

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

**RATLARDA FRUKTOZ İLE OLUŞTURULMUŞ METABOLİK  
SENDROM MODELİNDE ENALAPRİLİN BÖBREK  
FONKSİYONLARI ÜZERİNE KORUYUCU ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Bedrettin ORHAN**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN**

**ELAZIĞ  
2016**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

## DEKAN VEKİLİ

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_

Prof. Dr. Emir DÖNDER

### İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

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

Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN \_\_\_\_\_

### Danışman

### Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_

## TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimimin süresince bana yol gösteren, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, başta tez danışmanım Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN olmak üzere, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Emir DÖNDER, Prof. Dr. Kazım ŐAHİN, Prof. Dr. Necip İLHAN, Yrd. Doç. Dr. Özlem ÜÇER, Yrd. Doç. Dr. Mehmet TUZCU ve uzmanlık eğitimime katkıda bulunan diğer İç Hastalıkları bilim dalları öğretim üyelerine; tezin hazırlanmasında yardımcı olan Doç. Dr. Cemal ORHAN, Arş. Gör. Hasan Gençoğlu, Arş. Gör. Beşir Er'e ; tüm uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olup bana destek veren eşim Dr. Sibel OYUCU ORHAN'a ve aileme, en çok da hayatı boyunca bana maddi-manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen babam merhum Prof.Dr. Nuri ORHAN'a teşekkür ederim.

## ÖZET

Metabolik sendrom, insülin direnci, hiperinsülinemi, dislipidemi, hipertansiyon ve obezite ile karakterize bir tablodur. Yakın bir zamanda diyetsetl fruktoz tüketiminin obeziteye ve metabolik sendrom ile ilişkili diğler anormalliklere neden olan bir çevresel faktör olduğu öngörölmüştür. Yüksek fruktoz tüketimiyle oluşturulmuş deneysel metabolik sendrom modellerinde ratlarda hipertansiyon, hipertrigliseridemi, hiperinsülinemi ve insülin direnci görölmüştür.

Geleneksel olarak renin-anjiotensin sistemi, renal ve kardiyovasküler sistem üzerine fizyolojik ve patofizyolojik etkilere sahip bir sistemdir. Bu sistemin aktivasyonu sonucunda vazokonstriksiyon yoluyla kan basıncı artar, renal tübüler ve glomerüler fonksiyon değışir. Bu sistemin bloke edilmesi nefropatisi olan hastalarda renal fonksiyonun bozulmasını önler. Enalapril bir anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü'dür. Enalapril ve bu gruptaki diğler ilaçlar, anjiyotensin-I'i anjiyotensin-II'ye hidrolize eden dönüştürücü enzim dipeptidil karboksipeptidazı inhibe ederler. Bu çalışmanın amacı, ratlarda fruktoz ile oluşturulmuş deneysel metabolik sendrom modelinde, bir anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü olan enalapril'in böbrek fonksiyonları, plasma lipid düzeyleri ve bazı hücre içi yolak belirteçleri üzerine potansiyel koruyucu etkilerini ortaya koymaktır.

Çalışmaya 8 haftalık, 28 adet Wistar Albino ırkı erkek ratlar alındı. Bu ratlar rastgele 4 gruba ayrıldı; 1. grup kontrol (standart diyetle beslenen grup), 2. grup fruktoz grubu (fruktozca zengin diyet [%60 fruktoz] ile beslenen grup), 3. grup enalapril grubu (standart diyet ile beslenen ve içme suyuna enalapril [10 mg/kg/gün] uygulanan grup), 4. grup fruktoz ve enalapril grubu (fruktozca zengin diyet ile beslenen ve içme suyuna enalapril uygulanan grup) olarak belirlendi. 8 hafta sonunda ratlar sakrifiye edildi. Kan örnekleri; böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri ve lipid düzeyleri için, böbrek ve karaciğer doku örnekleri ise Western blot analizler ve histopatolojik uygulamalar için toplandı. Böbrek dokusunda TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B, IL-6, Smad-3 protein ekspresyonları Western blot ile ölçüldü.

Yüksek fruktozla beslenen ratlarda enalapril uygulaması serum glukoz, total kolesterol, LDL, trigliserid, AST, ALT ve kreatinin düzeyleri üzerinde olumlu etki gösterirken, HDL, BUN, ürik asit parametreleri üzerine anlamlı etki göstermemiştir. Yüksek fruktozla beslenen ratlarda enalapril uygulaması karaciğer dokusunda hepatosellüler nekroz, sinüzoidal dilatasyon, portal inflamasyon bulguları üzerinde iyileştirici etki göstermiştir. Böbrek dokusunda ise tübüler vakuolizasyon, tübüler dilatasyon ve interstisyel inflamasyon üzerinde olumlu etkisi olmuştur. Enalapril uygulaması yüksek fruktoz ile beslenen ratlarda sadece fruktoz ile beslenen ratlara göre TGF- $\beta$ , IL-6, Smad-3 ekspresyonlarını anlamlı şekilde düşürürken, NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$  ekspresyonlarında anlamlı değişikliğe yol açmamıştır.

Sonuç olarak yüksek fruktozla beslenme karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve histopatolojisi üzerinde kötüleştirici ve yıkıcı etkiler gösterirken enalapril uygulamasının bu etkileri iyileştirdiği görülmüştür. Bu sonuçlarla, RAS sistemini bloke etmenin metabolik sendromda önemli bir tedavi modalitesi olduğu kanısına varılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Metabolik sendrom, fruktoz, enalapril, böbrek fonksiyonları

## ABSTRACT

### **THE PROTECTIVE ROLE OF ENALAPRIL ON KIDNEY FUNCTIONS IN FRUCTOSE INDUCED METABOLIC SYNDROME IN RATS**

Metabolic syndrome is an entity characterized by insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertension, dyslipidemia and obesity. In recent years dietary fructose consumption has been predicted as an environmental factor which causes obesity and anomalies caused by metabolic syndrome. In experimental models of fructose induced metabolic syndrome hypertension, hypertriglyceridemia, hyperinsulinemia and insulin resistance were seen in rats.

Traditionally, renin angiotensin system has physiological and pathophysiological effects on renal and cardiovascular system. By activating this system, blood pressure increases via vasoconstriction, renal tubular and glomerular functions change. By blocking this system, blood pressure drops and renal functions are protected in nephropathic patients. Enalapril is an ACE inhibitor. Enalapril and other drugs in this group inhibits the enzyme dipeptidyl carboxypeptidase which hydrolysis angiotensin-I to angiotensin-II. The aim of this study is to determine the potential protective roles on kidney functions, plasma lipid levels and some intracellular pathway markers of enalapril in an experimental model of metabolic syndrome induced by fructose in rats.

28 Wistar albino male rats (8 weeks old) were included in this study and they were divided into 4 equal groups such as group 1 control group (fed with standart rat chow), group 2 fructose group (fed with high fructose diet [60% fructose]), group 3 enalapril group ( fed with standart rat chow and enalapril [10mg/kg/day] applied in drinking water), group 4 fructose and enalapril group (fed with high fructose diet and enalapril applied in drinking water). Rats were sacrificed after 8 weeks. Blood samples were taken for kidney and liver function tests and lipid leves; kidney and liver tissue samples were collected for western blot analysis and histopathologic examination. TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B, IL-6, Smad-3 protein expressions were quantified by western blotting.

Administration of enalapril on high fructose fed rats showed significant improvement on serum glucose, total cholesterol, LDL, triglyceride, AST, ALT

and creatinin levels but had no effect on HDL and BUN parameters. Administration of enalapril on high fructose fed rats caused a decrease on hepatocellular necrosis, sinusoidal dilatation and portal inflammation in liver tissues. In kidney tissues, administration of enalapril had a positive effect on tubular vacuolization, tubular dilatation and interstitial inflammation. Administration of enalapril on high fructose fed rats caused a decrease on TGF- $\beta$ , IL-6, Smad-3 expressions but had no effect on NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$  expressions.

In conclusion, feeding with high fructose causes aggravative and destructive effects on kidney and liver function tests and histopathology but administration of enalapril showed significant improvement on these parameters. It can be said that blocking RAS may be an important treatment modality in metabolic syndrome.

**Keywords:** Metabolic syndrome, fructose, enalapril, kidney functions

## İÇİNDEKİLER

|  |             |
|--|-------------|
| <b>BAŞLIK SAYFASI</b>  | <b>i</b>    |
| <b>ONAY SAYFASI</b>  | <b>ii</b>   |
| <b>TEŞEKKÜR</b>  | <b>iii</b>  |
| <b>ÖZET</b>  | <b>iv</b>   |
| <b>ABSTRACT</b>  | <b>vi</b>   |
| <b>TABLO LİSTESİ</b>   | <b>x</b>    |
| <b>ŞEKİL LİSTESİ</b>   | <b>xi</b>   |
| <b>KISALTMALARLİSTESİ</b>  | <b>xiii</b> |
| <b>1. GİRİŞ</b>  | <b>1</b>    |
| 1.1. Metabolik Sendrom   | 1           |
| 1.1.1. Epidemiyoloji   | 3           |
| 1.1.2. Etiyoloji   | 4           |
| 1.1.3. Tanı Kriterleri   | 5           |
| 1.1.4. Patogenez   | 7           |
| 1.1.4.1. Metabolik Sendrom ve Obezite                                    | 7           |
| 1.1.4.2. Metabolik Sendrom ve Dislipidemi                                | 10          |
| 1.1.4.5. Metabolik Sendrom ve Diyabetes Mellitus                         | 13          |
| 1.1.4.6. Metabolik Sendrom ve Koroner Arter Hastalığı                    | 14          |
| 1.1.4.7. Metabolik Sendrom ve Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı      | 14          |
| 1.1.4.8. Metabolik Sendrom ve Polikistik Over Sendromu (PKOS)            | 15          |
| 1.1.4.9. Metabolik Sendrom ve İnflamasyon                                | 15          |
| 1.1.4.10. Metabolik Sendrom ve Endotel Disfonksiyonu                     | 15          |
| 1.1.4.11. Metabolik Sendrom ve Hiperkoagülasyon                          | 16          |
| 1.1.5. Fruktoz ve Fruktozla İndüklenmiş Metabolik Sendrom ve Mekanizması | 16          |
| 1.1.6. Fruktozla Oluşturulmuş Metabolik Sendrom Modelleri                | 21          |
| 1.1.7. Metabolik Sendrom Tedavisi  | 21          |
| 1.2. Enalapril   | 23          |
| <b>2. GEREÇ ve YÖNTEM</b>  | <b>25</b>   |
| 2.1. Deney Hayvanları  | 25          |

|  |           |
|--|-----------|
| 2.2. Çalışma grupları ve uygulamalar   | 25        |
| 2.3. Doku örneklerinin toplanması  | 25        |
| 2.4. Laboratuvar analizleri  | 26        |
| 2.4.1. Biyokimyasal analizler  | 26        |
| 2.4.2. Western Blot (WB) analizler   | 26        |
| 2.4.2.1. Örneklerin Deney için Hazırlanması  | 26        |
| 2.4.2.2. Böbrek Dokularının Homojenizasyonu  | 26        |
| 2.4.2.3. Lowry Metodu ile Protein Tayini   | 27        |
| 2.4.2.4. Böbrek Dokuları için SDS-PAGE (sodyum dodecyl sülfat poliakrilamid jel elektroforezi) Uygulanması | 27        |
| 2.4.2.5. Böbrek Dokuları için Western Blot Uygulanması   | 29        |
| 2.5. Histopatolojik analizler  | 30        |
| 2.6. İstatistiksel Analizler   | 30        |
| <b>3. BULGULAR</b>   | <b>32</b> |
| 3.1 Biyokimyasal Parametreler  | 32        |
| 3.2. Histopatolojik Analizler  | 43        |
| 3.3. Western Blot Analizler  | 46        |
| <b>4. TARTIŞMA</b>   | <b>52</b> |
| <b>5. KAYNAKLAR</b>  | <b>59</b> |
| <b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>   | <b>70</b> |

## TABLO LİSTESİ

|   |    |
|---|----|
| <b>Tablo 1.</b> Dünya Sağlık Örgütü-1999, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (24)  | 5  |
| <b>Tablo 2.</b> National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATPIII)-2001,                                    | 6  |
| <b>Tablo 3.</b> IDF-2005, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (24)  | 6  |
| <b>Tablo 4.</b> Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun önerdiği, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri | 7  |
| <b>Tablo 5.</b> Metabolik sendrom modelleri   | 21 |
| <b>Tablo 6.</b> Yüksek fruktozla beslenen ratlarda enalaprilin biyokimyasal parametreler üzerine etkisi                                   | 32 |
| <b>Tablo 7.</b> Fruktoz, enalapril ve fruktoz+enalapril uygulamasının karaciğer dokusundaki morfolojik değişiklikler üzerine etkisi       | 43 |
| <b>Tablo 8.</b> Fruktoz, enalapril ve fruktoz+enalapril uygulamasının böbrek dokusundaki morfolojik değişiklikler üzerine etkisi          | 45 |

## ŞEKİL LİSTESİ

|  |    |
|--|----|
| <b>Şekil 1.</b> Renin anjiotensin aldosteron sistemi   | 3  |
| <b>Şekil 2.</b> Obezite ve MS ilişkili potansiyel mekanizmalar   | 8  |
| <b>Şekil 3.</b> Anjiotensin 2 aracılı fibrozun mekanizması   | 11 |
| <b>Şekil 4.</b> Erişkinlerde tip 2 diyabet taraması ve tanımlaması   | 14 |
| <b>Şekil 5.</b> Fruktoz ve glukozun hepatik metabolizması (70)   | 17 |
| <b>Şekil 6.</b> Fruktoz'un moleküler yapısı  | 17 |
| <b>Şekil 7.</b> Enalapril'in moleküler yapısı  | 24 |
| <b>Şekil 8.</b> Yüksek fruktozla beslenen ratlarda enalaprilin serum glukoz (mg/dl) seviyesi üzerine etkisi  | 33 |
| <b>Şekil 9.</b> Yüksek fruktozla beslenen ratlarda enalaprilin serum T-K (mg/dl) seviyesi üzerine etkisi   | 34 |
| <b>Şekil 10.</b> Yüksek fruktozla beslenen ratlarda enalaprilin serum HDL-K (mg/dl) seviyesi üzerine etkisi  | 35 |
| <b>Şekil 11.</b> Yüksek fruktozla beslenen ratlarda enalaprilin serum LDL-K (mg/dl) seviyesi üzerine etkisi  | 36 |
| <b>Şekil 12.</b> Yüksek fruktozla beslenen ratlarda enalaprilin serum Trigliserid (mg/dl) seviyesi üzerine etkisi  | 37 |
| <b>Şekil 13.</b> Yüksek fruktozla beslenen ratlarda enalaprilin serum AST (U/L) seviyesi üzerine etkisi  | 38 |
| <b>Şekil 14.</b> Yüksek fruktozla beslenen ratlarda enalaprilin serum ALT (U/L) seviyesi üzerine etkisi  | 39 |
| <b>Şekil 15.</b> Yüksek fruktozla beslenen ratlarda enalaprilin serum BUN (mg/dl) seviyesi üzerine etkisi  | 39 |
| <b>Şekil 16.</b> Yüksek fruktozla beslenen ratlarda enalaprilin serum kreatinin (mg/dl) seviyesi üzerine etkisi  | 40 |
| <b>Şekil 17.</b> Yüksek fruktozla beslenen ratlarda enalaprilin serum ürik asit (mg/dl) seviyesi üzerine etkisi  | 42 |
| <b>Şekil 18.</b> Kontrol: Normal histolojide karaciğer dokusu (HE x200), Fruktoz: Karaciğer hepatositlerinde hidropik şişme, nekroz ve orta derece portal kronik |    |

|   |    |
|---|----|
| inflamasyon (HE x400), Enalapril: karaciğer hepatositlerinde hafif nekroz (HE x400), Fruktoz+Enalapril: Karaciğer hepatositlerinde hafif nekroz (HE x400)   | 44 |
| <b>Şekil 19.</b> Kontrol: Normal histolojide böbrek dokusu (HE x200), Fruktoz: Böbrekte tübüler dejenerasyon ve vakuolizasyon (HE x400), Enalapril: Böbrekte hafif tübüler dejenerasyon (HE x400), Fruktoz+Enalapril: Böbrekte hafif tübüler dejenerasyon (HE x400) | 45 |
| <b>Şekil 20.</b> Western blot bantları.   | 46 |
| <b>Şekil 21.</b> Yüksek fruktozla beslenen ratlarda enalaprilin IL-6 ekspresyonu üzerine etkisi   | 47 |
| <b>Şekil 22.</b> Yüksek fruktozla beslenen ratlarda enalaprilin NF- $\kappa$ B ekspresyonu üzerine etkisi   | 48 |
| <b>Şekil 23.</b> Yüksek fruktozla beslenen ratlarda enalaprilin TGF- $\beta$ ekspresyonu üzerine etkisi   | 49 |
| <b>Şekil 24.</b> Yüksek fruktozla beslenen ratlarda enalaprilin TNF- $\alpha$ ekspresyonu üzerine etkisi  | 50 |

## KISALTMALAR LİSTESİ

|                |  |
|----------------|--|
| <b>µg</b>      | : mikrogram                                |
| <b>ABD</b>     | : Amerika birleşik devletleri              |
| <b>ACE</b>     | : Anjiotensin dönüştürücü enzim            |
| <b>ACEi</b>    | : Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü |
| <b>ADH</b>     | : Antidiüretik hormon                      |
| <b>ADP</b>     | : Adenozin difosfat                        |
| <b>AGE</b>     | : İleri glikasyon son ürünleri             |
| <b>ALT</b>     | : Alanin aminotransferaz                   |
| <b>AMH</b>     | : Antimülleriyen hormon                    |
| <b>AMP</b>     | : Adenozin monofosfat                      |
| <b>AMPK</b>    | : 5'-adenozin monofosfat dehidrogenaz      |
| <b>APG</b>     | : Açlık plazma glikozu                     |
| <b>ARB</b>     | : Anjiotensin reseptör blokleri            |
| <b>AST</b>     | : Aspartat aminotransferaz                 |
| <b>AT-2</b>    | : Anjiotensin-2                            |
| <b>ATP</b>     | : Adenozin trifosfat                       |
| <b>ATP-III</b> | : Erişkin tedavi paneli-3                  |
| <b>BAG</b>     | : Bozulmuş açlık glikozu                   |
| <b>BGT</b>     | : Bozulmuş glikoz toleransı                |
| <b>BMP</b>     | : Bone morphogenic protein                 |
| <b>BSA</b>     | : Bowing serum albumin                     |
| <b>BUN</b>     | : Kan üre azotu                            |
| <b>CRP</b>     | : C-reaktif protein                        |
| <b>dL</b>      | : desilitre                                |

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| <b>DNA</b>                      | : Deoksiribonükleik asit                     |
| <b>EGIR</b>                     | : Avrupa insülin direnci çalışma grubu       |
| <b>G</b>                        | : Gram                                       |
| <b>GS</b>                       | : Glisin, serin                              |
| <b>HDL-K</b>                    | : Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol    |
| <b>HE</b>                       | : Hematoksilen-Eozin                         |
| <b>ICAM-1</b>                   | : Hücre içi adhezyon molekül-1               |
| <b>IDF</b>                      | : Uluslararası diyabet federasyonu           |
| <b>IL</b>                       | : İnterlökin                                 |
| <b>IL-1<math>\beta</math></b>   | : İnterlökin-1beta                           |
| <b>I-<math>\kappa</math>B</b>   | : Nükleer faktör kappa B                     |
| <b>iNOS</b>                     | : İndüklenebilir nitrik oksit sentaz         |
| <b>İR</b>                       | : İnsülin direnci                            |
| <b>JNK</b>                      | : c-Jun-NH <sub>2</sub> -terminal kinaz      |
| <b>K</b>                        | : Potasyum                                   |
| <b>kDa</b>                      | : Kilodalton                                 |
| <b>Kg</b>                       | : kilogram                                   |
| <b>Koa</b>                      | : Koenzim A                                  |
| <b>LAP</b>                      | : Latent ilişkili proteini                   |
| <b>LDL-K</b>                    | : Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol     |
| <b>LPL</b>                      | : Lipoprotein lipaz                          |
| <b>LTD-<math>\beta</math></b>   | : Latent TGF- $\beta$ bağlayan protein       |
| <b>M</b>                        | : Mol  |
| <b>MCP-1</b>                    | : Monosit kemoatraktan protein-1             |
| <b>MCP-1<math>\alpha</math></b> | : Makrofaj inflamatuvar protein-1 $\alpha$ , |
| <b>METSAR</b>                   | : Türkiye metabolik sendrom araştırması      |

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Mg</b>       | : miligram   |
| <b>MIP</b>      | : Makrofaj inflamatuvar protein  |
| <b>ML</b>       | : mililitre  |
| <b>mRNA</b>     | : Mesajcı ribonükleik asit   |
| <b>MS</b>       | : Metabolik sendrom  |
| <b>MSS</b>      | : Merkezi sinir sistemi  |
| <b>NAYKH</b>    | : Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı                                |
| <b>NCEP</b>     | : Ulusal kolesterol eğitim programı                                    |
| <b>NF-κB</b>    | : Nükleer faktör kappa B   |
| <b>Nm</b>       | : Nanometre  |
| <b>NO</b>       | : Nitrik oksit   |
| <b>OGTT</b>     | : Oral glikoz tolerans testi   |
| <b>PKOS</b>     | : Polikistik Over Sendromu   |
| <b>PPAR-γ</b>   | : Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma                     |
| <b>RANTES</b>   | : Regulated on activation normal T cell expressed and secreted protein |
| <b>RAS</b>      | : Renin anjiyotensin sistemi   |
| <b>RSmad</b>    | : Reseptör regüle edici Smad   |
| <b>SDS</b>      | : Sodyum dodesil sülfat  |
| <b>SDS-PAGE</b> | : Sodyum dodecyl sülfat poliakrilamid jel elektroforezi                |
| <b>SMAD</b>     | : Mother against decapentaplegic homolog                               |
| <b>STAT-3</b>   | : Sinyal iletili ve transkripsiyon aktive edici-3                      |
| <b>TEKHARF</b>  | : Türk erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri                  |
| <b>TEMED</b>    | : Tetrametil-Etilen diamin   |
| <b>TEMED</b>    | : Türkiye endokrin metabolizma derneği                                 |
| <b>TG</b>       | : Trigliserid  |

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| <b>TGF-<math>\beta</math></b>  | : Transforme edici büyüme faktörü-beta       |
| <b>T-K</b>                     | : Total Kolesterol                           |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | : Tümör nekroz faktörü alfa                  |
| <b>TZD</b>                     | : Tiazolidinedion                            |
| <b>USG</b>                     | : Ultrasonografi                             |
| <b>UV</b>                      | : Ultraviole                                 |
| <b>VCAM-1</b>                  | : Vasküler hücre adhezyon molekülü-1         |
| <b>VKİ</b>                     | : Vücut kitle indeksi                        |
| <b>VLDL-K</b>                  | : Çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol |
| <b>WHO</b>                     | : Dünya sağlık örgütü                        |

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom (MS), insülin direnci, hiperinsülinemi, dislipidemi, hipertansiyon ve obezite ile karakterize bir antitedir (1). Herhangi bir bireyde bu sendromunun çeşitli komponentlerinin görülmesinin artması dolayısıyla tip 2 diyabetin, kardiyovasküler ve renal hastalıkların sıklığı artmaktadır (2).

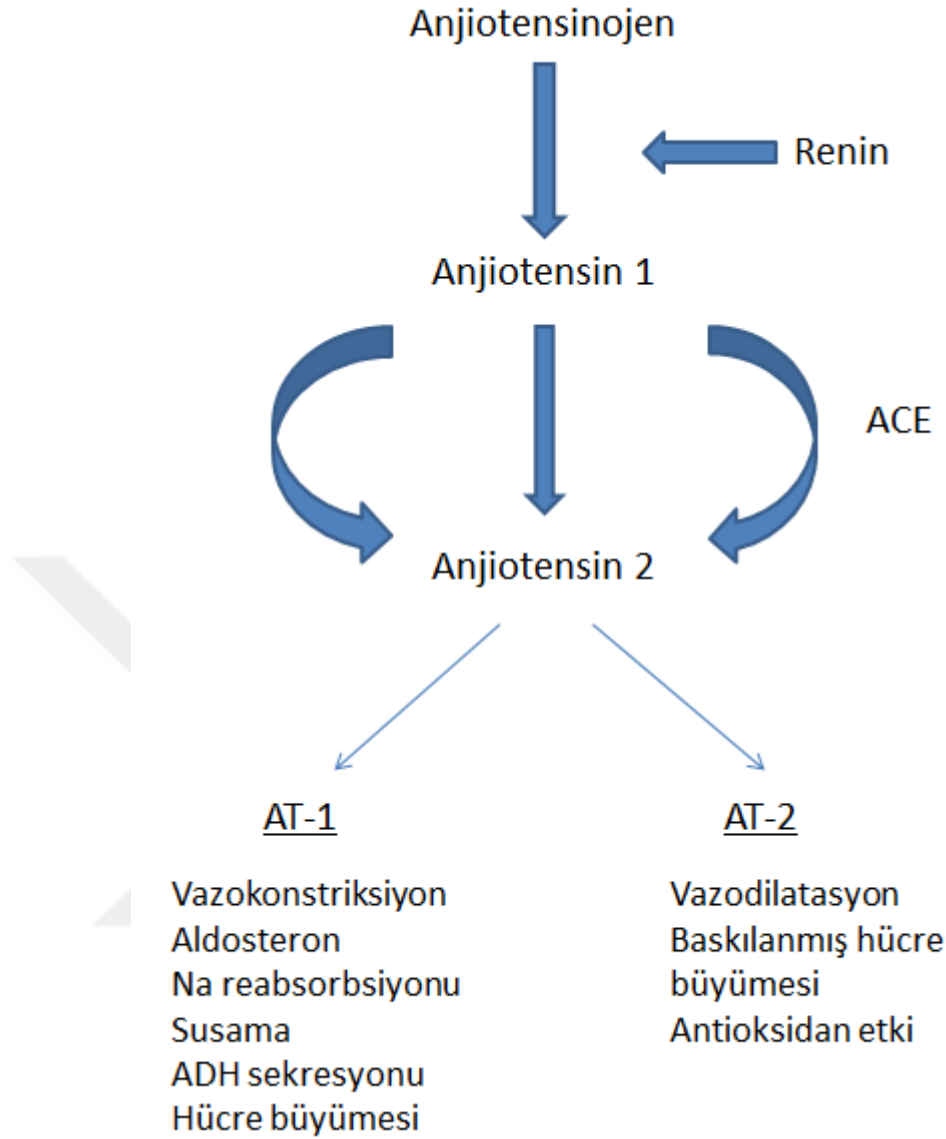
İlk olarak 1988'de Reaven; hiperinsulinemi, aterojenik dislipidemi, yüksek kan basıncı, yüksek kan şekeri değerleri ve/veya insulin ile uyarılan glukoz alımına direnç ile kendini gösteren bu klinik antiteyi, "sendrom X" olarak tanımlamıştır (2). İlerleyen yıllarda kardiyovasküler riski artırması sebebiyle "öldüren dörtlü", eritrositoz ve ürik asit yüksekliğinin bulunması ile de "ölümcül orkestra" gibi isimler verilmiştir (3, 4).

Metabolik sendrom sıklığı, başta gelişmiş ülkeler olmak üzere bütün dünyada giderek artmaktadır. Genetik faktörlerin yanında, hazır gıda tüketiminin artması, özellikle karbonhidrat ağırlıklı beslenme ve hareketsiz yaşam tarzı bu artışın en büyük sorumlusu olarak gösterilmektedir. (5) Yakın bir zamanda diyetel fruktoz tüketiminin obeziteye ve metabolik sendroma neden olan bir çevresel faktör olduğu öngörülmüştür (6). Diyetle alınan fruktozun en önemli kaynağı, %55-90 oranında fruktoz içeren ve hazır gıdaların üretiminde tatlandırıcı olarak kullanılan yüksek fruktozlu mısır şurubudur. Yüksek fruktozlu mısır şurubu, gazlı içecekler başta olmak üzere tüm tatlandırılmış hazır içeceklerde (meyve suları, soğuk çay, meyveli sodalar vb.), çikolata, kek, kraker, şekerleme türleri, reçel, marmelat ve diğer jöle türü yiyeceklerde, ucuz olması ve pek çok ürünle kolayca karışabilmesi sebebiyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun sonucunda, kişi başına düşen fruktoz tüketimi (sebze ve meyve içeriğinde bulunan doğal fruktoz hariç) 1970'li yıllarda günde 0,5 g'dan az iken, günümüzde dramatik bir artışla günde 85-100 g/gün'e yükselmiştir (7-9).

Glukoz ile aynı moleküler formüle sahip basit bir şeker olmasına karşın, fruktozun oldukça lipojenik bir besin olduğunu, metabolik sendrom ve bununla ilişkili komplikasyonların gelişiminde önemli rol oynadığını gösteren pek çok klinik ve deneysel çalışma mevcuttur (10). Yüksek fruktoz tüketimiyle

oluşturulmuş bir deneysel metabolik sendrom modelinde ratlarda hipertansiyon, hipertrigliseridemi, hiperinsülinemi ve insülin direnci görülmüştür (11).

Geleneksel olarak renin-anjiyotensin sistemi (RAS), renal ve kardiyovasküler sistem üzerine fizyolojik ve patofizyolojik etkilere sahip bir sistemdir. RAS, güçlü vazokonstriktör olan AT (anjiyotensin)-II gibi önemli, etkin bir peptide sahiptir (12). Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin kaskadı karaciğerden salgılanan bir protein olan anjiyotensinojen ile başlar (Şekil 1). Böbreklerden salgılanan renin enzimi bu substratı anjiyotensin-I'e dönüştürür. AT-I daha sonra anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) yolu ile A-II'ye çevrilirerek anjiyotensin-1 (AT-1) reseptörlerine bağlanır. Bunun sonucunda vazokonstriksiyon yoluyla kan basıncı artar, renal tübüler ve glomerüler fonksiyon değişir, kalpte hipertrofi, fibrozis ve vazokonstriksiyon meydana gelir (13). Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin klinik olarak blokajı 1970'lerde anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi), 1990'larda ise anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) yoluyla yapılmıştır. Her iki sınıf ilaç da öncelikle hipertansiyon, sonrasında ise kalp yetersizliği ve diyabetik nefropati tedavisinde kullanılmıştır (13). AT-II'nin, adipositlerde lipid depolanması ve lipid sentezinin kontrolünde rolü olduğuna dair tartışmalar mevcuttur. Bununla birlikte RAS, MS ile ilişkilendirilmiştir (12). Bu sistemin bloke edilmesi kan basıncını düşürür, kalp yetmezliği semptom ve bulgularını iyileştirir, diyabetik nefropatide renal fonksiyonun bozulmasını önler. RAS; renin inhibitörleri ( $\beta$ -blokerler), ACE inhibitörleri, Angiotensin II reseptör blokerleri ve aldosteron inhibitörleri tarafından bloke edilebilir. ACE inhibitörleri ile RAS bloke edildiği zaman; damar koruyucu, antiproliferatif ve antimigratuar etkiler ortaya çıkar, endotelial fonksiyon, arteriel komplians ve tonus iyileşir ve/veya restore edilir, plak rüptüründen korunulur, endojen fibrinoliz artar, antitrombosit ve direkt antiaterojenik etkiler oluşur, insülin duyarlılığı iyileşir. Lipid profili üzerinde olumsuz etki gözlenmez, sol ventriküler preload ve afterload azalarak sol ventriküler hipertrofi azalır ve myokard oksijenizasyonu iyileşir (14).



ADH: Antidiüretik hormon, AT: Anjiotensin, ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim

### Şekil 1. Renin anjiotensin aldosteron sistemi

Bu çalışmada fruktoz, metabolik sendrom ve RAS arasındaki bahsettiğimiz ilişki dikkate alınarak, ratlarda fruktoz ile oluşturulmuş deneysel metabolik sendrom modelinde, bir anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü olan enalapril'in böbrek fonksiyonları, plasma lipid düzeyleri ve bazı yücre içi yolak belirteçleri üzerine potansiyel koruyucu etkilerinin araştırılması planlanmıştır.

#### 1.1.1. Epidemiyoloji

Metabolik sendrom sıklığı son yıllarda giderek artmaktadır. NCEP (Ulusal Kolesterol Eğitim Programı) metabolik sendrom kriterlerine göre Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde erkeklerde metabolik sendrom prevalansı %33.7,

kadınlarda %35.4 olarak saptanmıştır. IDF (Uluslararası Diyabet Federasyonu) metabolik sendrom kriterlerine göre ABD'de metabolik sendrom prevalansı erkeklerde %39.9, kadınlarda %38.1 olarak saptanmıştır (15). Türkiye'de MS ile ilgili en önemli epidemiyolojik çalışmalardan biri TEKHARF (Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasıdır. Çalışmanın yürütüldüğü 1990-2000 yılları arasında MS oranı %24.4'ten %36.2'ye yükselmiştir (16). 2004 yılında yapılan, 4259 bireyin çalışmaya alındığı METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı %35 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada kadınlarda metabolik sendrom sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (kadınlarda %41.1, erkeklerde %28.8). METSAR çalışmasında her iki cinsiyette de yaş arttıkça metabolik sendrom sıklığının arttığı ve 70 yaş üzerindeki bireylerde bu oranın %49'lara çıktığı izlenmiştir (17).

### **1.1.2. Etiyoloji**

Metabolik sendromun tüm bileşenlerinin gelişiminde rol oynayabilecek tek bir genetik, infeksiyöz veya çevresel faktör henüz tanımlanmamıştır. Metabolik sendromun gelişiminde en önemli faktörler, obezite ve insülin direncidir (18). İnsülin direnci; dokuların insülin aracılıklı hücrel etkilere gösterdiği yanıtın azalması olarak tanımlanır ve metabolik sendrom bulgularının gelişiminde en önemli faktörlerden biri olduğu ileri sürülmektedir (19). MS'de görülen insülin direncinde, patoloji postreseptör düzeyde olup insülin direnci insülinin reseptörüne bağlanmasından sonra hücre içi yolaklardaki bozukluklara bağlı olarak gelişmektedir (20).

İnsülin, karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek, hepatik glukoz üretimini baskılamak, glukozu kas ve yağ dokusu gibi, periferik dokularda hücre içine taşıyarak, glukozun glikojen olarak depolanmasını veya enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direnci ise, insülinin glukozu hücre içine gönderme etkisinin azalması veya kaybolmasıdır (21).

Üst vücut obezitesi, insülin direnci ile güçlü birliktelik göstermektedir. Aşırı üst vücut yağı omental (visseral yağ) veya subkutan olarak birikebilmektedir. Araştırmalar, aşırı visseral yağın, insülin direnci ile ilişkisinin diğer adipoz doku bölgelerine göre daha güçlü olduğunu savunmaktadır (22).

Hipertansiyon, dislipidemi, obezite, diyabet ve aterosklerotik damar hastalığı insülin direnci ve hiperinsülinemisinin bir sonucu olarak MS'un komponentlerini oluştururlar (23).

### 1.1.3. Tanı Kriterleri

Metabolik sendromun pek çok bileşenin olması, hastalığın tanı ve teşhisini kolaylaştırmak amacıyla çeşitli sınıflandırmaların oluşturulmasına yol açmıştır. Son 15-20 sene içerisinde değişen ihtiyaçlara bağlı olarak değişik kuruluşlar tarafından farklı sınıflandırmalar yapılmış olmakla birlikte, bunlardan en önemlileri WHO (Dünya Sağlık Örgütü), Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR), Ulusal Kolesterol Eğitim Programı - Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP-ATP III) ve IDF tarafından oluşturulanlardır (24). Bu 3 sınıflamanın tanı kriterleri tablo 1, 2 ve 3 te gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Dünya Sağlık Örgütü-1999, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (24)

|  |
|--|
| Aşağıdakilerden en az biri;  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• İnsülin direnci</li><li>• Bozulmuş glukoz toleransı</li><li>• Aşikar diyabetes mellitus</li></ul>  |
| Ve aşağıdakilerden en az ikisi;  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Hipertansiyon (kan basıncı &gt;140/90 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanmak)</li><li>• Dislipidemi (Trigliserid &gt;150 mg/dL veya HDL &lt;35 mg/dL erkekte, &lt;39 mg/dL kadında)</li><li>• Abdominal obezite (VKİ &gt; 30 kg/m<sup>2</sup> veya bel/kalça oranı erkekte &gt;0.9, kadında &gt;0.85)</li><li>• Mikroalbuminüri (idrara albümin atılımı &gt;20 mcg/dakika veya albümin/kreatinin &gt;30mg/gün)</li></ul> |

**Tablo 2.** National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATPIII)-2001, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (24)

Aşağıdakilerden en az üçü;

- Abdominal obezite (bel çevresi; erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm)
- Hipertrigliseridemi ( $\geq 150$  mg/dl)
- Düşük HDL (erkeklerde <40 mg/dL, kadınlarda <50 mg/dL)
- Hipertansiyon (kan basıncı  $\geq 130/85$  mmHg)
- Hiperglisemi (açlık kan glukozu  $\geq 110$  mg/dL)

**Tablo 3.** IDF-2005, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (24)

- Abdominal obezite (Bel çevresi; Avrupalı erkeklerde  $\geq 94$  cm, kadınlarda  $\geq 80$  cm)

Ve aşağıdakilerden en az ikisi;

- Kan basıncı  $\geq 135/85$  mmHg
- Trigliserid  $\geq 150$  mg/dL
- HDL; (erkeklerde <40 mg/dL, kadınlarda <50 mg/dL)
- Açlık kan glukozu  $\geq 100$  mg/dL veya Tip 2 DM

Ülkemizde, Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği (TEMD)-Metabolik Sendrom Çalışma Grubu tarafından 2009'da yayınlanan raporda ise (tablo 4), tanı kriterleri arasında mutlaka insülin direncinin yer alması gerektiği belirtilmiş ve bu sebeple, insülin direnci kriterini içeren WHO kriterleri ile insülin direncini içermeyen ancak daha sıkı metabolik eşik değerleri hedefleyen NCEP-ATP III kriterlerinin birleşiminden oluşturulmuş yeni bir tanımlama yapılmıştır. Buna göre; diyabet, bozulmuş glukoz toleransı veya insülin direnci bulgularına ek olarak Tablo 4'te verilen bileşenlerden en az ikisinin bir arada bulunması hastalık tanısı için yeterli kabul edilmiştir (25).

**Tablo 4.** Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun önerdiği, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (2005), (24)

Aşağıdakilerden en az biri;

- İnsülin direnci
- Bozulmuş glukoz toleransı
- Diyabetes mellitus

Ve aşağıdakilerden en az ikisi;

- Hipertansiyon (sistolik kan basıncı  $>130$  mmHg, diyastolik kan basıncı  $>90$  mmHg veya antihipertansif ilaç kullanmak)
- Dislipidemi (Trigliserid  $>150$  mg/dL veya HDL;  $<40$  mg/dL erkekte,  $<50$  mg/dL kadında)
- Abdominal obezite (VKİ  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> veya el çevresi; erkeklerde  $\geq 94$  cm, kadınlarda  $\geq 80$  cm)

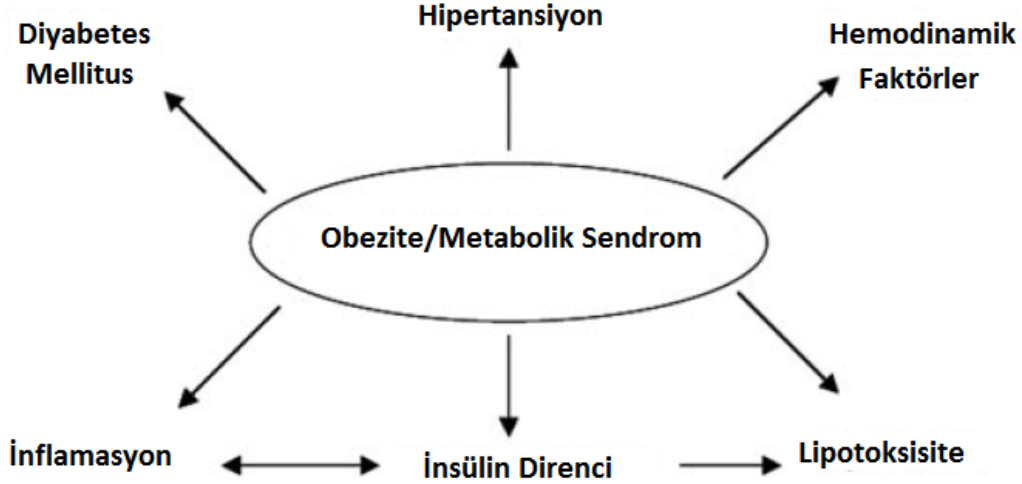
#### **1.1.4. Patogenez**

##### **1.1.4.1. Metabolik Sendrom ve Obezite**

Günümüz insanının en önemli sağlık sorunlarından biri haline gelen obezite, dünyadaki hızlı prevalans artışı ve beraberinde getirdiği hastalık riskleri nedeniyle güncelliğini korumakta olan bir konudur. MS'nin diğer komponentleri olan hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyon da obezitenin en önemli sonuçlarıdır. Aşırı üst vücut yağı omental (visseral yağ) veya subkutan olarak birikebilmektedir. Araştırmalar, aşırı visseral yağın, insülin direnci ile ilişkisinin diğer adipoz doku bölgelerine göre daha güçlü olduğunu savunmaktadır (22).

Subkutan adipositlerin tersine santral adipozitler yağ mobilize edici hormonlara daha duyarlı olup, bu dokularda artmış lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesi ile bazal lipoliz hızı daha yüksektir. Bu nedenle abdominal obezite ile kas, karaciğer ve pankreas beta hücrelerinde ektopik trigiserid depolanması ve sonucunda insülin rezistansı ve beta hücre disfonksiyonu görülmektedir (26). Şekil 2'de ise obezite ve obezite ile ilişkili metabolik sendromlu hastalarda potansiyel hastalık mekanizmaları (diyabetes mellitus, hipertansiyon,

hemodinamik faktörler, inflammasyon, insülin direnci, lipotoksisite) gösterilmiştir (27).



**Şekil 2.** Obezite ve MS ilişkili potansiyel mekanizmalar

Obezite; lipid ve glikoz metabolizmasını, kan basıncı kontrolünü, trombolitik ve fibrinolitik sistemi ve inflammatuar reaksiyonları etkiler (28). Obezite, insan yağ dokusunda TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-10, IL-6 ve IL-1 $\beta$  gibi inflammatuar sitokinlerin salınımına neden olur. Bu durum fibroblastların, mast hücrelerinin, makrofaj, lökosit gibi inflammatuar hücrelerin yağ dokusuna karışmasına neden olur (29).

Kabul edilmiş bir yücre içi yolak olan nükleer faktör kappa B (NF- $\kappa$ B)'nin metabolik sendromda obezite bağımlı bir yolak olduğu gösterilmiştir (30). Makrofajlar, T hücreleri ve diğer hücreler tarafından üretilen proinflammatuar sitokinler hedef hücreler üzerindeki etkilerini NF- $\kappa$ B'nin aktivasyonu ile gösterirler (31, 32). NF- $\kappa$ B yolunun aktivasyonu AT-2 artışına ve TGF- $\beta$  (Transforme edici büyüme faktörü beta) ve inflammatuar sitokinlerin salınımına sebep olmaktadır (33). Lökosit, vasküler endotel ve düz kas hücreleri, kardiyomyositler ve fibroblast gibi hücreler proinflammatuar sitokinlere NF- $\kappa$ B aktivasyonu ile yanıt verirler (34). Nükleer faktör kappa-B inflamasyon ve programlı hücre ölümü (apoptoz) regülasyonunda rol alan birçok geni aktive edebilen, dimerik yapıda bir transkripsiyon faktörüdür. İnflamatuar hücrelerin

aktivasyonunu ve proliferasyonunu etkileyerek çeşitli sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin üretiminde önemli görevler üstlenmektedir (35, 36). NF- $\kappa$ B, olağan durumlarda, hücre sitoplazmasına I- $\kappa$ B (Nükleer faktör kappa-B inhibitör) ile kompleks yapmış olarak salınmaktadır. Aktive edici sinyaller, I- $\kappa$ B'nin fosforillenmesi ve lizin rezidü bölgesinden ubiquitinlenmesine yol açmaktadır. Ubikitinlenmiş I- $\kappa$ B proteazom aracılı degradasyona uğrar ve aktive olmuş NF- $\kappa$ B nükleusa transloke olur. Ardından, NF- $\kappa$ B'ye duyarlı bazı hedef genleri aktive eder (35, 36). TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 gibi sitokinler; IL-8, MCP-1, makrofaj inflamatuvar protein (MIP)-1 $\alpha$ , RANTES (regulated on activation normal T cell expressed and secreted protein) gibi kemokinler; E-selektin, ICAM-1 (hücre içi adhezyon molekülü-1), VCAM-1 (Vasküler hücre adezyon molekülü-1) gibi adhezyon molekülleri ve IL-2, IL-12 gibi bazı sitokinlerin reseptör genleri NF- $\kappa$ B tarafından aktive olmaktadır (35, 36). Ek olarak, NF- $\kappa$ B aktivasyonu pozitif feedback ile proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonuna neden olur. NF- $\kappa$ B'nin özellikle karaciğer ve beyin dokusuna etki ederek yol açtığı sistemik inflamasyonda, uyardığı IL-6 salıverilmesinin rolü vardır (37).

Transforme edici büyüme faktörü-beta dokularda fibrozisi tetikleyerek ekstrasellüler matrikste artışa sebep olur (38). Yapılan bazı çalışmalarda TGF- $\beta$ 'nin renal fibrozu Smad-3(Mothers against decapentaplegic homolog) adlı protein aracılığıyla yaptığı gösterilmiştir (39, 40).

Transforme edici büyüme faktörü-beta "nodal", "activin", BMP (bone morphogenic protein) ve AMH (antimülleriyen hormon)'yi de kapsayan, doku homeostazının sürdürülmesi ve embriyonik gelişimin kontrolünde önemli rolleri olan geniş bir sitokin ailesinin başlıca üyesidir. Birçok hücre tarafından sentezlenen TGF- $\beta$  hücre bölünmesi (proliferasyon), farklılaşması (diferansiasyon), adhezyon, morfogenez, ekstraselüler matriks oluşumu ve programlı hücre ölümü gibi çeşitli hücresel süreçlerin kontrolünü sağlamaktadır. Bu büyüme faktörünün sinyalizasyon yolu birçok farklı yollar ile etkileşerek hücrenin homeostazını sağlamaktadır (41-43). İn vivo şartlar içinde çeşitli dokularda, TGF- $\beta$  ekstraselüler matriks proteinlerinin üretimini ve fibrozu stimüle etmektedir (44).

Transforme edici büyüme faktörü-beta, yapısında bir disülfid köprüsü bulunan 25 kDa (kilodalton)'luk bir homodimerdir. TGF- $\beta$  hücrede inaktif pro-peptid şeklinde sentezlenir ve LTB $\beta$  (latent TGF- $\beta$ -bağlayan proteinler) ile kompleks oluşturarak latent (inaktif) TGF- $\beta$  formunda salgılanır. Pro-peptidin N-terminalinde "latency associated protein" (LAP) olarak adlandırılan bir dizi bulunur. Latent TGF- $\beta$ 'nin yapısından LTBP ve LAP proteinlerinin serin proteazlar aracılığı ile uzaklaştırılması (veya LAP'ın konformasyonel değişimi) sonucu aktif TGF- $\beta$  oluşur (45, 46). Bir kaskad şeklinde ilerleyen TGF- $\beta$  sinyalizasyon yolunun aktivasyonu ligandın reseptörlerine bağlanması ile başlar. Hücre membranında TGF- $\beta$  tip I (T $\beta$ RI), TGF- $\beta$  tip II (T $\beta$ RII), TGF- $\beta$  tip III (T $\beta$ RIII) olmak üzere üç tip reseptör bulunur. T $\beta$ RI ve T $\beta$ RII reseptörleri serin/treonin kinaz özelliğine sahiptir. TGF $\beta$ 'nin tip II reseptörüne bağlanması, bu reseptörün kinaz akti- vitesinin ortaya çıkmasını ve tip I reseptörün yapısında bulunan GS (glisin, serin) bölgesinin fosforilasyonunu sağlamaktadır. Bu şekilde aktiflenmiş T $\beta$ RI sitozolde bulunan Smad proteinleri fosforiller. Smad proteinlerinin 8 alt tipi bilinmektedir. Reseptör regüle edici Smad (RSmad) olarak adlandırılan Smad 2 ve 3 TGF- $\beta$ ; Smad 1, 5 ve 8 ise BMP ve AMH'nin sinyalizasyon yolunda yer almakta ve ligand/reseptör kompleksleri tarafından fosforillenerek aktiflenmektedir (47, 48). Bu yollar sonucunda TGF- $\beta$  akciğerde, böbrekte ve karaciğerde fibrozun oluşumunu indüklemektedir ve TGF- $\beta$  ve ailesi yollarının anlaşılması, serin/treonin kinaz reseptörlerinin ve smadların sinyal aktivitelerinin regülasyonu için yapılacak klinik çalışmalar konusunda önem arz etmektedir (44).

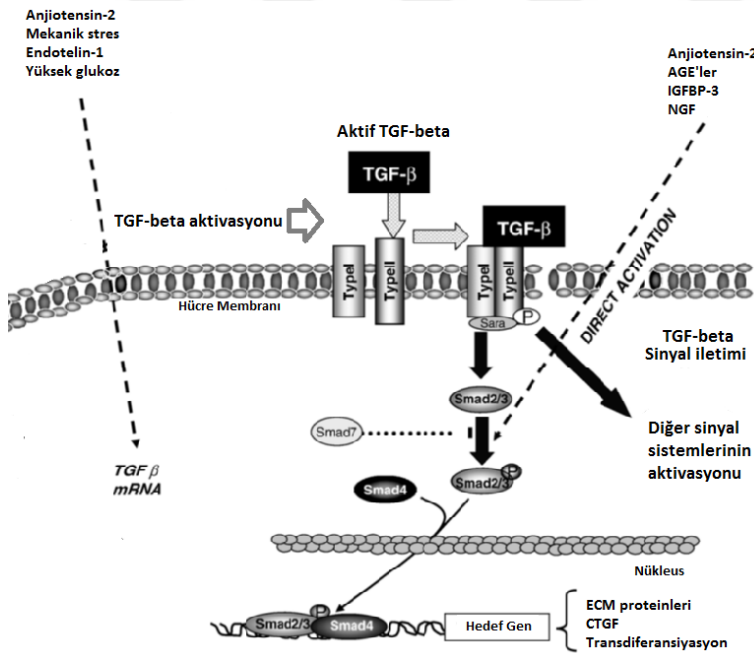
#### **1.1.4.2. Metabolik Sendrom ve Dislipidemi**

Metabolik sendromda; trigliserit yüksekliği, HDL-K düşüklüğü ve LDL-K(düşük dansiteli lipoprotein kolesterol) yüksekliği şeklinde 'Lipid triadı' denen lipid profili ortaya çıkmaktadır. Bu durum insülin direnci sonucu oluşmaktadır (49). Abdominal obez bireylerde insülin direncine bağlı olarak hormona duyarlı lipaz aktivitesi artmıştır, adipoz dokudan aşırı serbest yağ asidi salınımı olur. Artan bu yağ asitleri, trigliseritten zengin ve apolipoprotein B içeren VLDL-K (çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol) yapımının artışına neden olur. VLDL ise obezlerde aterojenik etkili küçük-yoğun LDL'ye dönüşür (50). Aterojenik

dislipidemi olarak kabul görmüş bu lipid bozukluğunda, insülin direnci ilerledikçe trigliserid düzeyleri daha da yükselmekte, HDL-K düşmektedir ve bu durum koroner kalp hastalıkları açısından ciddi risk oluşturmaktadır (51).

### 1.1.4.3. Metabolik Sendrom ve Hipertansiyon

Metabolik sendrom komponentleri arasında, en sık görülen durumlardan biri de hipertansiyon'dur. Hipertansif hastaların yaklaşık yarısı VKİ'ye göre obezdir. MS'li hastaların da yaklaşık üçte biri hipertansiftir. MS'li hastalarda hipertansiyon'nun gelişim mekanizmaları; visseral / abdominal obezite, İR (İnsülin Direnci), artmış sempatomimetik aktivite, oksidatif stres, RAS'de aktivasyon artışı, inflamatuvar faktörlerin artan salınımı, endotel disfonksiyonu, Nitrik Oksit (NO) salınımında azalma, böbreklerde Sodyum / su geri emiliminin artması, vazodilatatör özellikteki prostoglandinlerin sentezinde azalma, tuza karşı vasküler duyarlılıkta artıştır (52). Sıvı retansiyonunun; insülin direnci, böbrekte yapısal değişiklikler, vasküler fonksiyondaki değişimler, RAS aktivasyonu ve hipotalamo-hipofizer-adrenal aksdaki değişimlerle ilgili olduğu belirtilmiştir (53).



IGFBP: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein, NGF: Sinir büyüme faktörü, ECM: Ekstrasellüler matris, CTGF: Bağ dokusu büyüme faktörü

**Şekil 3.** Anjiotensin 2 aracılı fibrozun mekanizması (54)

Vasküler hasarda, TGF- $\beta$  ve çeşitli faktörlerin etkisiyle oluşan ekstrasellüler matrix birikimi rol oynar. Bu faktörler AT-2, yüksek glukoz konsantrasyonu ve mekanik stres ile ilgili hemodinamik değişikliklerdir. AT-2 ve TGF- $\beta$  arasındaki ilişki yakın zamanda tanımlanmıştır. Değişik hücre tipleri ve patolojik oluşumlarda; AT-2 TGF- $\beta$  ekspresyonunu ve aktivasyonunu düzenlerken, endojen oluşan TGF- $\beta$  da bazı AT-2 cevaplarının oluşumunu sağlar. Anjiotensin antagonistleri TGF- $\beta$  salınımını ve fibrozu azaltır. AT-2 ile indüklenmiş ekstrasellüler matriks sentezi, TGF- $\beta$ 'yı nötralize eden antikorlar ya da TGF- $\beta$  tip 2 reseptör blokajı ile inhibe olur. Bu da ekstrasellüler matriks sentezine yol açan TGF- $\beta$  sekresyonunun AT-2 ile stimüle edildiğinin doğrudan bir göstergesidir. AT-2 ve TGF- $\beta$  fibroz oluşumunda bazı ortak intrasellüler mekanizmaları kullanırlar. Bunlar, protein kinaz aktivasyonu, büyüme faktörlerinin üretimi ve Smad yolağının aktivasyonudur (Şekil 3), (54).

#### **1.1.4.4. Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnci**

İnsülin, enerji homeostazisini kontrol eden bir hormondur. Direkt veya indirekt yollarla bütün organların çalışmasını etkiler ve genelde anabolizan yönde etkilidir. Glukozun, yağların, proteinlerin ve nükleik asitlerin sentezi ve depolanmasına yönelik metabolik yollarda görev alır (55, 56).

İnsülin direnci; insülinin kendisine duyarlı dokulardaki karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını düzenleme yeteneğinin bozulmuş olduğunu anlatan bir deyimdir. İnsülin direnci olan bireylerde, belirli bir biyolojik fonksiyonun yerine getirilebilmesi için ihtiyaç duyulan insülin miktarı artmıştır (57). Hedef dokular, insüline uygun yanıt vermeyerek hiperglisemiye ve pankreatik beta hücrelerinden daha fazla insülinin sekrete edilmesine neden olurlar (55). Başka bir ifade ile İR, belirli bir konsantrasyondaki insülinin glukoz uptake'ini uyarma etkisinin azalmasıdır (58).

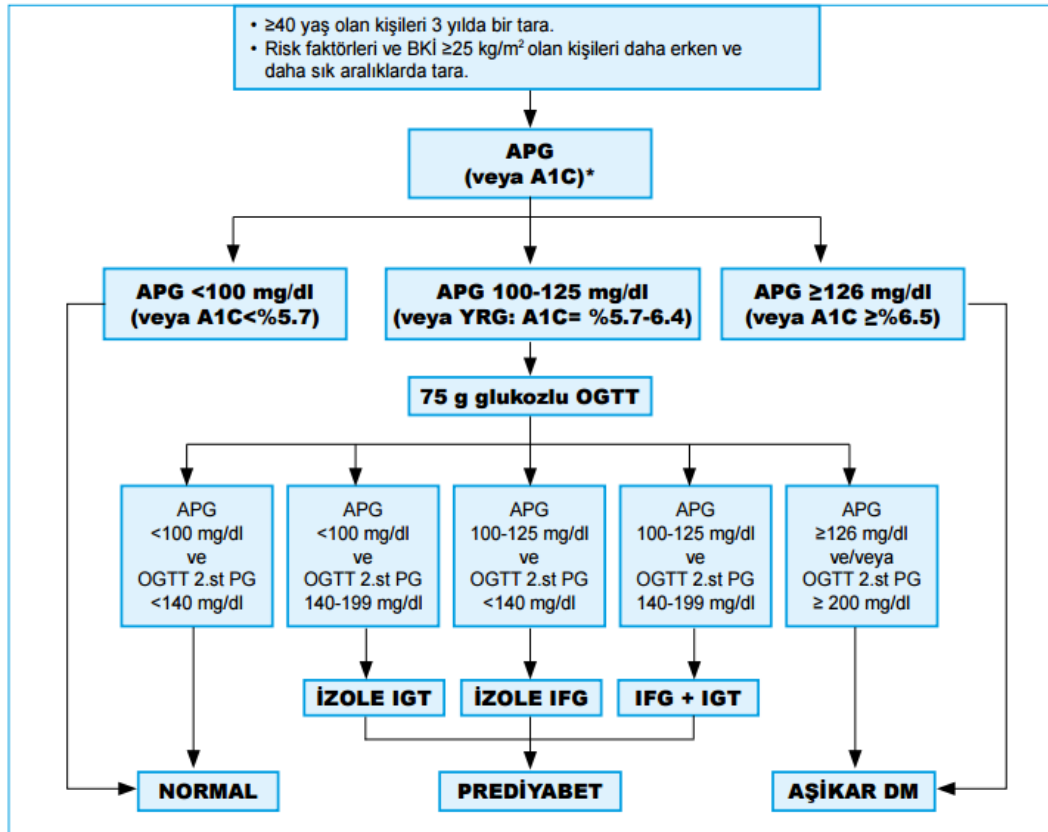
İnsülin direnci genellikle diğer metabolik anormallikler ile beraberdir. Eşlik eden metabolik bozukluklar; azalmış glukoz toleransı, tip 2 diyabet, obezite, azalmış HDL kolesterol, artmış trigliserid ve HİPERTANSİYON olarak belirtilmiştir. Bu risk faktörleri topluluğuna MS veya İR sendromu denmektedir (59). MS'un temel ögesini oluşturan İR'nin etyolojisi ile ilişkili faktörler

değerlendirildiğinde, bunlar arasında santral obezitenin ön plana çıktığı görülür (60).

İnsülin direnci hücrel olarak reseptör öncesi, reseptör ve reseptör sonrası olmak üzere üç düzeyde olabilir. İR oluşmasında özellikle reseptör sonrası defektler daha önemlidir (61). İnsülin, hücre membranında bulunan reseptörlerine bağlanarak etkir. Reseptörün tirozin kinaz aktivasyonu ile fosforilasyon reaksiyonu olur ve etki başlar. İnsülin reseptör gen mutasyonları, reseptör izoform aktivite farklılıkları insülin direnci patogenezinde rol alabilmektedir. İnsülin reseptör substrat proteinlerinin fosforilasyonlarının ardından aktive olmuş insülin substratları, tirozin kinaz aktivasyonunu ve sinyalizasyonu gerçekleştirirler. Etkileşmelerdeki uygunsuzluk insülin direncine yol açabilir. Dolaşımdaki serbest yağ asitleri ve TNF- $\alpha$  konsantrasyonlarındaki artış, reseptör substrat fosforilasyonuna ve reseptör yapısında bozukluklara neden olabilmektedir. İnsülin reseptör substratları, fosfatidil inositol 3 kinaz aracılığıyla protein kinaz B ve protein kinaz C'yi etkilerler. Böylelikle bir yandan glukoz transporter 4'ü uyararak glukoz transportunu sağlarlar ki insülin direncinde reseptör sonrası defektlerden en önemlisi bu glukoz transport sistem bozukluğudur; bir yandan da glikojen sentezini düzenlerler. İnsülin sinyalizasyonunun aktive edilmesi kadar durdurulması da önemli bir basamaktır. İnhibisyon, fosfatazlar aracılığıyla sağlanabildiği gibi, serin/treonin fosforilasyonunun aktivasyonu ile de oluşabilmektedir. İnhibisyon sorunu da insülin direncine neden olabilmektedir (55).

#### **1.1.4.5. Metabolik Sendrom ve Diyabetes Mellitus**

Metabolik sendromda glikoz metabolizma bozukluğuna bağlı olarak tip 2 (Diyabetes Mellitus) DM, bozulmuş açlık glikozu (BAG) ve bozulmuş glikoz toleransı (BGT) görülebilir. Glikoz metabolizması bozukluğu, obezite ve İR birlikteliğinin bir sonucu olarak gelişmektedir. İnsülin direnci ve serbest yağ asitlerinin artması sonucunda karaciğerde glukoneogenez baskılanamaz ve periferik dokularda glikoz kullanımı azalır. BAG ve BGT olan kişiler “pre-diyabet” olarak tanımlanmaktadır (Şekil-4), (62).



APG: Açlık plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, IGT: Bozulmuş glukoz toleransı, IFG: Bozulmuş açlık glukozu

**Şekil 4.** Erişkinlerde tip 2 diyabet taraması ve tanımlaması

Obez bireylerin, kan glikozunu normal sınırlarda tutabilmek için normal bireylere göre daha fazla miktarda insüline ihtiyaçları vardır. Bu nedenle sürekli yüksek düzeyde insülin salgılamak zorunda kalan pankreas beta hücrelerinde zamanla yetmezlik gelişmektedir.

#### 1.1.4.6. Metabolik Sendrom ve Koroner Arter Hastalığı

Metabolik sendrom erken oluşan ateroskleroz için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Metabolik sendromlu hastalarda kardiyovasküler hastalık riski 3 kat artmıştır. Kardiyovasküler mortalite metabolik sendromlu hastalarda %12 iken, metabolik sendromu olmayanlarda bu oran %2.2 dir (63).

#### 1.1.4.7. Metabolik Sendrom ve Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH)

Günde 20 g.'dan fazla alkol tüketmeyen ve bilinen karaciğer hastalığı olmayan kişilerde histopatolojik olarak karaciğer ağırlığının %5 ila %10 undan

fazlasında yağ depolanması bulunması şeklinde tanımlanmaktadır. Son dönemde yapılan araştırmalarda NAYKH'nın, MS'li hasta grubunda obeziteden bağımsız olarak MS'nin tüm komponentleri ile anlamlı ilişkileri tanımlanmıştır (64). NAYKH saptanan bireylerde, kardiyovasküler hastalıklar normal popülasyona göre anlamlı olarak daha sıktır. Ayrıca tip 2 DM ve son dönem karaciğer hastalığı gelişme riski de normal popülasyona göre artmıştır (65).

#### **1.1.4.8. Metabolik Sendrom ve Polikistik Over Sendromu (PKOS)**

1935 yılında Dr. Stein ve Dr. Leventhal tarafından, polikistik overler, amenore, hirsutizm ve obezitenin birlikteliği olarak tanımlanmıştır. PKOS prevalansı yaklaşık % 5-10 olup üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrinopatidir (66).

Polikistik over sendromu'nun patogeneğinde de hiperinsülinemi, İR ve overlerde lüteinizan hormona bağımlı androjen yapımının artışı rol oynamaktadır. Hastaların yaklaşık yarısında santral obezite ve %50-60'ında İR vardır. Yapılan bir çalışmada, PKOS'lu hastaların % 31.1'inde bozulmuş glikoz toleransı, % 7.5'inde diyabet saptanmıştır (67).

#### **1.1.4.9. Metabolik Sendrom ve İnflamasyon**

C-reaktif protein (CRP) düzeyleri, abdominal obezite, trigliserid yüksekliği, HDL düşüklüğü ve kan glukozu gibi metabolik sendrom bileşenleriyle korelasyon gösterir. MS'li vakalarda, CRP düzeyleri arttıkça kardiyovasküler risk artar. Bu akut faz cevabının, zeminde varolan bir subklinik inflamasyonu yansıttığı ve bu sürecin progresif olarak DM ve ateroskleroz gelişiminden, hatta plak rüptüründen sorumlu olduğu düşünülmektedir (63).

#### **1.1.4.10. Metabolik Sendrom ve Endotel Disfonksiyonu**

Vasküler endotel, normal koşullar altında birbirini dengeleyen vazodilatör (nitrik oksit) ve vazokonstriktör (anjyotensin II) faktörler salan aktif endokrin bir organdır. Vasküler endotelin bu iki fonksiyonu arasındaki dengenin kaybı endotel disfonksiyonu olarak tanımlanır. Metabolik sendromun klinik belirtileri ortaya çıkmadan önceki dönemlerde endotel disfonksiyon geliştiği gösterilmiştir. Endotel disfonksiyonunun tayini için en sık başvurulan noninvazif yöntem, brakial

arterde akıma bağılı dilatasyonun doppler USG (ultrasonografi) ile ölçümüdür (63).

Endotel; endokrin, parakrin ve otokrin fonksiyonları ile vücudun en aktif ve yaygın dokularından biridir. Endotel; damar tonusunun ve geçirgenliğinin düzenlenmesinde, lökositlerin ve trombositlerin damar duvarına adezyonunda ve trombosit agregasyonunun ayarlanmasında önemli rol oynar. Damar tonusu vazodilatör ve vazokonstriktör ajanlar yoluyla sağlanır. NO, prostasiklin ve bradikinin damar duvarını dilate ederken; endotelin, superoksit anyonu, AT-2 ve tromboksan ise vazokonstriksiyona yol açarlar. Bu ajanlar ateroskleroza yol açan diğer parametreleri de etkilemektedirler. İR ve hiperinsülinemi, NO ve diğer vazodilatörlerin azalmasına, adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin salınımını uyararak reaktif oksijen radikallerinin ve TNF- $\alpha$ , IL-1 gibi inflamatuvar araçların artışına neden olarak endotel fonksiyonlarını bozar (66).

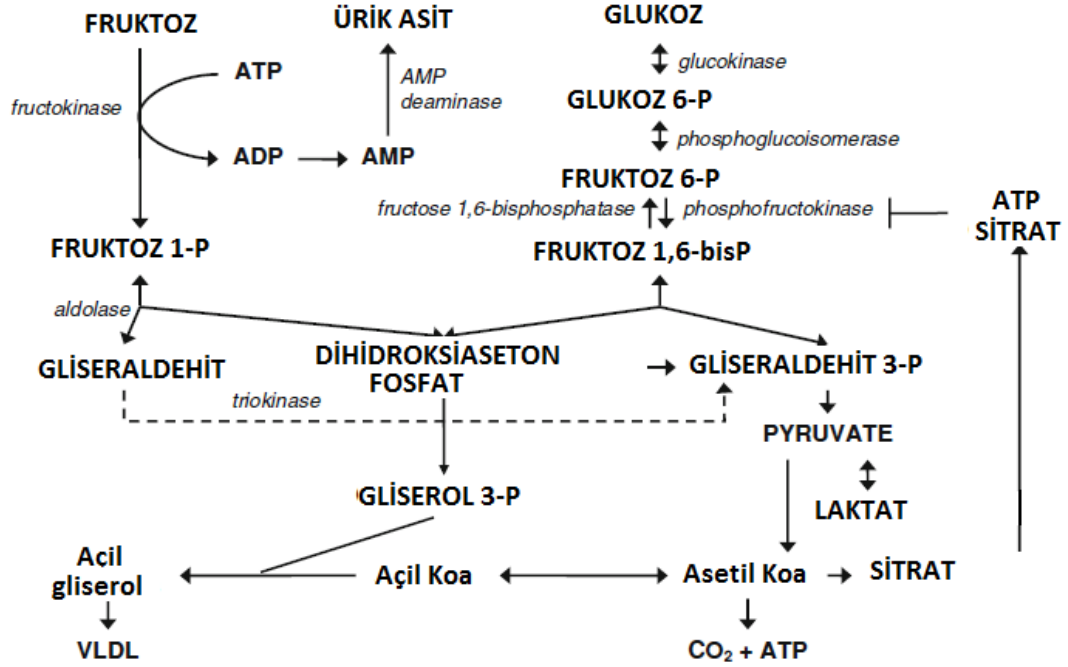
#### **1.1.4.11. Metabolik Sendrom ve Hiperkoagülasyon**

İnsulin direnci; plazminojen aktivator inhibitor-1, koagulan sistem bileşenleri (Faktör- VII, Faktör-VIII ve Von-Willebrand Faktör) ve fibrinojen düzeylerini yükselterek makrovaküler hastalık riskini artırır (63).

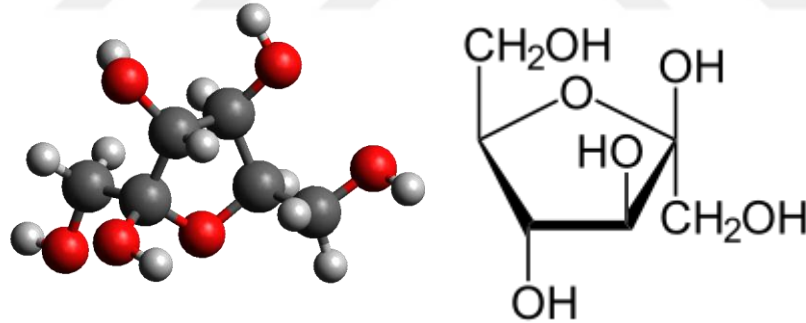
#### **1.1.5. Fruktoz ve Fruktozla İndüklenmiş Metabolik Sendrom ve Mekanizması**

Fruktoz, birçok meyve, sebze ve balda bulunun bir monosakkarittir. Fruktoz 2. karbona bağlanmış bir keton grubu taşıyan 5 karbonlu halkaya sahip yapıdadır (Şekil 6), (68). Glukoz 6 karbonlu, ilk karbondan aldehit grubu taşıyan bir yapıdadır. Fruktozun intestinal absorpsiyonu kolaylaştırılmış difüzyonla, glukoz absorpsiyonu ise aktif transportla olmaktadır. Bu nedenle fruktoz glukozla kıyasla iki kat daha hızlı emilmektedir (69). Glukoz ve fruktozun hepatik metabolizması iç içedir ve her ikisinde de üç karbonlu fosfat ara bileşikleri oluşur. Ancak fruktoz metabolizmasında fosfofruktokinaz hız kısıtlayıcı basamağının pas geçilmesi, fruktoz kökenli ara bileşiklerin bu enzimin kontrolü olmaksızın direkt olarak bu enzimden sonra gelen glikolitik basamaklara dahil olmasına ve fruktoz kökenli ara bileşiklerin eninde sonunda gliserol ve yağ asiti sentezinde

kullanılmalarına neden olur (70). Fruktoz ve glukozun hepatik metabolizması Şekil 5’de gösterilmiştir (71).



Şekil 5. Fruktoz ve glukozun hepatik metabolizması (71)



Şekil 6. Fruktoz’un moleküler yapısı

Fruktoz, glukozla aynı enerji içeriğine sahip olmasına karşın, doyma hissine herhangi bir katkısı bulunmamaktadır. Leptin hormonu tokluk sinyalinin ortaya çıkmasının, yiyecek alımının, enerji harcanmasının ve adipositlerin metabolizmasının düzenlenmesinde Merkezi Sinir Sistemi (MSS)’ne kritik endokrin sinyaller gönderilmesini sağlar. Fruktoz, glukozdan farklı olarak leptin hormon düzeylerinde artışa neden olmamaktadır. Ayrıca, iştah artmasına neden olan ghrelin hormonunu yeterince baskılamamaktadır. Buna karşılık, uzun süre

fruktozla beslenen sıçanlarda açlık plazma leptin konsantrasyonlarının arttığı ve bu durumun leptin direnci gelişiminin göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür. Fruktoz, tüm bu hormonal etkileri sebebiyle diğer şekerlerden farklı olarak doyma, tokluk ve gıda alımını sonlandırma isteğine aynı oranda katkı yapmaz. Bu da, doyma hissinin oluşabilmesi için fruktozlu besinlerin çok daha fazla tüketilmelerine neden olur (70, 72, 73). İleri glikasyon son ürünleri (AGE), fruktoz ve glukoz gibi indirgeyici şekerlerin proteinlerle olan non-enzimatik reaksiyonları sonucu oluşurlar. Glikasyon, glikozilasyon veya Maillard reaksiyonu olarak bilinir. Bu süreç, indirgeyici şekerler ve proteinlerin genellikle lizin, bazen de triptofan, arjinin ve diğer amino asitlerden oluşan yan zincirleri arasında gerçekleşir. Reaksiyonun ilk ürünleri, daha ileri reaksiyonlara katılıp, yeniden yapılanarak toksik AGE'leri oluşturur. AGE'ler, hücre membranındaki anahtar moleküllerle çapraz bağlar oluşturabilirler, hücre içi proteinlerde değişikliklere yol açabilir ve hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlerle reaksiyonları sonucu hücre içi sinyallerinde ve hücre fonksiyonlarında bozulmalara neden olabilirler. Özellikle kollajen, elastin ve DNA(deoksiribonükleik asit) gibi yavaş metabolize edilen uzun ömürlü moleküller, AGE'lere daha uzun süre maruz kalmaları sebebiyle bu etkilere karşı daha hassastırlar. AGE'lerin, yaşlanma sürecinde, diyabetin vasküler, renal ve oküler komplikasyonlarında ve ateroskleroz gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (7, 10 ,74). AGE oluşumu, hiperglisemi ile güçlü korrelasyon göstermesine rağmen, indirgeyici şekerin konsantrasyonu ve reaktiflik derecesi de önemlidir. Fruktozun, glukoz ile karşılaştırıldığında glikasyon reaksiyonuna katılma konusunda oldukça aktif olduğu ve glukozdan yaklaşık 10 kat daha fazla AGE oluşumuna yol açtığı belirlenmiştir. Fruktoz ile yapılan deneysel çalışmalarda, AGE'lerin oluşumunun, metabolik sendrom gelişimini direkt veya indirekt yollarla etkileyebileceği ileri sürülmüştür. AGE'ler, kollajen ve elastin çözünürlüğünü azaltarak hastalığın aterosklerotik bulgularının ortaya çıkmasında rol oynayabildikleri gibi, inflamasyon ve oksidatif stresin uyarılması yoluyla da etki gösterebilirler (7, 10).

Yapılan birçok hayvan çalışmasında da fruktozun hücre içinde insülin direnci gelişiminde rol oynayan JNK (c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinaz)'nin

aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, fruktozun, inflamatuvar yolağın anahtar mediatörlerinden olan JNK; TNF- $\alpha$ , sinyal iletilici ve transkripsiyon aktive edici-3 (STAT-3) ve NF-KB'nın mRNA(mesajcı ribonükleik asit) ekspresyonlarını ve sentezlerini artırdığı gösterilmiştir. JNK; insan aortik endotel hücrelerde ICAM-1 mRNA ekspresyonunu; farklı bir çalışmada ise bir kemokin olan monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) üretimini uyardığı rapor edilmiştir (10, 75).

Deneysel çalışmalarda, fruktozun, hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi ve hipertansiyon bulgularına paralel olarak; değişik dokularda lipid peroksidasyonunda ve dokuya infiltre olan polimorfonükleer lökositlerdeki iNOS, ksantin oksidaz gibi oksidan enzim aktivitelerinde artışa yol açtığı; endojen antioksidanlar olan indirgenmiş glutatyon, C ve E vitaminleri düzeyinde ve süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz gibi antioksidan enzim aktivitelerinde belirgin azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Fruktoz diyeti uygulanan rodentlerde, oksidan enzimlerin ve zaten endojen bir reaktif oksijen türevi kaynağı olan mitokondrilerin artmış aktivasyonunun önemli bir oksidatif stres kaynağı olduğu belirlenmiştir. Benzer şekilde, fruktoz etkisiyle oluşan ileri glikasyon son ürünlerinin antioksidan enzimlerin protein yapısını bozarak antioksidan savunmayı zayıflatabileceği ileri sürülmektedir. Hücre içindeki birikmiş glukozun oto-oksidasyonu, araşidonik asit metabolizmasındaki bozukluklar ve artmış yağ asiti oksidasyonu, fruktoz indüklü oksidatif strese etkili olan diğer önemli faktörlerdir (9, 76, 77).

Yüksek fruktozla beslenme intestinal floranın içeriğini değiştirmekte, duvar permeabilitesini arttırmakta buna bağlı olarak da serumda bakteriyel lipopolisakkarit ve endotoksinlerin düzeyi artmaktadır. Bu durum inflamatuvar sitokinlerin artması ve insülin duyarlılığında azalma ile sonuçlanmaktadır (78). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada yüksek fruktozla beslenen hayvanlardan bir kısmına antibiyotik profilaksisi uygulandığında bu hayvanların karaciğerinde steatoz gelişiminin önlendiği gözlemlenmiştir (79).

Yüksek miktarlarda fruktoz tüketimi, aşırı enerji alımı ve obezite ile de yakından ilişkilidir. Fruktoz tüketiminin tokluk sinyallerini oluşturmaması,

gerekenden çok daha fazla kalori alınmasına ve sonuç olarak obeziteye sebep olmaktadır (7).

Fruktoz, diyetle alınan diğer şekerler ile kıyaslandığında ürik asit konsantrasyonlarında artışa sebep olan tek şekerdir. Fruktoz metabolizmasının ilk basamağında, fruktoz, fruktokinaz aracılığıyla fruktoz-1-fosfata dönüşürken fosfat donörü olarak ATP (adenozin trifosfat) kullanılır. Fruktoz metabolizmasında ATP ile feedback kontrol mekanizması olmadığı için; aşırı fruktoz alımı, karaciğerde fruktoz-1-fosfat birikimine ve sonuçta önlenemez ATP tüketimine yol açar. ATP ve fosfat, AMP (adenozin monofosfat)'nin ürik asite yıkımında anahtar enzimler olan 5'-nükleotidaz ve AMP-deaminaz'ın önemli inhibitörleridir. Hepatik ATP ve fosfatın tükendiği bu durumda, bu enzimler inhibe edilemezler, ayrıca artmış ADP (adenozin difosfat) düzeyleri nedeniyle de bu enzimlerin aktivitelerinde artış meydana gelir. Böylece, AMP önce hipoksantine, takip eden transformasyonlarla final basamağı olan ksantine ve ardından ürik asite dönüştürülür (69, 72, 78).

Klinik ve deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda, fruktoz diyetinin hem hücre içi hem de serum/plazma ürik asit düzeylerinde artışa yol açtığı gösterilmiştir (7). Fruktozdan zengin bir diyet sonrasında, serum ürik asit seviyesi 1-4 mg/dl kadar artış göstermektedir ve hiperüriseminin; kardiyovasküler hastalıklar, böbrek yetmezliği ve gut hastalığı için ciddi bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (80).

Fruktozdan zengin bir diyetle beslenen sıçanlarda, insülin direnci ve hipertrigliseridemiye ek olarak hipertansiyonun da uyarıldığı ilk kez Hwang ve arkadaşları tarafından gösterilmiş olup, bunu diyetle fruktoz alımı ile artmış kan basıncı arasındaki ilişkiyi kanıtlamaya çalışan çok sayıda çalışma takip etmiştir (81). Fruktoz diyeti uygulanan sıçanlarda, plazma AT-2 düzeylerinin ve sistolik kan basıncının belirgin şekilde artış gösterdiği tespit edilmiştir. Bu hayvan modellerinde, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör antagonistlerinin (ARB) kullanımının hipertansiyon gelişimini önlediği belirlenmiştir (72).

### 1.1.6. Fruktozla Oluşturulmuş Metabolik Sendrom Modelleri

Metabolik sendromun tedavi masrafları günümüzde artmakta iken araştırmacılar yeni tedavileri denemek için insan fenotipini taklit eden hayvan deneyleri üzerinde çalışmalar yapmaktadırlar (82). Bunlardan biri de kemirgenlerin yüksek fruktoz içeren diyetlerle metabolik sendrom yapılmasıdır. Tadının güzel ve ucuz olmasından dolayı yüksek fruktoz içeren mısır şurupları insan yiyeceklerinde kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda hem insan hem de hayvan modellerinde yüksek fruktoz içeren mısır şurupları tüketiminin; kilo alımı, trigliserid yükselmesi ve İR ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (83, 84). Özellikle Sprague ve Wistar cinsi ratlara %60 fruktoz içeren yemler 6 ile 8 hafta arası verildiğinde bu ratlarda kan basıncı yüksekliği ve böbrek hasarı olduğu gözlemlenmiştir (85). Tablo 5'te ise oluşturulmuş hayvan modelleri ile ilgili bilgiler yer almaktadır (86).

**Tablo 5.** Metabolik sendrom modelleri

| Diyet Tipi                     | Rat Cinsi       | Oluşturulan model        |
|--------------------------------|-----------------|--------------------------|
| <b>%30-60 kcal yağlı diyet</b> | Sprague, Wistar | 2-10 haftda, Obezite, MS |
| <b>%60 kcal Fruktoz</b>        | Sprague, Wistar | 6-8 haftda, HT, MS       |
| <b>%60-70 kcal Sukroz</b>      | Sprague, Wistar | 2 haftada, HT, HL, MS    |

### 1.1.7. Metabolik Sendrom Tedavisi

Metabolik sendrom tedavisinde öncelikle yaşam tarzı değişiklikleri sağlanmalıdır. Kilo kaybı ile MS'un her bir komponentinde düzelme sağlanarak, kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümlerin azaltılabileceği gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada MS'si olan veya olmayan hafif hipertansiyonu olan hastalarda hipertansiyonu durdurmaya yönelik diyet uygulananlar ile uygulanmayanlarda davranış değişikliklerinin etkileri incelenmiştir. Sonuçta tek başına yoğun davranış değişikliği, MS'si olanlarda, olmayanlara göre tansiyonu düşürmede daha az etkin bulunmuş ve MS'si olanlarda daha etkin bir davranış değişikliği yapmak gerektiği sonucuna varılmıştır (87, 88).

Yaşam tarzı değişikliklerinin yetersiz kaldığı durumlarda farmakolojik tedavi gerekmektedir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi) ve

ARB gibi antihipertansif ajanlarla hipertansiyonun tedavisinin hem nondiyabetik hem de diyabetik hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltmada etkili olduğu pek çok çalışmada gösterilmiş olup hedef kan basıncı düzeylerine ulaşmak için antihipertansif tedavi uygulanmalıdır. Anjiyotensin-2 blokaj ajanları (ACEi ve ARB), klinik ve deneysel çalışmaların her ikisinde de farklı renal hastalıklardaki glomerulosklerozun oluşumunda ve gelişiminde azalmaya yol açan antihipertansif ve antiproteinürik ilaçlar olarak kullanılmışlardır (89, 90). Ayrıca ACEi'nin, hipertansiyonun neden olduğu hedef organ hasarından koruduğu gözlenmiştir (91). ACEi'nin renoprotektif etkileri, antihipertansif etkilerinden bağımsız RAS blokajına bağlı glomerüler hipertansiyonu ve proteinüriyi azaltması ile ilişkilidir (92, 93).

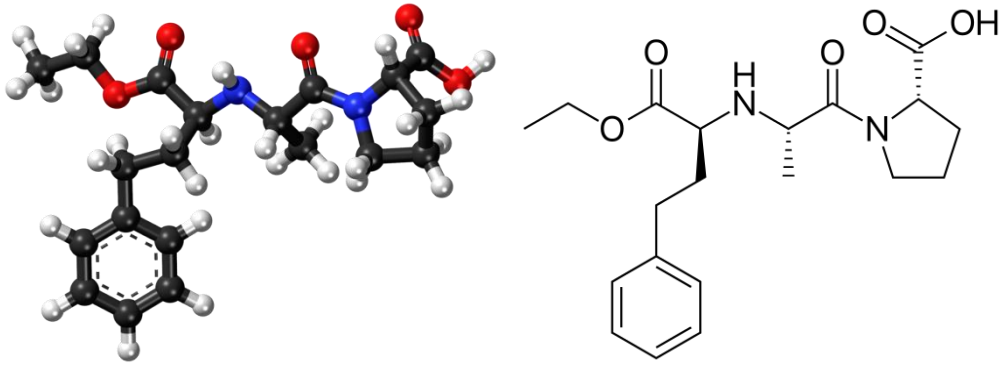
Metabolik sendromlu bireylerde İR'yi kırmak için iki tip serum glukoz düzeyini düşürücü ajan kullanılmaktadır. Bu grupta biguanid ve tiazolidinedion (TZD, glitazon) olmak üzere iki alt grup ilaç yer alır. Biguanidler karaciğer düzeyinde, TZD'ler ise daha ziyade yağ dokusu düzeyinde insülin duyarlılığını artırıcı etki gösterirler. Günümüzde biguanid grubundan yalnızca metformin kullanılmaktadır. Metformin, hücresele düzeyde AMPK (5'-adenozin monofosfat-aktive protein kinaz)'yi aktive etmek ve kısmen mGDP (gliserofosfat dehidrogenaz)'yi inhibe etmek suretiyle etki gösterir. Metformin; karaciğerde artmış glukoneogenezi inhibe eder, kas glukoz uptake'ini ve yağ asidi oksidasyonunu bir miktar artırır. Ayrıca barsaktan glukoz absorpsiyonunu azaltır, insülin duyarlılığını artırır ve iştahı kısmen baskılar. Tiazolidinedion grubu ilaçlar, hücresele düzeyde nükleer transkripsiyon faktörü PPAR- $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma)'yi aktive eder. Tiazolidinedionlar; periferik dokularda (kas, karaciğer ve yağ dokusunda) insüline duyarlılığı artırır. Yağ dokusunda adiposit diferansiyasyonunu artırmak suretiyle etkili olmaktadır. Bu gruptan ülkemiz piyasasında yalnızca pioglitazon mevcuttur. Hipoglisemi yapmaması, HDL-K yükseltmesi ve trigliserid düzeylerini düşürmesi avantaj sağlar; ancak klasik OAD (oral antidiyabetik)'lere göre daha pahalı ilaçlardır. Pioglitazon'un sekonder kardiyovasküler olay riskini azalttığı gösterilmiştir (62).

Dislipidemi tedavisi için NCEP, statinleri ilk kullanılacak ilaçlar olarak önermektedir. Statin tedavisinde hedef; LDL kolesterolü düşürürken diğer yandan HDL-K arttırmak, trigliserid düzeylerini de azaltmaktır. Dislipidemi tedavisinde uygun hedef LDL düzeylerine ulaşılmaya çalışılmalıdır. MS'si olan ve olmayanlarda agresif statin tedavi uygulamasının karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda, kardiyovasküler olay risk azalması benzer bulunmuştur. Statin tedavisi ile risk azalması daha büyük saptanmamıştır (92-94). Ancak bununla beraber bazı çalışmalar ise göstermiştir ki; MS'u olanlarda kardiyovasküler olay riski daha yüksek olmakla birlikte agresif statin tedavisi ile risk azalması da daha fazladır. Benzer durum nikotik asit ile yapılmış çalışmalarda da kaydedilmiştir (95). Bu durum fibrat tedavisinde farklı gözlemlenmiştir. Bezafibrat ile yapılmış bir çalışmada, tüm populasyonda koroner arter hastalığı olan bireylerde kardiyovasküler olay ve kardiyak mortalitede bir azalmanın olmadığı saptanmış iken, MS'u olanlarda farklı olarak mortalitede azalma olduğu görülmüştür. Sonuç olarak benzer çalışmaların analizleri, 4 veya 5 metabolik risk faktörü olan hastalarda risk azalmasının daha belirgin olduğu kanaatine varmıştır (96, 97).

Metabolik sendrom ve koroner arter hastalığı olan kişilerde antitrombotik tedavi endikedir. Aterotrombotik komplikasyonları önlemek amacı ile düşük doz aspirin kullanımı primer ve sekonder korumada önerilmektedir. Günlük 75-100 mg asetilsalisilikasit yeterlidir. Asetilsalisilikasit kullanamayan hastalarda klopidogrel kullanılabilir (98).

## **1.2. Enalapril**

Enalapril bir ACEi'dür. Baz grubu dikarboksilat içeren ACEi grubundandır. Yapısı Şekil 7'de gösterilmiştir (68). Enalapril ve bu gruptaki diğer ilaçlar, anjiyotensin-I'i anjiyotensin-II'ye hidrolize eden dönüştürücü enzim dipeptidil karboksipeptidazı inhibe ederler. Böylece dolaşımdaki ve lokal dokulardaki anjiyotensin-II seviyeleri azalır. ACE, aynı zamanda, güçlü bir vazodilatatör olan bradikinini inaktive ettiği için tüm ACEi 'ler bradikinini seviyesini artırır (99, 100). Anjiyotensin-II'nin yara iyileşmesinde önemli bir rol oynadığı, kollajen sentezini güçlü bir şekilde uyardığı; kalp, aorta, böbrek ve akciğer gibi organlarda skarlaşma ve fibrozise neden olduğu bilinmektedir (101).



Şekil 7. Enalapril'in moleküler yapısı



## 2. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi (FÜDAM)'nde yapıldı. Çalışmanın etik onayı, Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan alındı.

### 2.1. Deney Hayvanları

Çalışmaya 8 haftalık yaşta ortalama 200-250 gram ağırlıklarında, 28 adet Wistar Albino ırkı erkek rat rastgele 4 gruba ayrıldı. Ratlar, 12 saat güneş ışığı alan bir odada, özel olarak hazırlanmış kafeslerde barındırıldı. Çalışma, standart deneysel çalışmalar etik kurallarına uygun olarak yapıldı. Ratların beslenmesinde, Elazığ Yem Fabrikası'ndan sağlanan standart rat yemi ve saf fruktoz kullanıldı. Kafeslerde özel bölümlere yerleştirilmiş olan ve uç kısımlarında damlalık bulunan özel şişeler ile su verildi.

### 2.2. Çalışma grupları ve uygulamalar

Çalışmaya 8 haftalık ortalama 200-250 gram ağırlıklarında, 28 adet Wistar Albino ırkı erkek ratlar alındı. Bu ratlar rastgele olarak 4 gruba ayrıldı;

1. grup kontrol (standart diyetle beslenen grup),
2. grup fruktoz grubu (fruktozca zengin diyet [%60 fruktoz] ile beslenen grup),
3. grup enalapril grubu (standart diyet ile beslenen ve içme suyuna enalapril [10 mg/kg/gün] uygulanan grup),
4. grup fruktoz ve enalapril grubu (fruktozca zengin diyet [%60 fruktoz] ile beslenen ve içme suyuna enalapril [10 mg/kg/gün] uygulanan grup)

### 2.3. Doku örneklerinin toplanması

Sekizinci haftanın sonunda, 12 saat açlık sonrası, çalışmaya alınan tüm fareler dekapitasyon ile sakrifiye edildi. Farelerden kan örnekleri alındı ve karaciğer ve böbrek dokuları daha sonraki incelemeler için eksize edildi. Doku örnekleri histopatolojik inceleme ve western blot (WB) analizleri için ikiye bölündü. Bir bölüm doku %10'luk formalin solusyonu içine, WB analizleri için ayrılan diğer kısım ise alüminyum folyo içerisine konularak -80 °C'de çalışılacağı güne kadar saklandı.

## **2.4. Laboratuvar analizleri**

### **2.4.1. Biyokimyasal analizler**

Alınan kan örnekleri 5000 rpm’de 3 dakika santrifüj edilerek elde edilen serumlar -20 °C’de saklandı. Biyokimyasal parametreler otomatik analizatör cihazı ile çalışıldı (Samsung LABGEO PT10, Samsung Electronics Co, Suwon, Korea).

### **2.4.2. Western Blot (WB) analizler**

#### **2.4.2.1. Örneklerin Deney için Hazırlanması**

Cam homojenizatör, mikrosantrifüj tüpleri, alüminyum folyo, soğuk zincir aparatları, steril bistüri ucu, bistüri sapı, sonikatör, 15000 g santrifüj, otomatik pipet, pipet uçları, mikrotüp rak, sıcak su banyosu, protein konsantrasyonu için UV-spektrofotometre gereklidir. Homojenizasyon Buffer için 1M TRİS, EDTA, 2-merkaptöetanol, soybean tripsin inhibitör, PMSF (Fenil Metil Sülfonil Florid) kullanılır. Sample buffer için bromophenol blue, SDS (Sodyum dodesil sülfat), 0,5 M TRİS-HCl, gliserin, 2-merkaptöetanol, distile su gereklidir.

#### **2.4.2.2. Böbrek Dokularının Homojenizasyonu**

-80 °C buzdolabından çıkarılan böbrek dokuları soğuk zincire bağlı kalacak şekilde ve tüm grup üyelerini temsil edecek şekilde böbrek parçaları tartıldı. Daha sonra ağırlının 1/6 v/v olacak şekilde homojenizasyon buffer ile kar içinde cam/cam homojenizatör ile parçalandı. Katı doku parçacığı kalmayıp, homojen bir hal alınca kadar bu işlem devam edildi. Daha sonra tüm örnekler 120 sn (30sn sonikasyon, 15sn dinlenme, 30sn sonikasyon, 15sn dinlenme, 30sn sonikasyon) olacak şekilde sonikasyon işlemi yapıldı. Yapılan tüm sonikasyon işlemlerinden sonra 15.000 rpm’de 60 dakika +4 °C olacak şekilde tüm örnekler santrifüj edildi.

Santrifüj işleminden sonra alınan örneklerde süpernatant kısmı alındı. Eşit hacimde sample buffer ilavesi yapıldıktan sonra vortekslendi. Daha sonra önceden ısıtılmış 95 °C su banyosunda 5 dakika bekletilerek örneklerdeki proteinler denatüre edildi. Lowry’nin “Folin fenol reaktifi ile Protein Ölçümü “ metodu ile ovaryum doku örneklerinin protein yoğunluğu ölçümü yapıldı(28).

### 2.4.2.3. Lowry Metodu ile Protein Tayini

Yöntem, alkali koşullarda meydana gelen iki farklı reaksiyona dayanmaktadır.

1. **Reaksiyon:** Amid bağları ile bakır arasında meydana gelen indirgenmiş bakır oluşumu ile sonuçlanan biüret reaksiyonu,
2. **Reaksiyon:** Folin–Ciocalteu ayırıcının (fosfomolibden ve fosfotungsten) tirozin ve triptofan amino asitleri ile tepkimeye girerek indirgenmesi:İndirgenmiş ayıraç mavi renktedir.

Oluşan rengin şiddeti 660 nm’de UV ile ölçülebilir. Ortam pH’ı 10–10,5 olmalıdır.

#### Uygulanışı

- 1 ml % 5 CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O ve %1 Na-K (sodyum-potasyum) tartarat, %2 sodyum karbonat içeren 0,1 M sodyum hidroksit çözeltisi içerisinde hazırlanır.
- 0,5 ml protein çözeltisi hazırlanan reaktifin 5 ml’si içine katılır. Sonra 10 dk kadar beklenir.
- Folin-Ciocalteu fenol reaktifinden 0,5 ml eklenip hızlı bir şekilde karıştırılır. 30 dk bekletilir.
- Absorbansı 660 nm’de ölçülür.
- Serum albumini proteinlerden 20-400 µg/ml konsantrasyon serisi kullanılarak standart eğri hazırlanır.
- Sonuçlar eğriye göre değerlendirilir ve miktar tayini yapılmış olur.

### 2.4.2.4. Böbrek Dokuları için SDS-PAGE (sodyum dodecyl sülfat poliakrilamid jel elektroforezi) Uygulanması

Elektroforez, yüklü moleküllerin bir elektriksel alandaki hareketlerinin izlendiği tekniğe verilen isimdir. Moleküllerin hareketi, moleküllerin yüküne, boyutuna, biçimine, kimyasal içeriğe ve uygulanan elektriksel alana bağlıdır. Jel elektroforezi en çok kullanılan elektroforez yöntemidir. Jel sentetik bir madde olan akrilamid ile akrilamid türevi olan N-N'-metilen bisakrilamidin polimerleşmesiyle oluşturulur ve örnekler bu jel üzerinde yürütülür. Akrilamid miktarı ve akrilamid/bisakrilamid oranı jelin ayrıştırma kapasitesini belirler. Akrilamid / bisakrilamid oranı yükseldikçe jellerde ısınma fazlaşır, kırılma artar, daha kolay yıkanır.

### **SDS-PAGE için Kullanılan Kimyasallar**

- 2 jel örneği için: Akrilamid/Metilen Bisakrilamid, Sodyum dodesilsülfat, Tris-HCl, TEMED (N,N,N,N,Tetrametil-Ethilen diamin), (APS) Amonyum peroksidisülfat (%10).
- Stain çözeltisi: Metanol, asetik asit(Glasiyel), Distile su, Coomassie blue
- Destain çözeltisi: Distile su, asetik asit(Glasiyel), Metanol,
- Running buffer: Tris base, Glisin, Distile su

Sodyum dodesil sülfat anyonik bir deterjan olup iki amino asitte bir peptit zincirine bağlanarak protein moleküllerini oluşturan alt birimleri birbirinden ayırır. Ayrıca (-) yük taşıdığından peptitlerde yüksek oranda (-) yük kazandırır. Böylece elektrik yükü açısından karışım içerisindeki bütün protein molekülleri eşit duruma getirilir. Jel konsantrasyonu artırılarak protein moleküllerinin molekül ağırlıklarına göre ayrışmaları sağlanır. SDS-PAGE yöntemi proteinlerin saflığının kontrolü, molekül ağırlıklarının saptanması ve konsantrasyon çeşitliliğinin belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Proteinin göç oranı; elektriksel alanın gücüne, proteinin net yüküne ve elektroforezin ortam yoğunluğuna bağlıdır. Amonyum persülfat (APS) gibi bir serbest radikal ile TEMED gibi stabilizatörü sağlayıcı ortamda akrilamid monomerleri uzun zincirler oluşturacak şekilde polimerleşmekte ve daha sonra oluşan bu uzun zincirler arasında yanall bağlantılar oluşarak jel meydana gelmektedir (102).

Sodyum dodecyl sülfat poliakrilamid jel elektroforezi için çalışmada jel karışımı platform üzerinde hazırlandı. 0,75 mm kalınlığında jel cam aparatlar arasında SDS-PAGE kasetlerine yerleştirildi. Jeller prosedüre göre hazırlandıktan sonra taraklar çıkarılıp protein çözeltilerinin yüklenmesi yapıldı (15 µl). Daha sonra tankın içine 1x taze hazırlanmış Runnig buffer ilave edildi. İlk 30 dk 20 mA'de proteinler koşturulmaya başlandı. Daha sonra sistemdeki akım 40 mA'e alındı. Boyalı protein çözeltisi jelden düşer düşmez elektroforez işlemi bitmiş oldu. Yapılan stain boyamalar ile total protein görüldü. Tekrarlanan çalışmada kasetlerden çıkarılıp stacking kısmı kesilip atıldı. Bantlaşma gerçekleşen seperating kısmı ise çalışma blotlama yapmak üzere hazırlandı.

#### 2.4.2.5. Böbrek Dokuları için Western Blot Uygulanması

Böbrek dokuları Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı Moleküler Analiz Laboratuvarında İmmüno blotting (BioRad) ile belirlenmiştir.

Elektrik yük farkı prensibiyle homojenanttan jele aktarılan proteinlerin horizontal olarak nitroselüloz membrana transferi ve antijen, antikor ve görüntüleme maddeleri ile ortaya çıkarılan spesifik protein bantların incelenmesine western blot işlemi denir. Western blot işlemleri Tuzcu'ya göre yapıldı ve dört aşamada gerçekleşti (102). SDS-PAGE ile Dikey olarak proteinler ağırlıkları farkı ile jelde birbirlerinden ayrıldı. Proteinlerin jelden nitroselüloz membrana (Schleicher and Schuell, Inc., USA) transferi yapılması sağlanmıştır. Blotlamada jel ve nitroselüloz membran arasında hava boşluğu kalmayacak şekilde birleştirilip, filtre kağıtları arasına yerleştirildi. Sünger ve aparatlarla sıkıştırıldı. Daha sonra immüno blot tank içine yerleştirilip tampon solüsyon ilave edildi. Buz aküleri ve manyetik karıştırıcılarla ortamın soğuk olması sağlandı. 90 dakika boyunca 150 mA elektrik akımı uygulandı. Böylece proteinlerin membrana transferi sağlanmış oldu.

Blotlama bittikten sonra PBS solüsyonu (Sodyum bifosfat dihidrat, sodyum hidrojen fosfat dodekahidrat, sodyum klorür) ile membran 5 dakika olacak şekilde 5 kez yıkandı. Yıkama yapılarak nitroselüloz membrandaki jel artıklarını ve diğer partikülleri temizlenmiş oldu.

Bloklama nitroselüloz üzerinde protein bağlanmamış bölgelerin ilgisiz proteinler ile kaplanmasıdır. Bazı çalışmalarda bloklama işlemi süt tozu kullanılmıştır. Çalışmada BSA (Bowling serum albumini) ile 37°C 90 dakika boyunca bloklaması yapıldı.

Bowling serum albümini hazırlanması: 5 gr albumin fraction, PBS ile 100 ml ye tamamlandı ve manyetik karıştırıcıda çözülmesi gerçekleştikten sonra + 4 C'de bekletildi. Daha sonra yıkama yapılmadan primer antikor ile muamele işlemine geçildi.

Çalışmada Primer antikorlar IL-6 (Abcam Inc., USA), NF-κB (Abcam Inc., USA), TGF-β (Abcam Inc., USA), TNF-α (Abcam Inc., USA), Smad-3 (Abcam Inc., USA) kullanıldı. Primer antikorlar nitroselüloz membran üzerine

Tween-20 (%0,05) bulunan tampon çözeltisi ile 1/1000 oranında dilüe edilerek uygulandı. +4 °C'da gece boyu inkübasyonu sağlandı.

Daha sonra membranı 5x5 dakika PBS ile yıkanması yapılarak membrandaki bağlanmayan primer antikor atıkları temizlenmiş oldu. Yıkama işlemi bittikten sonra, membranlar Tween-20 (%0,05) bulunan ve peroksidaz ile konjuge sekonder antikorlar (goat-antirabbit immunoglobulin) nitroselüloz membran üzerine uygulandı. 90 dakika ve 37 °C'de inkübe edildi. Bu işlemden sonra membranı bağlanmayan sekonder antikordan kurtarmak için 5x5 dakika PBS ile yıkandı. Bandların görüntüleme işlemine geçildi.

Bantların görüntüleme işlemi için Tris tamponu (pH: 7.4, 1 M) ile hazırlanmış olan DAB solüsyonu % 0.03–0.05 oranında uygulandı. DAB solüsyonu ışıkla bozunduğu için karanlık ortamda hazırlandı. DAB muameleden sonra kısa sürede belirgin bir hale geldi. 5–10 dakikalık bir reaksiyon süresi sonunda DAB'la görünür hale gelen bantlar netleştikten sonra nitroselüloz membranlar distile su ile iyice yıkandı.

Nitroselüloz membranlar iyice kurutulduktan sonra, bantların rölatif yoğunlukları analiz edilmek üzere alındı. Bantların rölatif yoğunlukları Image Analyses System (Image J; National Institute of Health, Bethesda, USA) yazılım programı kullanılarak analiz edildi.

## **2.5. Histopatolojik analizler**

Formalin solüsyonu içerisine alınan doku örneklerinden, aynı gün içerisinde, parafin blokları hazırlandı. Bloklardan alınan kesitler Hematoksilin-Eosin (HE) ile boyanarak, ışık mikroskobunda X200 ve X400 büyütmede, dalında uzman bir patolog tarafından incelendi, böbrek dokularında tübüler dejenerasyon ve rejenerasyon, tübüler vakuolizasyon, tübüler dilatasyon ve interstisyel inflamasyon; karaciğer dokularında ise hepatosellüler nekroz, sinüzoidal dilatasyon, portal inflamasyon ve yağlı değişiklikler semikantitatif olarak belirlendi.

## **2.6. İstatistiksel Analizler**

Çalışma tamamlandıktan sonra elde edilen veriler SPSS paket programı yardımıyla (IBM SPSS versiyon 22) tanımlayıcı istatistikleri yapıldıktan sonra uygun testler ile (parametrik test varsayımlarını karşılar ise, tek yönlü varyans analizi

(ANOVA)) ve post hoc test olarak Tukey testi ile değerlendirildi. Ölçülen parametreler ortalama ve standart sapma olarak verildi. P değerinin  $<0.05$  olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.



### 3. BULGULAR

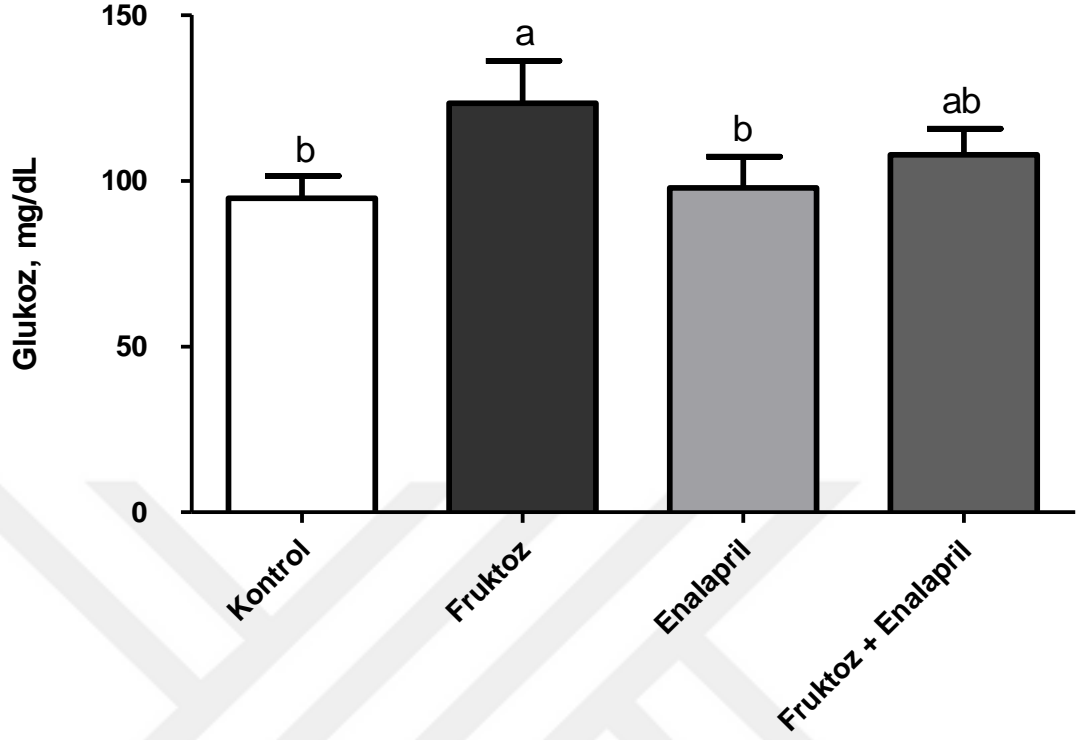
#### 3.1. Biyokimyasal Parametreler

Yüksek düzeyde fruktoz içeren diyetle indüklenen metabolik sendrom oluşturulan ratlarda enalapril uygulamasının biyokimyasal parametreler üzerine etkileri tablo 8’de sunulmuştur. Yüksek fruktozla beslenen ratlarda enalapril uygulaması serum glukoz, total kolesterol, LDL, trigliserid, AST, ALT ve kreatinin düzeyleri üzerinde etkili olurken, HDL, BUN, ürik asit parametreleri üzerine anlamlı etki göstermemiştir.

**Tablo 6.** Yüksek fruktozla beslenen ratlarda enalaprilin biyokimyasal parametreler üzerine etkisi

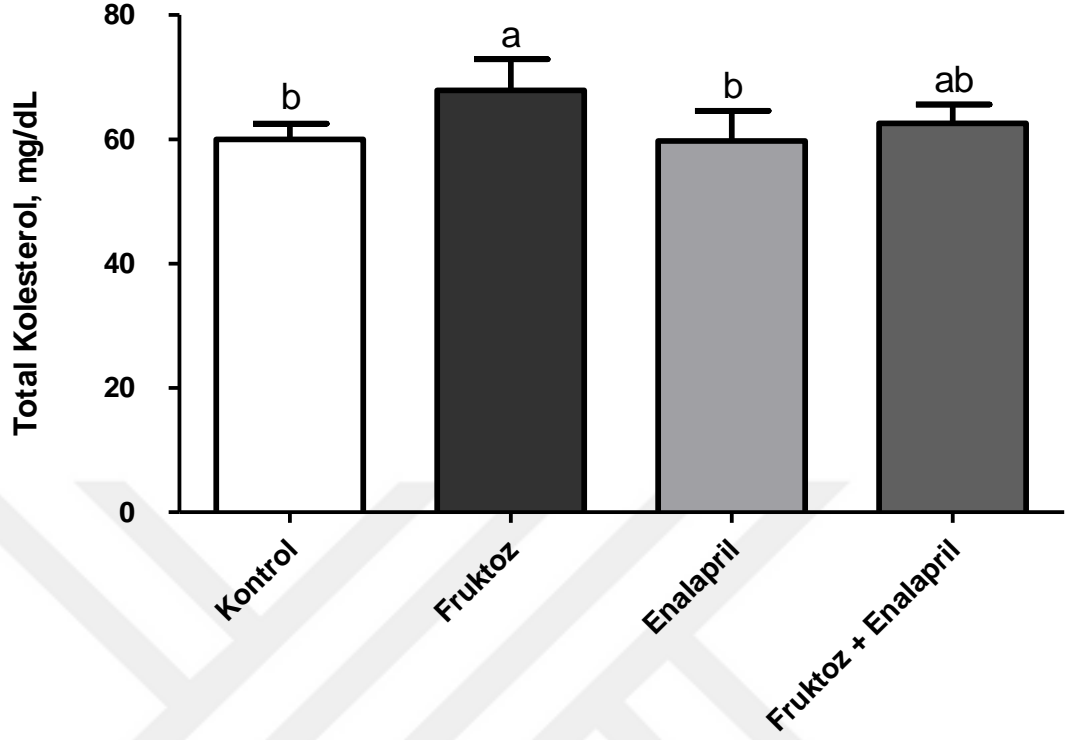
| Parametre*        | Gruplar                   |                           |                           |                           | -- P -- |
|-------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------|
|                   | Kontrol                   | Fruktoz                   | Enalapril                 | Fruktoz + Enalapril       |         |
| Glukoz (mg/dl)    | 94,71+6,80 <sup>b</sup>   | 123,40+12,82 <sup>a</sup> | 97,83+9,41 <sup>b</sup>   | 107,80+7,92 <sup>ab</sup> | 0,0002  |
| T-K (mg/ml)       | 60,00+2,52 <sup>b</sup>   | 67,86+5,01 <sup>a</sup>   | 59,71+4,89 <sup>b</sup>   | 62,57+3,05 <sup>ab</sup>  | 0,0029  |
| HDL-K (mg/dl)     | 27,43+2,70                | 22,71+2,87                | 27,80+4,71                | 25,25+4,57                | 0,071   |
| LDL-K (mg/dl)     | 21,33+3,20 <sup>b</sup>   | 36,50+3,87 <sup>a</sup>   | 22,33+4,03 <sup>b</sup>   | 32,50+5,07 <sup>a</sup>   | 0,0001  |
| TG (mg/dl)        | 63,43+12,16 <sup>b</sup>  | 87,17+8,45 <sup>a</sup>   | 56,86+11,77 <sup>b</sup>  | 70,17+8,30 <sup>b</sup>   | 0,0003  |
| AST (U/L)         | 235,43+35,29 <sup>b</sup> | 361,50+62,00 <sup>a</sup> | 212,00+37,84 <sup>b</sup> | 334,14+73,32 <sup>a</sup> | 0,0001  |
| ALT (U/L)         | 56,40+5,81 <sup>c</sup>   | 68,67+5,43 <sup>a</sup>   | 60,20+2,28 <sup>bc</sup>  | 65,67+3,27 <sup>ab</sup>  | 0,0011  |
| BUN (mg/dl)       | 18,73+1,91                | 20,30+1,99                | 17,53+0,84                | 19,23+1,90                | 0,333   |
| Kreatinin (mg/dl) | 1,03+0,21 <sup>c</sup>    | 2,30+0,33 <sup>a</sup>    | 1,14+0,13 <sup>bc</sup>   | 1,49+0,21 <sup>b</sup>    | 0,0001  |
| Ürik asit (mg/dl) | 1,1+0,24                  | 1,15+0,15                 | 1,06+0,18                 | 1,1+0,33                  | 0,522   |

\* T-K: Total kolesterol; HDL-K; Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol; LDL-KDüşük dansiteli lipoprotein kolesterol; TG (mg/dl): Trigliserid; AST (U/L); Aspartat aminotransferaz ALT (U/L); Alanin aminotransferaz BUN (mg/dl); Kan üre azotu  
a-c: Aynı satırda farklı harfi taşıyan gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır. (P<0,05)



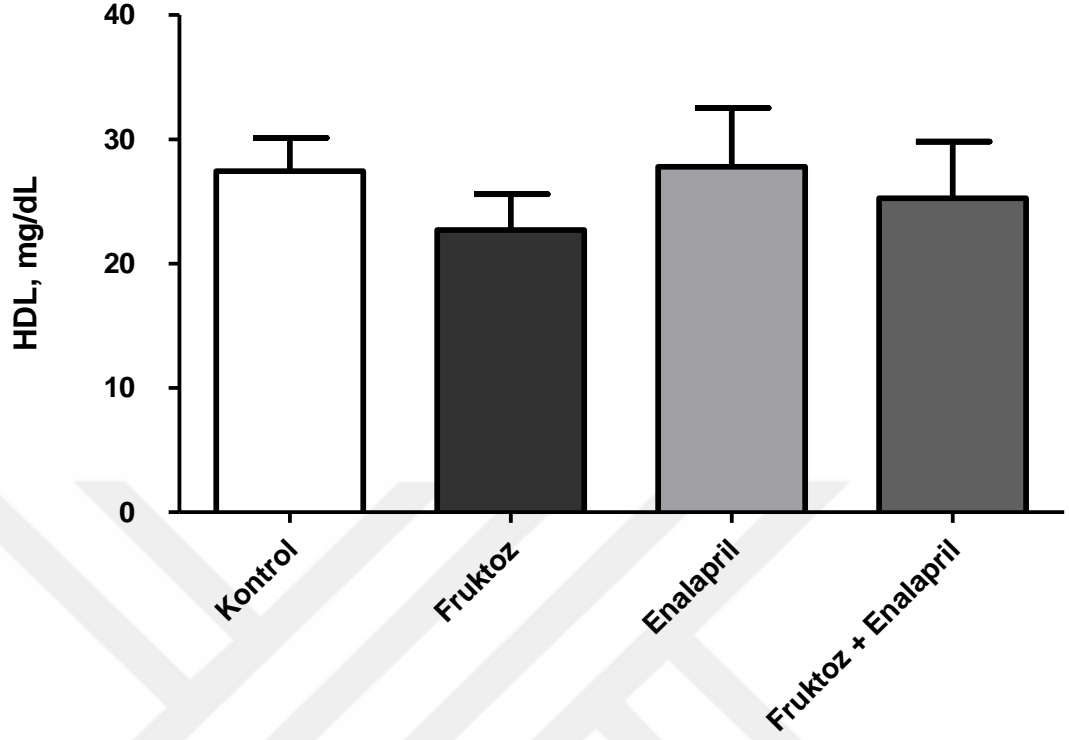
**Şekil 8.** Yüksek fruktozla beslenen ratlarda enalaprilin serum glukoz (mg/dl) seviyesi üzerine etkisi

Ratlarda fruktoz ile oluşturulan metabolik sendrom modelinde glukoz düzeyleri enalapril uygulaması ile etkilenmiştir ( $P < 0,001$ ). Yüksek dozda fruktoz ile beslenen ratlarda serum glukoz düzeyi kontrol grubuna göre %30 oranında artış gösterirken ( $P < 0,0001$ ), enalapril uygulaması yüksek fruktoz ile beslenen ratlarda kan glukoz düzeyinde azalmaya yol açmasına karşın bu düşüş istatistiksel olarak önemli değildir ( $P > 0,05$ ). Kontrol grubu ile Enalapril uygulanan gruplar arasında kan glukoz düzeyleri açısından farklılık gözlenmemiştir ( $P > 0,05$ ).



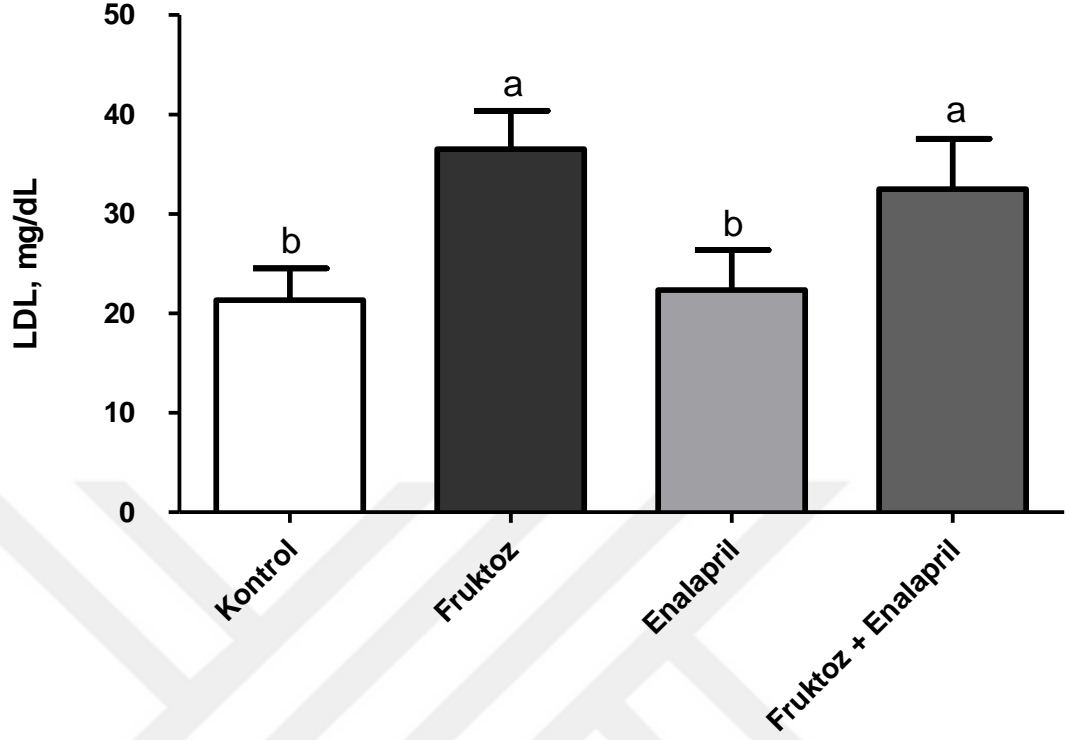
**Şekil 9.** Yüksek fruktozla beslenen ratlarda enalaprilin serum T-K (mg/dl) seviyesi üzerine etkisi

Ratlarda fruktoz ile oluşturulan metabolik sendrom modelinde total kolesterol düzeyleri enalapril uygulaması ile etkilenmiştir ( $P < 0,005$ ). Yüksek dozda fruktoz ile beslenen ratlarda serum total kolesterol düzeyi kontrol grubuna göre %11 oranında artış gösterirken ( $P = 0,006$ ), enalapril uygulaması yüksek fruktoz ile beslenen ratlarda kan total kolesterol düzeyinde azalmaya yol açmasına karşın bu düşüş istatistiksel olarak önemli değildir ( $P > 0,05$ ). Kontrol grubu ile Enalapril uygulanan gruplar arasında total kolesterol düzeyleri açısından farklılık gözlenmemiştir ( $P > 0,05$ ).



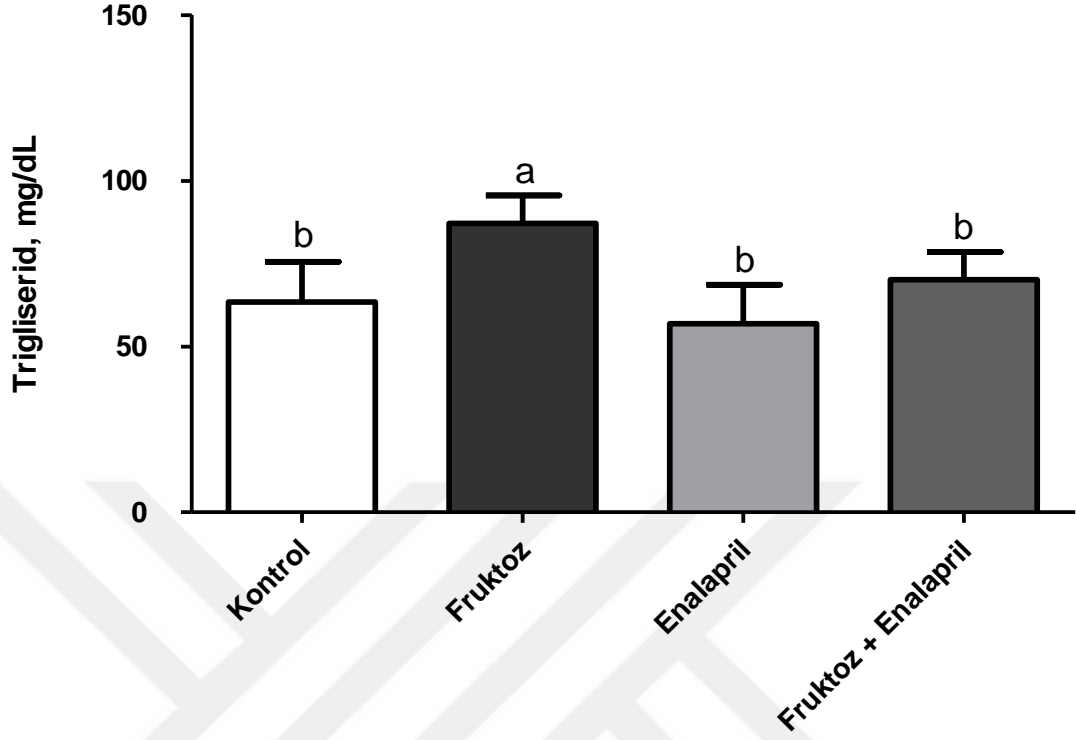
**Şekil 10.** Yüksek fruktozla beslenen ratlarda enalaprilin serum HDL-K (mg/dl) seviyesi üzerine etkisi

Ratlarda fruktoz ile oluşturulan metabolik sendrom modelinde HDL kolesterol düzeyleri enalapril uygulaması ile etkilenmemiştir ( $P > 0,05$ ). Yüksek dozda fruktoz ile beslenen ratlarda serum HDL kolesterol düzeyi kontrol grubuna göre %18 oranında azalma gösterirken ( $P = 0,1$ ), enalapril uygulaması yüksek fruktoz ile beslenen ratlarda kan HDL kolesterol düzeyinde artışa yol açmasına karşın bu artış istatistiksel olarak önemli değildir ( $P > 0,1$ ).



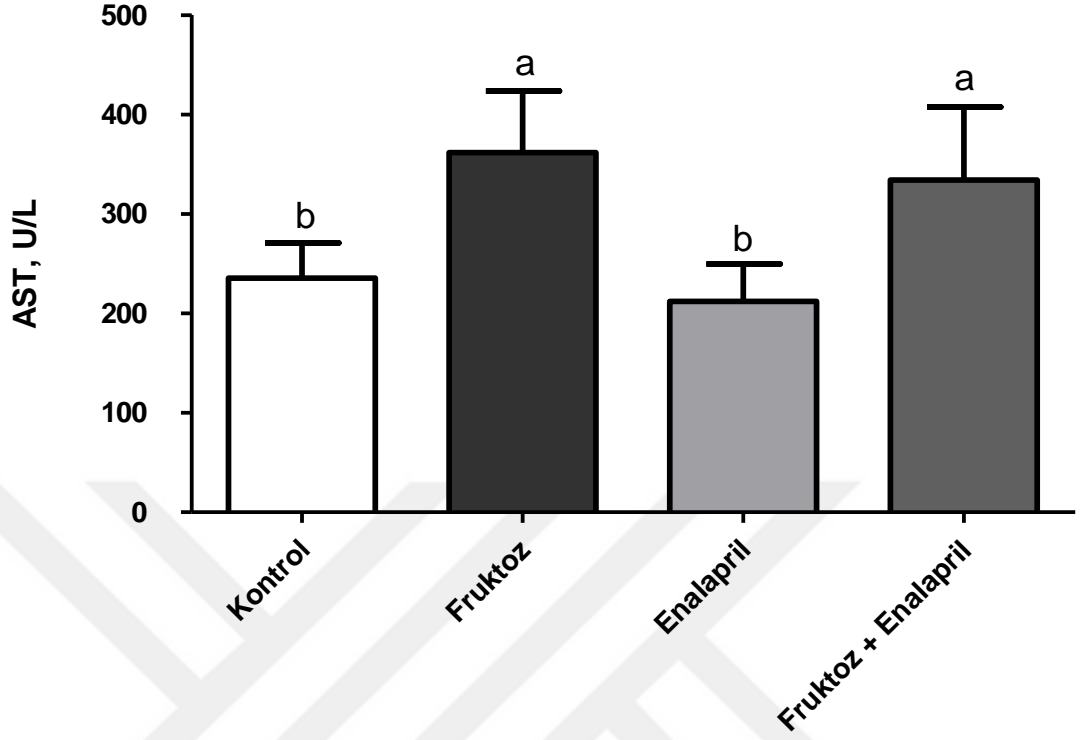
**Şekil 11.** Yüksek fruktozla beslenen ratlarda enalaprilin serum LDL-K (mg/dl) seviyesi üzerine etkisi

Ratlarda fruktoz ile oluşturulan metabolik sendrom modelinde LDL kolesterol düzeyleri enalapril uygulaması ile etkilenmiştir ( $P < 0,001$ ). Yüksek dozda fruktoz ile beslenen ratlarda serum LDL kolesterol düzeyi kontrol grubuna göre %71 oranında artış gösterirken ( $P = 0,006$ ), enalapril uygulaması yüksek fruktoz ile beslenen ratlarda kan LDL kolesterol düzeyinde azalmaya yol açmasına karşın bu düşüş istatistiksel olarak önemli değildir ( $P > 0,5$ ). Kontrol grubu ile Enalapril uygulanan gruplar arasında LDL kolesterol düzeyleri açısından farklılık gözlenmemiştir ( $P > 0,5$ ).



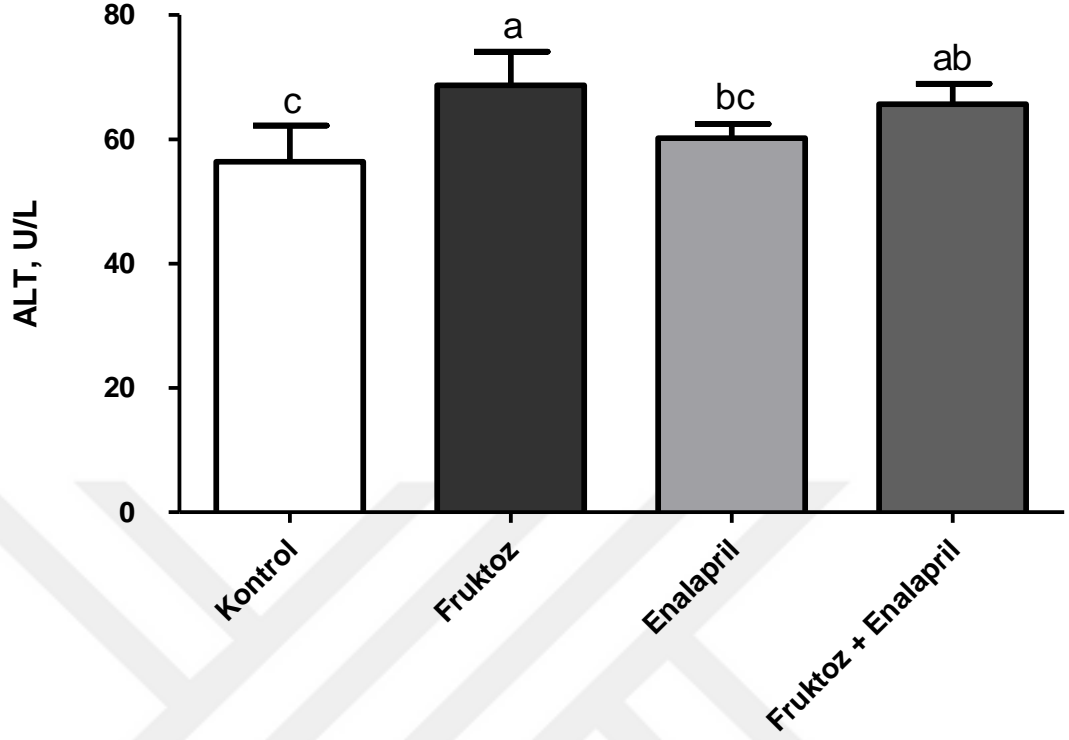
**Şekil 12.** Yüksek fruktozla beslenen ratlarda enalaprilin serum Triglisericid (mg/dl) seviyesi üzerine etkisi

Ratlarda fruktoz ile oluşturulan metabolik sendrom modelinde triglisericid düzeyleri enalapril uygulaması ile etkilenmiştir ( $P < 0,001$ ). Yüksek dozda fruktoz ile beslenen ratlarda serum triglisericid düzeyi kontrol grubuna göre %38 oranında artış gösterirken ( $P < 0,005$ ), enalapril uygulaması yüksek fruktoz ile beslenen ratlarda kan triglisericid düzeyinde azalmaya yol açmıştır ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ( $P < 0,05$ ). Kontrol grubu ile Enalapril uygulanan gruplar arasında kan triglisericid düzeyleri açısından farklılık gözlenmemiştir ( $P > 0,5$ ).



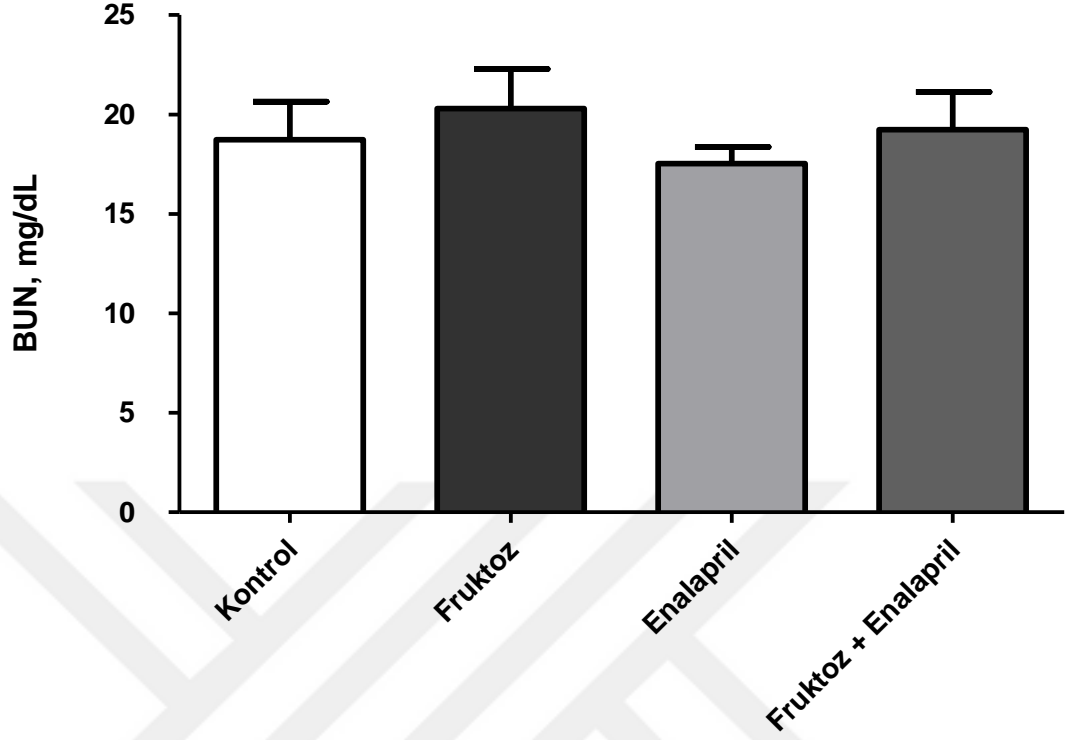
**Şekil 13.** Yüksek fruktozla beslenen ratlarda enalaprilin serum AST (U/L) seviyesi üzerine etkisi

Ratlarda fruktoz ile oluşturulan metabolik sendrom modelinde AST düzeyleri enalapril uygulaması ile etkilenmiştir ( $P < 0,0001$ ). Yüksek dozda fruktoz ile beslenen ratlarda serum AST düzeyi kontrol grubuna göre %53 oranında artış gösterirken ( $P < 0,005$ ), enalapril uygulaması yüksek fruktoz ile beslenen ratlarda kan AST düzeyinde azalmaya yol açmasına karşın bu düşüş istatistiksel olarak önemli değildir ( $P > 0,05$ ). Kontrol grubu ile Enalapril uygulanan gruplar arasında kan AST düzeyleri açısından farklılık gözlenmemiştir ( $P > 0,05$ ).



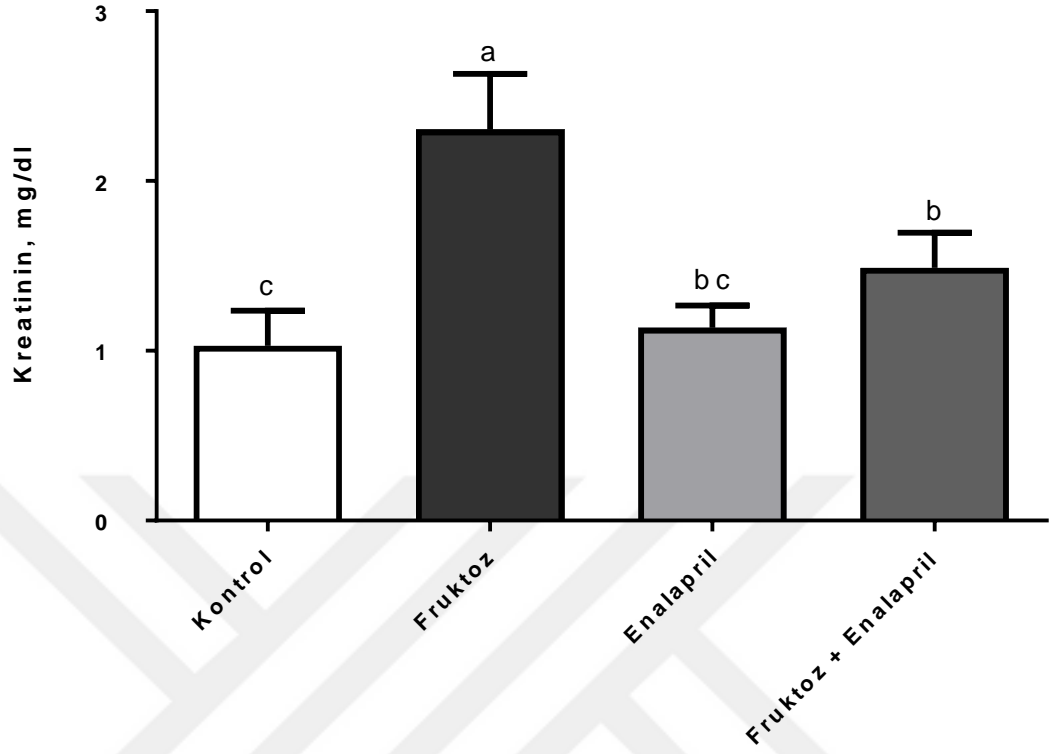
**Şekil 14.** Yüksek fruktozla beslenen ratlarda enalaprilin serum ALT (U/L) seviyesi üzerine etkisi

Ratlarda fruktoz ile oluşturulan metabolik sendrom modelinde ALT düzeyleri enalapril uygulaması ile etkilenmiştir ( $P < 0,005$ ). Yüksek dozda fruktoz ile beslenen ratlarda serum ALT düzeyi kontrol grubuna göre %30 oranında artış gösterirken ( $P < 0,0001$ ), enalapril uygulaması yüksek fruktoz ile beslenen ratlarda kan ALT düzeyinde azalmaya yol açmasına karşın bu düşüş istatistiksel olarak önemli değildir ( $P > 0,05$ ). Ayrıca yüksek fruktoz ile beslenip enalapril verilen gruptaki ALT düşüşü kontrol grubuna göre anlamlıdır ( $P < 0,05$ ). Kontrol grubu ile enalapril uygulanan gruplar arasında ALT düzeyleri açısından farklılık gözlenmemiştir ( $P > 0,05$ ).



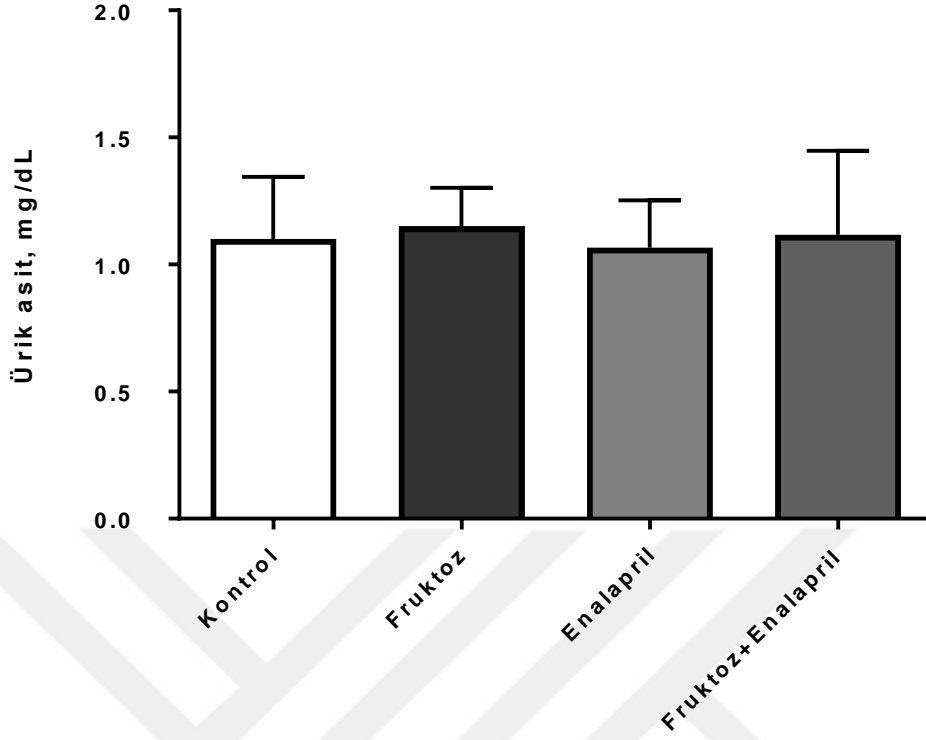
**Şekil 15.** Yüksek fruktozla beslenen ratlarda enalaprilin serum BUN (mg/dl) seviyesi üzerine etkisi

Ratlarda fruktoz ile oluşturulan metabolik sendrom modelinde BUN düzeyleri enalapril uygulaması ile etkilenmemiştir ( $P > 0,1$ ). Yüksek dozda fruktoz ile beslenen ratlarda serum BUN düzeyi kontrol grubuna göre %5 oranında artış gösterirken ( $P > 0,1$ ), enalapril uygulaması yüksek fruktoz ile beslenen ratlarda kan BUN düzeyinde azalmaya yol açmasına karşın bu azalma istatistiksel olarak önemli değildir ( $P > 0,1$ ).



**Şekil 16.** Yüksek fruktozla beslenen ratlarda enalaprilin serum kreatinin (mg/dl) seviyesi üzerine etkisi

Ratlarda fruktoz ile oluşturulan metabolik sendrom modelinde kreatinin düzeyleri enalapril uygulaması ile etkilenmiştir ( $P < 0,0001$ ). Yüksek dozda fruktoz ile beslenen ratlarda serum kreatinin düzeyi kontrol grubuna göre %130 oranında artış gösterirken ( $P < 0,0001$ ), enalapril uygulaması yüksek fruktoz ile beslenen ratlarda kan kreatinin düzeyinde azalmaya yol açmıştır ve bu azalış istatistiksel olarak anlamlıdır ( $P < 0,0001$ ). Ayrıca yüksek fruktoz ile beslenip enalapril verilen gruptaki kreatinin, kontrol grubuna göre düşük olmasına karşın bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $P = 0,07$ ). Enalapril uygulanan grubun kreatinin düzeyi kontrol grubuna göre azalmış olmasına rağmen bu azalış istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $P > 0,05$ ).



**Şekil 17.** Yüksek fruktozla beslenen ratlarda enalaprilin serum ürik asit (mg/dl) seviyesi üzerine etkisi

Ratlarda fruktoz ile oluşturulan metabolik sendrom modelinde ürik asit düzeyleri enalapril uygulaması ile etkilenmemiştir ( $P > 0,1$ ). Yüksek dozda fruktoz ile beslenen ratlarda serum ürik asit düzeyi kontrol grubuna göre %4 oranında artış gösterirken ( $P > 0,1$ ), enalapril uygulaması yüksek fruktoz ile beslenen ratlarda kan ürik düzeyinde azalmaya yol açmasına karşın bu azalma istatistiksel olarak önemli değildir ( $P > 0,1$ ).

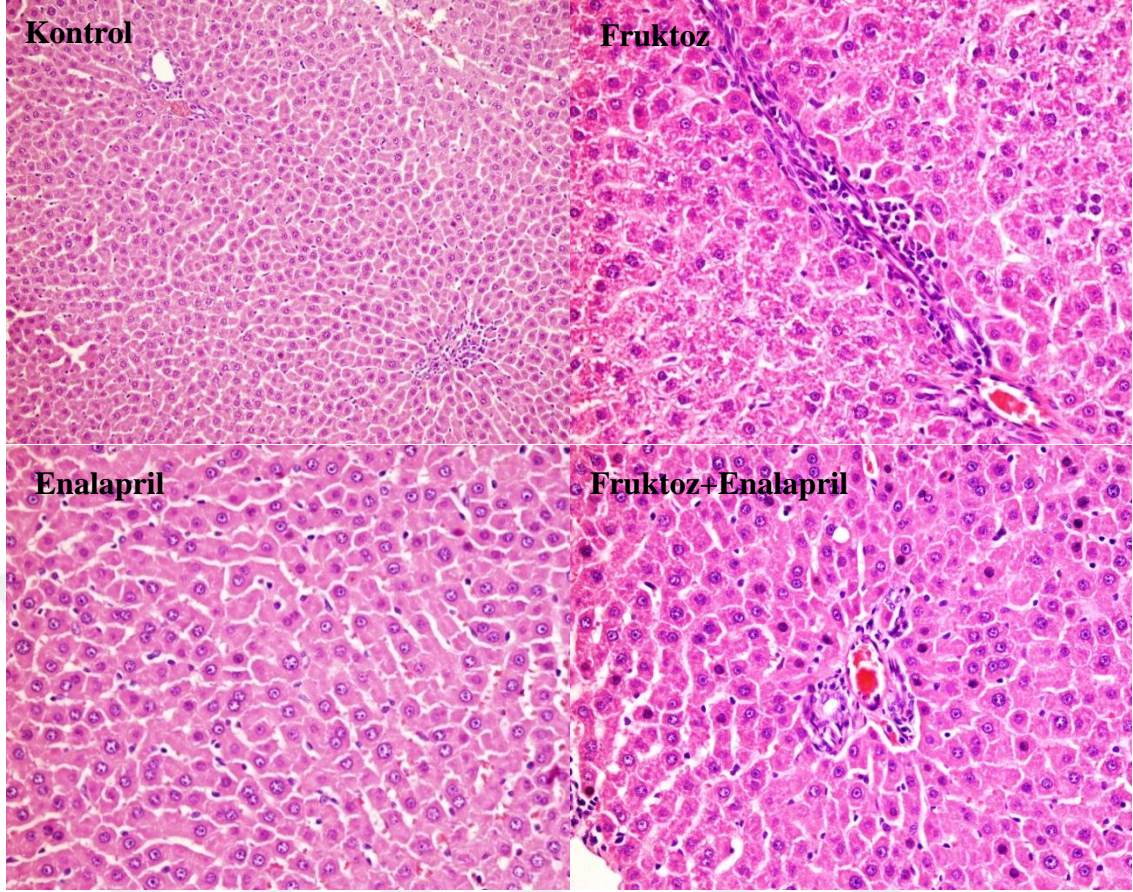
### 3.2. Histopatolojik Analizler

Çalışmamızda karaciğer ve böbrek dokuları histopatolojik olarak incelendi. Kontrol grubunda beklendiği üzere hepatosellüler nekroz, sinüzoidal dilatasyon, portal inflamasyon ve yağlı değişiklikler izlenmedi. Fruktoz verilen ratların karaciğer dokularında orta derecede hepatosellüler nekroz, sinüzoidal dilatasyon ve minimal portal inflamasyon izlendi (Şekil 8). Ancak yağlı değişiklikler görülmedi. Fruktoz+enalapril verilen grupta hepatosellüler nekroz, sinüzoidal dilatasyon, portal inflamasyon bulguları minimal düzeyde idi (Tablo 6).

**Tablo 7.** Fruktoz, enalapril ve fruktoz+enalapril uygulamasının karaciğer dokusundaki morfolojik değişiklikler üzerine etkisi

| Morfolojik Değişiklikler | Kontrol | Fruktoz | Enalapril | Fruktoz+Enalapril |
|--------------------------|---------|---------|-----------|-------------------|
| Hepatosellüler nekroz    | -       | ++      | +         | +                 |
| Sinüzoidal dilatasyon    | -       | ++      | -         | +                 |
| Portal inflamasyon       | -       | ++      | -         | +                 |
| Yağlı değişiklik         | -       | -       | -         | -                 |

-: Yok, +: hafif (<%25), ++:orta (%25-%50), +++: şiddetli (>%50)



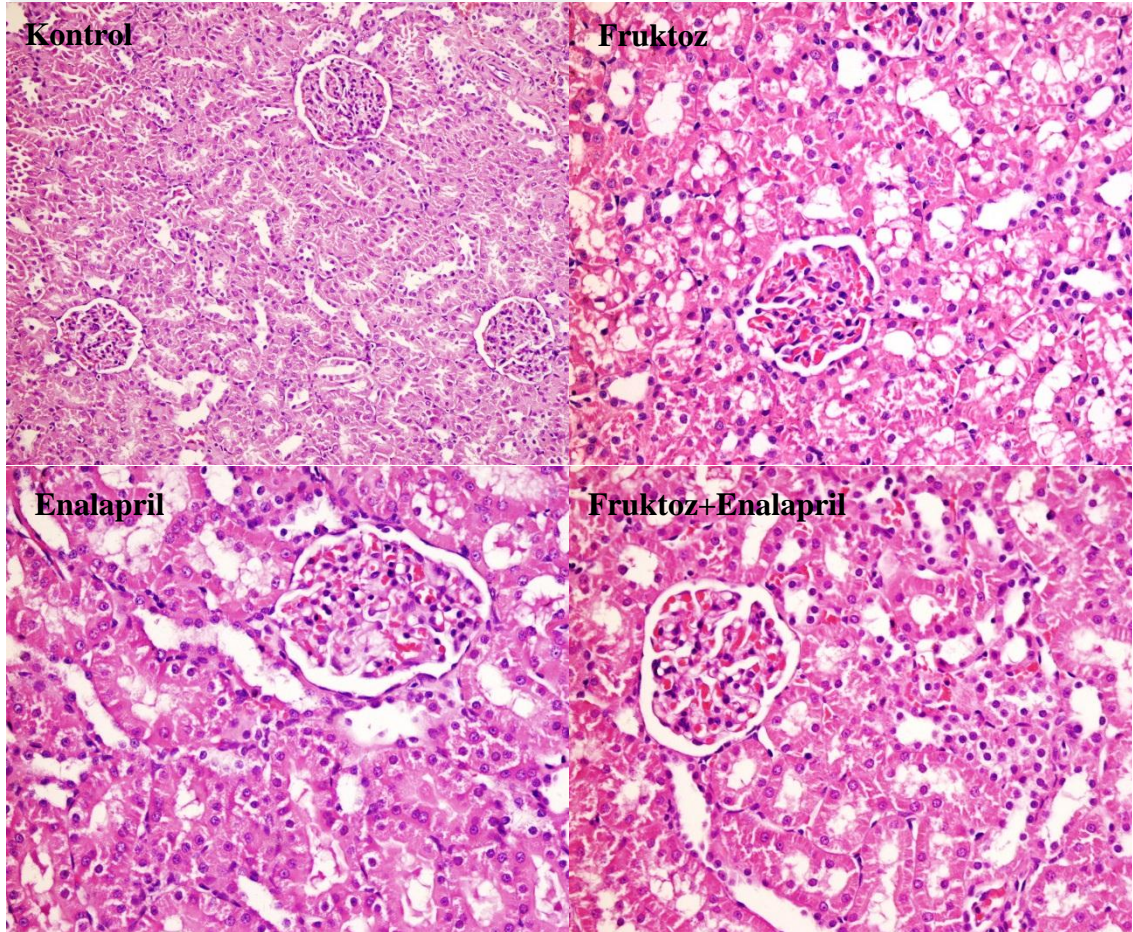
**Şekil 18.** Kontrol: Normal histolojide karaciğer dokusu (HE x200), Fruktöz: Karaciğer hepatositlerinde hidropik şişme, nekroz ve orta derece portal kronik inflamasyon (HE x400), Enalapril: karaciğer hepatositlerinde hafif nekroz (HE x400), Fruktöz+Enalapril: Karaciğer hepatositlerinde hafif nekroz (HE x400)

Kontrol grubunun böbrek kesitleri incelendiğinde herhangi bir patolojiye rastlanmadı. Fruktöz verilen grupta orta derecede tübüler dejenerasyon ve rejenerasyon, tübüler vakuolizasyon ve interstisyel inflamasyona rastlandı. Ancak tübüler dilatasyon görülmedi (Şekil 9). Fruktöz+enalapril ve sadece enalapril verilen gruplarda ise minimal düzeyde tübüler dejenerasyon izlenmesine karşın tübüler vakuolizasyon, tübüler dilatasyon ve interstisyel inflamasyon bulgularına rastlanmadı (Tablo 7).

**Tablo 8.** Fruktoz, enalapril ve fruktoz+enalapril uygulamasının böbrek dokusundaki morfolojik değişiklikler üzerine etkisi

| Morfolojik Değişiklikler             | Kontrol | Fruktoz | Enalapril | Fruktoz+Enalapril |
|--------------------------------------|---------|---------|-----------|-------------------|
| Tübüler dejenerasyon ve rejenerasyon | -       | ++      | +         | +                 |
| Tübüler vakuolizasyon                | -       | ++      | -         | -                 |
| Tübüler dilatasyon                   | -       | -       | -         | -                 |
| İnterstisyel inflamasyon             | -       | ++      | -         | -                 |

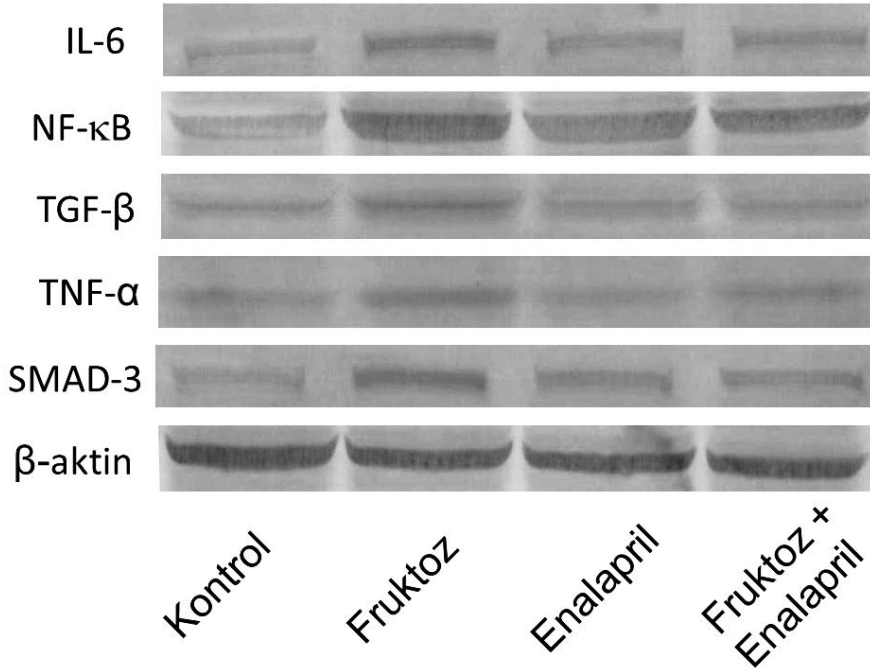
-: Yok, +: hafif (<%25), ++:orta (%25-%50), +++: şiddetli (>%50)



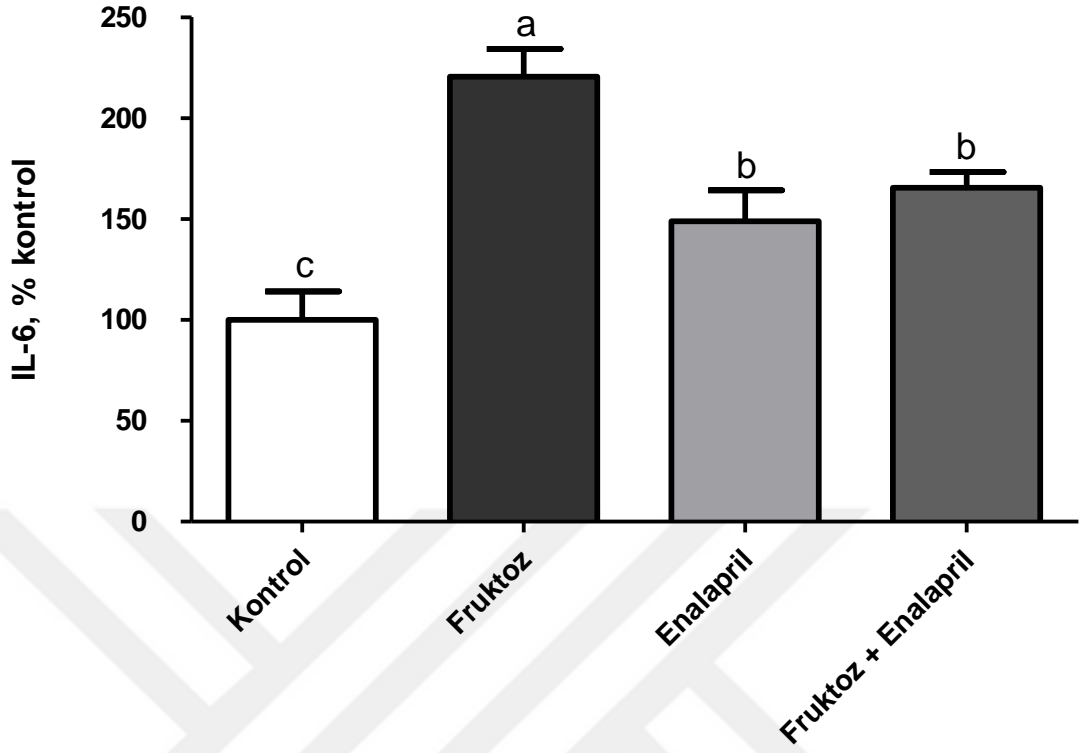
**Şekil 19.** Kontrol: Normal histolojide böbrek dokusu (HE x200), Fruktoz: Böbrekte tübüler dejenerasyon ve vakuolizasyon (HE x400), Enalapril: Böbrekte hafif tübüler dejenerasyon (HE x400), Fruktoz+Enalapril: Böbrekte hafif tübüler dejenerasyon (HE x400)

### 3.3. Western Blot Analizler

Yüksek düzeyde fruktoz içeren diyetle indüklenen metabolik sendrom oluşturulan ratların böbrek dokusundan hazırlanan western blot protein bantları şekil 10'da sunulmuştur. Analizlerde  $\beta$ -aktin hem kontrol bandı olarak hem de gruplar arasındaki eşit dağılımları göstermek için kullanıldı. Çalışılan IL-6, NF- $\kappa$ B, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , SMAD-3 ekspresyonları, fruktoz verilen grupta kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Enalapril uygulaması yüksek fruktoz verilen grupta, sadece fruktoz verilen gruba göre TGF- $\beta$ , SMAD-3, IL-6 ekspresyonlarında anlamlı azalma meydana getirirken ( $P < 0.01$ ); TNF- $\alpha$  ve NF- $\kappa$ B ekspresyonlarında azalmaya yol açmasına karşın bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p > 0.05$ ).

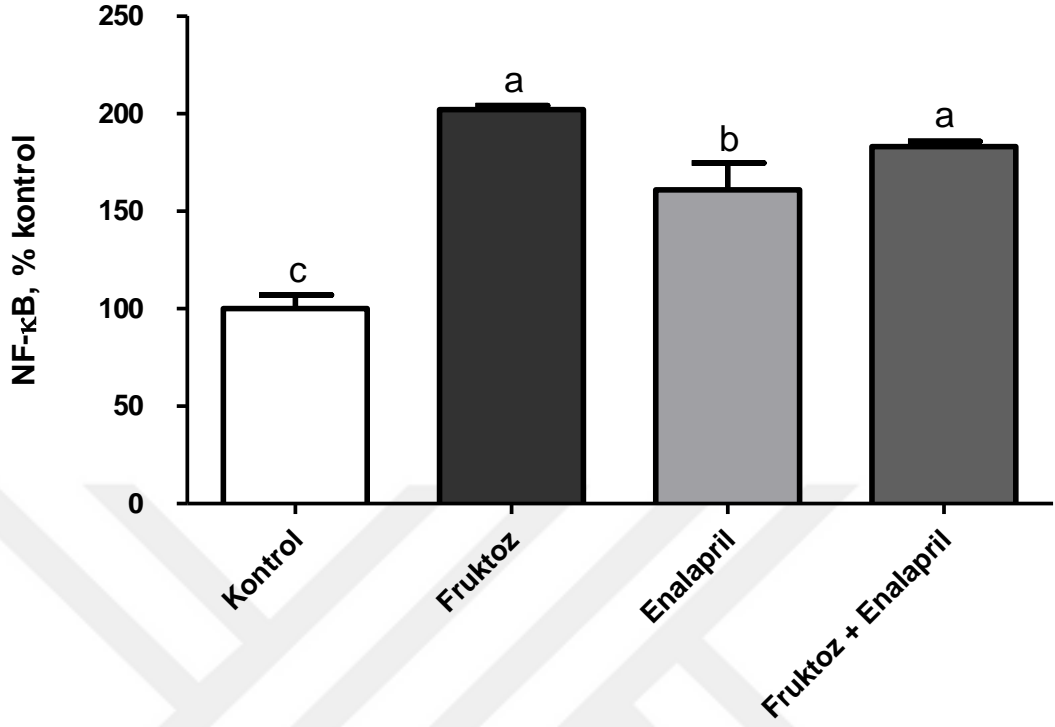


Şekil 20. Western blot bantları.



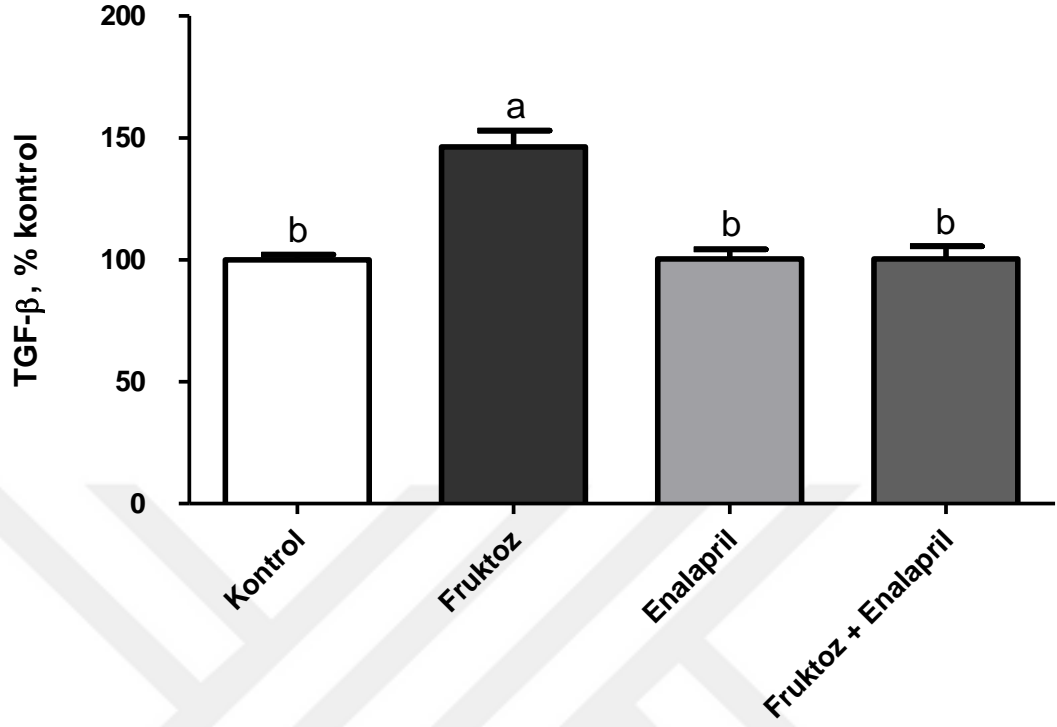
**Şekil 21.** Yüksek fruktozla beslenen ratlarda enalaprilin IL-6 ekspresyonu üzerine etkisi

Ratlarda fruktoz ile oluşturulan metabolik sendrom modelinde IL-6 ekspresyonları enalapril uygulaması ile etkilenmiştir ( $P < 0,0001$ ). Yüksek dozda fruktoz+enalapril ile beslenen ratların IL-6 ekspresyonu fruktoz verilen gruba göre %25 oranında düşüş gösterirken ( $P < 0,01$ ), enalapril uygulaması yüksek fruktoz ile beslenen ratlarda IL-6 ekspresyonunda azalmaya yol açmıştır bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ( $P < 0,001$ ). Enalapril uygulanan grupta IL-6 ekspresyonu kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ( $P < 0,01$ ).



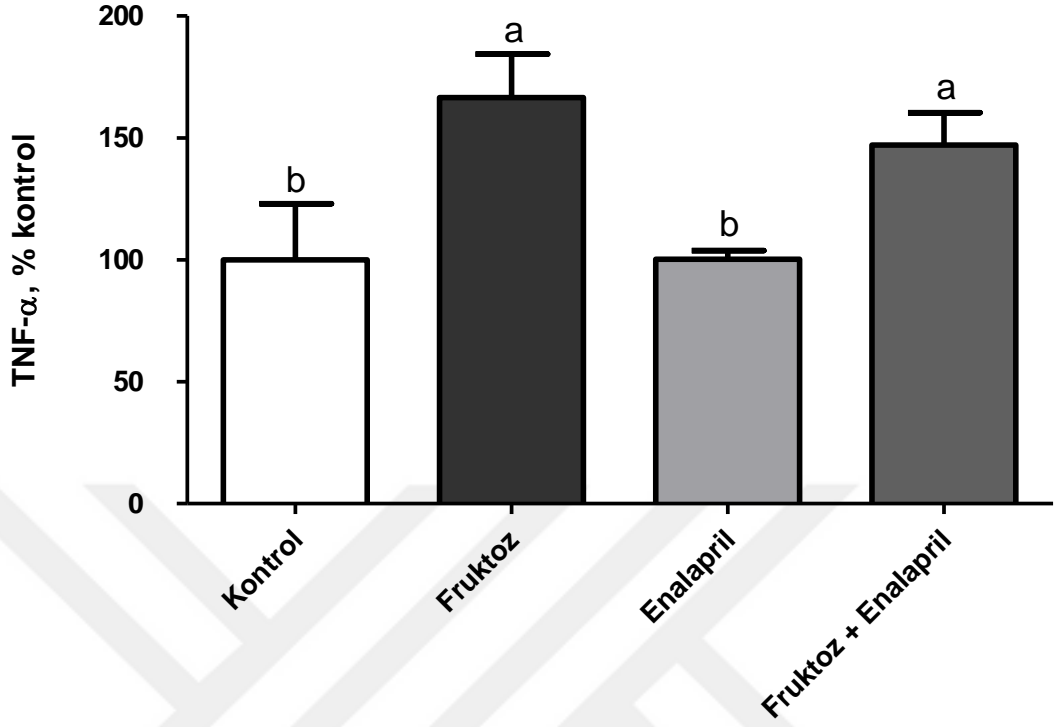
**Şekil 22.** Yüksek fruktozla beslenen ratlarda enalaprilin NF-κB ekspresyonu üzerine etkisi

Ratlarda fruktoz ile oluşturulan metabolik sendrom modelinde NF-κB ekspresyonu enalapril uygulaması ile etkilenmiştir ( $P < 0,0001$ ). Yüksek dozda fruktoz+enalapril ile beslenen ratlarda NF-κB ekspresyonu fruktoz grubuna göre %9 oranında azalma göstermesine rağmen bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir. ( $P > 0,05$ ). Enalapril uygulaması yüksek fruktoz ile beslenen ratlarda NF-κB ekspresyonunda azalmaya yol açmıştır ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ( $P < 0,001$ ). Kontrol grubu ile Enalapril uygulanan grupta NF-κB ekspresyonu kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ( $P < 0,001$ ).



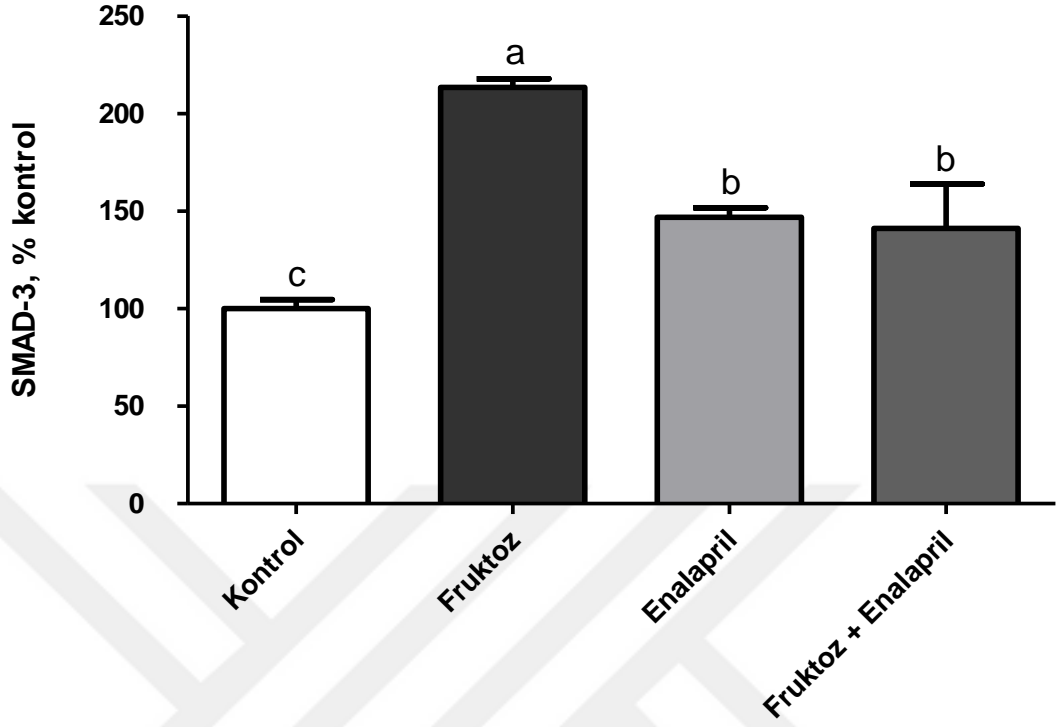
**Şekil 23.** Yüksek fruktozla beslenen ratlarda enalaprilin TGF-β ekspresyonu üzerine etkisi

Ratlarda fruktoz ile oluşturulan metabolik sendrom modelinde TGF-β ekspresyonu enalapril uygulaması ile etkilenmiştir ( $P < 0,0001$ ). Yüksek dozda fruktoz+enalapril ile beslenen ratlarda TGF-β ekspresyonu fruktoz grubuna göre %31 oranında azalma göstermiştir ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır. ( $P < 0,001$ ). Enalapril uygulaması yüksek fruktoz ile beslenen ratlarda TGF-β ekspresyonunda azalmaya yol açmıştır ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ( $P < 0,001$ ).



**Şekil 24.** Yüksek fruktozla beslenen ratlarda enalaprilin TNF- $\alpha$  ekspresyonu üzerine etkisi

Ratlarda fruktoz ile oluşturulan metabolik sendrom modelinde TNF- $\alpha$  ekspresyonu enalapril uygulaması ile etkilenmiştir ( $P < 0,0001$ ). Yüksek dozda fruktoz+enalapril ile beslenen ratlarda TNF- $\alpha$  ekspresyonu fruktoz grubuna göre %11 oranında azalma göstermesine rağmen bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir. ( $P > 0,05$ ). Enalapril uygulaması yüksek fruktoz ile beslenen ratlarda kan TNF- $\alpha$  ekspresyonunda azalmaya yol açmıştır ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ( $P < 0,01$ ).



**Şekil 25.** Yüksek fruktozla beslenen ratlarda enalaprilin SMAD-3 ekspresyonu üzerine etkisi

Ratlarda fruktoz ile oluşturulan metabolik sendrom modelinde SMAD-3 ekspresyonu enalapril uygulaması ile etkilenmiştir ( $P < 0,0001$ ). Yüksek dozda fruktoz+enalapril ile beslenen ratlarda SMAD-3 ekspresyonu fruktoz grubuna göre %34 oranında azalma göstermiştir ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır. ( $P < 0,001$ ). Enalapril uygulaması yüksek fruktoz ile beslenen ratlarda SMAD-3 ekspresyonunda azalmaya yol açmıştır ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ( $P < 0,001$ ). Kontrol grubu ile Enalapril uygulanan gruplar karşılaştırıldığında NF- $\kappa$ B ekspresyonu kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ( $P < 0,01$ ).

#### 4. TARTIŞMA

Bu çalışmada yüksek fruktoz (%60) içeren yemle 8 hafta beslenip metabolik sendrom oluşturulmuş Wistar Albino cinsi ratlarda böbrek, karaciğer fonksiyon testlerinin ve serum lipid düzeylerinin, inflamatuvar belirteçlerin ve karaciğer, böbrek yapısının üzerine früktozun etkileri ve fruktoz ile meydana gelebilecek bozukluklar üzerine enalaprilin koruyucu etkileri araştırıldı. Yüksek fruktozla beslenen ratların serum glukoz, total kolesterol, LDL, TG, AST, ALT, kreatinin, BUN düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek, HDL değeri ise kontrol grubuna göre düşük tespit edilmiştir. Yüksek fruktozla beslenen ratlarda enalapril uygulamasının serum glukoz, total kolesterol, LDL, TG, AST, ALT ve kreatinin düzeyleri üzerinde iyileştirici etkileri olurken; HDL ve BUN parametreleri üzerine anlamlı etkisi görülmemiştir.

Metabolik sendrom, diğer adıyla “sendrom X”, aşırı kilo alımının ve obezitenin majör sonuçlarından birisidir (27). Herhangi bir bireyde metabolik sendromun çeşitli komponentlerinin birlikte görülmesiyle tip 2 diyabetin, kardiyovasküler ve renal hastalıkların sıklığı artmaktadır (2). Yakın bir zamanda diyetsel fruktoz tüketiminin, obeziteye ve metabolik sendroma neden olan bir çevresel faktör olduğu öngörülmüştür (6). Yapılan çalışmalarda hem insan hem de hayvan modellerinde yüksek fruktoz içeren mısır şurupları tüketiminin; kilo alımı, trigliserid yükselmesi ve İR ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (84). Yine yapılan çalışmalarda Wistar albino cinsi ratların 6-8 hafta %60 fruktozlu diyetleri beslenmelerinin MS oluşturması için yeterli olduğu gösterilmiştir (86). Bu bulgular ve çalışmalar ışığında yüksek fruktozlu (%60) diyetle oluşturulan model çalışma için uygun görüldü.

Esraa ve ark. (103) yaptıkları bir çalışmada %60 fruktoz diyeti içeren Wistar albino cinsi ratlarda yaptıkları metabolik sendrom modelinde 8 hafta sonunda bir ARB olan telmisartan uygulamasıyla ratların AST, ALT, T-K, LDL-K, VLDL-K düzeylerinde anlamlı azalma ve HDL-K düzeylerinde ise anlamlı artış saptanmıştır. Çalışmamızda 8 hafta sonunda benzer sonuçların alınması ACEi ve ARB’ lerin farklı mekanizma ile de olsa karaciğer enzimleri ve serum lipidleri üzerinde aynı etkileri

gösterdiğini destekler niteliktedir. Ancak çalışmamızda HDL-K düzeylerinin enalapril uygulaması ile değişmemesi çalışmanın örneklem sayısının azlığına bağlanabilir.

Yine başka bir çalışmada %60 fruktozlu diyetle oluşturulmuş metabolik sendrom modelinde 20 hafta sonunda BUN, TG değerlerinde artış ve tansiyon yüksekliği tespit edilmiş ve bir ACEi olan kaptopril uygulaması ile bu parametrelerde anlamlı düzelmeler görülmüştür (104). Çalışmamızda ise ACEi olan enalapril uygulaması BUN düzeyinde anlamlı farklılık yaratmamıştır. Bu durum deney süremizin nispeten daha kısa oluşuna ve aynı gruptan molekül olmalarına karşın enalapril ve kaptopril arasındaki farklılığa bağlanabilir.

Hussen ve ark. (105) Wistar cinsi ratlarda yüksek yağ içeren diyetle 20 haftada oluşturulmuş metabolik sendrom modelinde ise bir ARB olan losartan uygulaması ile düşmesi beklenen T-K seviyeleri artış göstermiş olup kreatinin klirensinde anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir. Bahsedilen çalışmada metabolik sendrom modelinin yüksek yağ diyeti ile yapılmış olması ve bir ARB olan losartanın kullanılmış olması çalışmamızla olan farklılıkları açıklayabilir. Çalışmamızda fruktoz verilen grupta serum kreatinin değerlerinin böyle yüksek çıkması sürpriz bir sonuçtur. Bu değerler renal histopatolojik bulgularda görülen tübüler nekroz bulguları ile uyumlu olmakla birlikte; BUN değerlerinin artmamış olması kreatinin yüksekliğinin böbrek yetersizliğinden çok tübüler sekresyonun azalması ile ilgili olabileceğini düşündürmüştür. Yine çalışmamızda fruktoz+enalapril grubunda kreatinin değerlerinin fruktoz verilen gruba göre düşük olması da ilginç bir sonuçtur. Tek başına enalapril verilen grupta kontrol grubuna göre farklılık olmaması, ratlarda enalapril ile ilişkili olabilecek kreatinin değişikliğinin intraglomerüler basınçtaki değişikliklerle -yani RAS aktivasyonu ile- ilgili olamayacağını düşündürmektedir. Fruktoz grubundaki artmış kreatinin düzeylerinin enalapril eklenen grupta düşmüş olması früktozun açıklayamadığımız mekanizmalarla kreatinin yükselmesi ile ilişkili olabilir.

Jorge ve ark. (106) yaptıkları çalışmada genetik olarak metabolik sendrom modeline uygun Zucker cinsi erkek ratlarda 6 ay boyunca 10mg/kg/gün dozunda verilen bir ACEi olan benazepril, bir ARB olan irbesartan ve bu ikisinin kombine uygulamasında her 3 kolda da serum glukoz, TG, T-K seviyelerinde anlamlı düşüş ve

proteinüri ve kreatinin klirensinde anlamlı düzelmeler saptanmış olup en iyi sonuçlar kombine kolunda görülmüştür. Çalışmamızda benzer sonuçlar alınmasına karşın ACEi ve ARB kombinasyonun bahsedilen çalışmada daha iyi sonuç vermesinin metabolik sendrom modeline uygun farelerde çalışma yapılmış olmasına ve bu iki molekülün sinerjistik etki yapmasına bağlanabilir. Çalışmamızda; proteinüri ölçümleri yapamadığımızdan fruktoz ve fruktoz+enalapril gruplarındaki serum kreatinin değişikliklerini yorumlamak zor olmuştur.

Yapılan başka bir çalışmada ise genetik olarak metabolik sendrom modeline uygun ZSF1 ratlarda 32 hafta boyunca ratların içme sularına 60mg/kg/gün dozunda uygulanan enalapril ile serum kolesterol ve TG düzeylerinde anlamlı düzelmeler görülürken serum glukoz konsantrasyonu üzerine etkisi görülmemiştir (107). Çalışmamızda ise 10mg/kg/gün dozunda sadece 8 hafta verilen enalapril uygulaması bile serum glukoz konsantrasyonlarında düzelmelere neden olmuştur. Bir önceki bahsedilen çalışmada enalapril dozunun yüksek olması, ACE inhibisyonunun ratlarda enerji alımını baskılaması ile açıklanabilir (108). Bu baskılamanın AT-2 üzerinden adiposit büyümesini önlemesi ile ilgili olduğu düşünülmektedir (109).

Fruktoz MS'nin gelişimine intrasellüler ve serum ürik asit seviyelerini arttırarak katkıda bulunmaktadır (110). Ürik asit ise RAS'ı aktive etmektedir ve RAS blokajı, diğer bir tabirle ürik asit düzeylerinin düşürülmesi MS'nin tedavisinde önemli rol oynamaktadır (104). Carlos ve arkadaşlarının (104) Sprague-Dawley cinsi ratlarda 20 hafta %60 fruktoz vererek oluşturdukları MS modelinde serum ürik asit seviyelerinin yüksek früktozla beslenen ratlarda yüksek olduğunu göstermişlerdir. Çalışmada bir ACEi olan kaptopril uygulaması serum ürik asit düzeylerini fruktoz verilen gruba göre anlamlı olarak düşürmüştür. Yine aynı çalışmada bir ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinol uygulaması ile kombine kullanımda kaptopril, serum ürik asit düzeylerini düşürmede allopurinole katkı sağlamıştır. Yaptığımız çalışmada ise ürik asit düzeyleri enalapril uygulaması ile sürpriz bir şekilde değişiklik göstermemiştir. Sonucun bu şekilde çıkması gruplardaki hayvan sayılarının azlığına ve deney süresinin kısalığına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda karaciğer dokularının histopatolojik incelemesinde fruktoz verilen grupta orta derecede hepatosellüler nekroz, sinüzoidal dilatasyon, portal inflamasyon bulgularına rastlanılmasına rağmen yağlı değişiklikler görülmemiştir.

Fruktoz ve enalapril verilen grupta ise bu değişiklerin minimal düzeyde olduğu görülmüştür. Esraa ve ark. (103) yaptıkları bir çalışmada %60 fruktozla 12 haftada oluşturulmuş metabolik sendrom modelinde fruktozla beslenen ratların karaciğer kesitlerinde portal alanda az miktarda fibroz ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve bütün hepatositlerde diffüz olarak yağlı değişiklikler gözlenmiştir. Aynı çalışmada bir ARB olan telmisartan verilen kolda ise daha az yağlı değişiklikler ve portal alanda daha az miktarda inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülmüştür. Çalışmamızda karaciğer dokularında yağlı değişiklikleri görülmemiş olması yüksek miktarda fruktozun yağlı değişiklik safhasını görme fırsatı olmadan karaciğer dokularında hasara yol açmasından kaynaklandığı söylenebilir.

Çalışmamızın böbrek dokuları incelendiğinde fruktoz verilen grupta kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde denebilecek orta derecede tübüler dejenerasyon ve rejenerasyon, tübüler vakuolizasyon ve interstisyel inflamasyon bulguları görülmüştür. Ancak tübüler dilatasyona rastlanmamıştır. Fruktoz ve enalapril verilen grupta ise sadece minimal düzeyde tübüler dejenerasyona rastlanmıştır. Victor ve ark. (107) yaptıkları genetik olarak obeziteye yatkın ZSF1 cinsi ratlarla 32 hafta yapılan bir çalışmada obez ratların böbrekleri histopatolojik olarak incelenmiş ve orta derece interstisyel fibroz ve inflamasyon, eozinofilik protein kastları içeren dilate tübüller gözlenmiştir. Yine obez farelerde 32 hafta sonunda glomerüllerde segmental veya global glomerüloskleroz izlenmiştir. Aynı çalışmada enalapril verilen gruptaki histopatolojik değişikliklerin kontrol grubuna göre daha hafif düzeyde kaldığı, kortikal dilatasyonların daha az olduğu ve kortikal arteriyel medial hipertrofi/sklerozun daha hafif seyrettiği görülmüştür. Çalışmamızda da enalapril verilen grupta böbrek histopatolojisinde fruktoz verilen gruba göre düzelmeler görülmüştür. Ancak çalışmamızda böbrek tübüllerinde dilatasyonun olmaması, interstisyel fibrözün görülmemesi, glomerülosklerozun izlenmemesi deney süresinin kısalığına ve metabolik sendroma uygun genetiği değiştirilmiş farelerle çalışılmamış olmasına bağlanabilir. Jorge ve arkadaşlarının (111) genetik obez Zucker ratlarında 6 ay süresince yaptıkları çalışmalarında tedavi verilmeyen grubun böbrek histopatolojisinde belirgin glomerüloskleroz, tübüler atrofi ve interstisyel fibroz görülmüş olup bir ACEi olan benazepril verilen grupta ise bu değişikliklerin anlamlı bir şekilde gerilediği izlenmiştir. Fumihiro ve ark.'nın (112) metabolik sendrom için

uygun, genetik olarak değiştirilmiş “SHRSP fatty” cinsi ratlarda 8 hafta süreyle yaptıkları çalışmada kontrol grubunda böbrekte segmental ve global glomerüler skleroz, arterioarteriolar skleroz, interstisyel fibroz, atrofi ve dilate tübüller görülmüşken, bir ARB olan telmisartan verilen grupta, özellikle glomerüllerde, bu değişikliklerin gerilediği gözlenmiştir. Bu iki çalışmada da fibroz düzeyinde böbrek patolojilerinin farklı sürelerde görülmüş olması çalışmaya dahil olan ratların cins farklılığı nedeniyle olmuş olabilir. Ancak ister ACEi ile ister ARB ile olsun RAS blokajının böbrek patolojilerini iyileştirdiği görülmüştür. Çalışmamızda da bir ACEi olan enalapril ile böbrek histopatolojilerinde düzelme görülmesi RAS blokajının metabolik sendromdaki önemini göstermektedir.

Çalışılan IL-6, NF- $\kappa$ B, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , SMAD-3 ekspresyonları, fruktoz verilen grupta kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Enalapril uygulaması yüksek fruktoz verilen grupta, sadece fruktoz verilen gruba göre TGF- $\beta$ , SMAD-3, IL-6 ekspresyonlarında anlamlı azalma meydana getirirken; TNF- $\alpha$  ve NF- $\kappa$ B ekspresyonlarında azalmaya yol açmasına karşın bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Obezite/metabolik sendrom, insan yağ dokusunda TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-10, IL-6 ve IL-1 $\beta$  gibi inflammatuar sitokinlerin salınımına neden olur. Bu durum fibroblastların, mast hücrelerinin, makrofaj, lökosit gibi inflammatuar hücrelerin yağ dokusuna karışmasına neden olur (29). Kabul edilmiş bir yücre içi yolak olan nükleer faktör kappa B (NF- $\kappa$ B)’nin metabolik sendromda obezite bağımlı bir yolak olduğu gösterilmiştir (30). Makrofajlar, T hücreleri ve diğer hücreler tarafından üretilen proinflammatuar sitokinler hedef hücreler üzerindeki etkilerini NF- $\kappa$ B’nin aktivasyonu ile gösterirler (31, 32). NF- $\kappa$ B yolunun aktivasyonu AT-2 artışına ve TGF- $\beta$  (Transforme edici büyüme faktörü beta) ve inflammatuar sitokinlerin salınımına sebep olmaktadır (33). Lökosit, vasküler endotel ve düz kas hücreleri, kardiyomyositler ve fibroblast gibi hücreler proinflammatuar sitokinlere NF- $\kappa$ B aktivasyonu ile yanıt verirler (34).

Transforme edici büyüme faktörü-beta "nodal", "activin", BMP ve AMH’yi de kapsayan, doku homeostazının sürdürülmesi ve embriyonik gelişimin kontrolünde önemli rolleri olan geniş bir sitokin ailesinin başlıca üyesidir. Birçok hücre tarafından sentezlenen TGF- $\beta$  hücre bölünmesi (proliferasyon), farklılaşması (diferansiasyon), adhezyon, morfogenez, ekstraselüler matriks oluşumu ve programlı

hücre ölümü gibi çeşitli hücreyel süreçlerin kontrolünü sağlamaktadır. Bu büyüme faktörünün sinyalizasyon yolu birçok farklı yollar ile etkileşerek hücrenin homeostazını sağlamaktadır (41- 43). İn vivo şartlar içinde çeşitli dokularda, TGF- $\beta$  ekstraselüler matriks proteinlerinin üretimini ve fibrozu stimüle etmektedir (44). Yapılan bazı çalışmalarda TGF- $\beta$ 'nın renal fibrozu Smad-3 adlı protein aracılığıyla yaptığı gösterilmiştir (39, 40).

Esraa ve ark. (103). yaptıkları bir çalışmada %60 fruktozla 12 haftada oluşturulmuş metabolik sendrom modelinde karaciğer dokularının western blot analizlerinde TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  ve NF- $\kappa$ B ekspresyonlarında belirgin yükseklikler izlenmiş olup bir ARB olan telmisartan verilen gruplarda bu inflamatuvar belirteçlerin ekspresyonları düşük bulunmuştur. Jorge ve ark.'nın obez Zucker ratlarında 6 ay süreli çalışmalarında obez gruptaki ratların karaciğerlerinde IL-6, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  düzeylerinde anlamlı artış gözlenmiştir. Aynı çalışmada bir ACEİ olan perindopril verilen grupta yapılan karaciğer dokusunda bu belirteçlerin anlamlı düzeyde azaldığı gözlenmiştir (55). Çalışmamızda ise fruktoz verilen grupta böbrek dokularında TGF- $\beta$ , IL-6, SMAD-3, NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$  ekspresyonlarında anlamlı artışlar görülmesine rağmen ve enalapril uygulaması ile NF- $\kappa$ B ve TNF- $\alpha$  düzeylerinde anlamlı azalma görülmemiştir. Bu durum deney süremizin nispeten kısa oluşuna bağlanabilir. Sprague-Dawley cinsi ratlarla yapılan bir çalışmada ise bir ACEi olan benazepril uygulaması ratların kalp dokusunda TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , NF- $\kappa$ B ve Smad 3/4 ekspresyonlarını kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azaltmıştır (113). Çalışmamızda benzer sonuçların alınmış olması ACE inhibisyonunun AT-2 blokajı ile hücre içi yollarını inhibe ederek inflamatuvar süreci durdurması ile açıklanabilir (54).

Fumihiro ve ark.'nın (112) metabolik sendrom için uygun, genetik olarak değiştirilmiş "SHRSP fatty" cinsi ratlarda 8 hafta süreyle yaptıkları çalışmada kontrol grubunda böbrekte TGF- $\beta$ 1, Smad 4, Smad 2/3, TNF- $\alpha$  ve NF- $\kappa$ B ekspresyonlarının arttığı ancak bir ARB olan telmisartan verilen grupta bu ekspresyonların anlamlı bir şekilde azaldığı görülmüştür. Çalışmamızda da benzer sonuçlar alınmıştır ancak bahsedilen çalışmada telmisartan verilen grupta NF- $\kappa$ B ve TNF- $\alpha$  düzeylerinin anlamlı bir şekilde azalması ACEi ve ARB'ler arasındaki

farklılığa ve deneyde metabolik sendrom için genetiği değiştirilmiş rat kullanılmasına bağlanabilir.

Metabolik sendrom çeşitli komponentleri ve bu komponentlerin neden olduğu bir çok komplikasyonu olan kronik bir hastalıktır. MS tüm dünyada ciddi oranda morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Sakatlıklar ile işgücü kaybına neden olarak ve komplikasyonların yarattığı bakım ve tedavi harcamaları ile milli ekonomiye zarar vermektedir. Metabolik sendrom tedavisinde atılacak olumlu adımlar topluma ve devlet ekonomisine katkıda bulunacaktır. Bu nedenle patogeneizde rol alan inflamatuvar belirteçleri hedef alan tedavi modaliteleri ile hem metabolik sendrom hem de buna bağlı komplikasyonların önüne geçilebilir. Yaptığımız bu çalışma göstermiştir ki bir ACEi olan enalapril metabolik sendromun neden olduğu diyabet, böbrek yetmezliği, obezite gibi komplikasyonların tedavisinde ümit vaadedici sonuçlar ortaya koymaktadır. Ancak daha ileri deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 5. KAYNAKLAR

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
2. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Jiménez A, Bautista P, Cristóbal M, Nepomuceno T et al. Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292 (1): 423-429.
3. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514.
4. Kim SH, Reaven GM. The metabolic syndrome: one step forward, two steps back. *Diab Vasc Dis Res* 2004; 1: 68-75.
5. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the metabolic syndrome and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51(10): 3120-3127.
6. Elliott SS, Keim NL, Stern JS, Teff K, Havel PJ. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 911–922.
7. Gaby AR. Adverse effects of dietary fructose. *Altern Med Rev* 2005; 10(4): 294-306.
8. Korkmaz, A. Science for everyone; fructose and human metabolism, *TAF Prev Med Bull* 2012; 11(1): 1-4.
9. Reddy SS, Ramatholisamma P, Karuna R, Saralakumari D. Preventive effect of *Tinospora cordifolia* against high-fructose diet-induced insulin resistance and oxidative stress in male Wistar rats. *Food Chem Toxicol* 2009; 47(9): 2224-2229.
10. Miller A, Adeli K. Dietary fructose and the metabolic syndrome, *Curr. Opinion Gastroenterol.* 2008; 24(2): 204-209.
11. Hwang IS, Huang WC, Wu JN, Shian LR Reaven GM. Effect of fructose induced hypertension on renin angiotensin system *Am J Hypertens* 198; 2: 424–427.
12. Leung PS, de Gasparo M. Involvement of the pancreatic renin–angiotensin system in insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Cardiometab Syndr* 2006; 1: 197 –203

13. Timur T. Türk Kardiyol Dern Arş. Arch Turk Soc Cardiol 2009; 37 Suppl 7: 5-14.
14. Grossman E. Angiotensin II Receptor Blockers. Arch Intern Med 2000; 160: 1905-1911.
15. Earl S, Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the international diabetes federation among adults in the US. Diabetes Care 2005; 28: 2745-2749.
16. Onat A, Senocak M. Obesity in Turkish adults: prevalence, validity as a coronary risk factor and interrelation with other risk factors. Int J Ang 1995; 4: 94-98.
17. Kozan O, Oguz A, Erol C ve ark. Metabolik Sendrom Arastırma Grubu METSAR sonuçlar. XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya, 2004.
18. Fulop T, Tessier D, Carpentier A. The metabolic syndrome. Pathologie Biologie 2006; 54: 375-386.
19. Isomaa B. A major health hazard: The metabolic syndrome, Life Sci 2003; 73(19): 2395-2411.
20. Oğuz A. Metabolik sendrom. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2008; 18: 57-61.
21. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome a new world-wide definition. A Consensus Statement from the new International Diabetes Federation. Diabet Med 2006; 23: 469-480.
22. Brochu M, Starling RD, Tchernof A, Matthews DE, Garcia -Rubi E, Poehlman ET. Visceral adipose tissue is an independent correlate of glucose disposal in older obese postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2378-2384.
23. Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet. Özata M, Yöner A. (Editörler). 1. baskı. İstanbul Medical Yayıncılık 2006: 550-563.
24. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği, Metabolik Sendrom Kılavuzu, 2009.
25. Gelmez MY, Kasapoğlu P, Adaş ÇU, Tahralı İ, Bilgiç Gazioğlu S, Çevik A, Deniz G, Metabolik sendromda deneysel hayvan modelleri, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi 2012; 2(4): 15-21.

26. Raz I, Eldor R, Cernea S, Shafir E. Diabetes: insulin resistance and derangements in lipid metabolism. Cure through intervention in fat transport and storage. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21(1): 3-14.
27. Ihab M. Wahba, Robert H. Mak. Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: Mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 550-562.
28. Devaraj S, Rosenson RS, Jialal I. Metabolic syndrome: an appraisal of the proinflammatory and procoagulant status. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33(2): 431-453.
29. Fain JN. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. *Vitam Horm* 2006; 74: 443-477.
30. Elisabeth K. Malle, Nathan W. Zammit, Stacey N. Walters, Yen Chin Koay, Jianmin Wu, Bernice M. Tan et al. Nuclear factor  $\kappa$ B-inducing kinase activation as a mechanism of pancreatic  $\beta$  cell failure in obesity. *JEM* 2015; 212: 1239-1254
31. Baldwin AS. The NF- $\kappa$ B and I $\kappa$ B proteins: new discoveries and insights. *Annu Rev Immunol*. 1996; 14: 649-681.
32. Collins T, Read MA, Neish AS, Whitley MZ, Thanos D, Maniatis T. Transcriptional regulation of endothelial cell adhesion molecules: NF- $\kappa$ B and cytokine-inducible enhancers. *FASEB J* 1995; 9: 899-909.
33. Dachun Yao, Tetsuya Taguchi, Takeshi Matsumura, Richard Pestell, Diane Edelstein, Ida Giardino et al. High glucose increases angiotensin-2 transcription in microvascular endothelial cells through methylglyoxal modification of mSin3A. *J Biol Chem* 2007; 282(42): 31038-31045.
34. Warner S, Auger KR, Libby P. Recombinant human interleukin-1 induces interleukin-1 production by adult human vascular endothelial cells. *J Immunol* 1987; 139: 1911-1917.
35. Wang T, Zhang X, Li JJ. The role of NF- $\kappa$ B in the regulation of cell stress responses. *Int Immunopharmacol* 2002; 2: 1509-1520.

36. Yamamoto Y, Gaynor RB. I $\kappa$ B kinases: key regulators of the NF- $\kappa$ B pathway. *Trends Biochem Sci* 2004; 29: 72-79.
37. Aderem A, Ulevitch RJ. Toll-like receptors in the induction of the innate immune responses. *Nature*. 2000; 406: 782-787.
38. Kolm-Litty V, Sauer U, Nerlich A, Lehmann R, Schleicher ED. High glucose-induced transforming growth factor beta1 production is mediated by hexosamine pathway in porcine glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1998; 101(1): 160-169.
39. Wei X, Xia Y, Li F, Tang Y, Nie J, Liu Y et al. Kindlin-2: A new player in renal fibrogenesis. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(9): 1387-1398.
40. Flanders KC. Smad-3 as a mediator of a fibrotic response. *Int J Exp Pathol* 2004; 85(2): 47-64.
41. Siegel PM, Massague J. Cytostatic and apoptotic actions of TGF-beta in homeostasis and cancer. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 807-821.
42. Feng XH, Derynck R. Specificity and versatility in TGF- $\beta$  signaling through smads. *Annu Cell Dev Biol* 2005; 21: 659-693.
43. Ten Dijke P, Hill CS. New insights into TGF-beta Smad signaling. *Trends Biochem Sci* 2004; 29: 265-273.
44. Keiji Miyazawa, Masahiko Shinozaki, Takane Hara, Toshio Furuya, Kohei Miyazono. Two major smad pathways in TGF- $\beta$  superfamily signalling. *Genes to Cells* 2002; 7: 1191-1204.
45. Annes JP, Munger JS, Rifkin DB. Making sense of latent TGF-beta activation. *J Cell Sci* 2003; 116: 217-224.
46. Massague J. TGF-beta signal transduction. *Annu Rev Biochem* 1998; 67: 753-791.
47. Shi Y, Massague J. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell* 2003; 113: 685-700.
48. Massague J, Seoane J, Wotton D. Smad transcription factors. *Genes Dev* 2005; 19: 2783-2810.

49. Björntorp P. The associations between obesity, adipose tissue distribution and disease. *Acta Med Scand* 1988; 723: 121–134.
50. 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(20): 635-653.
51. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 81: 18 -25.
52. Yanai H, Tomono Y, Furutani N, Yoshida H, Tada N. The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome *Nutrition Journal* 2008; 7: 10-11.
53. Rocchini AP. Obesity Hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 50-52.
54. Marta Ruiz-Ortega, Juan Rodríguez-Vita, Elsa Sanchez-Lopez, Gisselle Carvajal, Jesús Egido. TGF- $\beta$  signaling in vascular fibrosis. *Cardiovascular Research* 2007; 74: 196–206.
55. Bolu E, Taşpınar A. İnsülin Direncinin Moleküler Mekanizmaları. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Endokrinoloji J Med Sci* 2006; 2 (3): 8-17.
56. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Kayaalp OS (editör). 9. Baskı. Hacettepe-TAŞ, 2000: 1252-1264.
57. Holleman F, Hoekstra J. Insulin Lispro. *N Engl J Med* 1997; 337(3): 176-183.
58. Klinik Karaciğer Hastalıkları. Dolar ME (editör). İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri; 2002: 111-130.
59. Bakris GL, Walsh MF, Sowers JR. Endothelium/mesangium interactions: Role of insulin-like growth factors. In: Sowers JR (ed). *Endocrinology of the Vasculature*. Totowa NJ: Huma Pres, 1996: 341.
60. Obezite Atlası. Serter R (editör). 1. Baskı. Roche Müstahzarları Sanayi A.Ş, 2004: 64-71.
61. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Yenigün M (editör). İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri, 2001: 839-852.

62. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2016.
63. Kozan O, Oguz A, Abaci A. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr.* 2007; 61(4): 548-553.
64. Huang HL, Lin WY, Lee LT, Lee WJ, Huang KC, Wang HH. Metabolic Syndrome Is Related to Nonalcoholic Steatohepatitis in Severely Obese Subjects. *Obesity Surgery* 2007; 17(11): 1457-1463.
65. Kotronen A, Yki-Jarvinen H. Fatty Liver: A Novel component of the Metabolic Syndrome *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28(1): 27-38
66. Caballero AE. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: A road to diabetes and heart disease. *Obesity Research* 2003; 11(11): 1278-1289.
67. Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalance and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(1): 165-169.
68. Anonymous. By NEUROtiker (talk-contribs) - Own work, Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?Curid=1798437/01.08.2016>
69. Tappy L, Le KA. Metabolic Effects of Fructose and the Worldwide Increase in Obesity. Department of Physiology, Faculty of Biology and Medicine, University of Lausanne. *Physiol Rev* 2010; 90: 23–46
70. Korkmaz A, Fructose; a hidden threat for chronic diseases, *TAF Prev Med Bull* 2008; 7(4): 343-346.
71. Linda T. Tran, Violet G. Yuen, John H. McNeill. A fructose-fed rat: A review on the mechanism of fructose-induced insulin resistance and hypertension. *Mol Cell Biochem* 2009; 332: 145–159.
72. Tran LT, Yuen VG, McNeill JH. The fructose-fed rat: A review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension. *Mol Cell Biochem* 2009; 332(1-2): 145-159.

73. Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity, *Am J Clin Nutr* 2004; 79(4): 537-543.
74. Collino M. High dietary fructose intake: Sweet or bitter life?. *World J Diabetes* 2011; 2(6): 77-81.
75. Dekker MJ, Su Q, Baker C, Rutledge AC, Adeli K. Fructose: A highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistance, hepatic steatosis, and the metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 299(5): E685-E694.
76. Grattagliano I, Palmieri VO, Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Oxidative stress-induced risk factors associated with the metabolic syndrome: A unifying hypothesis. *J Nutr Biochem* 2008; 19(8): 491-504.
77. Armutçu F, Coşkun O, Gürel A, Kanter M, Can M, Uçar F, Unalacak M. Thymosin alpha 1 attenuates lipid peroxidation and improves fructose induced steatohepatitis in rats. *Clin Biochem* 2005; 38(6): 540-547.
78. Cirillo P, Sautin YY, Kanellis J, Kang DH, Gesualdo L, Nakagawa T, Johnson RJ. Systemic inflammation, metabolic syndrome and progressive renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(5): 1384-1387.
79. Bergheim I, Weber S, Vos M, Kramer S, Volynets V, Kaserouni S et al Antibiotics protect against fructose-induced hepatic lipid accumulation in mice: Role of endotoxin *Journal of Hepatology* 2008; 48: 983–992.
80. Wiernsperger N, Geloën A, Rapin J. Fructose and cardiometabolic disorders: The controversy will, and must, continue. *Clinics* 2010; 65(7): 729-738.
81. Hwang IS, Ho H, Hoffman BB, Reaven GM. Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *Hypertension* 1987; 10: 512–516.
82. Gajda A. Research Diets, Inc. 20 Jules Lane, New Brunswick, NJ 08901
83. Daly ME, Vale C, Walker M, Alberti KG, Mathers JC. Dietary carbohydrates and insulin sensitivity: a review of the evidence and clinical implications. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 1072-1085.

84. Basciano H, Federico L, Adeli K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutr Metab (Lond)* 2005; 2: 5.
85. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Jimenez A, Bautista P, Cristobal M, Nepomuceno T et al. Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292(1): F423-429
86. Angela M, Gajda MS, Michael AP, Matthew RR, Edward AU, Research Diets, Inc. 20 Jules Lane, New Brunswick, NJ 08901.
87. Lien LF, Brown AJ, Ard JD, Loria C, Erlinger TP, Feldstein AC, et al. Effects of PREMIER lifestyle modifications on participants with and without the metabolic syndrome. *Hypertension* 2007; 50: 609-616.
88. Lafayette RA, Mayer G, Park SK, Meyer TW. Angiotensin II receptor blockade limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 1992; 90: 766-771.
89. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Benini G, Remuzzi G. Chronic protein uric nephropathies. Outcome and response to treatment in a prospective cohort of 35 patients with different patterns of renal injury. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1155-1165.
90. Rugale C, Cordaillat M, Mimran A, Bernard J. Prevention and reversal by enalapril of target organ damage in angiotensin II hypertension. *JRAAS* 2005; 6: 154 -160.
91. Ma LJ, Nakamura S, Aldigier JC et al. Regression of glomerulosclerosis with high -dose angiotensin inhibitor is linked to decreased plasminogen activator inhibitor -1. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 966-976.
92. Pyorala K, Ballantyne CM, Gumbiner B, Lee MW, Shah A, Davies MJ et al. for the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Reduction of cardiovascular events by simvastatin in nondiabetic coronary heart disease patients with and without the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2004; 27: 1735 -1740.
93. Schwartz G, Olsson A, Szarek M, Savelle W. Relation of characteristics of metabolic syndrome to short-term prognosis and effects of intensive statin therapy after acute coronary syndrome. An analysis of the Myocardial Ischaemia Reduction with

Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) trial. *Diabetes Care* 2005; 28: 2508 - 2513.

94. Athyros VG, Mikhailidis DP, Liberopoulos EN, Kakafika AI, Karagiannis A, Papageorgiou AA, et al. Effect of statin treatment on renal function and serum uric acid levels and their relation to vascular events in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: a subgroup analysis of the Greek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation (GREACE) Study. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 118 -127.
95. Canner PL, Furberg CD, McGovern ME. Benefits of niacin in patients with versus without the metabolic syndrome and healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). *Am J Cardiol* 2006; 97: 477 -479.
96. The BIP Study Group. Secondary Prevention by Raising HDL Cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000; 102: 21 -27.
97. Tenenbaum A, Motro M, Fisman E, Tanne D, Boyko V, Behar S. Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1154 -1160.
98. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
99. Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm* 2007; 13: 9-20.
100. Reid I. Vasoactive peptides. In: Katzung BG, (ed). *Basic&Clinical Pharmacology*. 7th ed; 1998: 287-303.
101. Marshall RP, Gohlke P, Chambers RC, et al. Angiotensin II and the fibroproliferative response to acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 28: L156-164.

102. Dogukan A, Tuzcu M, Agca CA, Gencoglu H, Sahin N, Onderci M, et al. A tomato lycopene complex protects the kidney from cisplatin-induced injury via affecting oxidative stress as well as Bax, Bcl-2, and HSPs expression. *Nutr Cancer* 2011; 63 (3): 427-434.
103. Esraa M. Rabie, Gehan H. Heeba, Mekky M. Abouzied, Mohamed M. A. Khalifa. Comparative effects of Aliskiren and Telmisartan in high fructose diet induced metabolic syndrome in rats. *European Journal of Pharmacology* 2015; 760: 145–153.
104. Carlos AR, Sirirat R, Sánchez-Lozada LG, Wei M, Yuri YS, Takahiko N, Richard JJ. Combination of captopril and allopurinol retards fructose induced metabolic syndrome. *Am J Nephrol* 2009; 30: 399–404.
105. Hussen Machado, Helady Sanders Pinheiro, Marcella Martins Terra, Martha de Oliveira Guerra, Rogerio Baumgratz de Paula, Vera Maria Peters. Dissociation of antihypertensive and metabolic response to losartan and spironolactone in experimental rats with metabolic syndrome. *J Bras Nefrol* 2012; 34(4): 328-336.
106. Jorge E. Toblli, Marina C. Muñoz, Gabriel Cao, José Mella, Lisandro Pereyra, Ricardo Mastai. ACE inhibition and AT-1 receptor blockade prevent fatty liver and fibrosis in obese Zucker rats. *Obesity* 2008; 16: 770–776.
107. Victor P Bilan, Eman M Salah, Sheldon Bastacky, Huw B Jones, Rachel M Mayers, Bradley Zinker et al. Diabetic nephropathy and long term treatment effects of rosiglitazone and enalapril in obese ZSF1 rats. *Tofovic Journal of Endocrinology* 2011; 21: 293–308.
108. Santos EL, de Picoli SK, Guimaraes PB, Reis FC, Silva SM, Costa-Neto CM et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on body weight and composition in young rats. *Int Immunopharmacol* 2008; 8: 247–253.
109. Engeli S, Negrel R, Sharma AM: Physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system. *Hypertension* 2000; 35: 1270–1277.
110. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O et al. A causal role for uric acid in fructose induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F625–F631.

- 111.** Jorge Eduardo Toblli, Graciela Derosa, Gabriel Cao, Pablo Piorno, Patricia Pagano. ACE inhibitor and angiotensin type 1 receptor antagonist in combination reduce renal damage in obese Zucker rats. *Kidney International* 2004; 65: 2343–2359.
- 112.** Fumihiro Sugiyama, Naohiko Kobayashi, Mayuko Ishikawa, Sho Onoda, Toshihiko Ishimitsu. Renoprotective mechanisms of telmisartan on renal injury in SHRSP.Z-Lepra/IzmDmcr rats. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17: 515–524.
- 113.** Shi-hai Yana, Ning-wei Zhaob, Xuan-xuan Zhua, Qiong Wanga, Hai-dan Wanga, Rui Fua et al. Benazepril inhibited the NF- $\kappa$ B and TGF- $\beta$  networking on LV hypertrophy in rats. *Immunology Letters* 2013; 152: 126– 134.



## 6. ÖZGEÇMİŞ

1986 yılı, Elazığ ili doğumluyum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 2010 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden (İngilizce) mezun oldum. Yaklaşık 4 ay Gaziantep ilinde pratisyen hekim olarak görev yaptım. Kasım 2012'de Fırat Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen bu görevime devam etmekteyim. Yabancı dilim İngilizcedir. Evliyim.

