmaktadır. β -oksidasyondaki artış trigliserid sentezi için gerekli olan yağ açıl Koenzim-A'ları azaltmakta ve buda serum trigliserid düzeylerinin düşmesine neden olmaktadır. Ayrıca PPAR α , bir lipoprotein lipaz inhibitörü olan apolipoprotein C-III'ün hepatik ekspresyonunu azaltıp hepatik lipoprotein lipaz ve apoA ekspresyonunu artırmaktadır. Bu değişimlerin net etkisi trigliserid hidroliz hızının artışı ve trigliserid zengin partiküllerin, şilomikronların, VLDL'nin serum düzeylerinin azalmasıdır. LDL partiküllerinin trigliserid içeriğini azaltarak daha büyük boyutlu daha az aterojenik partiküllerin oluşumunu sağlamaktadır. PPAR α aktivasyonu, HDL kolesterol düzeylerini HDL'nin iki ana lipoproteini olan apoA-I ve apoA-II nin ekspresyonunu arttırarak yükseltir. PPAR β/δ ise beyin, makrofaj, akciğer, adipoz doku ve iskelet kasında eksprese olurlar

(106). PPAR δ ; agonistleri dislipidemi, kanser tedavisi ve santral sinir sisteminde hücre farklılaşmasında önemli rol oynarlar (107).

Farklı promotor kullanımına ve genin alternatif splicingine bağlı dört PPAR γ mRNA izoformu tanımlanmıştır: PPAR γ 1, PPAR γ 3 ve PPAR γ 4 aynı proteini kodlarken PPAR γ 2'nin N-terminalinde ilaveten 28 aminoasit bulunmaktadır (108). PPAR γ 1 kalp, karaciğer, iskelet kası ve adipoz doku gibi geniş bir doku dağılımı gösterirken, PPAR γ 2 en yoğun oranda adipoz dokuda bulunmaktadır. PPAR γ 3 ise makrofajlar, kolon, epitelyum ve adipoz dokuda eksprese edilmektedir (109).

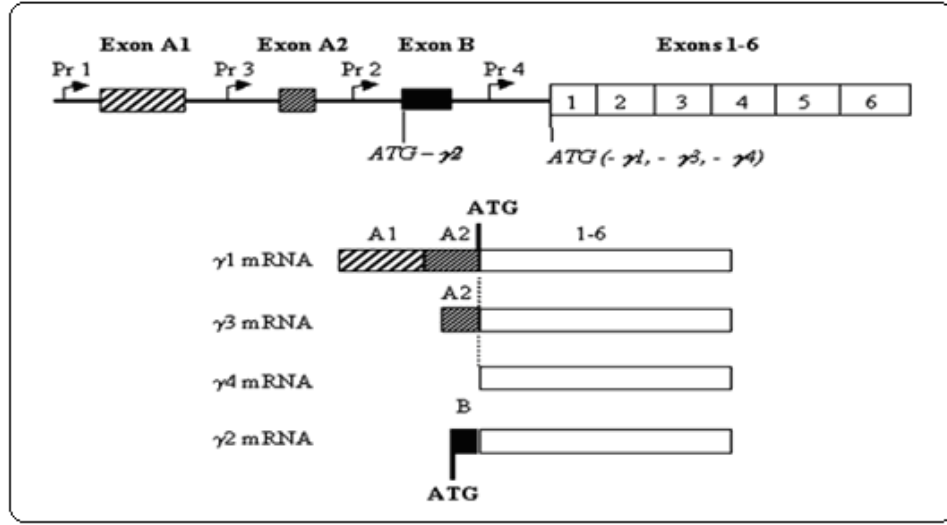
PPAR γ , diğer nükleer reseptörler gibi modüler bir yapıdadır ve ligandan bağımsız aktivasyon bölgesi, DNA bağlayıcı bölge (DBD) ve ligand bağlayıcı bölgeden (LBD) oluşmaktadır (110, 111) (Şekil 4).



Şekil 4. PPAR γ 'nın domain yapısı (111)

PPAR molekülüne bağlanan ligand, ligand bağlayıcı bölgede yer alan aktivasyon fonksiyon 2 (AF2) domaininde konformasyonel bir değişikliğe neden olmaktadır. PPAR γ , ligandın bağlanmasından sonra retinoid X reseptörü (RXR) ile heterodimerik bir kompleks oluşturarak DNA üzerinde yer alan peroksizom proliferatör yanıt elemanına (PPRE) bağlanmaktadır (112).

PPRE tek bir nükleotidin ayırdığı tekrarlayan iki adet AGGTCA dizisinden oluşmuştur ve DR1 adını almaktadır (113). PPAR γ , DR1 elementinin 5' yarısını RXR ise 3' yarısını kaplamaktadır (103). İnsanlarda PPAR γ geni 3.kromozomda 3p25 pozisyonunda lokalizedir. PPAR γ geni 100kb'lık genomik DNA'dan oluşmuş olup 9 ekzon içermektedir (A1, A2, B, ve 1-6) (114, 115) (Şekil5).



Şekil 5. İnsan PPAR γ geninin genomik yapısı (108)

Heterodimer komplekse ilaveten ko-aktivatör ve ko-repressör adı verilen aksesuar proteinlerinde ligand bağımlı şekilde nükleer reseptörlere bağlanabildiği gösterilmiştir (112). İnaktive haldeki PPAR γ histon deasetilaz aktivitesine sahip korepresörler ile kompleks halde bulunmaktadır. Reseptöre endojen veya ekzojen bir ligandın bağlanması reseptörden korepresörün ayrılıp histon asetil transferaz aktivitesine sahip koaktivatör proteinlerin alınmasını sağlamaktadır. Asetiltransferaz aktivitesi kromatin dekondeksasyonuna neden olmaktadır (114).

Beslenme ve metabolik süreçler sonucunda ortaya çıkan poliunsatüre yağ asitleri ve eikosanoidler PPAR γ 'ın endojen ligandları iken thiazolidindionlar ve non - steroid antiinflamuar ilaçlar ise sentetik ligandlarıdır.

PPAR γ adiposit differansiasyonunda ve enerji depolanmasında ana düzenleyicidir. Küçük insülin duyarlı adipositlerin üretimini uyarmaktadır. Yağ asidi depolanmasında görevli genlerin ekspresyonunu arttırmakta ve adipositlerde lipolizi uyaran genleri baskılamaktadır (116, 110).

Dolaşımdaki serbest yağ asidi düzeyleri insülin duyarlılığı ile ilişkilidir. PPAR γ ligandları insülin direncini, dolaşımdaki serbest yağ asidi düzeylerini azaltarak geri döndürürler. Bu durum dolaşımdan yağ dokuya olan net serbest yağ asidi akışını artırıcı etkilerinden kaynaklanmaktadır. Adipojenik etkileri de bulunan PPAR γ ligandları adiposit sayısını artırır. Serbest yağ asitlerinin yakalanması, alımı, serbest yağ asidi girişi ve açılmasını kolaylaştıran FATP (yağ asidi taşıyıcı

protein) ve CD36 gibi hücre yüzey moleküllerinin ekspresyonunda artış ile hızlanmaktadır. Adipositlerin içine SYA akışına ek olarak SYA'lerinin dışarıya sızması da bunları trigliserid halinde depolayan genlerin ekspresyonu ve gliserol-3 fosfat üretiminde artış ile azaltılmaktadır (117).

Fosfoenolpiruvat karboksikinazın PPAR γ ligandları tarafından uyarılması trigliserid sentezi için gerekli piruvat gibi glukoneojenik prekürsörlerin kullanılmasını sağlar. Gliserol kinazın uyarılması ise gliserolden direkt olarak gliserol-3 fosfat sentezlenmesini sağlar. TZD ile tedavi edilen adipositlerde gliserol-3 fosfat üretiminde görülen artış lipoliz sırasında açığa çıkan ve trigliserid hidrolizi ve yeniden sentezi arasında gidip gelen yağ asitlerinin kullanımını sağlar. TZD, serum serbest yağ asidi düzeylerini adipositlere alınımını arttırıp dolaşıma salınımını azaltarak düşürür (117).

Obezlerde adipoz dokuda PPAR γ mRNA ekspresyonunda artış olmaktadır (118). Yapılan bir çalışmada, insülinin insan adipositlerinde PPAR γ mRNA ve protein düzeylerini up-regüle ettiği kanıtlanmıştır. Derialtı abdominal yağ dokusunda hem PPAR γ 1 hemde PPAR γ 2'nin mRNA konsantrasyonlarında insülin infüzyonu sonrası iki kat artış olduğu görülmüştür. Bu uyarıcı etki zayıf, tip 2 diyabetli ve diyabeti olmayan obez örneklerde benzer şekilde görülmüştür (105). PPAR γ eksik farelerin kısmen yüksek yağlı diyetle bağlı gelişen obezite ve insülin direncinden korunduğu rapor edilmiştir (119).

PPAR γ insülin duyarlılığının ve glukoz homeostazisinin düzenlenmesinde de önemli rol oynamaktadır. Yüksek affiniteyle bağladığı TZD'ler diyabetik ve obez hayvan modellerinde ve insanlarda plazma glukozunu azaltıp insülin duyarlılığını düzeltmektedir (120).

Klinik veriler PPAR γ agonistleri olan TZD'lerin glukoz katabolizmasını arttırıp hepatik glukoz çıkışını azalttığını kanıtlamaktadır. PPAR γ adipositlerde GLUT-4 ekspresyonunu ve translokasyonunu arttırır. Buda adipoz dokuda remodelinge, visseral yağ depolanmasında azalma ve deri altı yağ dokuda artışa neden olmaktadır. Bu durum "yağ asidi steal hipotezi" olarak bilinmektedir. Ayrıca PPAR γ iskelet kası ve karaciğerde yağ asidi oksidasyonunu uyarabilen adiponektin gibi adipositokinlerin salınımını arttırmaktadır. Deneysel çalışmalar PPAR γ aktivasyonunun adiposit yağ asidi alınımını tetiklediğini ve insülin duyarlı dokuları

lipotoksik hasardan koruduğunu kanıtlamıştır. İskelet kasında ise PPAR γ glukoz alımını artırarak kan glukoz düzeylerini azaltır (121).

Ateroskleroz patogenezinde de rol oynayan PPAR γ erken aterosklerotik lezyonlarda bulunan köpük hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilmektedir ve okside LDL'ye maruziyetten sonra monositlerde ekspresyonu indüklenmektedir (110).

1997'de Yen ve arkadaşları (122) tarafından PPAR γ 2'nin B exonunda ortaya çıkan missense mutasyonun (CCG→GCG) 12. pozisyondaki prolinin alanin ile yer değişimi ile sonuçlandığı belirlendi.

PPAR γ geninde görülen Pro1Ala değişimi reseptör aktivitesinde azalma ile sonuçlanmaktadır ve buda Ala allelinin, PPAR γ hedef genlerinin ekspresyon etkinliğinde azalmaya yol açtığını düşündürmektedir (118).

Ala allel frekansları etnik popülasyonlar arasında farklılık göstermektedir. Afrika ve Asyalılarda düşük iken (%1-3), Kafkaslarda yüksektir(%20). İlk defa Ala allel frekansının tip 2 diyabetli Japon asıllı Amerika'lılarda, bozulmuş glukoz toleransı olanlara veya non-diyabetiklere göre daha düşük olduğu rapor edilmiştir ve bu durum Ala allelinin tip 2 diyabete karşı koruyucu olabileceğini düşündürmüştür (108).

Japonya'da 541 non-diyabetik ve 415 diyabetli örnekle yapılan bir çalışmada PPAR γ 2 nin 12. kodonunda görülen prolin alanin değişiminin tip 2 diyabet riskinde azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca insülin duyarlılığının kilolu veya obez grupta Ala12 alleleline sahip olanlarda olmayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (123).

Altshuler ve arkadaşları (124) yaptıkları meta analizde ise Pro allel taşıyıcılarında tip 2 diabetes mellitus gelişim riskinin Ala allel taşıyıcılarına göre 1.25 kat daha yüksek olduğunu kanıtlamışlardır.

PPAR γ 2 gen polimorfizminin tip 2 diabetes mellitustaki rolünün incelendiği bir çalışmada Pro allel frekansının, obezitesi olmayan diyabetlilerde sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu ve HOMA-IR ile değerlendirilen insülin direncinin Pro/Pro taşıyıcılarda, Pro/Ala ve Ala/Ala taşıyıcılara göre daha yüksek olduğu bulunmuş olup Pro12 allelinin insülin direnci ve tip 2 diabetes mellitus için genetik bir risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür (125).

Buzetti ve arkadaşlarının (126) İtalyan popülasyonunda Pro12Ala polimorfizminin insülin duyarlılığı üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında Pro12Ala genotipiyle karşılaştırıldığında Pro12Ala ve Ala12Ala genotiplerinin insülin düzeylerinde ve HOMA-IR değerlerinde azalma ile ilişkili olduğu görülmüş olup Pro12Ala ve Ala12Ala varyantlarının yüksek insülin duyarlılığı ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır.

Rusya popülasyonunda tip 2 diyabetli 588 hasta ve normoglisemik, klinik olarak tip 2 diyabeti bulunmayan 597 kontrolle yapılan bir çalışmada Pro12 allel taşıyıcılar ve Pro/Pro homozigot örneklerde tip 2 diabetes mellitus gelişim riskinin anlamlı düzeyde artmış olduğu görülmüş olup bu durum Pro12Ala varyantının Rusya popülasyonunda T2DM'e yatkınlık oluşturan bağımsız bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. Aynı çalışmada Pro/Pro genotipi kontrollerde artmış açlık insülin düzeyleri ile T2DM'lilerde yüksek TG düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular risk alleli olarak kabul edilen Pro allelinin insülin direncini artırarak T2DM patogenezinin katıldığına, minör Ala allelinin ise daha yüksek insülin duyarlılığı ile bağlantılı olarak diyabet riskini azalttığına dikkati çekmektedir (127).

Cole ve arkadaşlarının (128) Meksika kökenli Amerika'lılarda yaptıkları bir çalışmada Ala alleleline sahip olanlarda VKİ ve bel çevresinin daha fazla olduğu bulundu.

Robitaille ve arkadaşları (129) tarafından Fransız asıllı Kanada'lılarda yapılan çalışmada Ala allel taşıyıcılarda Pro/Pro homozigotlara göre VKİ, bel çevresi, subkutan ve visseral yağ dokusunda artış olduğu görülmüştür. Ala allel taşıyıcılarında visseral yağ dokusunun %14, subkutan yağ dokusunun ise %27 oranında arttığı rapor edilmiştir. Kore'li kadın popülasyonunda yapılan bir çalışmada ise Ala allelinde, yağ dokusundaki artış visseral bölgede %16 ve subkutan bölgede ise %28 olarak belirlenmiş olup iki çalışmanın bulguları birbiriyle uyumludur (130).

Brezilya'da 153'ü erkek ve 182'i kadın toplam 335 kişinin katılımıyla yapılan bir çalışmada Ala varyantlı erkeklerde VKİ'nin Pro/Pro homozigot erkeklere göre daha yüksek olduğu gözlenirken kadınlarda Pro12Ala polimorfizminin VKİ üzerine herhangi bir etkisinin olduğu belirlenememiştir (131).

Aynı çalışma grubunda hem erkeklerde hemde kadınlarda total kolesterol, LDL-K, HDL-K ve trigliserid düzeyleri açısından farklı PPAR γ genotipleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (131).

Pro12Ala polimorfizminin lipid fraksiyonları üzerine farklı etkileri olduğu rapor edilmiştir. MONICA Danish çalışmasında homozigot Ala varyantında daha düşük serum açlık trigliserid düzeyleri olduğu görülmüş olup buna karşılık İspanya popülasyonunda Ala alleleline sahip olanlarda serum trigliserid düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (132, 133).

35-64 yaş arası 1195 örnekle yapılan bir çalışmada ise Pro12Pro genotiplilere göre Pro12Ala ve Ala12Ala genotiplerine sahip bireylerde serum total kolesterol ve LDL-K düzeyleri anlamlı şekilde yüksekken HDL-K ve TG düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunamamıştır (134).

PPAR γ 2 Pro12Ala polimorfizminin kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada obez Pro/Ala ve Ala/Ala örneklerde obez Pro/Pro örneklere göre HDL-K düzeylerinin daha düşük ve trigliserid düzeylerinin yükselme eğiliminde olduğu görüldü. Obez grupta Ala allelinin kombine hiperlipidemi ile ilişki olduğu tespit edildi. Ancak Pro12Ala genotipinin obezite, kan basıncı veya diyabet ile ilişkili olmadığı gözlemlendi (109).

Tüm bu veriler, insülin duyarlılığı, adipozite ve metabolik sendromun komponentleri ile yakın ilişkili olduğu bilinen PPAR γ 2 Pro12Ala polimorfizminin, çeşitli popülasyonlarda obezitenin ve metabolik sendromun markırı olarak kabul edilen A-FABP düzeyleri üzerine etkileri olabileceğini düşündürmektedir.

Bu nedenle, bu çalışmada metabolik sendromlu hastalarda PPAR γ 2 Pro12Ala polimorfizminin belirlenmesi ve metabolik sendromda; serum A-FABP, total kolesterol, HDL-K, LDL-K, VLDL-K ve TG düzeyleri gibi çeşitli parametreler ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2.GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hasta ve Kontrollerin Seçimi

Ocak 2009 ve Ocak 2010 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji polikliniğinde ve kliniğinde metabolik sendrom tanısı alan 196 hasta (115 kadın, 81 erkek) ve non obez non-diyabetik 98 sağlıklı kontrol (54 kadın, 44 erkek) çalışmaya dahil edildi. Metabolik sendrom tanısı için Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin III Tedavi Panelinin önerdiği tanı kriterlerinden en az üçünün bulunması yeterli kabul edildi:

- Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg (veya antihipertansif ilaç kullanımı)
- Bel çevresi >102 cm (erkek) veya >88 cm (kadın)
- Açlık plazma glukozu >110 mg/dl (veya antidiyabetik ilaç kullanımı)
- Açlık trigliserid >150 mg/dl
- HDL kolesterol <40 mg/dl (erkek) veya <50 mg/dl (kadın)

Hasta ve kontrollerin boy, ağırlık ve bel çevreleri oda giysileri ile ayakta standart ölçüm aletleri kullanılarak ölçüldü. Bel çevreleri, ekspiryumda arcus kostarium ile spina iliaka anterior superior arasındaki en dar çap ölçülerek belirlendi. Vücut kitle indeksi (VKİ) kişinin kilosunun, boyunun karesine bölünmesi (kg/m^2) ile hesaplandı. Kan basınçları en az 10 dakikalık istirahatin ardından, supin pozisyonda, manşonlu tansiyon aletiyle ölçüldü. İnsülin direnci HOMA-IR (açlık plazma insülin ($\mu\text{U}/\text{ml}$) x açlık plazma glukozu (mmol/L)]/22,5) formülüne göre hesaplandı. Çalışma için Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi Etik Kurulundan (29.05.2008 tarih 2008/3 toplantı sayısı 3-4 nolu karar) onay alındı.

2.2.Örneklerin hazırlanması

Hasta ve kontrol grubundan 10- 12 saatlik açlık sonrası sabah, glukoz, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, total kolesterol, insülin ve A-FABP ölçümlerinde kullanılmak üzere jelli düz biyokimya tüpüne 5 ml ve DNA izolasyonunda kullanılmak üzere K_3EDTA içeren tüplere 2 ml kan alındı. Serum elde etmek için jelli düz biyokimya tüpleri 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumların bir kısmında glukoz, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, total kolesterol düzeyleri hemen çalışıldı. Serumların diğer kısmı ise ileride insülin ve A-FABP ölçümlerinde kullanılmak amacıyla iki porsiyona bölünerek endorff tüplere konuldu ve -20°C 'de saklandı.

K₃.EDTA içeren tüpler ise herhangi bir işleme tabi tutulmadan DNA izolasyonunun yapılacağı ana kadar -20°C’de saklandı.

2.3. Biyokimyasal Ölçümler

Glukoz, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid düzeyleri Olympus marka ticari kitler kullanılarak OLYMPUS AU-2700 (Olympus Optical Co. Ltd, Tokyo-Japan) otoanalizöründe ölçüldü.

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

2.4.Serum A-FABP Düzeylerinin Ölçümü

Serum A-FABP düzeyleri, insan A-FABP enzim bağlı immunosorbent assay (ELISA) kiti (BioVendor research, katalog no: RD191036200R) kullanılarak belirlendi. Standart, kontrol ve örneklerden 100µl poliklonal anti-human A-FABP antikoru ile kaplı kuyucuklara eklendi. 60 dakikalık inkübasyonun ardından otomatik yıkayıcı Bio-tek ELX50’de (BioTek Instruments, USA) 5 kez yıkama yapıldı ve kuyucuklara 100 µl biyotinle işaretli poliklonal anti-human A-FABP antikoru eklendi ve 60 dakika inkübe edildi. Yıkamanın ardından 100 µl streptavidin HRP konjugatı eklendi. 30 dakika inkübe edildi.

Son yıkama basamağının ardından substrat solüsyonu eklendi. Reaksiyon asidik bir solüsyon eklenerek durduruldu. Oluşan sarı renkli ürünün absorbansı Bio-tek ELX800 ELISA okuyucusunda (BioTek Instruments, USA) spektrofotometrik olarak 450 nm de okutuldu. Sonuçlar 1:10 dilüsyon nedeniyle 10 ile çarpıldı ve ng/ml olarak belirtildi. Kit kataloğunda belirtilen intra-assay CV: %3,9-6,6 ve inter-assay CV değeri: %2,6-5,1’di.

2.5.Serum İnsülin Düzeylerinin Ölçümü

Serum İnsülin düzeyleri insan insülin ELISA kiti (BioSource. katalog no:KAP1251, Belgium) kullanılarak belirlendi. Kalibratör, kontrol ve örneklerden 50 µl kuyucuklara konuldu. Tüm kuyucuklara 50 µl anti-INS-HRP konjugatı eklendi Oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi.

Otomatik yıkayıcı Bio-tek ELX50’de (BioTek Instruments, USA) 5 kez yıkama yapıldı. Substrat tamponuna 0.2 ml TMB kromojeni eklenerek hazırlanan solüsyondan 200 µl kuyucuklara konuldu ve 15 dakika inkübe edildi. 50 µl stop solüsyonu eklendi Absorbanslar Bio-tek ELX800 ELISA okuyucusunda (BioTek

Instruments, USA) spektrofotometrik olarak 450 nm de okutuldu. Sonuçlar μ IU/ml olarak belirtildi. Kit kataloğunda belirtilen intra-assay CV: %3,0-5,3 ve inter-assay CV değeri: %4,5 -9,5'di.

2.6.DNA İzolasyonu ve Genotiplendirme

2.6.1.DNA İzolasyonu

Tam kan örneklerinden DNA izolasyonu için ticari bir DNA izolasyon kiti (Invitrogen Purelink Genomic DNA kit, USA) kullanıldı. İzolasyon işlemleri kitin kullanım kılavuzunda belirtilen şekilde ve aşağıdaki sırayla yapıldı:

- 1) 200 μ l taze veya dondurulmuş kan örneği bir mikrosantrifüj tüpüne alındı. (Eğer numune hacmi 200 μ l'den az ise PBS ile 200 μ l'ye tamamlandı.)
- 2) 20 μ l proteinaz K ve 20 μ l RNAaz A eklenip vorteksle karıştırıldı. Oda ısısında 2 dakika inkübe edildi.
- 3) Örneğe 200 μ l genomik lizis/binding tamponu eklendi. Homojen bir karışım elde edilene kadar vorteksle karıştırıldı.
- 4) 55°C de 10 dakika inkübe edildi.
- 5) Lizata 200 μ l %96-100 lük etanolden eklendi. Homojen bir karışım elde edilene kadar 5 saniye vorteksle karıştırıldı.
- 6) Genomik lizis/binding tamponu ve etanolla hazırlanan lizat (yaklaşık 640 μ l) spin kolonlu toplama tüpüne eklendi.
- 7) Kolon oda ısısında 1 dakika 10.000Xg de santrifüj edildi.
- 8) Toplama tüpü atılarak spin kolon temiz bir toplama tüpüne yerleştirildi.
- 9) Etanolla hazırlanan yıkama tamponu-1 den 500 μ l kolona eklendi.
- 10) Kolon oda ısısında 1 dakika 10.000Xg de santrifüj edildi.
- 11) Toplama tüpü atılıp spin kolon temiz bir toplama tüpüne yerleştirildi.
- 12) Etanolla hazırlanan yıkama tamponu-2 den 500 μ l kolona eklendi.
- 13) Kolon oda ısısında maksimum hızda 3 dakika santrifüj edildi ve toplama tüpü atıldı.
- 14) Spin kolon 1.5 ml'lik steril mikrosantrifüj tüpüne yerleştirildi.
- 15) 100 μ l genomik elusyon tamponu kolona eklendi. Oda ısısında 1 dakika inkübe edildi. Ardından oda ısısında maksimum hızda 2 dakika santrifüj edildi. Spin kolon atıldı ve mikrosantrifüj tüpünde kalan pürifiye DNA, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yapılana kadar -20 °C'de saklandı.

2.6.2. PPAR γ 2 Pro12Ala Polimorfizminin Belirlenmesi için Kullanılan

Malzeme ve Aletler

- Primerler (Integrated DNA Technologies)
 - Primer 1-5'CAA GCC CAG TC TTT CTG TG-3',
 - Primer 2-5'AGT GAA GGA ATC GCT TTC CG-3'
- Tsg DNA Polimeraz, 10X Reaksiyon buffer, MgSO₄: (Bio Basic Inc. Canada)
- dNTP Seti (Lot No: 00019014 Fermentas)
- 50 bp DNA Ladder (Lot No: 00028112 Fermentas)
- Hpa II DNA kesim enzimi (Takara Bio Inc. Japan)
- Manyetik Karıştırıcı (IKA-Labortechnik, Germany)
- Isı döngü cihazı (Bio-Rad Laboratories, USA)
- UV Transluminatör (Bio-Rad Laboratories)
- Yatay elektroforez tankı (Bio-Rad Laboratories, USA)
- Elektroforez güç kaynağı (Bio-Rad Laboratories, USA)
- Agaroz (Bioron GmbH, Ludwigshafen, Germany)
- Borik Asit (Merck, Darmstadt, Germany)
- EDTA.2H₂O, Tris (Merck, Darmstadt, Germany)
- Ethidium Bromide (100mg/ml) (Dr.Zeydanlı Hayat Bilimleri, Türkiye)

2.6.3. PPAR γ 2 Pro12Ala Gen bölgesinin PZR ile Çoğaltılması

PPAR γ 2 Pro12Ala gen bölgesinin çoğaltılması için primer 1, primer 2, MgSO₄, dNTP karışımı, Taq DNA Polimeraz, 10X Reaksiyon buffer ve distile su içeren 25 μ l'lik PZR karışımı hazırlandı (Tablo6).

Tablo 6. PZR karışımının içeriği

PZR bileşeni	PZR karışımındaki miktar
Primer-1 (10 pmol)	1 μ l
Primer-2 (10 pmol)	1 μ l
MgSO ₄ (stok 20 mM)	2 μ l
10X Tsg Reaksiyon buffer	2,5 μ l
dNTP (stok 25 mM)	1 μ l
Tsg DNA Polimeraz (stok 5 U/ μ l)	0,5 μ l
Distile su	12 μ l
Genomik DNA	5 μ l
Toplam	25 μ l

Denatürasyon, bağlanma ve uzama aşamalarını içeren amplifikasyon döngü programı literatürde belirtildiği şekilde oluşturuldu (125). PZR karışımı önceden programlanmış olan ısısal döngü cihazına yerleştirilerek amplifikasyona bırakıldı (Tablo 7).

Tablo 7. Amplifikasyon döngü programı

Reaksiyon aşaması	Sıcaklık	Süre	Döngü sayısı
İlk denatürasyon	94 °C	3 dk	1
Denatürasyon	94 °C	30 sn	
Annealing (primer bağlanması)	55 °C	30 sn	40
Extension (zincir uzaması)	72 °C	1dk	
Final extension (son uzama)	72 °C	9dk	1

2.6.4. PPAR γ 2 Pro12Ala Polimorfizminin Belirlenmesi

Amplifikasyon sonrası elde edilen PZR ürünü, polimorfizmi saptamak için Hpa II kesim enzimi ile 37 °C’de 16 saat inkübasyona bırakıldı (Tablo 8).

Tablo 8. Kesim için hazırlanan karışımın içeriği

Reaksiyon içeriği	Miktarı (μ l)
PZR ürünü	14,5
10X Buffer	2
Hpa II enzim	0,25
Distile su	3,25
Toplam	20

Hpa II Enzimi Kesim

C↓CGG
GGC↑C

 Bölgesi:

Bir litre distile suda 54,4 gr Tris 27,2 gr borik asit ve 4,7gr EDTA.2H₂O çözülerek 5XTBE tamponu elde edildi. Elektroforez düzeneğinde ve agaroz jelin hazırlanmasında kullanılmak üzere 1 hacim 5X TBE’ye 4 hacim distile su ilave edilerek 1XTBE tamponu hazırlandı. Kesim sonrası elde edilen ürünlerin

büyükliklerini tanımlayabilmek için %3'lük agaroz jel kullanıldı. Toz halindeki agarozun 1XTBE tamponunda manyetik karıştırıcı bir ısıtıcıda kaynatılarak çözünmesi sağlandı. Çözelti 50-55 °C'ye soğutulurken ethidium bromide ilave edildi.

Kuyucukları oluşturacak olan tarak yerleştirildikten sonra hazırlanan agaroz çözeltisi hava kabarcığı kalmayacak şekilde elektroforez kalıbına döküldü. Oda sıcaklığında yaklaşık 30 dakika beklenerek polimerize olması sağlandı.

Tarak dikkatlice çıkarılarak içinde 1XTBE tamponu bulunan yatay elektroforez tankına yerleştirildi ve jelin üzerini 1-2 mm geçecek şekilde tampon eklendi. İlk kuyuya bant büyüklüklerini karşılaştırmak için 50 bp'lik DNA ladder, diğer kuyucuklara ise örnekler, 6X yükleme boyası ile 5:1 oranında karıştırılarak 20'şer µl yüklendi. Elektroforez 120 V / 75 mA'de yaklaşık 60 dakika uygulandı. Elektroforez sonrası Ultraviyole (UV) transilluminatörde DNA'lar görüntülenerek fotoğrafları çekildi.

2.7. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Rutin biyokimyasal parametreler ve spesifik parametreler için Student-*t* testi, demografik özelliklerin değerlendirilmesinde ise Ki-Kare testi kullanıldı.

Gruplardaki parametrelerin değerlendirmelerinde polimorfizm alt gruplarda ikili karşılaştırmalarda Mann Whitney-*U* testi, polimorfizm farklılıklarının karşılaştırılmalarında ise Ki-kare testi ile Hardy Weinberg testleri kullanıldı.

Ayrıca gruplardaki parametrelerin birbirleri ile olan ilişkilerinin incelenmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmelerde en düşük anlamlılık düzeyi $P < 0.05$ kabul edildi.

3.BULGULAR

Çalışmaya metabolik sendrom tanısı alan 196 hasta (115 kadın, 81 erkek) ve 98 sağlıklı kontrol (54 kadın, 44 erkek) dahil edildi. Yaş ortalaması metabolik sendrom grubunda 47,30±8,75 yıl iken kontrol grubunda 37,23±10,28 yıl olarak bulundu. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel bakımdan farklılık yokken (P>0,05) yaş ortalaması açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık görüldü (P<0,001). Metabolik sendrom grubunda VKİ ortalaması 32,54±6,10 kg/m² kontrol grubunda 24,79±2,54 kg/m² iken, bel çevreleri metabolik sendrom grubunda 104,91±12,33 cm, kontrol grubunda 85,69±9,93 cm olarak bulundu. Hem VKİ'leri hem bel çevreleri açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık vardı (Her ikisi için P<0,001). Metabolik sendromlu hasta grubunun sistolik ve diastolik kan basınçları da kontrol grubundan daha yüksek bulundu (her ikisi için P< 0,001) (Tablo 9).

Çalışmaya dahil edilen metabolik sendromlu hastaların ve sağlıklı bireylere ait bazı parametreler Tablo 9'da görülmektedir.

Tablo 9. Metabolik Sendrom ve Kontrol Grubuna Ait Bazı Parametreler.

Genel Özellikler	Kontrol (n=98)	MS (n=196)	P değeri
Cinsiyet(E/K)	44/54	81/115	>0,05
Yaş	37,23±10,28	47,30±8,75	< 0,001
Boy (cm)	167,03± 8,38	163,62±8,74	<0,01
Kilo (kg)	69,29±9,74	86,55±15,03	< 0,001
VKİ (kg/m²)	24,79±2,54	32,54±6,10	<0,001
Bel Çevresi (cm)	85,69±9,93	104,91±12,33	<0,001
TA-Sistolik (mmHg)	111,63±10,92	129,52±19,32	<0,001
TA-Diastolik (mmHg)	70,65±8,87	82,50±12,98	<0,001

Serum total kolesterol düzeyleri metabolik sendrom grubunda (205,73±45,75 mg/dL) kontrol grubuna (192,16±34,04 mg/dL) kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulundu (P<0,05) (Tablo10).

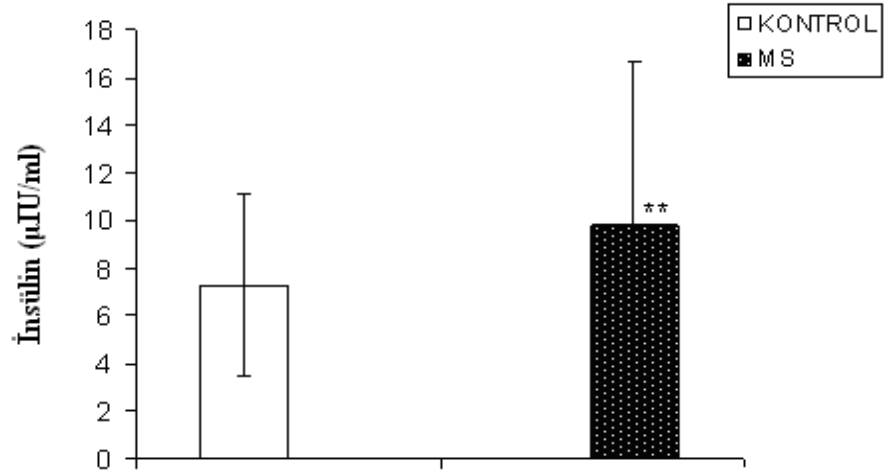
Serum trigliserit düzeylerinin de metabolik sendromlularda (225,61±90,50 mg/dL) kontrollere (133,24±47,31 mg/dL) göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü (P<0,001) (Tablo10).

Serum HDL-K düzeylerinin ise metabolik sendrom grubunda (42,19±8,88 mg/dL) kontrollere (51,37±11,66 mg/dL) göre anlamlı şekilde düşük olduğu tespit edildi (P <0,01) (Tablo10). Serum LDL-K düzeyleri metabolik sendrom grubunda (142,03±36,75 mg/dL) kontrol grubuna (128,75±28,40 mg/dL) göre anlamlı şekilde yüksekti (P <0,001) (Tablo10). Serum VLDL-K düzeylerinin de metabolik sendrom grubunda (45,09±18,12 mg/dL) kontrol grubuna (26,71±11,14 mg/dL) göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü (P <0,001) (Tablo10).

Serum glukoz düzeyleri metabolik sendrom grubunda 165,65±57,76 mg/dL, kontrol grubunda 88,68±10,54 mg/dL olarak bulunmuş olup iki grup arasında anlamlı bir farklılık vardı.(P <0,001) (Tablo10).

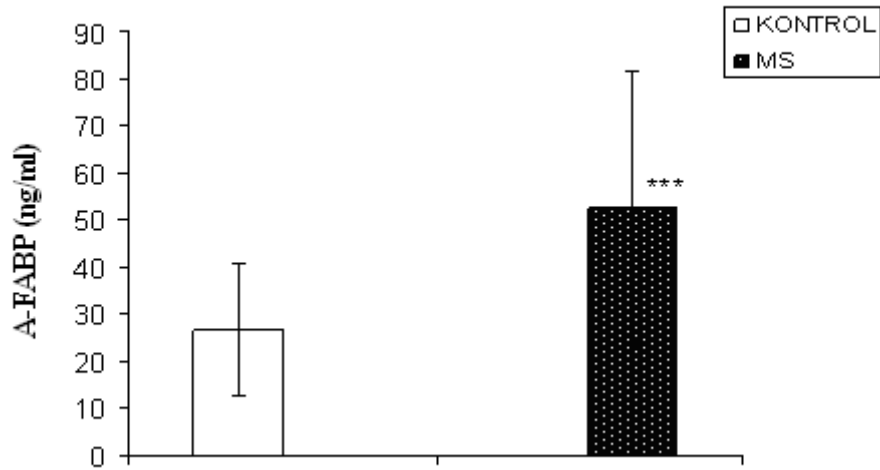
Tablo 10. Metabolik Sendrom ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Parametreleri

Genel Özellikler	Kontrol (n=98)	MS (n=196)	P değeri
Glukoz (mg/dL)	88,68±10,54	165,65±57,76	<0,001
Kolesterol (mg/dL)	192,16±34,04	205,73±45,75	<0,05
Trigliserit (mg/dL)	133,24±47,31	225,61±90,50	<0,001
HDL-K (mg/dL)	51,37±11,66	42,19±8,88	<0,01
LDL-K (mg/dL)	128,75±28,40	142,03±36,75	<0,001
VLDL-K (mg/dL)	26,71±11,14	45,09±18,12	<0,001
A-FABP (ng/ml)	26,59±14,02	52,47±29,06	<0,001
İnsülin (µU/ml)	7,27±3,82	9,80±6,81	<0,01
HOMA-IR	1,67±1,02	4,22±3,28	<0,001



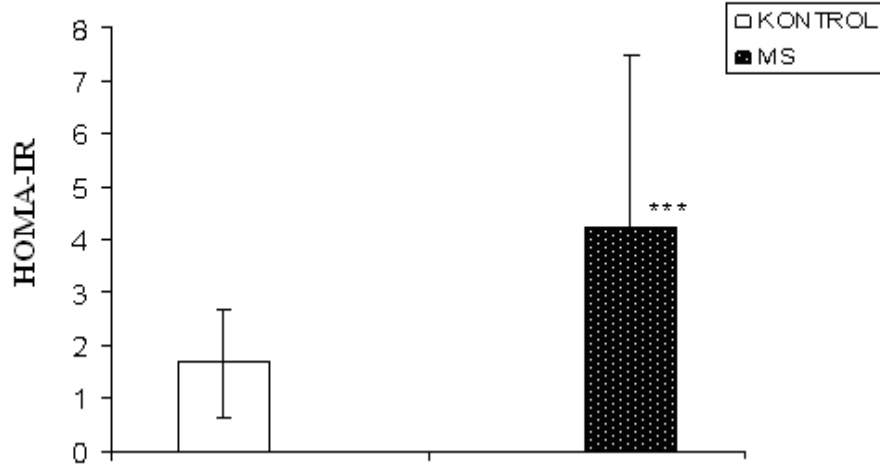
Şekil 6. Kontrol ve metabolik sendrom grubunda serum insülin düzeyleri

Serum insülin düzeyleri metabolik sendrom grubunda ($9,80 \pm 6,81 \mu\text{U/ml}$) kontrol grubuna ($7,27 \pm 3,82 \mu\text{U/ml}$) göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ($P < 0,01$)** (Şekil6).



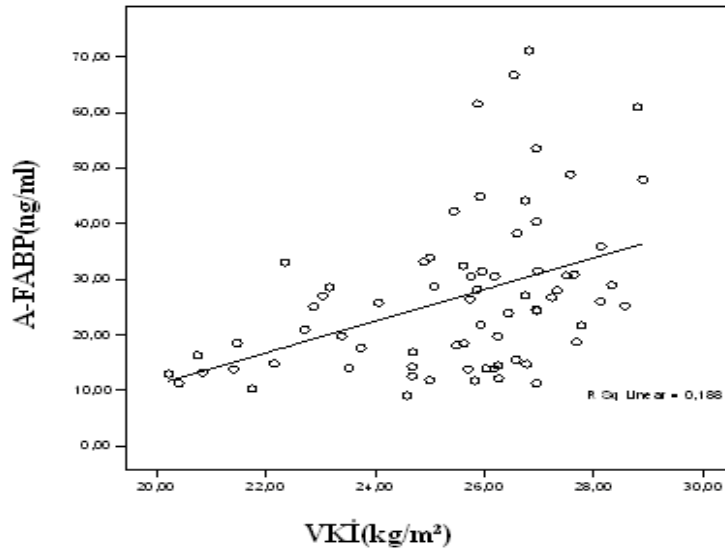
Şekil 7. Kontrol ve metabolik sendrom grubunda serum A-FABP düzeyleri

Serum A-FABP düzeyleri, metabolik sendrom grubunda ($52,47 \pm 29,06 \text{ ng/ml}$) kontrol grubuna ($26,59 \pm 14,02 \text{ ng/ml}$) göre anlamlı şekilde yüksek tespit edildi ($P < 0,001$)*** (Şekil7).



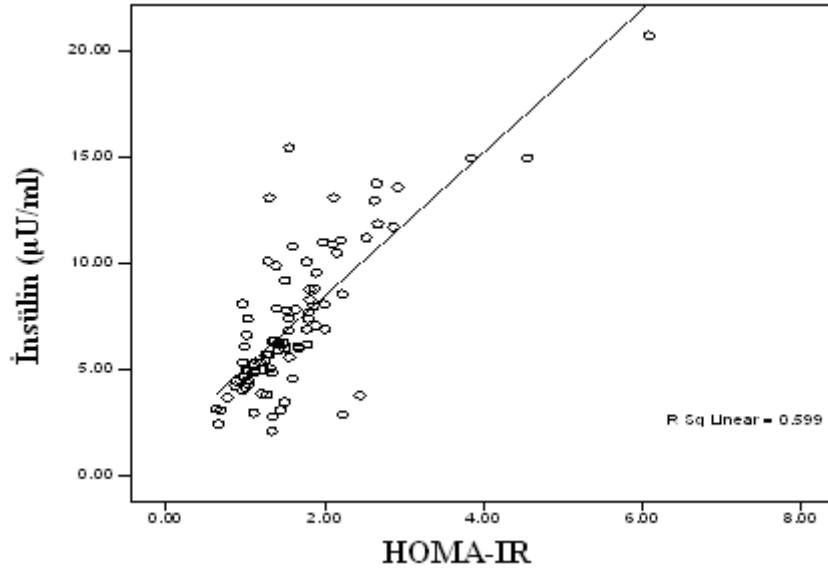
Şekil 8. Kontrol ve metabolik sendrom grubunda HOMA-IR değerleri

HOMA-IR değerlerinin metabolik sendrom grubunda ($4,22 \pm 3,28$) kontrol grubuna ($1,67 \pm 1,02$) göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ($P < 0,001$)*** (Şekil 8).



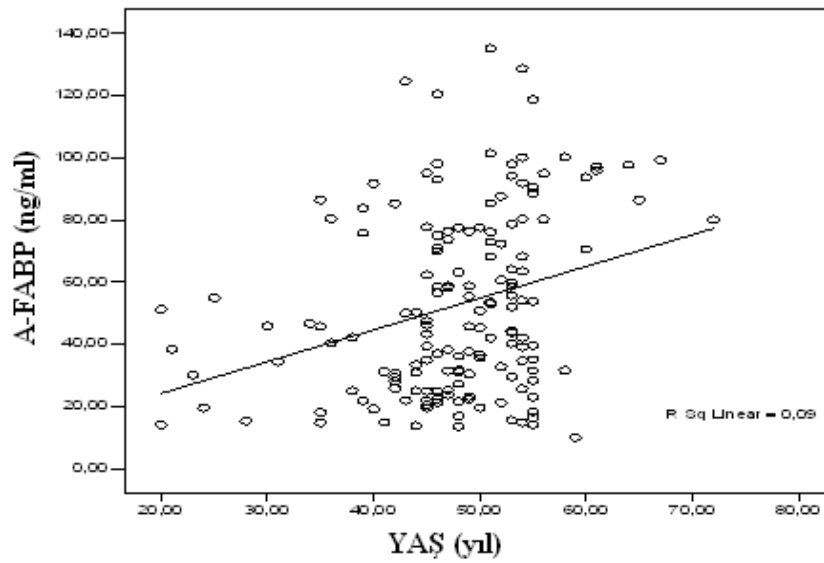
Şekil 9. Kontrol grubunda A-FABP ile VKİ arasındaki ilişki

Kontrol grubunda, serum A-FABP düzeyleri ile vücut kitle indeksi arasındaki ilişki incelendiğinde A-FABP düzeyleri ile VKİ arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ($r=0,434$, $P<0,01$) (Şekil 9).



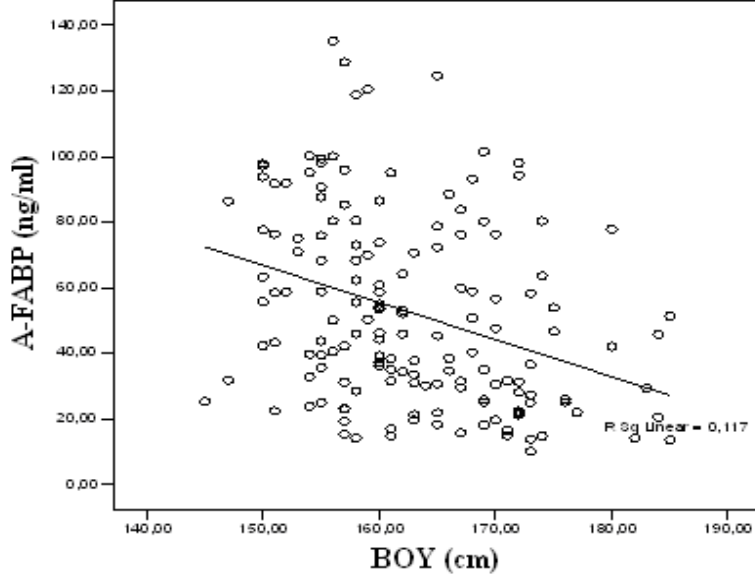
Şekil 10. Kontrol grubunda insülin ile HOMA-IR arasındaki ilişki

Kontrol grubunda serum insülin düzeyleri ve HOMA-IR değerleri incelendiğinde insülin düzeyleri ile HOMA-IR arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu tespit edildi ($r=0,958$, $P<0,01$) (Şekil10).



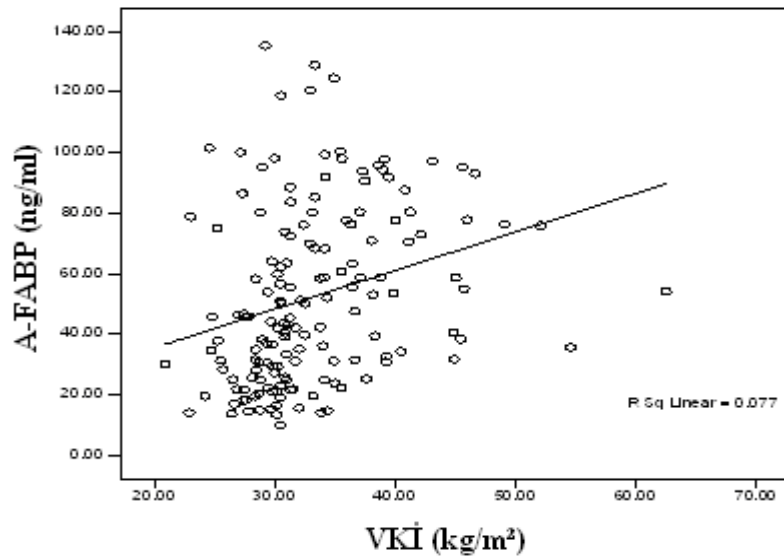
Şekil 11. Metabolik sendrom grubunda A-FABP ile yaş arasındaki ilişki

Metabolik sendrom grubunda serum A-FABP düzeyleri ile yaş arasındaki ilişki incelendiğinde A-FABP ile yaş arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu belirlendi ($r=0,300$, $P<0,01$) (Şekil11).



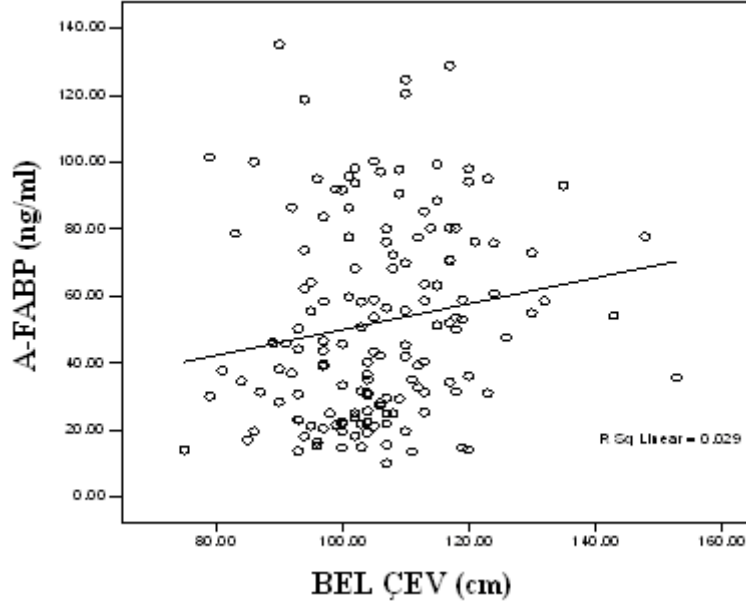
Şekil 12. Metabolik sendrom grubunda A-FABP ile boy arasındaki ilişki

Metabolik sendrom grubunda serum A-FABP düzeyleri ile boy arasındaki ilişki incelendiğinde AFABP ile boy arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu tespit edildi ($r=-0,342$, $P<0,01$) (Şekil12).



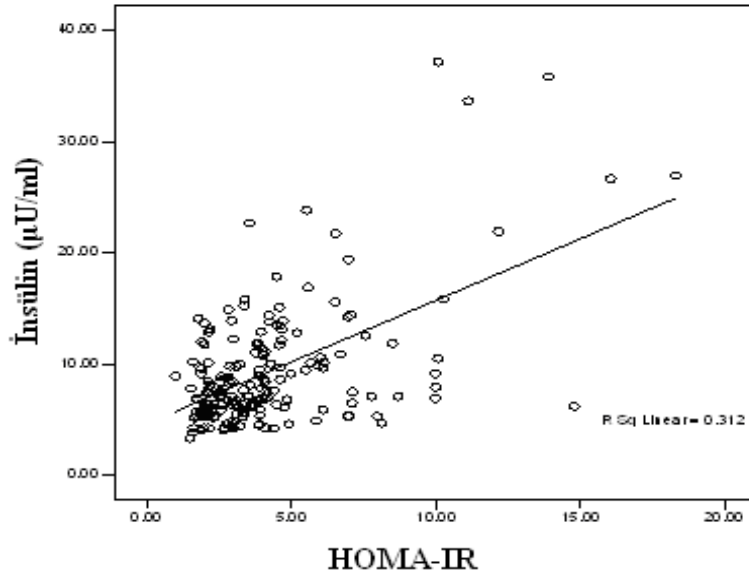
Şekil 13. Metabolik sendrom grubunda A-FABP ile VKİ arasındaki ilişki

Metabolik sendrom grubunda serum A-FABP düzeyleri ve VKİ'leri incelendiğinde A-FABP ile VKİ arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu tespit edildi ($r=0,278$, $P<0,01$) (Şekil13).



Şekil 14. Metabolik sendrom grubunda A-FABP ile bel çevresi arasındaki ilişki

Metabolik sendrom grubunda serum A-FABP düzeyleri ve bel çevreleri incelendiğinde A-FABP ile bel çevresi arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu tespit edildi ($r=0,169$, $P<0,05$) (Şekil14).



Şekil 15. Metabolik sendrom grubunda insülin ile HOMA-IR arasındaki ilişki

Metabolik sendrom grubunda serum insülin düzeyleri ve HOMA-IR değerleri incelendiğinde insülin düzeyleri ile HOMA-IR arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu tespit edildi ($r=0,842$, $P<0,01$) (Şekil15).

Tablo 11. Kontrol grubunda Demografik Veriler ve Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişki (Pearson Korelasyon Testi)

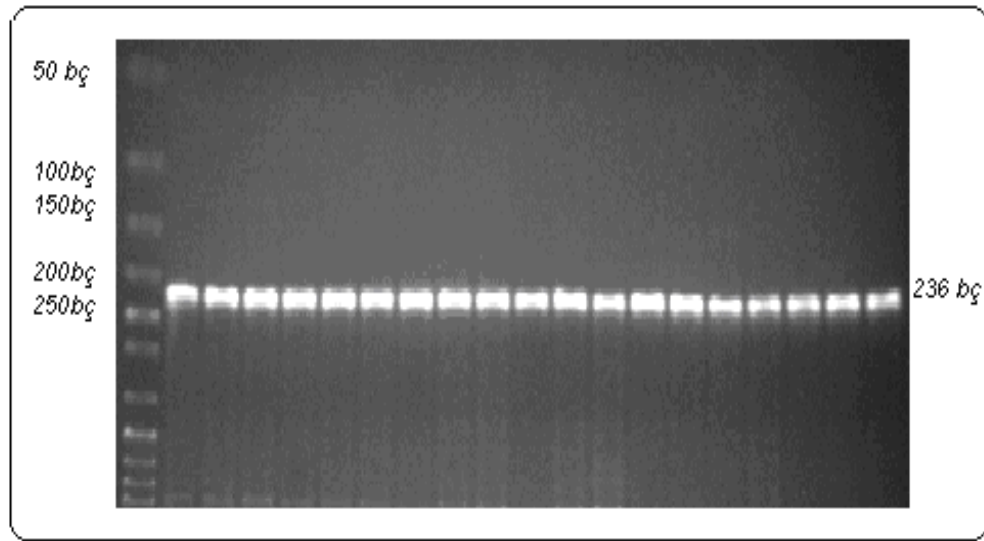
	Glukoz	Kolesterol	HDL	LDL	VLDL	Trigliserit	Yaş	Boy	Kilo	VKİ	Bel çev	AFABP	İnsülin
Glukoz(mg/dL)	r =0,05 P>0,05	r =-0,100 P>0,05	r =0,109 P>0,05	r =0,002 P>0,05	r =-0,049 P>0,05	r =0,084 P>0,05	r =0,091 P>0,05	r =0,180 P>0,05	r =0,174 P>0,05	r =0,166 P>0,05	r =-0,006 P>0,05	r =0,173 P>0,05	
Kolesterol(mg/dL)	r =0,050 P>0,05	r =0,386 P<0,01	r =0,888 P<0,01	r =0,301 P<0,01	r =0,251 P<0,05	r =0,544 P<0,01	r =-0,188 P>0,05	r =0,048 P>0,05	r =0,266 P<0,01	r =0,107 P>0,05	r =0,141 P>0,05	r =-0,104 P>0,05	
HDL(mg/dL)	r =-0,100 P>0,05	r =0,386 P<0,01	r =0,127 P>0,05	r =-0,351 P<0,01	r =0,271 P<0,01	r =0,145 P>0,05	r =-0,441 P<0,01	r =-0,472 P<0,01	r =-0,190 P>0,05	r =-0,423 P<0,01	r =-0,84 P>0,05	r =-0,47 P>0,05	
LDL(mg/dL)	r =0,109 P>0,05	r =0,888 P<0,01	r =0,127 P>0,05	r =0,336 P<0,01	r =0,277 P<0,01	r =0,508 P<0,01	r =-0,141 P>0,05	r =0,128 P>0,05	r =0,324 P<0,01	r =0,155 P>0,05	r =0,104 P>0,05	r =-0,138 P>0,05	
VLDL(mg/dL)	r =0,002 P>0,05	r =0,301 P<0,01	r =-0,351 P<0,01	r =0,336 P<0,01	r =0,992 P<0,01	r =0,144 P>0,05	r =0,192 P>0,05	r =0,376 P<0,01	r =0,312 P<0,01	r =0,374 P<0,01	r =0,158 P>0,05	r =-0,004 P>0,05	
Trigliserit(mg/dL)	r =-0,049 P>0,05	r =0,251 P<0,05	r =-0,271 P<0,01	r =0,277 P<0,01	r =0,992 P<0,01	r =0,087 P>0,05	r =0,236 P<0,05	r =0,322 P<0,01	r =0,183 P>0,05	r =0,314 P<0,01	r =0,105 P>0,05	r =0,011 P>0,05	
Boy(cm)	r =0,091 P>0,05	r =-0,188 P>0,05	r =-0,441 P<0,01	r =-0,141 P>0,05	r =0,192 P>0,05	r =0,236 P<0,05	r =-0,214 P<0,05	r =0,680 P<0,01	r =-0,069 P>0,05	r =0,639 P<0,01	r =-0,069 P>0,05	r =0,195 P>0,05	
Kilo(kg)	r =0,180 P>0,05	r =0,048 P>0,05	r =-0,472 P<0,01	r =0,128 P>0,05	r =0,376 P<0,01	r =0,322 P<0,01	r =0,032 P>0,05	r =0,680 P<0,01	r =0,677 P<0,01	r =0,913 P<0,01	r =0,200 P>0,05	r =0,133 P>0,05	
VKİ(kg/m²)	r =0,174 P>0,05	r =0,266 P<0,01	r =-0,190 P>0,05	r =0,324 P<0,01	r =0,312 P<0,01	r =0,183 P>0,05	r =0,276 P<0,01	r =-0,069 P>0,05	r =0,677 P<0,01	r =0,615 P<0,01	r =0,434 P<0,01	r =-0,018 P>0,05	
Bel çevresi(cm)	r =0,166 P>0,05	r =0,107 P>0,05	r =-0,423 P<0,01	r =0,155 P>0,05	r =0,374 P<0,01	r =0,314 P<0,01	r =0,087 P>0,05	r =0,639 P<0,01	r =0,913 P<0,01	r =0,615 P<0,01	r =0,219 P>0,05	r =0,128 P>0,05	
A-FABP(ng/ml)	r =-0,006 P>0,05	r =0,141 P>0,05	r =-0,84 P>0,05	r =0,104 P>0,05	r =0,158 P>0,05	r =0,105 P>0,05	r =0,032 P>0,05	r =-0,069 P>0,05	r =0,200 P>0,05	r =0,434 P<0,01	r =0,219 P>0,05	r =0,098 P>0,05	
HOMA-IR	r =0,359 P<0,01	r =-0,149 P>0,05	r =-0,97 P>0,05	r =-0,172 P>0,05	r =-0,032 P>0,05	r =-0,022 P>0,05	r =-0,273 P<0,05	r =0,235 P>0,05	r =0,154 P>0,05	r =-0,041 P>0,05	r =0,112 P>0,05	r =0,128 P>0,05	r =0,958 P<0,01

Tablo 12. Metabolik Sendrom Grubunda Demografik Veriler ve Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişki (Pearson Korelasyon Testi)

	Glukoz	Kolesterol	HDL	LDL	VLDL	Trigliserit	Yaş	Boy	Kilo	VKİ	Bel çev	AFABP	İnsülin
Glukoz(mg/dL)	r =0,034	r =-0,084	r =0,007	r =0,029	r =0,044	r =0,046	r =0,054	r =-0,142	r=-0,153	r=-0,213	r =-0,053	r =-0,047	
	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P<0,05	P<0,01	P>0,05	P>0,05
Kolesterol(mg/dL)	r =0,034	r=0,253	r =0,913	r=0,322	r=0,316	r=0,215	r =-0,118	r =0,048	r =0,113	r =0,038	r =0,128	r =0,034	
	P>0,05	P<0,01	P<0,01	P<0,01	P<0,01	P<0,01	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	
HDL(mg/dL)	r =-0,084	r=0,253	r =0,143	r=-0,223	r=-0,213	r =0,009	r=-0,332	r =-0,07	r =0,126	r =-0,009	r =0,031	r =-0,016	
	P>0,05	P<0,01	P>0,05	P<0,01	P<0,01	P>0,05	P<0,01	P>0,055	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	
LDL(mg/dL)	r =0,007	r=0,913	r =0,143	r=0,234	r=0,223	r =0,131	r =-0,066	r =-0,024	r =0,012	r =0,013	r =0,124	r =-0,021	
	P>0,05	P<0,01	P>0,05	P<0,01	P<0,01	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	
VLDL(mg/dL)	r =0,029	r=0,322	r=-0,223	r=0,234	r=0,996	r =0,128	r =0,067	r =-0,011	r =-0,042	r =0,027	r =-0,046	r =0,094	
	P>0,05	P<0,01	P<0,01	P<0,01	P<0,01	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	
Trigliserit(mg/dL)	r =0,044	r=0,316	r=-0,213	r=0,223	r=0,996	r =0,133	r =0,068	r =-0,015	r =-0,046	r =0,030	r =-0,045	r =0,088	
	P>0,05	P<0,01	P<0,01	P<0,01	P<0,01	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	
Boy(cm)	r =0,054	r =-0,118	r=-0,332	r =-0,066	r =0,067	r =0,068	r=-0,184	r=0,198	r=-0,392	r =-0,035	r=-0,342	r =-0,061	
	P>0,05	P>0,05	P<0,01	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P<0,05	P<0,01	P<0,01	P>0,05	P<0,01	P>0,05	
Kilo(kg)	r =-0,142	r =0,048	r =-0,075	r =-0,024	r =-0,011	r =-0,015	r =-0,005	r=0,198	r=0,817	r=0,884	r =0,103	r =0,014	
	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P<0,01	P<0,01	P<0,01	P>0,05	P>0,05	
VKİ(kg/m ²)	r=-0,153	r =0,113	r =0,126	r =0,012	r =-0,042	r =-0,046	r =0,097	r=-0,392	r=0,817	r=0,822	r=0,278	r =0,055	
	P<0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P<0,01	P<0,01	P<0,01	P<0,01	P>0,05	
Bel çevresi(cm)	r=-0,213	r =0,038	r =-0,009	r =0,013	r =0,027	r =0,030	r =0,131	r =-0,035	r=0,884	r=0,822	r=0,169	r =-0,046	
	P<0,01	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P<0,01	P<0,01	P<0,01	P>0,05	
AFABP(ng/ml)	r =-0,053	r =0,128	r =0,031	r =0,124	r =-0,046	r =-0,045	r=0,300	r=-0,342	r =0,103	r=0,278	r=0,169	r =0,060	
	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P<0,01	P<0,01	P>0,05	P<0,01	P<0,05	P>0,05	
HOMA-IR	r =0,136	r =-0,076	r =-0,002	r =-0,167	r =0,076	r =0,074	r =-0,010	r =0,076	r =0,046	r =0,004	r =-0,030	r =0,087	
	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P<0,01	

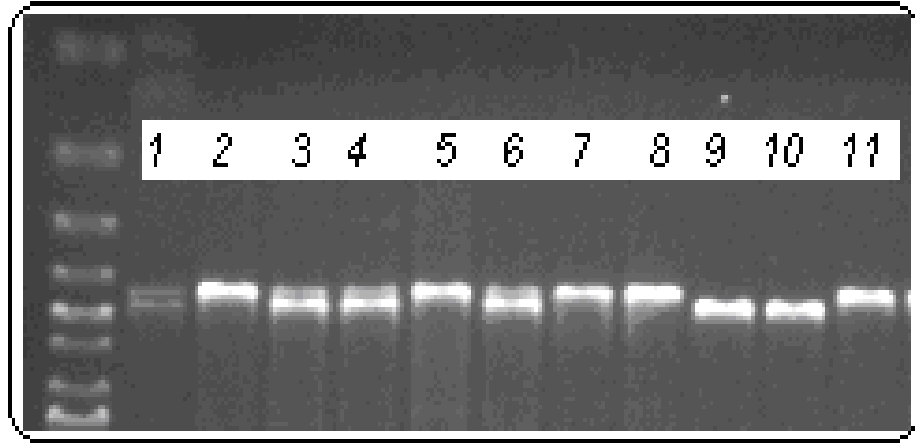
PPAR γ 2'nin B exonunun NH₂-terminalinde ortaya çıkan missense mutasyon (CCG →GCG) nedeniyle 12. pozisyondaki prolinin alanin ile yer değiştirerek PPAR γ 2 Pro12Ala polimorfizmi gelişimine neden olmaktadır.

Çalışmamızda metabolik sendromlu hastalardan ve sağlıklı kontrollerde, PPAR γ 2 Pro12Ala polimorfizmini incelemek amacıyla, 236 bç. uzunluğundaki gen bölgesi uygun primerler kullanılarak PZR yöntemi ile çoğaltıldı. Ürünler 50 bç'lik DNA ladder ile beraber %3'lük agaroz jelde yürütölerek UV transluminatörde görüntölendi (Şekil 16).

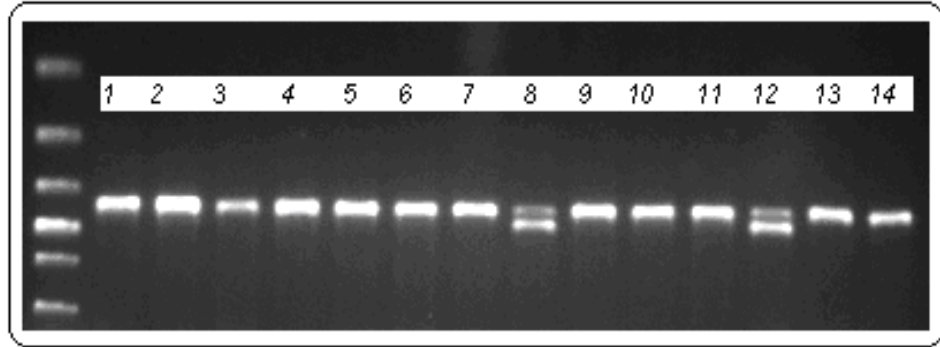


Şekil 16. PPAR γ 2Pro12Ala polimorfizmine ait PZR ürününün kesim öncesi görüntüsü

PZR ürünü Hpa II kesim enzimi ile 37 °C'de 16 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası %3'lük agaroz jelde 120 V / 75 mA'de yaklaşık 60 dakika yürütölüdü. Metabolik sendrom ve kontrol grubuna ait genotipler belirlendi (Şekil 17), (Şekil 18).



Şekil 17. Kontrol grubunda PPAR γ 2 Pro12Ala polimorfizminin RFLP sonrası görüntüsü. 1, 3, 4 ve 6 numara Pro12Ala heterozigot, 2, 5, 7, 8 ve 11 numara Pro12Pro homozigot, 9 ve 10 numara Ala12Ala homozigot genotipi.



Şekil 18. Metabolik sendrom grubunda PPAR γ 2 Pro12Ala polimorfizminin RFLP sonrası görüntüsü. 8 ve 12 numara Pro12Ala heterozigot, diğerleri Pro12Pro homozigot genotipi.

Yapılan genotiplendirme analizleri sonucunda kontrol grubundaki 98 kişiden 13'ünde Pro12Ala heterozigot, 82'sinde Pro12Pro homozigot ve 3'ünde Ala12Ala homozigot, metabolik sendrom grubundaki 196 kişiden ise 163'ünde Pro12Pro homozigot, 33'ünde Pro12Ala heterozigot genotipinin olduğu görüldü. Metabolik sendromlu hastaların hiçbirinde Ala12Ala homozigot genotipine rastlanmadı.

Kontrol grubunda Pro12Pro, Pro12Ala ve Ala12Ala genotipli bireyler, metabolik sendrom grubunda ise Pro12Pro ve Pro12Ala genotipli bireyler arasında

cinsiyetler açısından anlamlı bir farklılık yoktu ($P>0,05$). Yaş Pro12Pro genotipine sahip metabolik sendromlu bireylerde ($47,30\pm 8,93$ yıl) Pro12Pro genotipli kontrollere ($37,00\pm 10,38$ yıl) göre daha yüksekti ($P<0,001$). Pro12Ala genotipli metabolik sendromlularda ($42,27\pm 7,98$ yıl) yaş Pro12Ala kontrollere ($39,23\pm 11,03$ yıl) kıyasla daha yüksek bulundu ($P<0,05$) (Tablo 13).

Sistolik ve diyastolik tansiyonlar açısından kontrol grubunda Pro12Pro, Pro12Ala ve Ala12Ala genotipli bireyler arasında, metabolik sendrom grubunda ise Pro12Pro ve Pro12Ala genotipli bireyler arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ($P>0,05$). Pro12Pro genotipli metabolik sendromlularda sistolik-TA ve diyastolik-TA Pro12Pro kontrollere göre anlamlı şekilde yüksek bulundu (her ikisi için $P<0,001$). Metabolik sendrom Pro12Ala ve kontrol Pro12Ala grupları karşılaştırıldığında sistolik ve diyastolik tansiyonların metabolik sendromlularda anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlendi (sırasıyla $P<0,01$ ve $P<0,001$) (Tablo13).

VKİ'leri, metabolik sendrom Pro12Pro grubunda ($32,14\pm 5,80$ kg/m²) kontrol Pro12Pro grubuna ($24,77\pm 2,61$ kg/m²) göre anlamlı şekilde yüksekti ($P<0,001$). Metabolik sendrom Pro12Ala grubunda ($34,53\pm 7,16$ kg/m²) kontrol Pro12Ala grubuna ($25,02\pm 2,37$ kg/m²) göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ($P<0,001$). Kontrol grubunda Pro12Pro, Pro12Ala ve Ala12Ala genotipine sahip bireyler karşılaştırıldığında VKİ'leri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($P>0,05$). Metabolik sendrom grubunda ise Pro12Pro ve Pro12Ala genotipine sahip bireyler karşılaştırıldığında VKİ, Pro12Ala genotipine sahip bireylerde anlamlı şekilde yüksek bulundu ($P<0,05$) (Tablo13).

Bel çevreleri metabolik sendrom Pro12Pro grubunda ($103,83\pm 12,03$ cm) kontrol Pro12Pro grubuna ($85,87\pm 9,54$ cm) göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ($P<0,001$). Metabolik sendrom Pro12Ala grubunda ($109,87\pm 12,67$ cm) kontrol Pro12Ala grubuna ($84,83\pm 11,71$ cm) göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($P<0,001$). Kontrol grubunda Pro12Pro, Pro12Ala ve Ala12Ala genotipine sahip bireyler karşılaştırıldığında bel çevreleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilemezken metabolik sendrom grubunda Pro12Pro ve Pro12Ala genotipine sahip bireyler karşılaştırıldığında bel çevrelerinin Pro12Ala genotipine sahip bireylerde anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlendi ($P<0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Kontrol ve Metabolik Sendrom Grubunda Genotiplere Göre Bazı Parametreler.

Genel Özellikler	Kontrol			Metabolik Sendrom		P değeri
	Pro/Pro (n=82)	Pro/Ala (n=13)	Ala /Ala (n=3)	Pro/Pro (n=163)	Pro/Ala (n=33)	
Cinsiyet (E/K)	36/46	6/7	2/1	70/93	11/22	P>0,05 Grup1-4 Grup2-5
	P>0,05 Grup 1-2 , Grup 1-3, Grup 2-3			P>0,05 Grup 4-5		
Yaş	37,00±10,38	39,23±11,03	35,00±2,00	47,30±8,93	42,27±7,98	P<0,001 Grup1-4 P<0,05 Grup2-5
	P>0,05 Grup 1-2 , Grup 1-3, Grup 2-3			P>0,05 Grup 4-5		
Boy (cm)	167,08±8,41	166,07±8,53	169,66±9,50	163,72±8,88	163,12±8,11	P<0,01 Grup1-4 P>0,05 Grup2-5
	P>0,05 Grup 1-2 , Grup 1-3, Grup 2-3			P>0,05 Grup 4-5		
Kilo (kg)	69,14±9,49	69,30±11,16	73,33±13,42	85,53±13,90	91,57±19,13	P<0,001 Grup1-4 Grup2-5
	P>0,05 Grup 1-2 , Grup 1-3, Grup 2-3			P<0,05 Grup 4-5		
VKİ (kg/m ²)	24,77±2,51	25,02±2,37	24,42±1,65	32,14±5,80	34,53±7,16	P<0,001 Grup1-4 Grup2-5
	P>0,05 Grup 1-2 , Grup 1-3, Grup 2-3			P<0,05 Grup 4-5		
BelÇevresi (cm)	85,87±9,54	84,83±11,71	84,00±21,21	103,83±12,03	109,87±12,67	P<0,001 Grup1-4 Grup2-5
	P>0,05 Grup 1-2 , Grup 1-3, Grup 2-3			P<0,05 Grup 4-5		
TA-sistolik (mmHg)	111,18±10,82	114,61±11,98	110,00±10,00	129,03±19,56	131,81±18,27	P<0,001 Grup1-4 P<0,01 Grup2-5
	P>0,05 Grup 1-2 , Grup 1-3, Grup 2-3			P>0,05 Grup 4-5		
TA-diastolik (mmHg)	70,92±8,97	69,23±8,62	70,00±10,00	82,45±13,45	82,72±10,68	P<0,001 Grup1-4 Grup2-5
	P>0,05 Grup 1-2 , Grup 1-3, Grup 2-3			P>0,05 Grup 4-5		

Grup 1: Kontrol Pro/Pro homozigot

Grup 2: Kontrol Pro/Ala heterozigot

Grup 3: Kontrol Ala/Ala homozigot

Grup 4: Metabolik sendrom Pro/Pro homozigot

Grup 5: Metabolik sendrom Pro/Ala heterozigot

Serum glukoz düzeyleri metabolik sendrom grubu Pro12Pro genotipinde ($88,31\pm 9,13$ mg/dL) Pro12Pro kontrollere ($167,14\pm 58,20$ mg/dl) göre anlamlı şekilde yüksekti ($P<0,001$). Metabolik sendrom Pro12Ala grubunda da ($158,38\pm 55,87$ mg/dL) kontrol Pro12Ala grubuna ($93,30\pm 15,75$ mg/dL) göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ($P<0,001$). Kontrol grubunda Pro12Pro, Pro12Ala ve Ala12Ala genotipine sahip bireyler, metabolik sendrom grubunda ise Pro12Pro ve Pro12Ala genotipine sahip bireyler karşılaştırıldığında serum glukoz düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($P>0,05$) (Tablo 14).

Serum total kolesterol düzeyleri, metabolik sendrom Pro12Pro grubunda ($205,61\pm 45,87$ mg/dL) kontrol Pro12Pro grubuna ($192,75\pm 35,17$ mg/dL) göre anlamlı şekilde yüksekti ($P<0,05$). Metabolik sendrom grubundaki Pro12Ala genotipli bireyler ile kontrol grubundaki Pro12Ala genotipli bireyler karşılaştırıldığında serum total kolesterol düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı ($P>0,05$). Kontrol grubunda Pro12Pro, Pro12Ala ve Ala12Ala genotipine sahip bireyler arasında serum total kolesterol düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($P>0,05$). Metabolik sendrom grubunda ise Pro12Pro ve Pro12Ala genotipine sahip bireyler karşılaştırıldığında serum total kolesterol düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık görülmedi ($P>0,05$) (Tablo 14).

Serum HDL-K düzeyleri metabolik sendrom Pro12Pro grubunda ($42,27\pm 8,98$ mg/dL) kontrol Pro12Pro grubuna ($51,43\pm 11,33$ mg/dL) göre anlamlı şekilde düşük tespit edildi ($P<0,001$). Metabolik sendromlu Pro12Ala grubunda da ($41,71\pm 8,50$ mg/dL) kontrol Pro12Ala grubuna ($52,84\pm 13,95$ mg/dL) göre anlamlı şekilde düşüktü ($P<0,05$). Kontrol grubunda Pro12Pro, Pro12Ala ve Ala12Ala genotipine sahip bireyler karşılaştırıldığında serum HDL-K düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık yoktu ($P>0,05$). Metabolik sendrom grubunda Pro12Pro ve Pro12Ala genotipine sahip bireyler karşılaştırıldığında serum HDL-K düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($P>0,05$) (Tablo 14).

Serum LDL-K düzeyleri metabolik sendrom Pro12Pro grubunda ($143,17\pm 36,94$ mg/dL) kontrol Pro12Pro grubuna ($129,63\pm 29,84$ mg/dL) göre anlamlı şekilde yüksekti ($P<0,01$). Metabolik sendrom grubundaki Pro12Ala genotipli bireyler ile kontrol grubundaki Pro12Ala genotipli bireyler karşılaştırıldığında LDL-K düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı

($P>0,05$). Kontrol grubunda Pro12Pro, Pro12Ala ve Ala12Ala genotipine sahip bireyler arasında serum LDL-K düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($P>0,05$). Metabolik sendrom grubunda Pro12Pro ve Pro12Ala genotipine sahip bireyler arasında serum LDL-K düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık görülmedi ($P>0,05$) (Tablo14).

Serum VLDL-K düzeyleri Pro12Pro genotipli metabolik sendromlularda ($45,05\pm 18,15$ mg/dL) Pro12Pro genotipli kontrollere ($26,89\pm 10,77$ mg/dL) göre anlamlı şekilde yüksekti ($P<0,001$). Metabolik sendrom Pro12Ala grubunda ($45,29\pm 18,25$ mg/dL) kontrol Pro12Ala grubuna ($23,84\pm 12,64$ mg/dL) göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ($P<0,001$). Kontrol grubunda Pro12Pro, Pro12Ala ve Ala12Ala genotipine sahip bireyler arasında serum VLDL-K düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($P>0,05$). Metabolik sendrom grubunda Pro12Pro ve Pro12Ala genotipine sahip bireyler karşılaştırıldığında serum VLDL-K düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık yoktu ($P>0,05$) (Tablo 14).

Serum trigliserid düzeyleri Pro12Pro genotipine sahip metabolik sendromlularda ($225,42\pm 90,60$ mg/dL) Pro12Pro genotipine sahip kontrollere ($134,71\pm 47,13$ mg/dL) göre anlamlı şekilde yüksekti ($P<0,001$). Metabolik sendrom Pro12Ala grubunda ($226,54\pm 91,50$ mg/dL) kontrol Pro12Ala grubuna ($112,63\pm 34,80$ mg/dL) göre anlamlı şekilde yüksekti ($P<0,001$). Kontrol grubunda Pro12Pro, Pro12Ala ve Ala12Ala genotipine sahip bireyler arasında serum trigliserid düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($P>0,05$). Metabolik sendrom grubunda Pro12Pro ve Pro12Ala genotipine sahip bireyler karşılaştırıldığında serum trigliserid düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık görülmedi ($P>0,05$) (Tablo14).

Serum A-FABP düzeyleri metabolik sendrom Pro12Pro grubunda ($51,94\pm 30,07$ ng/mL) kontrol Pro12Pro grubuna ($27,84\pm 14,53$ ng/mL) göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ($P<0,001$). Metabolik sendrom Pro12Ala grubunda da ($54,67\pm 24,81$ ng/mL) kontrol Pro12Ala grubuna ($22,26\pm 11,29$ ng/mL) göre anlamlı şekilde yüksekti ($P<0,001$). Kontrol grubunda Pro12Pro, Pro12Ala ve Ala12Ala genotipine sahip bireyler arasında serum A-FABP düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($P>0,05$). Metabolik sendrom grubunda ise Pro12Pro ve Pro12Ala genotipine sahip bireyler arasında serum AFABP düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık görülmedi ($P>0,05$) (Tablo14).

Tablo 14. Kontrol ve Metabolik Sendrom Grubunda Genotiplere Göre Biyokimyasal Parametreler

Genel Özellikler	Kontrol			Metabolik Sendrom		P değeri
	Pro/Pro (n=82)	Pro/Ala (n=13)	Ala /Ala (n=3)	Pro/Pro (n=163)	Pro/Ala (n=33)	
Glukoz (mg/dL)	88,31±9,13	93,30±15,75	78,66±14,97	167,14±58,20	158,38±55,87	P<0,001 Grup1-4 Grup2-5
	P>0,05 Grup 1-2 , Grup 1-3, Grup 2-3			P>0,05 Grup 4-5		
Kolesterol (mg/dL)	192,75±35,75	188,07±29,12	194,00±30,04	205,61±45,87	206,27±46,00	P<0,05 Grup1-4 P>0,05 Grup2-5
	P>0,05 Grup 1-2 , Grup 1-3, Grup 2-3			P>0,05 Grup 4-5		
HDL-K (mg/dL)	51,43±11,33	52,84±13,95	43,33±10,96	42,27±8,98	41,71±8,50	P<0,001 Grup1-4 P<0,05 Grup2-5
	P>0,05 Grup 1-2 , Grup 1-3, Grup 2-3			P>0,05 Grup 4-5		
LDL-K (mg/dL)	129,63±29,84	121,53±19,74	136,00±16,82	143,17±36,94	136,25±35,73	P<0,01 Grup1-4 P>0,05 Grup2-5
	P>0,05 Grup 1-2 , Grup 1-3, Grup 2-3			P>0,05 Grup 4-5		
VLDL-K (mg/dL)	26,89±10,77	23,84±12,64	34,33±14,97	45,05±18,15	45,29±18,25	P<0,001 Grup1-4 Grup2-5
	P>0,05 Grup 1-2 , Grup 1-3, Grup 2-3			P>0,05 Grup 4-5		
Trigliserit (mg/dL)	134,71±47,13	112,63±34,80	171,00±75,71	225,42±90,60	226,54±91,50	P<0,001 Grup1-4 Grup2-5
	P>0,05 Grup 1-2 , Grup 1-3, Grup 2-3			P>0,05 Grup 4-5		
A-FABP (ng/ml)	27,84±14,53	22,26±11,29	17,20±6,47	51,94±30,07	54,67±24,81	P<0,001 Grup1-4 Grup2-5
	P>0,05 Grup 1-2 , Grup 1-3, Grup 2-3			P>0,05 Grup 4-5		
İnsülin (µU/ml)	7,11±3,36	8,46±5,97	5,34±1,68	10,01±6,87	8,94±6,67	P<0,05 Grup1-4 P>0,05 Grup2-5
	P>0,05 Grup 1-2 , Grup 1-3, Grup 2-3			P>0,05 Grup 4-5		
HOMA-IR	1,61±0,78	2,07±1,84	0,94±0,10	4,20±3,43	4,30±2,53	P<0,001 Grup1-4 P<0,05 Grup2-5
	P>0,05 Grup 1-2 , Grup 1-3, Grup 2-3			P>0,05 Grup 4-5		

Grup 1: Kontrol Pro/Pro homozigot

Grup 2: Kontrol Pro/Ala heterozigot

Grup 3: Kontrol Ala/Ala homozigot

Grup 4: Metabolik sendrom Pro/Pro homozigot

Grup 5: Metabolik sendrom Pro/Ala heterozigot

Serum insülin düzeylerinin, Pro12Pro genotipine sahip metabolik sendromlularda ($10,01 \pm 6,87 \mu\text{IU/mL}$) Pro12Pro genotipine sahip kontrollere ($7,11 \pm 3,36 \mu\text{IU/mL}$) kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ($P < 0,05$). Metabolik sendrom grubundaki Pro12Ala'lı bireyler ile kontrol grubundaki Pro12Ala'lı bireyler karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık görülmedi ($P > 0,05$). Kontrol grubunda Pro12Pro, Pro12Ala ve Ala12Ala genotipine sahip bireyler arasında serum insülin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($P > 0,05$). Metabolik sendrom grubunda Pro12Pro ve Pro12Ala genotipine sahip bireyler karşılaştırıldığında serum insülin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık yoktu ($P > 0,05$) (Tablo14).

HOMA-IR metabolik sendrom Pro12Pro grubunda ($4,20 \pm 3,43$) kontrol Pro12Pro grubuna ($1,61 \pm 0,78$) göre anlamlı şekilde yüksekti ($P < 0,001$). Metabolik sendrom Pro12Ala grubunda da ($4,30 \pm 2,53$) kontrol Pro12Ala grubuna ($2,07 \pm 1,84$) göre anlamlı şekilde yüksekti ($P < 0,05$). Kontrol grubunda Pro12Pro, Pro12Ala ve Ala12Ala genotipine sahip bireyler kıyaslandığında HOMA-IR değerleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($P > 0,05$). Metabolik sendrom grubunda Pro12Pro ve Pro12Ala genotipine sahip bireyler arasında HOMA-IR değerleri açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı ($P > 0,05$) (Tablo14).

4.TARTIŞMA

Metabolik sendrom birden fazla kardiyovasküler risk faktörünün birlikte seyrettiği ve dünyada giderek daha fazla sayıda insanı etkileyen önemli bir morbidite nedenidir. Metabolik sendromun yaygınlaşmasında hareketsiz yaşam tarzının benimsenmesi ve beslenme alışkanlıklarındaki değişimler gibi çevresel etkenlere ek olarak, kalıtımla gelen bazı özellikler de rol oynamaktadır (1, 27).

Tip 2 diabetes mellitus ve artmış kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkilendirilen bir bozukluk olan metabolik sendrom, hiperglisemi, dislipidemi, hipertansiyon ve abdominal obezite ile karakterize bir modern çağ hastalığıdır (23, 24). Toplumdaki prevalansı yaş ve araştırmaya alınan örneğin etnik kökenine bağlı olarak %25 ile %80 arasında değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde genel popülasyonda ortalama metabolik sendrom prevalansı %23,7'dir. Bu prevalans 20–29 yaş grubunda %6,7 civarında seyrederken, 60–69 yaş grubunda %43,5'e çıkmaktadır (15). Ülkemizde ise TEKHARF çalışmasında diyabeti olmayan bireyler incelendiğinde metabolik sendrom sıklığı erkeklerde %22,5 kadınlarda %43,5 olarak saptanmıştır (19).

Metabolik sendrom patogenezi multifaktöriyel olup altta yatan başlıca risk faktörleri insülin direnci ve obezitedir. İnsülin direnci obeziteye ikincil olarak gelişebildiği gibi genetik özelliklerde taşımaktadır. Fiziksel aktivite azlığı, ileri yaş, endokrin bozukluklar ve genetik anomaliler bireysel risk faktörlerini etkileyerek metabolik sendromu şiddetlendirmektedir (135).

Metabolik sendromu oluşturan patolojiler olan; hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi ve obezitenin temelinde insülin direnci yer almaktadır (25). İnsülin direnci; insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturmaya durumudur (41). İnsülinin kas ve yağ dokusunda glukoz kullanımındaki etkisine ve karaciğerden glukoz açığa çıkışını baskılayıcı etkisine direnç söz konusudur (44).

Hiperinsülinemi insülin direncinin en önemli bulgusudur. İnsülin direnci gelişimi kompensatuar hiperinsülinemi ile aşılmaya çalışılmakta ve bu durum pankreatik sekresyon defekti ortaya çıkana kadar devam ettirilmektedir. β -hücre defekti geliştiğinde ise hiperglisemi ve tip 2 diyabet ortaya çıkmaktadır (46). Serum insülin konsantrasyonunun insülin direncinde yükseldiğinin belirlenmesinden bu yana dolaşımdaki insülin miktarı, insülin duyarlılığının tespiti için yeterli kabul

edilmiştir. Ancak daha sonra plazma glukoz ve insülin konsantrasyonlarının beraber değerlendirilmeye başlanması insülin duyarlılığını belirlemeyi amaçlayan farklı indekslerin kullanılmasına imkan vermiştir. Bunlardan en yaygın kullanılanı ise HOMA-IR modelidir.

Bonora ve arkadaşlarının (136) 115 kişiyle yaptıkları bir çalışmada insülin direnci ölçümü için altın standart kabul edilen ve invaziv bir metod olan öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği ile HOMA-IR karşılaştırılmıştır. İki test arasında güçlü bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Bu nedenle çalışmamızda insülin direncinin belirlenmesi amacıyla zahmetsiz ve etkin bir yol olan HOMA-IR indeksi kullanıldı.

Lee ve arkadaşlarının (137) yapmış oldukları bir çalışmada; sağlıklı zayıf kontrollerle karşılaştırıldığında metabolik sendromlularda glukoz, insülin düzeyleri ve HOMA-IR anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (137).

Çalışmamızda da metabolik sendrom grubunda kontrol grubuna göre açlık kan glukoz konsantrasyonlarının ($P<0,001$) ve insülin düzeylerinin ($P<0,01$) daha yüksek olduğu gözlemlendi. Yine hasta ve kontrol grubunu karşılaştırdığımızda HOMA-IR metabolik sendrom grubunda anlamlı şekilde yüksekti ($P<0,001$). Ayrıca hem metabolik sendrom grubunda hemde kontrol grubunda insülin düzeyleri HOMA-IR ile korele olarak bulundu (sırasıyla $r=0,842$, $P<0,01$ ve $r=0,958$, $P<0,01$).

Hem insülin düzeylerinin yüksekliği, hem de yüksek HOMA indeksi metabolik sendromda insülin direnci varlığını ve etkisini destekleyen bulgulardır.

Epidemiyolojik çalışmalar tüm dünyada obezite prevalansının arttığını göstermektedir ve metabolik sendrom prevalansındaki artış obezite epidemisi ile yakından ilişkilidir (138). Yağ doku artışı prematür ateroskleroz, insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyonla ilişkilidir (23). Özellikle abdominal bölgedeki yağ doku birikimi total vücut yağ kitlesine göre artmış kardiyovasküler hastalık riskinin daha güvenilir bir belirleyicisidir (66). Abdominal yağ doku kitlesini yansıtan bir parametre olan artmış bel çevresi, metabolik sendrom içinde önemli bir diyagnostik belirteçdir (139).

Lagos ve arkadaşlarının (140) metabolik sendromlu 355 hasta ve metabolik sendrom kriterlerini taşımayan 189 kontrolle yaptıkları bir çalışmada metabolik sendromlu grupta kontrollere göre VKİ ve bel çevreleri yüksek olarak belirlenmiştir .

Çalışmamızda da metabolik sendrom grubunda bel çevreleri ($P<0,001$) ve VKİ'leri ($P<0,001$) kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksekti.

Yüksek kan basıncı metabolik sendromun klasik bir özelliği olup her üç hipertansif hastadan birinde metabolik sendrom geliştiği bildirilmiştir (71). Hipertansif hastaların VKİ ve vücut yağ dağılımından bağımsız olarak daha yüksek açlık ve postprandial insülin düzeylerine sahip olması ise kan basıncı ve insülin direnci arasında direkt bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (52).

Metabolik sendromlu hastalarla yapılan birçok çalışmada sistolik ve diyastolik kan basınçlarının kontrollere göre yüksek olduğu tespit edilmiştir (141-143). Çalışmamızda kontrol grubuna kıyasla metabolik sendromlu hastalarda sistolik ($P<0,001$) ve diyastolik kan basınçları ($P<0,001$) yüksek olarak bulunmuştur.

Aterojenik dislipidemi metabolik sendromun en erken bulgusu olup sıklıkla glukoz intoleransına öncülük etmektedir. Artmış trigliserit, düşük HDL-K ve yüksek küçük yoğun LDL partikül ve normal veya hafif yüksek LDL-C düzeyleri ile karakterizedir. Aterojenik dislipidemi gelişimine genellikle dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin karaciğerde trigliserit sentezini ve VLDL-K sekresyonunu uyarıcı etkisi aracılık etmektedir. VLDL-K artışı ise sıklıkla HDL-K düzeylerindeki azalma ile ilişkilidir. Buna ise CETP'nin moleküller arası lipid transferi neden olmaktadır (56).

Montagnana ve arkadaşlarının (142) orta yaşlı kentli İsveç popülasyonunda yaptıkları bir çalışmada NCEP/ATP, IDF ve EGIR kılavuzlarına göre katılımcılar ayrı ayrı değerlendirilmiş olup hepsinde, metabolik sendromlularda, metabolik sendrom bulunmayanlara kıyasla total kolesterol, LDL-K, trigliserid, anlamlı şekilde yüksekken, HDL-K anlamlı şekilde düşük olarak tespit edilmiştir.

Gazi ve arkadaşları (143) tarafından yapılmış olan bir çalışmada ise metabolik sendromlu grupta kontrollere kıyasla, trigliserid yüksek, HDL-K ise hem kadınlarda hem erkeklerde düşük olarak belirlenmiştir. Ancak total kolesterol ve LDL-K açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Çalışmamızda ise metabolik sendromlu grupta kontrollere göre total kolesterol ($P<0,05$), LDL-K ($P<0,001$), VLDL-K ($P<0,001$), trigliserid ($P<0,001$) anlamlı şekilde yüksek, HDL-K ($P<0,01$)de anlamlı şekilde düşük olarak gözlemlendi.

Adipoz doku adipokinler olarak bilinen biyoaktif molekülleri üretilen salgılayan endokrin bir organ olup yağ depolanması ve insülin aktivitesi gibi

endokrin ve metabolik mekanizmaları düzenlemektedir. Bu adipokinlerin üretiminde bir disregülasyon metabolik homeostaziste bozulmaya yol açabilir.

Kana geçen adipokinlerin bir kısmı metabolik sendromun biyomarkırları olarak kabul edilmektedir. Son çalışmalar FABP4 olarak da bilinen adiposit yağ asidi bağlayıcı proteinin özellikle differansiasyonu esnasında adipoz dokudan yüksek oranda eksprese edilerek dolaşıma salındığını göstermektedir. A-FABP, düşük molekül ağırlıklı ve doku spesifik proteinlerden oluşan ve yağ asidlerini bağlayarak sitoplazmaya taşıyan yağ asidi bağlayıcı protein süper ailesinin bir üyesidir (91).

Xu ve arkadaşları (90) tarafından yapılan ve diyabeti bulunmayan 495 Çinlinin katıldığı kohort çalışmasında prospektif olarak A-FABP düzeyleri ile 5 yıllık sürede metabolik sendrom gelişimi arasındaki ilişki araştırılmıştır. 5 yıllık takip sonucunda A-FABP düzeylerinin yüksek VKİ, bel çevresi, sistolik ve diastolik kan basıncı, açlık glukoz, trigliserid, total ve LDL-K ve HOMA-IR ile pozitif ve HDL-K seviyeleri ile negatif korele olduğu belirlenmiştir.

5 yıl sonunda metabolik sendrom gelişenlerde bazal A-FABP düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada ek olarak 14 erkek farede visseral, subkutan, epididimal ve interskapular olmak üzere 4 farklı anatomik lokalizasyonda bulunan yağ dokusunda A-FABP'nin ekspresyonu araştırılmış olup serum A-FABP'ı ile dört farklı lokalizasyonda bulunan yağ deposundaki ekspresyon seviyeleri arasında güçlü bir pozitif ilişki olduğu görülmüştür (90).

Bir başka çalışmada ise 100 zayıf ve 129 kilolu/obez toplam 229 birey incelenmiş olup ortalama dolaşım A-FABP konsantrasyonlarının kilolu/obezlerde zayıf bireylere göre anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlenmiştir. Böylece ilk defa A-FABP'nin adipozitenin dolaşımdaki biyomarkırı olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca serum A-FABP konsantrasyonlarının bel çevresi, kan basıncı, dislipidemi, açlık insülini, HOMA-IR indeksi ile pozitif korele olduğu ve metabolik sendrom komponentlerinin sayısındaki artışla beraber yükseldiği bulunmuştur (88).

Serum trigliserid konsantrasyonları 2,0 mmol/l'nin üzerinde olan tip 2 diabetes mellituslu 11 obez kadın ve 10 sağlıklı kontrollün katılımı ile yapılan bir çalışmada tip 2 diabetes mellituslu hastalarda dolaşım A-FABP düzeylerinin VKİ, kan glukozu ve glikozile hemoglobin düzeyleri ile pozitif ve hiperinsülinemik-

izoglisemik klemple ölçülen insülin sensitivite parametreleri ile zıt ilişkili olduğu gösterilmiştir (144).

Stejkal ve Karpisek (94) tarafından yapılan bir çalışmada ise metabolik sendromlu grupta kontrol grubuna kıyasla serum A-FABP düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca A-FABP'ın açlık serum insülini, glukoz, trigliserit, VKİ ve bel çevresi ile pozitif, HDL-K ve Quicki İndeksi ile negatif korele olduğu belirlenmiştir ve bu çalışma A-FABP'ın metabolik sendromun bağımsız bir markırı olabileceğini göstermiştir.

Cabre ve arkadaşlarının (91) 169'u tip 2 diyabetli ve 105'i kontrol olmak üzere 274 katılımcı ile gerçekleştirdikleri bir çalışmada ilk defa plazma A-FABP konsantrasyonlarının MS'lu tip 2 diyabetlilerde, MS'u ve tip 2 diyabeti olmayan kontrol grubuna göre dikkat çekici bir şekilde yükseldiği bildirilmiştir. Ayrıca plazma A-FABP düzeylerinin obezite ile ilişkili olup metabolik sendrom komponentlerinin sayısı ile arttığı ve oksidasyon ve inflamasyon markerları, trigliserid ve sistolik kan basıncı ile korele olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda serum A-FABP düzeyleri, metabolik sendrom grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti ($P<0,001$). A-FABP düzeyleri kontrol grubunda VKİ ile pozitif koreleydi ($r=0,434$, $P<0,01$) Metabolik sendrom grubunda ise yaş ($r=0,300$, $P<0,01$), VKİ ($r=0,278$, $P<0,01$) ve bel çevresi ($r=0,169$, $P<0,05$) ile pozitif, boy ile negatif ($r=-0,342$, $P<0,01$) korele olarak bulundu.

Nükleer reseptör süper ailesine mensup olan PPAR γ , Retinoik X reseptörü ile heterodimer oluşturarak PPAR yanıt elemanına bağlanır ve hedef genlerin transkripsiyonunu düzenler. PPAR γ 'ın farklı promoter kullanımına ve alternatif splicinge bağlı dört mRNA izoformu tanımlanmış olup ikincisi yani PPAR γ 2 en fazla adipoz dokudan eksprese edilmektedir.

PPAR γ -yetmezlikli farelerde yağ doku gelişiminde görülen bozukluk PPAR γ geninin adipogenez için esansiyel olduğunu düşündürmektedir. PPAR γ 'daki hipomorfik mutasyonlar, kısmi lipodistrofi, erken başlangıçlı insülin direnci, T2DM, dislipidemi, erken başlangıçlı hipertansiyon ile karakterize nadir bir genetik bozukluk olan PPAR γ ligand direnç sendromuna yol açmaktadır. Bu durum PPAR γ 'ın insülin aktivitesi, glukoz homeostazisi ve yağ doku kontrolü için gerekli olduğunu göstermektedir (127, 145).

PPAR γ 2'nin B exonunun NH2 terminalinde ortaya çıkan missense mutasyonun (CCG →GCG) 12. pozisyondaki prolinin alanin ile yer değişimi ile sonuçlanmaktadır. Bu değişim sonucunda gelişen Ala varyantının PPAR yanıt elemanına bağlanmasında ve PPAR γ hedef genlerinin transkripsiyonunda azalma olmaktadır (127, 142).

Pro12Ala mutasyonunun tanımlanmasından kısa bir süre sonra bağımsız bir çalışmada Ala 12 varyantının azalmış PPAR γ 2'nin transaktivasyon fonksiyonunda azalma ve düşük VKİ ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (146).

Bununla birlikte çeşitli etnik popülasyonlarda yapılan çalışmalarda bu mutasyonun vücut kitlesi üzerine etkisinin karmaşık olduğu kanıtlanmıştır. Ala 12 varyantının azalmış adipozite ile ilişkili olduğu diyabetik, nondiyabetik veya sağlıklı örneklerde yapılan çalışmalar ile doğrulanmıştır (147, 148)

Afrika kökenli Amerika'lılar ve beyaz Amerika'lı polülasyonunda yapılan çalışmalarda, bu mutasyonun Afrika kökenli Amerika'lılarda düşük VKİ ile ilişkili iken beyaz Amerika'lılarda artmış VKİ ile ilişkili olduğu bulunmuştur (149, 150). Bu durum aynı genetik mutasyonun farklı etnik gruplarda farklı yanıtlara neden olduğunu göstermektedir.

Birçok çalışmada Ala 12 varyantı ile artmış obezite riskinin ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Bu etnik popülasyonlar arasında yetişkin İspanyol erkekler (133) veya İspanyol çocuk ve gençler (151), beyaz İtalyan erkekler (152), Fransa asıllı Kanada'lılar (129) Avrupa kökenli Brezilya'lı erkekler (131), Uygurlar, Kazak, Hunlar (153) yer almaktadır. Bu ilişki obez Finli kadınlarda (154) Kore'li aşırı kilolu kadınlarda (130) ve gestasyanel diyabetli Türk kadınlarında (155) da bulunabilmektedir.

Masud ve Ye (156), 30 bağımsız çalışmanın verilerinden faydalanarak yaptıkları metaanalizde VKİ'nin heterozigotlara ve Pro12 homozigotlara göre Ala12 homozigotlarda anlamlı şekilde yüksek olduğunu bulmuşlardır bu durum Pro12Ala polimorfizminin obezitenin genetik belirleyicisi olduğu hipotezini desteklemektedir.

Non diyabetik katılımcılarla yapılan 57 çalışmanın metaanalizinde ise Kafkasyalılarda X (Pro veya Ala)/12Ala genotipi ile artmış VKİ ile ilişkili bulunmuştur (157). Ayrıca Ala12 alleleline sahip kadınlarda Pro12 alleleline sahip kadınlara göre daha fazla kilo artışı olduğu gösterilmiştir (158). Buna rağmen Fransa

(159), Kore (160) ve Polonya'da (161) yapılan çalışmalarda Pro12Ala polimorfizmi ile vücut yağ kitlesi arasında ilişki bulunamamıştır.

Kim ve ark.(130) Kore'li kadınlarda Pro12 Ala polimorfizminin vücut yağı üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, vücut ağırlığı, yağ kitlesi, yağ oranı, VKİ ve bel/kalça oranının Pro12Ala ve Ala12Ala genotipine sahip bireylerde Pro12Pro genotipine sahip olanlara göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu tespit ettiler. Aşırı kilolu kişilerde ise Pro12Ala ve Ala12Ala genotipleri daha yüksek abdominal subkutan, abdominal visseral yağ, alt ve üst uyluk bölgesindeki subkutan yağ ile ilişkili olarak bulundu.

Bu sonuçlar gösteriyor ki PPAR γ 2 transkripsiyon aktivitesindeki hafif bir değişim adipoz dokuda lipid birikimi üzerine önemli bir etkiye sahiptir.

Tek bir genetik mutasyonun farklı etnik popülasyonlarda nasıl farklı sonuçlara neden olduğu tam olarak netlik kazanmamıştır. Bu polimorfik mutasyonun adipozite üzerindeki heterojenik etkileri adipoz dokunun PPAR γ ile regülasyonunun karmaşık bir süreç olduğunu açık bir şekilde göstermiştir. Bazı çalışmalar diyet içeriği gibi çevresel özelliklerin farklı popülasyonlarda Pro12Ala polimorfizmi ile vücut yağ bileşimi arasındaki ilişkinin şekillenmesinde rolü olduğunu ileri sürmektedir (129, 162).

Luan ve arkadaşlarının (162) yaptıkları bir çalışmada diyetdeki çoklu doymamış ve doymuş yağ asidi oranının (P:S) Ala 12 allel taşıyıcılarında vücut kitlesi üzerine anlamlı etkileri olduğu gösterilmiştir. Buna göre P:S oranı yüksek bir diyetle beslenen Ala 12 allel taşıyıcılarında VKİ daha düşük iken, P:S oranı düşük bir diyetle beslenen Ala12 allel taşıyıcılarında VKİ daha yüksektir.

Başka bir çalışmada ise Pro12 homozigotlarda total yağ ve doymuş yağ alımı ile vücut kitlesindeki değişim arasında pozitif bir korelasyon varken Ala 12 allel taşıyıcılar korunmuştur (129).

Ayrıca başka bir polimorfizmde beraber bulunması gibi genetik durumdaki farklılıklar Pro12Ala polimorfizminin vücut ağırlığı üzerine etkisini değiştirebilir. Örneğin Pro12Ala veya İnterlökin-6 G174C polimorfizmi vücut yağ kitlesini azaltıcı veya kilo kaybı sonrası kilo alımını önleyici etkilere sahipken iki varyant beraber bulunduğu ise additif bir etki ortaya çıkmaktadır (163, 164).

Pro12Ala polimorfizmi ile β 3-adrenerjik reseptör polimorfizmini beraber taşıyan vakalarda tek bir mutasyona sahip kontrollere göre obezite riski artmıştır (151) veya dizigotik ikizlerle yapılan bir çalışmada Meksika asıllı Amerikalılarda Ala 12 allel taşıyıcılar sadece Trp64 Arg varyantı mevcut ise daha obez hale gelmektedirler (115). Bu veriler lipid metabolizmasının genler arasındaki karmaşık etkileşimlerden etkilediğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda kontrol grubunda Pro12Pro, Pro12Ala ve Ala12Ala genotipine sahip bireyler karşılaştırıldığında VKİ'leri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($P>0,05$). Metabolik sendrom grubunda ise Ala12Ala genotipli bireye rastlanılmamış olup sadece Pro12Pro ve Pro12Ala genotipine sahip bireyler karşılaştırıldığında VKİ, Pro12Ala genotipine sahip bireylerde anlamlı şekilde yüksek bulundu ($P<0,05$). Ayrıca VKİ'leri, metabolik sendrom Pro12Pro grubunda kontrol Pro12Pro grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti ($P<0,001$). Metabolik sendrom Pro12Ala grubunda da kontrol Pro12Ala grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ($P<0,001$).

Kontrol grubunda Pro12Pro, Pro12Ala ve Ala12Ala genotipine sahip bireyler karşılaştırıldığında bel çevreleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($P>0,05$). Metabolik sendrom grubunda Pro12Pro ve Pro12Ala genotipine sahip bireyler karşılaştırıldığında bel çevrelerinin Pro12Ala genotipine sahip bireylerde anlamlı şekilde yüksek olduğu bulundu ($P<0,05$). Bel çevreleri metabolik sendrom Pro12Pro grubunda kontrol Pro12Pro grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksekti ($P<0,001$). Metabolik sendrom Pro12Ala grubunda ise kontrol Pro12Ala grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ($P<0,001$).

PPAR γ 'ın hücrenin nükleusunda bulunması nedeniyle nükleusa yağ asidi taşınımı reseptörün aktivasyonuna bağlıdır. FABP4'ün adipositlerin nükleusunda lokalize olduğu ve PPAR γ 'ı aktive ettiği bilinmektedir. Yağ asidi taşıyıcıları tarafından taşınan FABP/yağ asidi kompleksi nükleusa girdiğinde ligand bağımlı bir şekilde direkt olarak PPAR γ ile etkileşmektedir. PPARlar bir feedback mekanizma ile FABP'lerin transkripsiyonunu düzenlemektedir. Farelerde FABP4 proksimal 5'ucunda PPAR γ 'ya yüksek affinite gösteren iki adet PPAR yanıt elemanı içermektedir (165).

PPAR γ 'nın metabolik ve kardiyovasküler risk markırlarının regülasyonunda anahtar bir rol oynadığına inanılmaktadır. Statinler ve tiazolidindionlar, PPAR γ 'yı aktive ederek HDL kolesterol düzeylerini artırıp, trigliseridleri azaltarak anti aterojenik etki gösterirler. Bir statin olan atorvastatinle tedavi edilen hiperlipidemili bireylerle yapılan bir çalışmada ilk defa atorvastatin tedavisi sonrası A-FABP düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Bu azalmanın serum kolesterolünden bağımsız olduğu belirlenmiştir. Bu durum A-FABP'in hiperlipidemi patogenezinde görevli olduğuna dair önemli bir kanıttır.

Dislipidemide görülen aşırı lipoliz serbest yağ asidi düzeylerinde artışa yol açmaktadır. Buda PPAR γ 'yı aktive etmekte lipid metabolizmasında görevli genlerin ekspresyonunda (A-FABP gibi) artışa neden olmaktadır (89).

PPAR- γ Pro12Ala polimorfizmi ile serum A-FABP düzeyleri arasındaki ilişkiyi gösteren bir literatür çalışmasına rastlanılmamış olup A-FABP'in metabolik sendromun ve obezitenin önemli bir markırı olması ve PPAR γ 'ın ise adipogenezis ve adiposit differansiasyonunun, insülin duyarlılığının regülasyonunda önemli rol oynaması nedeniyle Pro12Ala polimorfizminin serum A-FABP düzeylerini etkileyebileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda kontrol grubunda Pro12Pro, Pro12Ala ve Ala12Ala genotipine sahip bireyler kıyaslandığında serum A-FABP düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($P>0,05$). Metabolik sendrom grubunda ise Pro12Pro, Pro12Ala genotipine sahip bireyler arasında serum A-FABP düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı ($P>0,05$).

Serum A-FABP düzeyleri metabolik sendrom Pro12Pro grubunda kontrol Pro12Pro grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($P<0,001$). Metabolik sendrom Pro12Ala grubunda kontrol Pro12Ala grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti ($P<0,001$). Aynı genotipe sahip çalışma grupları arasında gözlenen serum A-FABP düzeyleri arasındaki farklılığın metabolik sendrom grubunda vücut yağ içeriğinin kontrol grubuna göre daha yüksek olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Orta yaş ve yaşlı Finlilerde yapılan bir çalışmada Pro12Ala polimorfizminin insülin duyarlılığını arttırdığı bulunmuştur (146) Bu bulgu plazma insülin

düzelelerinin ve HOMA-IR indeksinin değerlendirildiği diğer çalışmalar ile doğrulanmıştır (133, 149, 163).

Stefan ve arkadaşlarının (166) sağlıklı Ala 12 allel taşıyıcılarında yaptığı bir çalışmada serbest yağ asidi ve arjinin infüzyonuna insülin cevabının Pro12Ala genotipine sahip bireylere göre anlamlı düzeyde düşük olduğunu bulmuşlardır. Buzzetti ve arkadaşlarının (167) obez çocuklarla yaptığı bir çalışmada Pro12Ala ve Ala12Ala genotipli ocukların Pro12Pro genotipine sahip olanlara göre daha düşük insülin ve HOMA-IR seviyelerine sahip olduğu görülmüştür ve bu durum Pro12Ala ve Ala12Ala varyantlarının insülin duyarlılığında artış ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür. Yine yapılan başka bir çalışmada obez erişkinlerde de aynı sonuca ulaşılmıştır (126).

Tönjes ve arkadaşlarının (157) 57 çalışmanın verilerini kullanarak yaptıkları bir metaanalizde homozigot Ala12Ala genotipi, Pro12Pro genotipi ile karşılaştırıldığında açlık insülin düzeyleri anlamlı şekilde daha düşüktü ve Pro 12Pro grubundaki obezlerde açlık glukoz konsantrasyonları ve insülin direnci daha yüksekti. Bu bulgular Ala12 varyantının sistemik insülin duyarlılığı üzerine yararlı etkiler gösterdiğine dikkati çekmektedir.

Ancak Takata ve arkadaşlarının (119) genç Japon erkek popülasyonunda yaptığı bir çalışmada HOMA-IR ve insülin sensitivite indeksleri açısından Ala12 alleleline sahip olan ve olmayan bireyler arasında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. Yine 215 non-diyabetik Japon erkeklerle yapılan bir başka çalışmada da Pro12 alleleline sahip bireyler ile Ala12 alleleline sahip olanlar arasında açlık plazma insülin düzeyleri ve HOMA-IR indeksleri açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (168).

Çalışmamızda kontrol grubunda serum insülin düzeylerine göre Pro12Pro, Pro12Ala ve Ala12Ala genotipini taşıyan bireyler kıyaslandığında anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($P>0,05$). Metabolik sendrom grubunda ise serum insülin düzeylerine göre Pro12Pro ve Pro12Ala genotipine sahip bireyler karşılaştırılmış olup anlamlı bir farklılık bulunamadı ($P>0,05$).

Serum insülin düzeyleri Pro12Pro genotipli metabolik sendromlularda Pro12Pro genotipli kontrollere göre anlamlı şekilde yüksekti ($P<0,05$). Pro12Ala

genotipine sahip kontroller ile Pro12Ala genotipine sahip metabolik sendromlu hastalar karşılaştırıldığında ise anlamlı bir farklılık görülmedi ($P>0,05$).

Kontrol grubunda Pro12Pro, Pro12Ala ve Ala12Ala genotipine sahip bireyler, metabolik sendrom grubunda ise Pro12Pro ve Pro12Ala genotipine sahip bireyler karşılaştırıldığında her ikisinde de HOMA-IR düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($P>0,05$). HOMA-IR metabolik sendrom grubunda Pro12Pro genotiplilerde kontrol grubundaki Pro12Pro genotiplilere göre anlamlı şekilde yüksekti ($P<0,001$). Metabolik sendrom Pro12Ala grubunda da kontrol Pro12Ala grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulundu ($P<0,01$). PPAR γ 'ın insülin duyarlılığı üzerine etkileri net değildir. Ancak PPAR γ 2 tarafından kontrol edilen resistin, TNF- α , adiponektin gibi adipositokinler PPAR γ Pro12Ala polimorfizminin insülin duyarlılığı üzerine etkilerine aracılık edebilir ve aynı genotipe sahip bireylerde iki grup arasında HOMA-IR değerleri açısından farklılıkların olması adipoz doku içeriğinin metabolik sendrom grubunda yüksek olmasından ve adipositokin salınımları arasındaki farklılıklardan kaynaklanabilir.

Yaşlı Çin popülasyonunda yapılan bir çalışmada Ala12 allelinin azalmış esansiyel hipertansiyon prevalansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise Ala12 alleleline sahip bireylerin daha düşük diyastolik kan basıncına sahip oldukları ve yine tip 2 diyabetli erkek hastalarda Pro12Ala polimorfizminin daha düşük sistolik ve diyastolik kan basıncı ile ilişki olduğu görülmüştür (115).

Kotani ve arkadaşlarının (169) yaptığı bir çalışmada Pro12Pro ve Ala12Ala genotipine sahip bireyler karşılaştırıldığında sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir.

Çalışmamızda ise kontrol grubunda Pro12Pro, Pro12Ala ve Ala12Ala genotipini taşıyan bireyler metabolik sendromlu Pro12Pro ve Pro12Ala genotipine sahip bireyler karşılaştırılmış olup sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($P>0,05$). Metabolik sendromda hipertansiyon gelişimini açıklayan çok sayıda mekanizma bulunmaktadır. Çalışmalar arasında görülen farklılıklar, PPAR γ 2 Pro12 Ala polimorfizmi dışında bazı genetik ve çevresel faktörlerin de bu mekanizmaları etkiyebildiğini düşündürmektedir.

Trigliserid ve kolesterol metabolizması Pro12Ala mutasyonu tarafından regüle edilebilir. Bir rapora göre Ala12 alleli ile kan triaçilgliserol konsantrasyonları

arasında zıt bir ilişki varken (163) bir diğer raporda Ala 12 alleli ile TAG artışı ve hiperlipideminin ilişkili olduğu bulunmuştur (109). Bu varyantın genel popülasyonda serum total ve HDL dışı kolesterol düzeylerinde, tip 2 diyabetli hastalarda LDL-K düzeylerindeki azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (170, 171). Ancak bazı çalışmalarda ise Ala12 allelinin yüksek LDL-K (172) ve düşük HDL-K düzeyleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (129).

Kotani ve arkadaşlarının (169) 355 Japon kadınlı yaptıkları bir çalışmada ise Pro12Pro ve Ala12Ala genotipine sahip bireyler karşılaştırıldığında trigliserid, total kolesterol, HDL-K düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir.

Li ve arkadaşları tarafından (153) Uygur, Kazak ve Hun örneklerle yapılan bir çalışmada Uygur grubunda Pro/Pro taşıyıcılara göre Pro12Ala polimorfizmine sahip bireyler daha düşük LDL-K düzeyine sahipti. Kazak grubunda ise Pro12Ala polimorfizmine sahip bireylerde daha yüksek HDL-K düzeyleri mevcuttu.

Stefanski ve arkadaşlarının (161) 216 obez tip 2 diyabetli hasta ile yaptığı bir çalışmada Pro/Pro ile Pro/Ala ve Ala/Ala genotipine sahip bireyler karşılaştırıldığında gruplar arasında lipid parametreleri açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı.

Pro12Ala polimorfizmi ile kardiyovasküler hastalık riski arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada ise Ala alleli taşıyan ve taşımayan bireyler karşılaştırıldığında plazma total kolesterol, LDL-K ve HDL-K düzeylerinde anlamlı bir farklılık tespit edilememiş olup Ala12 allelinin azalmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu hipotezini destekleyecek bir sonuca ulaşamamıştır (173).

Çalışmamızda ise kontrol grubunda Pro12Pro, Pro12Ala ve Ala12Ala genotipine sahip bireyler metabolik sendrom grubunda Pro12Pro ve Pro12Ala genotipine sahip bireyler karşılaştırıldığında total kolesterol, HDL-K, LDL-K, VLDL-K, trigliserid düzeyleri açısından anlamlı farklılık gözlenmedi (hepsi için $P>0,05$). Ancak serum total kolesterol düzeyleri metabolik sendrom Pro12Pro grubunda kontrol Pro12Pro grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti ($P<0,05$). Pro12Ala genotipli bireyler karşılaştırıldığında ise anlamlı bir farklılık görülmedi ($P>0,05$).

Serum HDL-K düzeyleri metabolik sendrom Pro12Pro grubunda kontrol Pro12Pro grubuna göre anlamlı şekilde düşüktü ($P<0,001$). Serum HDL-K düzeyleri

Pro12Ala grubunda ise kontrol Pro12Ala grubuna göre anlamlı şekilde düşüktü ($P<0,05$).

Serum LDL-K düzeyleri metabolik sendrom Pro12Pro grubunda kontrol Pro12Pro grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti ($P<0,01$). Pro12Ala genotipli bireyler karşılaştırıldığında ise anlamlı bir farklılık görülmedi ($P>0,05$). Serum VLDL-K düzeyleri metabolik sendrom Pro12Pro grubunda kontrol Pro12Pro grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti ($P<0,001$).

Serum VLDL-K düzeyleri metabolik sendrom Pro12Ala grubunda kontrol Pro12Ala grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti ($P<0,001$). Serum trigliserid düzeyleri metabolik sendrom Pro12Pro grubunda kontrol Pro12Pro grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti ($P<0,001$).

Serum trigliserid düzeyleri metabolik sendrom Pro12Ala grubunda kontrol Pro12Ala grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti ($P<0,001$).

Tüm bu bulgular ışığında dislipidemi, tip2 diabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar gibi bazı anomalilerin gelişiminde önemli bir yeri olan metabolik sendromun, temelini insülin direnci ve obezitenin oluşturduğunu söyleyebiliriz. Endokrin bir organ olarak da kabul edilen adipoz doku tarafından dolaşıma salınan A-FABP'nin klinik ve deneysel çalışmalar sonucunda insülin direnci, lipid metabolizması ve inflamasyon gelişiminde merkezi bir rol oynadığı gösterilmiştir.

Çalışmada A-FABP düzeylerinin metabolik sendromun belirteci olarak kullanılabileceğini ileri süren diğer çalışmaların sonuçlarını doğrulamakla beraber insülin duyarlılığı, adipozite, tip 2 diabetes mellitus ile ilişkili olduğu bilinen PPAR γ 2 Pro12Ala polimorfizminin A-FABP düzeylerine herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

Metabolik sendrom parametreleri ile PPAR γ 2 Pro12Ala polimorfizmi arasındaki ilişkiler incelendiğinde, çalışmalar arasındaki farklılıklar çalışma popülasyonlarının tabakalanma farklılığından, örnek büyüklüğü ve allel frekansları arasındaki farklılıklardan, diğer genler ve çevresel faktörlerle etkileşimlerden, Ala 12 geninin resesif bir karakter taşıyor olmasından, metabolik sendromu oluşturan komponentlerin çoklu etkilerinden kaynaklanabilmektedir. Tüm bunlar göz önüne alındığında PPAR γ 2 Pro12Ala polimorfizmi ile A-FABP arasındaki ilişkinin de bu faktörlerden etkilenebileceğini düşünmekteyiz.

5. KAYNAKLAR

1. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: A global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromp* 2005; 12: 295–300.
2. Roche HM, Phillips C, Gibney MJ. The metabolic syndrome: the crossroads of diet and genetics. *Proc Nutr Soc* 2005; 64: 371–377.
3. Deen D. Metabolic syndrome: time for action. *Am Fam Physician* 2004; 69: 2875-2882.
4. Balkau B, Valensi P, Eschwège E, Slama G. A review of the metabolic syndrome. *Diabetes Metab* 2007; 33: 405–413.
5. Alberti G. Introduction to the metabolic syndrome. *Eur Heart J Suppl* 2005; 7 (Suppl. D):3–5.
6. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-Defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52: 1210-1214.
7. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607
8. İslamoğlu Y, Koplay M, Sunay S, Açikel M. Obezite ve metabolik sendrom. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2008; 6: 168 -174.
9. Grundy SM. Does the metabolic syndrome exist? *Diabetes Care* 2006; 29: 1689-1692.
10. Handelsman Y. Metabolic syndrome pathophysiology and clinical presentation. *Toxicol Pathol* 2009; 37: 18-20.
11. Reaven GM. The Metabolic Syndrome: Requiescat in pace. *Clin Chem* 2005; 51: 931–938.
12. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-689.

13. Mattsson N, Rönnemaa T, Juonala M, Viikari JSA, Raitakari OT. The prevalence of the metabolic syndrome in young adults. The cardiovascular risk in young Finns study. *J Intern Med* 2007; 261: 159–169.
14. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003; 26: 575-581.
15. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
16. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2004; 27: 2444–2449.
17. Laka HM, Laaksonen DE, Laka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-2716.
18. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003; 163: 427-436.
19. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın başşuçlusunu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30: 8-15.
20. Karcıer (Münipoğlu) S. Metabolik sendromun tanı ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2: 21-29.
21. METSAR sonuçları. XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya, 2004
22. Sanisoglu SY, Oktenli C, Hasimi A, Yokusoğlu M, Uğurlu M. Prevalence of metabolic syndrome-related disorders in a large adult population in Turkey. *BMC Public Health* 2006; 6: 92-97.
23. Fulop T, Tessier D, Carpentier A. The metabolic syndrome. *Pathol Biol* 2006; 54: 375-386.
24. Oğuz A. Metabolik sendrom. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2008;18: 57-61.

25. Özbakkaloğlu M, Demirci C. Yüzyılın Salgını: Metabolik Sendrom. SSK Tepecik Hast Derg 2003; 13: 121-127.
26. Abbasi F, Brown BW, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. JACC 2002; 40: 937-943.
27. Işıldak M, Güven GS, Gürlek A. Metabolik sendrom ve insülin direnci. Hacettepe Tıp Dergisi 2004; 35: 96-99.
28. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: Importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2601–2607.
29. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. Circulation 2004; 109: 433-438.
30. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association /National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005; 112: 2735-2752.
31. Balkau B, Charles MA. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome Diabetes Metab 2002; 28: 364-376.
32. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. Circulation 2002; 106: 3143-3421.
33. Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR. Lippincott's Illustrated Reviews serisinden: Biyokimya. Ulukaya E (Çeviri editörü). 3. Baskı İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri 2007: 305-310.

34. Onat T, Emerk K, Sözmen EY. İnsan biyokimyası. 2.Baskı Ankara. Palme Yayıncılık 2006: 526-531.
35. Rhodes CJ, White MF. Molecular insights into insulin action and secretion European J Clin Invest 2002; 32: 3-13.
36. Sesti G. Pathophysiology of insulin resistance. Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism 2006; 20: 665-679.
37. Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. J Clin Invest 2000; 106: 165-169.
38. Mlinar B, Marc J, Janez A, Pfeifer M. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. Clin Chim Acta 2007; 375: 20-35.
39. Hajdуч E, Litherland GJ, Hundal HS. Protein kinase B (PKB/Akt) -a key regulator of glucose transport? FEBS Letters 2001;492: 199-203.
40. Bloomgarden ZT. İnsulin Resistance: Current Concepts. Clin Ther 1998; 20: 216-231.
41. Timar O, Sestier F, Levy E. Metabolic syndrome X: A Review. Can J Cardiol 2000; 16: 779-789.
42. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. Am J Cardiol 1999; 83: 25–29.
43. Henry RR. İnsulin Resistance: From predisposing factor to therapeutic target in type 2 diabetes. Clin Ther 2003; 25(suppl B): 47-63.
44. Goldstein BJ. Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus. Am J Cardiol 2002; 90: 3-10.
45. Altınova A, Aktürk M, Törüner F, Arslan M. Tip 1 diabetes mellitus ve insülin direnci. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007; 27: 220-223.
46. Cefalu WT. Insulin Resistance: Cellular and clinical concepts. E.B.M 2001; 226: 13-26
47. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Sekikawa A, Kato T. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. Diabetes Care 1999; 22: 920-924.

48. Lebovitz HE. Insulin resistance-a common link between type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2006; 8: 237–249.
49. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-1428.
50. Ginsberg HN, Stahlenhoef AF. The Metabolic Syndrome: Targeting dyslipidemia to reduce coronary risk. *J Cardiovasc Risk*. 2003; 10: 121-128.
51. Wallace JM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487-1495.
52. Schindler C. The metabolic syndrome as an endocrine disease: is there an effective pharmacotherapeutic strategy optimally targeting the pathogenesis? *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2007; 1: 7-26.
53. Singh B, Arora S, Goswami B, Mallika V. Metabolic syndrome: A review of emerging markers and management. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews* 2009; 3: 240–254.
54. Kendall DM, Harmel AP. The metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease: understanding the role of insulin resistance. *Am J Manag Care* 2002; 8: 635-653.
55. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000; 106: 453-458.
56. Fonseca VA. The Metabolic Syndrome, hyperlipidemia, and insulin resistance. *Clinical Cornerstone* 2005; 7: 61-72.
57. Carr MC, Brunzell JD, Deeb SS. Ethnic differences in hepatic lipase and HDL in Japanese, black, and white Americans: Role of central obesity and LIPC polymorphism. *J Lipid Res* 2004; 45: 466-473.
58. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2601–2607.
59. Ersoy R, Çakır B. Obezite. *Turkish Medical Journal* 2007; 1: 107-116.

60. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2595-2600.
61. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *J Clin Invest* 1997; 100: 1166-1173.
62. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1104-1109.
63. Palaniappan L, Carnethon MR, Wang Y, Hanley AJ, Fortmann SP, Haffner SM, Wagenknecht L. Predictors of the incident metabolic syndrome in adults: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care*, 2004; 27: 788-793.
64. Haffner SM. Abdominal obesity, insulin resistance, and cardiovascular risk in pre-diabetes and type 2 diabetes. *Eur Heart J Suppl* 2006; 8: 20-25.
65. Després JPo, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: Contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1039-1049.
66. Hutley L, Prins JB. Fat as an endocrine organ: Relationship to the metabolic syndrome. *Am J Med Sci* 2005; 330: 280-289.
67. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1252.
68. Reaven GM. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2399-2403.
69. Lima NK, Abbasi F, Lamendola C, Reaven GM. Prevalence of insulin resistance and related risk factors for cardiovascular disease in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2009; 22: 106-111.
70. Mark AL, Correia M, Morgan DA, Shaffer RA, Haynes WG. Obesity-induced hypertension. New concepts from the emerging biology of obesity. *Hypertension* 1999; 33: 537-541.

71. Yanai H, Tomono Y, Ito K, Furutani N, Yoshida H, Tada T. The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome. *Nutrition Journal* 2008; 7: 10-11.
72. Eckel RH. Mechanisms of the components of the metabolic syndrome that predispose to diabetes and atherosclerotic CVD. *Proc Nutr Soc* 2007; 66: 82–95.
73. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB, Wilson PW. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2004; 110: 380-385.
74. Nieuwdorp M, Stoes ES, Meijers JC, Büller H. Hypercoagulability in the metabolic syndrome. *Current Opinion in Pharmacology* 2005; 5: 155–159.
75. Anand SS, Yi Q, Gerstein H, Lonn E, Jacobs R, Vukson V, et al. Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease. *Circulation*, 2003; 108: 420-425.
76. Stone NJ, Saxon D. Approach to treatment of the patient with metabolic syndrome: Lifestyle therapy. *Am J Cardiol* 2005; 96: 15–21.
77. Grundy SM, CleemanJI, Merz NB, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 720-732.
78. Zimmet P, Shaw J, Alberti KGM. Preventing Type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: A realistic view. *Diabet Med* 2003; 20: 693-702.
79. Zieve FJ. The Metabolic Syndrome: Diagnosis and Treatment. *Clinical Cornerstone* 2004; 6: 5-13.
80. Ballesteros-Pomar MD, Leon-Sanz M. Nutrition in the metabolic syndrome: Pharmacological treatment. *European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism* 2008; 3: 108-116.
81. Ovalle F, Ovarrell-Berumen JF. Thiazolidinediones. A review of their benefits and risks. *South Med J* 2002; 95: 1188-1195.

82. Kelly IE, Han TS, Walsh K, Han TS, Lean MEJ. Effects of a thiazolidinedione compound on body fat and fat distribution of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 288-293.
83. Mori Y, Murakawa Y, Okada K, Horikoshi H, Yokoyama J, Tajima N. Effect of troglitazone on body fat distribution in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22: 908-912.
84. Aksoy DY, Gürlek A. Tip 2 diyabetin tedavisinde yeni umut: Thiazolidinedionlar. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35: 123-126.
85. Chmurzynska A. The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): Function, structure and polymorphism. *J Appl Genet* 2006; 47: 39-48.
86. Krusinova E, Pelikanova T. Fatty acid binding proteins in adipose tissue: A promising link between metabolic syndrome and atherosclerosis? *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 82: 127-134.
87. Furuhashi M, Hotamisligil GS. Fatty acid-binding proteins: Role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nature reviews* 2008; 7: 489-503.
88. Xu A, Wang Y, Xu JY, Stejkal D, Tam S, Zhang J, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome. *Clin Chem* 2006; 52: 405-413.
89. Karpiesk M, Stejkal D, Kotolova H, Kollar P, Janoutova G, Ochmanova R, et al. Treatment with atorvastatin reduces serum adipocyte-fatty acid binding protein value in patients with hyperlipidaemia. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 637-642.
90. Xu A, Tso AW, Cheung BM, Wang Y, Wat NM, Fong CH, et al. Circulating adipocyte-fatty acid binding protein levels predict the development of the metabolic syndrome: A 5-year prospective study. *Circulation* 2007; 115: 1537-1543.
91. Cabre A, Lazaro I, Girano J, Manzanares JM, Marimon F, Plana N, et al. Fatty acid binding protein 4 is increased in metabolic syndrome and with thiazolidinedione treatment in diabetic patients. *Atherosclerosis* 2007; 195: 150-158.

92. Schachtrup C, Emmeler T, Bleck B, Sandqvist A, Spener F. Functional analysis of peroxisome-proliferator-responsive element motifs in genes of fatty acid-binding proteins. *Biochem J* 2004; 382: 239–245.
93. Tan NS, Shaw NS, Vinckenbosch N, Liu P, Yasmin R, Desvergne B, et al. Selective cooperation between fatty acid binding proteins and peroxisome proliferator-activated receptors in regulating transcription. *Mol Cell Biol* 2002; 22: 5114-5127.
94. Stejkal D, Karpieski M. Adipocyte fatty acid binding protein in a Caucasian population: a new marker of metabolic syndrome? *Eur J Clin Invest* 2006; 36: 621-625.
95. Makowski L, Brittingham KC, Reynolds JM, Suttles J, Hotamışlıgil GS. The fatty acid-binding protein, aP2, coordinates macrophage cholesterol trafficking and inflammatory activity. *The Journal of Biological Chemistry* 2005; 280: 12888-12895.
96. Engl J, Ciardi C, Tatarczyk T, Kaser S, Laimer M, Laimer E et al. A-FABP—A biomarker associated with the metabolic syndrome and/or an indicator of weight change? *Obesity* 2008; 16: 1838–1842.
97. Haider DG, Schindler K, Bohdjalian A, Prager G, Luger A, Wolzt M, et al. Plasma adipocyte and epidermal fatty acid binding protein is reduced after weight loss in obesity. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 761–763.
98. Reinehr T, Stoffel-Wagner B, Roth CL. Adipocyte fatty acid-binding protein in obese children before and after weight loss. *Metabolism Clinical and Experimental* 2007; 56: 1735-1741.
99. Tso AW, Xu A, Sham PC, Wat NM, Wang Y, Fong CH, et al. Serum adipocyte fatty acid-binding protein as a new biomarker predicting the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2667–2672.
100. Sommer G, Ziegelmeier M, Bachmann A, Kralisch S, Lossner U, Kratzsch J, et al. Serum levels of adipocyte fatty acid-binding protein (AFABP) are increased in chronic haemodialysis. *Clin Endocrinol* 2008; 69: 901-905.

101. Gilde AJ, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome Proliferator-activated receptors at the crossroads of obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 24–32.
102. Tenenbaum A, Fisman EZ, Morto M. Metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus: Focus on peroxisome proliferator activated receptors (PPAR). *Cardiovascular Diabetology* 2003; 2: 1-7.
103. Temple KA, Cohen RN, Wondisford SR, Yu C, Deplewski D, Wondisford FE. An intact DNA-binding domain is not required for peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR γ) binding and activation on some PPAR response elements. *The Journal of Biological Chemistry* 2005; 280: 3529-3540.
104. Kersten S. Peroxisome proliferator activated receptors and obesity. *Eur J Pharmacol* 2002; 440: 223-234.
105. Rieusset J, Andrelli F, Auboeuf D, Roques M, Vallier P, Riou JP, et al. Insulin acutely regulates the expression of the peroxisome proliferator-activated receptor in human adipocytes. *Diabetes* 1999; 48: 699–705.
106. Tobin JF, Freedman LP. Nuclear receptors as drug targets in metabolic diseases: New approaches to therapy. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2006; 17: 284-290.
107. Zoete V, Grosdidier A, Michielin O. Peroxisome proliferator-activated receptor structures: Ligand specificity, molecular switch and interactions with regulators. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1771: 915–925.
108. Meirhaeghe A, Amouyel P. Impact of genetic variation of PPAR γ in humans. *Mol Genet Metab* 2004; 83: 93–102.

109. Swarbrick MM, Chapman CML, McQuillan BM, Hung J, Thompson PL, Beilby JP. A Pro12Ala polymorphism in the human peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 is associated with combined hyperlipidaemia in obesity. *Eur J of Endocrinol* 2001; 144: 277-282.
110. Knouff C, Auwerx J. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ calls for activation in moderation: Lessons from genetics and pharmacology. *Endocr Rev* 2004; 25: 899–918.
111. Stumvoll M, Haring H. The Peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 Pro12Ala polymorphism. *Diabetes* 2002; 51: 2341–2347.
112. Houseknecht KL, Cole BM, Steele PJ. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) and its ligands: A review. *Domest Anim Endocrinol* 2002; 22: 1-23.
113. Bragt MC, Popeijus HE. Peroxisome proliferator-activated receptors and the metabolic syndrome. *Physiol Behav* 2008; 94: 187-197.
114. Zieleniak A, Wojcik M, Wozniak LA. Structure and physiological functions of the human peroxisome proliferator-activated receptor γ . *Arch. Immunol. Ther. Exp* 2008; 58: 331-345.
115. He W. PPAR γ 2 Pro12Ala Polymorphism and Human Health. *PPAR Research* 2009; 2009: 1-15.
116. Kintscher U, Law RE. PPAR γ -mediated insulin sensitization: The importance of fat versus muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: 287–291.
117. Rangwala SM, Lazar MA. Peroxisome proliferator-activated receptor γ in diabetes and metabolism. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 331-336.
118. Kahara T, Takamura T, Hayakawa T, Nagai Y, Yamaguchi H, Katsuki T et al. PPAR γ gene polymorphism is associated with exercise-mediated changes of insulin resistance in healthy men. *Metabolism* 2003; 52: 209-212.
119. Takata N, Awata T, Inukai K, Watanabe M, Ohkubo T, Kurihara S, et al. Pro12Ala substitution in peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 is

associated with low adiponectin concentrations in young Japanese men. *Metabolism* 2004; 53: 1548–1551.

120. Liao W, Nguyen MTA, Yoshizaki T, Favelyukis S, Patsouris D, Imamura T, et al. Suppression of PPAR- γ attenuates insulin-stimulated glucose uptake by affecting both GLUT1 and GLUT4 in 3T3-L1 adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: 219–22.
121. Jay MA, Ren J. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Current Diabetes Reviews* 2007; 3: 33-39.
122. Yen CJ, Beamer BA, Negri C, Silver K, Brown KA, Yarnall DP, Burns DK, Roth J, Shuldiner RA. Molecular scanning of the human peroxisome proliferator activated receptor gamma (hPPAR-gamma) gene in diabetic Caucasians :Identification of pro12ala PPAR-gamma-2 missence mutation. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 241 :270-274.
123. Hara K, Okada T, Tobe K, Yasuda K, Mori Y, Kadowaki H, et al. The Pro12Ala polymorphism in PPAR γ 2 may confer resistance to type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 271: 212–216.
124. Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, Lindgen CM, Vohl MC, Nemesh J. The common PPAR γ Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2diabetes. *Nat Genet* 2000; 26: 76-80.
125. Sokkar S, EL-Sharnouby JA, Helmy A, El-Bendary A, Ahmad LS, Okasha K. Role of peroxisome proliferator activated receptor gamma2 (PPAR γ 2) gene polymorphism in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Gen Med* 2009; 6: 78-86.
126. Buzzetti R, Petrone A, Ribaud MC, Alemanno I, Zavarella S, Mein CA, et al. The common PPAR- γ 2 Pro12Ala variant is associated with greater insulin sensitivity. *Eur J Hum Genet* 2004; 12: 1050-1054.
127. Chistiakov D, Potapov VA, Khodirev DS, Shamkhalova MS, Shestakova, Nosikov VV. The PPAR γ Pro12Ala variant is associated with insulin sensitivity in Russian normoglycaemic and type 2 diabetic subjects. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2010; 7: 56-62.

128. Cole SA, Mitchell BD, Hsueh WC, Pineda P, Bwamer BA, Shuldiner AR, et al. The Pro12Ala variant of peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 (PPAR- γ 2) is associated with measures of obesity in Mexican Americans. *Int J Obes* 2000; 24: 522-524.
129. Robitaille J, Despres JP, Perusse L, Vohl MC. The PPAR- γ P12A polymorphism modulates the relationship between dietary fat intake and components of the metabolic syndrome: Results from the Quebec Family study. *Clin Genet* 2003; 63: 109-116.
130. Kim KS, Choi SM, Shin SU, Yang HS, Yoon Y. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 Pro12Ala polymorphism on body fat distribution in female Korean subjects. *Metabolism* 2004; 53: 1538-1543.
131. Mattevi VS, Zembruski VM, Hutz MH. Effects of a PPAR γ gene variant on obesity characteristics in Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2007; 40: 927-932.
132. Frederiksen L, Brodbeck K, Fenger M, Jorsen T, Borch-Johnsen K, Madsbad S. Studies of the Pro12Ala Polymorphism of the PPAR- γ Gene in the Danish MONICA Cohort: Homozygosity of the Ala Allele Confers a Decreased Risk of the Insulin Resistance Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002, 87: 3989-3992.
133. Sanchez LJ, Rios MS, Perez CF, Laakso M, Larrad TM. Effect of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor γ -2 gene on adiposity, insulin sensitivity and lipid profile in the Spanish population. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 495-501.
134. Meirhaeghe A, Fajas L, Helbecque N, Cottel D, Auwerx J, Deeb SS, Amouyel P. Impact of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ 2 Pro12Ala polymorphism on adiposity, lipids and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Int J Obes* 2000; 24: 195-199.
135. Grundy MS. Metabolic syndrome: Connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1093–1100.

136. 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. *Diabetes Care* 2000; 23: 57-63.
137. Lee JM, Kim SR, Yoo SJ, Hong OK, Son HS, Chang SA. The relationship between adipokines, metabolic parameters and insulin resistance in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes. *The Journal of International Medical Research* 2009; 39: 1803-1812.
138. Termizy HM, Mafauzy M. Metabolic syndrome and its characteristics among obese patients attending an obesity clinic. *Singapore Med J* 2009; 50: 390-394.
139. Koh JH, Koh SB, Lee MY, Jung PM, Kim BH, Shin JY, et al. Optimal waist circumference cut off values for metabolic syndrome diagnostic criteria in a Korean rural population. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 734-737.
140. Lagos KG, Filippatos TD, Tsimihodimos V, Gazi IF, Rizos C, Tselepis AD, et al. Alterations in the high density lipoprotein phenotype and HDL-associated enzymes in subjects with metabolic syndrome. *Lipids* 2009; 44: 9–16.
141. Bahia L, Aguiar LG, Villele N, Bottino D, Godoy-Matos AF, GelonezeB, et al. Relationship between adipokines, inflammation, and vascular reactivity in lean controls and obese subjects with metabolic syndrome. *Clinics* 2006; 61: 433-440.
142. Montagnana M, Fava C, Nilson PM, Engström G, Hedblad B, Lippi G, et al. The Pro12Ala polymorphism of the PPARG gene is not associated with the metabolic syndrome in an urban population of middle-aged Swedish individuals. *Diabet Med* 2008; 25: 902–908.
143. Gazi I, Tsimihodimos V, Filippatos T, Baikraktari E, Tselepis AD, Elisaf M. Concentration and relative distribution of low-density lipoprotein subfractions in patients with metabolic syndrome defined according to the National Cholesterol Education Program criteria. *Metabolism Clinical and Experimental* 2006; 55: 885-891.
144. Haluzik MM, Anderlova K, Dolezalova R, Adamikova A, Haluzikova D, Housova J, et al. Serum adipocyte fatty acid binding protein levels in patients

with type 2 diabetes mellitus and obesity: the influence of fenofibrate treatment
Physiol Res 2009; 58: 93-99.

145. Gurnell M. Peroxisome proliferator-activated receptor γ and the regulation of adipocyte function: Lessons from human genetic studies. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 19: 501-523.
146. Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamaki J, Mykkanen L, Kuusisto J, et al. A Pro12Ala substitution in PPAR γ 2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet* 1998; 20: 284-287.
147. Doney A, Fischer B, Frew D, Cumming A, Flavell D, World M, et al. Haplotype analysis of the PPAR γ Pro12Ala and C1431T variants reveals opposing associations with body weight. *BMC Genetics* 2002; 3: 1–8.
148. Bouhaha R, Meyre D, Kamoun HA, Ennafaa H, Vaillant E, Sassi R, et al. Effect of ENPP1/PC-1-K121Q and PPAR γ -Pro12Ala polymorphisms on the genetic susceptibility to T2D in the Tunisian population. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81: 278–283.
149. Fornage M, Jacobs Jr. DR, Steffes MW, Gross MD, Bray MS, Schreiner PJ. Inverse effects of the PPARc2 Pro12Ala polymorphism on measures of adiposity over 15 years in African Americans and whites. *Metabolism Clinical and Experimental* 2005; 54: 910-917.
150. Wei Q, Jacobs DR, Schreiner PJ, Siscovick DS, Steffes MW, Fornage MF. Patterns of association between PPAR γ genetic variation and indices of adiposity and insulin action in African-Americans and whites: the CARDIA Study. *J Mol Med* 2006; 84: 955-965.
151. Ochoa MC, Mart A, Azcona C, Chueca M, Oyarzabal M, Pelach R, et al. Gene–gene interaction between PPARc2 and ADR β 3 increases obesity risk in children and adolescents. *Int J Obes* 2004; 28: 37-41.
152. Morini E, Tassi V, Capponi D, Ludovico O, Dallapiccola B, Trischitta V, Prudente Interaction between PPAR γ 2 variants and gender on the modulation of body weight. *Obesity* 2008; 16: 1467–1470.

153. Lin LL, Ma XL, Ran JX, Sun XF, Xu LM, Ren J, Mao XM. Genetic polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 Pro12Ala on ethnic susceptibility to diabetes in Uygur, Kazak and Han subjects. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008; 35: 187-191.
154. Valve R, Sivenius K, Miettinen R, Pihlajamaki J, Rissanen A, Deeb SS, et al. Two polymorphisms in the peroxisome proliferator-activated receptor- γ gene are associated with severe overweight among obese women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1999; 84: 3708-3712.
155. Tok EC, Ertunc D, Bilgin O, Erdal EM, Kaplanoğlu M, Dilek S. PPAR- γ 2 Pro12Ala polymorphism is associated with weight gain in women with gestational diabetes mellitus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 129: 25–30.
156. Masud S, Ye S. Effect of the peroxisome proliferator activated receptor- γ gene Pro12Ala variant on body mass index: a metaanalysis. *J Med Genet* 2003; 40: 773–780.
157. Tönjes A, Scholz M, Loeffler M, Stumvoll M. Association of Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor γ with pre-diabetic phenotypes: Metaanalysis of 57 studies on nondiabetic individuals. *Diabetes Care* 2006; 29: 2489-2497.
158. Nicklas BJ, van Rossum EFC, Berman DM, Ryan AS, Dennis KE, Shuldiner AR. Genetic variation in the peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 gene (Pro12Ala) affects metabolic responses to weight loss and subsequent weight regain. *Diabetes* 2001; 50: 2172–2176.
159. Ghossaini M, Meyre D, Lobbens S, Charpentier G, Clement K, Charles MA, et al. Implication of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma 2 gene in type 2 diabetes and obesity in the French population. *BMC Medical Genetics* 2005; 6: 1–8.
160. Oh EY, Min KM, Chung JH, Min YK, Lee MS, Kim KW, Lee MK. Significance of Pro12Ala mutation in peroxisome proliferator-activated

receptor- γ 2 in Korean diabetic and obese subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000; 85: 1801-1804.

161. Stefanski A, Majkowska L, Ciechanowicz A, Frankow M, Safranow K, Parczewski M. Lack of association between the Pro12Ala polymorphism in PPAR- γ 2 gene and body weight changes, insulin resistance and chronic diabetic complications in obese patients with type 2 diabetes. *Arch Med Res* 2006; 37: 736–743.
162. Luan J, Brownw PO, Harding AH, Halsall DJ, O’Rahilly S, Chatterjee KK, et al. Evidence for gene-nutrient interaction at the PPAR γ locus. *Diabetes* 2001; 50: 686-689.
163. Barbieri M, Rizzo MR, Papa M, Acampora R, Angelis LD, Olivieri F, et al. Role of interaction between variants in the PPAR γ and interleukin-6 genes on obesity related metabolic risk factors. *Exp Gerontol* 2005; 40: 599–604.
164. Goyenechea E, Para MD, Martinez JA. Weight regain after slimming induced by an energy-restricted diet depends on interleukin-6 and peroxisome-proliferator-activated-receptor- γ 2 gene polymorphisms. *Br J Nutr* 2006; 96: 965–972.
165. Damcott CM, Moffett SP, Feingold E, Barmada MM, Marshall JA, Hamman RF. Genetic variation in fatty acid-binding protein-4 and peroxisome proliferator-activated receptor γ interactively influence insulin sensitivity and body composition in males. *Metabolism* 2004; 53: 303-309.
166. Stefan N, Fritsche A, Haring H, Stumvoll M. Effect of experimental elevation of free fatty acids on insulin secretion and insulin sensitivity in healthy carriers of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 gene. *Diabetes* 2001; 50: 1143-1148.
167. Buzzetti R, Petrone A, Caiazzo AM, Alemanno I, Zavarella S, Capizzi M, et al. PPAR- γ 2 Pro12Ala variant is associated with greater insulin sensitivity in childhood obesity. *Pediatr Res* 2005; 57: 138-140.
168. Mori Y, Motoyama-Kim H, Katakura T, Yasuda K, Kadowaki H, Beamer BA, et al. Effect of Pro12Ala variant of the human peroxisome proliferator-

activated receptor γ 2 gene on adiposity, fat distribution and insulin sensitivity in Japanese men. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 251: 195-198.

169. Kotani K, Saiga K, Kurozawa Y. The peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 gene Pro12Ala polymorphism and serum C-reactive protein in general Japanese population. *Clin Chim Acta* 2007; 383: 178-179.
170. Iwata E, Matsuda H, Fukuda T, Fukufen S, Motomura T, Igarashi T. Mutations of the peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) gene in a Japanese population: The Pro12Ala mutation in PPAR γ 2 is associated with lower concentrations of serum total and non-HDL cholesterol. *Diabetologia* 2001; 44: 1354-1355.
171. Pollew RL, Mmakeesick M, Zinman B, Haris SB, Hegele RA, Hanley AJ. Peroxisome proliferator-activated receptor γ polymorphism Pro12Ala is associated with nephropathy in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2007; 21: 166-171.
172. Meirhaeghe A, Tanck MW, Fajas L, Janot C, Helbecque N, Cottel D, et al. Study of a new PPAR γ 2 promoter polymorphism and haplotype analysis in a French population. *Mol Genet Metab* 2005; 85: 140-148.
173. Pischon T, Pai JK, Manson JE, Hu FB, Rexrode KM, Hunter D, Rimm EB. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 P12A polymorphism and risk of coronary heart disease in US men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 1654-1658.

6.ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 1997 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım ve 2003 yılında mezun oldum. Bir buçuk yıl Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi aldıktan sonra oradan ayrıldım. Daha sonra Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.