



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**İNSÜLİN DİRENCİ TANISI ALMIŞ HİPERTANSİF HASTALARIN
PLAZMA YAĞ ASİTİ PROFİLLERİNE İNFLAMATUVAR VE
OKSİDATİF PARAMETRELERİN ETKİLERİ**

Dr. AHU TELLİ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. GONCAGÜL HAKLAR

İSTANBUL 2009

ÖNSÖZ

Asistanlığımın ilk günlerinden itibaren her zaman güleryüzüyle bana hem bilimsel anlamda, hem de manevi olarak destek olan, yol gösteren çok değerli ve çok sevgili tez danışmanı hocam Prof. Dr. Goncagül HAKLAR'a tüm kalbimle teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bilimsel açıdan değerli katkı ve desteklerini gördüğüm, hayatım boyunca benim için her bakımdan örnek teşkil edecek olan değerli hocalarım Prof. Dr. Kaya EMERK'e, Prof. Dr. Yavuz TAGA'ya, Prof. Dr. Süha YALÇIN'a, Prof. Dr. Nesrin KARTAL ÖZER'e, Prof. Dr. Serpil BİLSEL'e ve hastanede karşılaştığımız problemleri her seferinde bir ders çıkararak aşmamıza yardımcı olan sevgili hocam Prof. Dr. Önder ŞİRİKÇİ'ye sonsuz saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın istatistiksel değerlendirmesinde yardımcı olan Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Mustafa TAŞDEMİR'e teşekkürlerimi sunarım. Cihaz eğitiminde ve kullanımı sırasında karşılaştığımız problemlerin çözümünde özenle yardımcı olan sevgili Uğur TAÇKIN'a, malondialdehit çalışmam sırasındaki yardımlarından dolayı yüksek lisans öğrencisi Pınar ÖZDİLEK'e, bilgisayar programı konusundaki desteğinden dolayı asistan arkadaşım Rıdvan FIRAT'a, onunla birlikte diğer tüm asistan arkadaşlarıma ve hastanedeki çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Sabriyla, sevgisiyle her zaman yanımda olan, her şeyin en iyisini hak eden biricik eşim Süleyman TELLİ'ye, en büyük moral kaynağım kızım Duru'ya, canım anneme, babama ve kardeşime sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR

1. ÖZET

2. SUMMARY

3. GİRİŞ VE AMAÇ

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Metabolik sendromun tanımı ve tarihçesi

4.2. Metabolik sendrom tanı kriterleri

4.3. Metabolik sendrom prevalansı

4.4. İnsülin direnci

4.4.1. İnsülin ve reseptörünün yapısı

4.4.2. İnsülin ve glukoz taşıyıcıları

4.4.3. İnsülin direncinin sınıflandırılması

4.4.3.1. Prereseptör düzeyinde insülin direnci

4.4.3.2. Reseptör düzeyinde insülin direnci

4.4.3.3. Postreseptör düzeyinde insülin direnci

4.4.4. İnsülin direnci patofizyolojisi

4.4.4.1. Kronik enerji dengesizliği ve obezite

4.4.4.2. Adipoz hücre hipertrofisi ve hiperplazisi

4.4.4.3. Endoplazmik retikulum stresi

4.4.4.4. Serbest yağ asitlerinin insülin direnci üzerine etkileri

4.4.4.5. İnflamatuvar mediatörlerin insülin direnci üzerine etkileri

4.4.4.6. Oksidatif stres ve insülin direnci üzerine etkileri

4.4.4.7. Yağ asitleri profili ve insülin direnci üzerine etkileri

5. HASTALAR VE YÖNTEMLER

5.1. Hasta ve kontrol gruplarının oluşturulması

5.1.1. Hasta grubunun özellikleri

5.1.2. Kontrol grubunun özellikleri

5.1.3. Çalışmaya alınmama kriterleri

5.2. Kullanılan yöntemler

5.2.1. Spektrofotometrik yöntem kullanılarak çalışılan parametreler

5.2.2. İmmünometrik yöntem kullanılarak çalışılan parametreler

5.2.3. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile malondialdehit ölçümü

5.2.4. Gaz kromatografisi (GC) yöntemi kullanılarak yapılan ölçümler

5.3. Kullanılan hesaplamalar

5.4. İstatistiksel analizler

6. BULGULAR

7. TARTIŞMA

8. KAYNAKLAR

KISALTMALAR

AA: Araşidonik asit

ATP III: Adult Treatment Panel III

DGLA: Dihomogamalinoleik asit

DHA: Dokozahekzoenik asit

DOK: Downstream of kinase

eIF2- α : Eukaryotic initiation factor2- α

EPA: Eikozapentaenik asit

ER stresi: Endoplazmik retikulum stresi

ERK: Extracellular regulated kinase

GLA: γ -linolenik asit

HOMA: Homeostasis model assessment

IRS: Insulin receptor substrates

JNK: c-Jun N-terminal kinases

LA: Linoleik asit

LCPUFA: Long chain poliunsaturated fatty acid

MAPK: Mitogen activated protein kinase

MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1

MDA: Malondialdehit

METSAR: Metabolik sendrom sıklığı araştırması

MUFA: Monounsaturated fatty acid

NCEP: National cholesterol education program

NHANES: National health and nutrition examination survey

PERK: Pancreatic endoplasmic reticulum kinase

SFA: Saturated fatty acid

SH2: Src homology 2

SOCS: Supressor of cytokine signalling

SREBP: Sterol-regulatory element binding proteins

TEKHARF: Türk erişkinlerinde kalp hastalığı ve risk faktörleri

UPR: Unfolded protein response

USFA: Unsaturated fatty acid

1. ÖZET

Metabolik sendrom dünyada ve ülkemizde giderek daha fazla sayıda insanı etkileyen, kardiyovasküler hastalıklara yol açması sebebiyle önemli mortalite ve morbidite sebebi olan bir metabolik bozukluktur. Metabolik sendromda metabolik ve ateromatöz risk faktörleri oldukları düşünülen hipertrigliseritemi, hiperinsülinemi, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve obezite bir araya gelmektedir.

Metabolik sendromun patofizyolojisinde öncelikle insülin direnci sorumlu tutulmaktadır. İnsülin direnci ise büyük oranda kronik inflamatuvar bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. Beslenme ile alınan ihtiyaç fazlası yağ ve karbonhidratlar yağ hücrelerinde fonksiyon bozukluğuna yol açmakta, bunun neden olduğu inflamatuvar aktivite ve bu aktivitenin tetiklediği oksidatif stres de insülin direnci gelişimi ile bağlantılı görünmektedir. Yağ asitleri profilinin de profilde ağırlıklı olarak yer alan yağ asiti çeşitlerine bağlı olarak insülin direnci gelişiminde etkisi olduğu düşünülmektedir. Projemizde metabolik sendrom tanısı almış hipertansif hastalarda yağ asiti profillerinin inflamatuvar ve oksidatif parametrelerle olan ilişkisini ve bu parametrelerin yağ asiti profili üzerine etkilerini araştırdık. Bu amaçla çalışmamızın hasta ve kontrol gruplarında inflamatuvar durumu belirlemek için hs-CRP ile inflamasyonla salınımı beklenen sitokinlerden IL-6 ve TNF- α , oksidatif stres durumunu belirlemek için reaktif oksijen türlerinin lipid peroksidasyonu ile oluşturduğu hasarın aldehit ürünü olan MDA düzeyleri ölçüldü. Ayrıca yağ asiti profilleri belirlendi. ω -3 yağ asitleri olan EPA ve DHA ve ω -6 yağ asiti olan araşidonik asit kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. Çoklu doymamış yağ asitlerinin membran akışkanlığını olumlu yönde etkileyerek insülin duyarlılığını artırdığı ve proinflamatuvar olduğu düşünülen araşidonik asitin membran akışkanlığını artırıcı etkisinin proinflamatuvar etkisinden daha baskın olduğu düşünüldü.

Sonuç olarak çalışmamızda metabolik sendromlu olan ve insülin direnci tanımlanmış olgularda inflamasyonla salınımı beklenen sitokinlerden IL-6 ile uzun zincirli yağ asitleri arasındaki ilişki dikkate değer bulunmuştur. İnsülin direncinin önlenmesi ve tedavisinde üzerinde çalışılan yöntemlerin uzun zincirli yağ asitleri ile bağlantılandırılması yarar sağlayabilir.

2.SUMMARY

Metabolic syndrome is a metabolic disorder that is an important cause of morbidity and mortality leading to cardiovascular illnesses which affects more and more people in our country and in the whole world. In metabolic syndrome, hypertriglyceridemia, hyperinsulinemia, hypertension, hypercholesterolemia and obesity, which are thought to be the metabolic and atheromatous risk factors, come together.

Insulin resistance which is highly considered as a chronic inflammatory disease is primarily regarded as a responsible factor for the pathophysiology of metabolic syndrome. Excess dietary fats and carbohydrates lead to adipocyte dysfunction. This causes an increased inflammatory activity which leads to oxidative stress and seem to be linked to the development of insulin resistance. Fatty acid profile is known to contribute to the development of insulin resistance according to their saturated/unsaturated fatty acid ratio. In this study, we investigated the effects of inflammatory and oxidative parameters on fatty acid profile in hypertensive patients with metabolic syndrome and the relation between these parameters and fatty acid profile. For that purpose, both in patient and control groups we measured hs-CRP, TNF- α and IL-6 levels for inflammatory status and MDA levels for oxidative stress status which is an aldehyde product of lipid peroxidation damage that is caused by reactive oxygen species. Fatty acid profiles were also determined. The concentrations of ω -3 fatty acids EPA and DHA and ω -6 fatty acid arachidonic acid were significantly higher in the control group than the patients. We thought that the polyunsaturated fatty acids improve insulin sensitivity due to their ability of increase the fluidity of the cell membrane and this effect of arachidonic acid is more powerful than its proinflammatory effect.

As a result, the relation between IL-6 levels of inflammation mediated cytokine release and polyunsaturated fatty acid is significant. Additionally, new therapeutic approaches for the prevention and treatment of insulin resistance should be associated to fatty acid profile.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Metabolik sendrom yanlış beslenme alışkanlığı ve sedanter yaşam sonucu oluşan kronik enerji dengesizliğinin neden olduğu obezitenin yanında, bu faktörlerden etkilenebilirliği belirleyen kalıtım özelliklerinin de katkısıyla sıklığı giderek artan bir patolojidir. İnsülin direnci, santral obezite, dislipidemi ve hipertansiyon birlikteliği olarak tanımlanan metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık riskini artırıyor olması nedeniyle incelenmeye değer bir konudur.

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde obezite oranının artmasıyla dikkat çeken yağ dokusundaki artış ile sistemik hastalıklar arasındaki güçlü ilişki, metabolik sendromdaki, yağ dokusu artışının başlatıp sürdürdüğü düşünülen iç içe geçmiş hücrel, hormonal ve moleküler patofizyolojinin açıklığa kavuşturulmasını gerektirmektedir.

Metabolik sendromun patofizyolojisinde esas olarak sorumlu tutulan bileşeni insülin direnci olduğundan insülin direncine neden olduğu düşünülen tüm nedenlerin araştırılması ve bununla ilgili olarak bize erken tanı koymada yardımcı olacak bilgilere ulaşılması önemlidir.

Çalışmamızda, insülin direnci tanısı almış olgularda, insülin direncinin patofizyolojisinde suçlanan; viseral obezite, yağ hücresi fonksiyonunda bozulma, proinflamatuvar sitokinler, reaktif oksijen türleri ve yağ asitleri profilini inceleyerek bunların insülin direnci üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık. Metabolik sendrom gelişmiş bireylerin inflamatuvar durumunu belirlemek için hs-CRP ile inflamasyonla salınımı beklenen sitokinlerden TNF- α ve IL-6 düzeylerini, membran akışkanlığını değiştirerek insülin direncini etkilediği düşünülen yağ asitlerini belirlemek için yağ asitleri profilini, yağ hücresindeki disfonksiyon ve inflamatuvar sitokinlerin salgılanması sürecinde bireylerde oluşan oksidatif stres durumunu belirlemek için reaktif oksijen türlerinin lipid peroksidasyonu ile oluşturduğu hasarın aldehit ürünü olan malondialdehit (MDA) düzeylerini incelemeyi amaçladık.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. METABOLİK SENDROMUN TANIMI VE TARİHÇESİ

Metabolik sendrom; santral obezite, bozulmuş açlık glukozu veya insülin direnci, hipertansiyon ve dislipideminin birlikteliği olarak tanımlanmaktadır (1). Sendromun patofizyolojisinden sorumlu tutulmakta olan üyesi insülin direncidir.

Metabolik sendroma dair ilk veriler 80 yıl öncesine uzanmaktadır (2). Kardiyovasküler riski artırması nedeniyle önem taşıyan bu metabolik bozukluk ilk olarak 1920 de Kylin ve ark. (3) tarafından hiperglisemi, hipertansiyon ve gut üçlüsünün birlikteliği olarak tanımlanmıştır. 1947'de Vague ve ark. (4) android veya erkek tipi obezite fenotipinin (vücudun üst bölgesinde adipozitenin artışı) çoğunlukla tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili metabolik bozukluklarla birlikteliğine dikkat çekmiştir.

Son 20 yıl içinde dünyada metabolik sendromlu kişilerin sayısındaki artış obezite ve diyabetin global epidemisi ile ilişkilidir (4, 5). 1988'de Reaven ve ark. (6) insülin direnci, hiperglisemi, hipertansiyon, azalmış HDL-kolesterol, ve artmış VLDL-trigliserit birlikteliğini sendrom X olarak tanımlamıştır. Reaven (7) koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve tip 2 diyabetin santral etiyolojisinde, insülin direncinin sorumlu olduğunu ileri sürmüştür. Fakat Reaven ve ark. (1) metabolik sendromun viseral obezite gibi esansiyel bir bileşenini gözden kaçırmıştır. Bugüne kadar farkına varılan durum ise metabolik bozukluğa neden olan insülin direncine çoğunlukla obezitenin yol açması olmuştur (1).

Kardiyovasküler hastalık riskini artırması açısından önem taşıyan bu metabolik bozukluk, metabolik sendrom, dismetabolik sendrom, kardiyometabolik sendrom, sendrom X, insülin direnci sendromu ve ölümcül dördü gibi bir çok isim ile tanımlanmıştır (7–9). Metabolik sendromda yer alan glukoz intoleransı (tip 2 diabetes mellitus, bozulmuş glukoz intoleransı veya bozulmuş açlık glisemisi), insülin direnci, santral obezite, dislipidemi ve hipertansiyonun artmış kardiyovasküler risk açısından ilişkileri yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (10, 11).

4.2. METABOLİK SENDROM TANI KRİTERLERİ

4.2.1. Dünya Sağlık Örgütü kriterleri

Metabolik sendrom 1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı, insülin direnci veya diyabet ile birlikte, hipertansiyon (tansiyon arteryal $\geq 160/90$ mm Hg), hiperlipidemi, santral obezite ve mikroalbuminüriden en az ikisinin olması olarak tanımlanmıştır (12).

4.2.2. NCEP kriterleri

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (National Cholesterol Education Program, NCEP) Uzman Paneli, 2001 yılında yetişkinlerde yüksek kan kolesterolü tespiti, değerlendirme ve tedavisi raporunu (Adult Treatment Panel III, ATP III) hazırlamıştır (13). Metabolik sendromu, kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılması için tedavi hedefi olarak göstermiştir. NCEP, metabolik sendrom tanısı için belirtilen beş kriterden üçünün varlığının yeterli olduğunu bildirmiştir.

ATP III metabolik sendrom tanı kriterleri:

1. Abdominal obezite (bel çevresi)

Erkek ≥ 102 cm

Kadın ≥ 88 cm

2. Trigliserit ≥ 150 mg/dL

3. HDL;

Erkek < 40 mg/dL

Kadın < 50 mg/dL

4. Kan basıncı $\geq 130/85$ mm Hg

5. Açlık plazma glukozu 110-125 mg/dL

"National Health and Nutrition Examination Survey" (NHANES) çalışmasının verilerinden yararlanılarak yapılan bir analizde, metabolik sendrom tanımı ATP III raporuna göre yapılmış olan hastalar ile, DSÖ kriterlerine göre yapılan hastalar arasında kardiyovasküler hastalık prevalansı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (14).

Uluslararası diyabet federasyonunun 2005 yılında gerçekleştirilen panelinde DSÖ kriterleri, etnik gruplara göre bel çevresi değerlerine ek olarak en az 2 parametrenin varlığı ile tanımlanmıştır (15). Planlanan uzun süreçli metabolik sendrom çalışmalarında etnik gruplar için verilen bel çevresi değerleri esas alınarak kriterlerin belirlenmesi tavsiye edilmiştir.

4.2.3. Uluslararası Diyabet Federasyonu 2005 yılı metabolik sendrom kriterleri:

A. Santral obezite:

Bel çevresi (etnik gruplara göre):

Avrupalı erkek ≥ 94 cm, kadın ≥ 80 cm

Japonyalı erkek ≥ 85 cm, kadın ≥ 90 cm

Güney ve Güneydoğu Asyalı erkek ≥ 90 cm, kadın ≥ 80 cm

Doğu Akdeniz ve Ortadoğulu erkek ≥ 94 cm, kadın ≥ 80 cm

B. Ek olarak aşağıda belirtilen kriterlerden herhangi 2 parametrenin varlığı;

1. Dislipidemi

a. Trigliserit ≥ 150 mg/dL veya

trigliserit için spesifik antilipidemik ilaç tedavisi verilmiş olması

b. HDL kolesterol miktarı

Erkek < 40 mg/dL

Kadın < 50 mg/dL veya

azalmış HDL için spesifik antilipidemik ilaç tedavisi verilmiş olması

2. Artmış kan basıncı

Sistolik ≥ 130 mm Hg

Diyastolik ≥ 85 mm Hg

3. Artmış açlık glukozu

Açlık plazma glukozu ≥ 100 mg/dL*

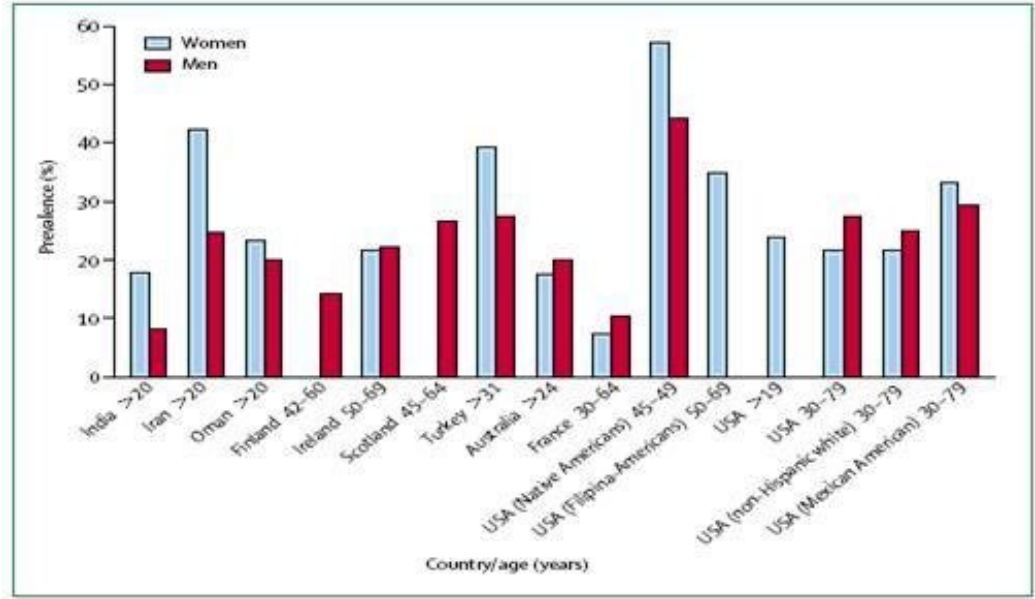
*Eğer 100 mg/dL üzerinde ise oral glukoz tolerans testi tavsiye edilir, fakat metabolik sendromun varlığını tanımlamak için gerekli değildir.

Eğer vücut kitle indeksi 30 kg/m^2 'nin üzerinde ise santral obezite düşünülebilir ve bel çevresi ölçümüne gerek yoktur.

4.3. METABOLİK SENDROM PREVALANSI:

Farklı popülasyonlara ait metabolik sendrom prevalanslarını birbirleriyle karşılaştırmak oldukça zordur. Çünkü yapılan epidemiyolojik çalışmalarda birbirinden farklı metabolik sendrom tanı kriterleri kullanılmıştır (1). Bugüne kadar yapılan ve değişik kriterlerin kullanıldığı çalışmaların bilime yaptığı en büyük katkılardan biri de metabolik sendromun tanımlanmasında dünya çapında standart kriterlere ihtiyaç olduğunu göstermiş olmalarıdır.

Cameron ve ark. (2), 2004 yılında yayınlanan derlemeleriyle farklı kriterlerin kullanıldığı ve değişik ülkelerde yapılmış olan prevalans çalışmalarının sonuçlarını bir araya getirmiştir. Bu çalışmalar kullanılan tanı kriterleri, örnek seçimi, popülasyonun yaş ortalaması ve cinsiyet özellikleri açısından farklılıklar göstermektedir. Şekil 1'de değişik ülkelerde NCEP ATP-III tanı kriterleri kullanılarak yapılan prevalans çalışmalarının sonuçları gösterilmiştir.



Şekil 1. ATP-III kriterlerine göre metabolik sendrom prevelansı (2)

Aynı yaş grupları da dahil olmak üzere metabolik sendrom prevelansında her iki cinsiyette de anlamlı farklılıklar göze çarpmaktadır. 20-25 yaşın üzerinde şehirde yaşayan insanlarda yapılan araştırmalarda erkek popülasyonda Hindistan ile A.B.D. arasında metabolik sendrom prevelansı açısından anlamlı farklılıklar (% 8-24) görülmektedir. Bunun yanında yine 20-25 yaşın üzerindeki kadın popülasyonunda yapılan prevelans çalışmalarında Fransa ile İran arasında da önemli bir fark görülmektedir (% 7- 43).

Metabolik sendrom üzerine etnik kökenin etkisini incelemek üzere A.B.D.'de yapılmış çalışmalarda İspanyol kökenli olmayan beyaz ırkın Meksika kökenli Amerika'lılara göre, Afrika kökenli Amerika'lıların ise İspanyol kökenli olan ve olmayan beyaz ırka göre daha düşük prevelans sergiledikleri gösterilmiştir (16).

Metabolik sendromun yaşla olan ilişkisi incelendiğinde, metabolik sendrom prevelansının yaşla birlikte arttığı gözlemlenmiştir. İran'da metabolik sendrom prevelansı 20-29 yaş aralığında %10'un altında iken 60-69 yaş aralığında %67'lere kadar yükselmektedir (17). Fransa'da ise prevelans 30-39 yaş aralığında % 5,6'nın

altında iken 60-64 yaş aralığında % 17,5'a yükselmiştir. Ek olarak A.B.D.'de yapılan NHANES III çalışmasında, metabolik sendrom prevalansı 20-29 yaş aralığında % 7 iken, 60-69 yaş aralığında % 42-44'lere yükseldiği belirlenmiştir (16).

2001 yılında Isomaa ve ark. (18) DSÖ'nün kriterlerini kullanarak Finlandiya ve İsviçre'de metabolik sendrom prevalansını ortaya koyan ve metabolik sendromun kardiyovasküler riski nasıl etkilediğini konu alan bir makale yayınlamışlardır. Çalışmada yer alan erkeklerde normal glukoz toleransına sahip olanların % 15'inde, bozulmuş glukoz toleransı olanların % 64'ünde ve tip II diabetes mellitus olanların % 84'ünde metabolik sendroma rastlanmıştır. Kadınlarda ise bu değerler % olarak sırasıyla 10, 42 ve 78 olarak bulunmuştur. Popülasyonun 7 yıllık izleminden sonra metabolik sendrom bulunan bireylerde gerçekleşen kardiyovasküler ölüm yüzdesi % 12 iken, bulunmayanlarda kardiyovasküler ölüm yüzdesinin % 2,2 olduğu gösterilmiştir.

Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması (METSAR) araştırmacıları (19) tarafından 2004 yılında tamamlanan ve 2005 yılında İstanbul'da yapılan 2. Metabolik Sendrom Sempozyumunda sonuçları açıklanan 4264 kişinin tarandığı METSAR çalışmasının sonuçlarına göre ülkemizde erişkinlerde metabolik sendrom görülme sıklığı % 33,9 olarak tespit edilmiş ve yaşın artmasıyla her iki cinsiyette metabolik sendrom görülme oranının arttığı görülmüştür. Onat ve ark. (20) tarafından NCEP kriterleri kullanılarak yapılan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasına göre, metabolik sendromun Türkiye'de 30 yaş ve üstü nüfusun % 37'sinde yani 9.1 milyon yetişkinde bulunduğu tahmin edilmiştir. Aynı çalışmada metabolik sendromun Türkiye'deki koroner kalp hastası olgularının yarısından sorumlu olduğu bu oranın erkeklerde % 26, kadınlarda % 64 olduğu da belirtilmiştir.

Obezite oranının genç insanlarda da artması ile birlikte, metabolik sendrom ve tip II diabetes mellitusun adolesan ve çocukluk çağında da görülebileceği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (21, 22). Weiss ve arkadaşlarının (22) yaptıkları çalışmada A.B.D.'de yaşayan genç popülasyondaki metabolik sendrom prevalansının obezitenin derecesiyle birlikte arttığı ve ciddi düzeyde obezitesi olan gençlerde bu prevalansın % 50'lere ulaştığı bildirilmiştir. Yüksek kilolu veya obez insanlarda vücut kitle indeksindeki her 0,5'lik değersel artış metabolik sendrom riskini arttırmaktadır. Aynı

şekilde HOMA modeliyle değerlendirilen insülin direncinde her 1 birimlik artış da yine metabolik sendrom riskini arttırmaktadır.

Metabolik sendrom oluşumundan bir çok faktör sorumlu tutulurken en çok suçlanan faktör insülin direnci olduğundan öncelikle insülin direncinden ve insülin direncinin oluşum sürecinde yer alan proinflamatuvar sitokinler, reaktif oksijen türleri ve yağ asitlerinin etkilerinden de söz etmek gerekir.

4.4. İNSÜLİN DİRENCİ:

İnsülin direncinin mekanizmasını anlamak için insülin reseptörünün yapısı ile insülinin reseptörüne bağlanması ile harekete geçen yollardan ve bu yollar üzerine etkisi olan faktörlerden söz etmek gerekmektedir.

4.4.1. İnsülin ve reseptörünün yapısı

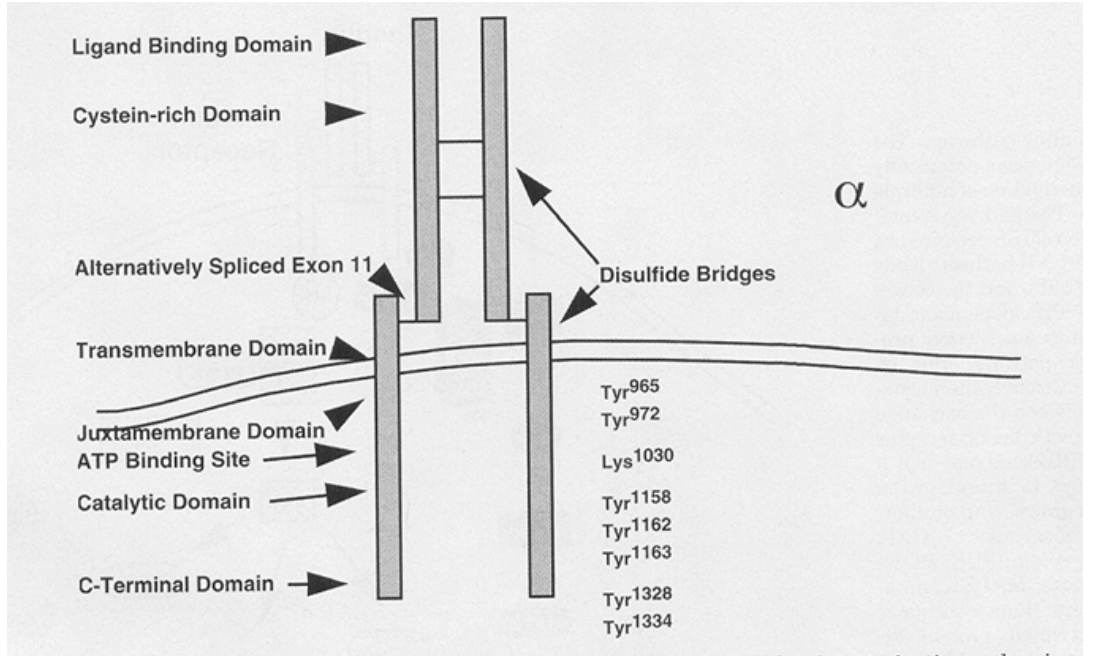
Gen ekspresyonu ve metabolizma üzerinde düzenleyici etkiye sahip olan insülin, birbirine iki disülfid köprüsü ile bağlı iki polipeptid zincirinde bulunan 51 aminoasitten oluşmuş bir hormondur. İnsülin pankreas β hücrelerinden salgılandıktan sonra, portal ven yoluyla karaciğere gelir, oradan sistemik dolaşıma karışarak damar endotelini aşip interstisyuma ve sonunda hedef doku hücresine ulaşır. Hücre zarındaki spesifik reseptörü ile temasa geçer, hücre içine alınarak postreseptör düzeyde etkilerini gösterir (25).

İnsülin reseptörü, birbirine disülfid bağlarıyla bağlı 2α ve 2β altbiriminden oluşmuş heterotetramerik bir membran glikoproteinidir (Şekil 2). α altbirimi sisteinden zengin olup ekstrasellüler yerleşimli iken, β altbirimi ise tirozin kinaz aktivitesine sahip olup transmembran yerleşimlidir (25).

İnsülin, reseptörün sisteinden zengin ekstrasellüler α altbirimine bağlanır (Şekil 3, basamak 1). İnsülinin bağlanması ile iki α altbirimi birbirlerine daha da yakınlaşır ve bu konformasyonel değişiklik β altbiriminin intrasellüler bölümüne ATP bağlanmasını sağlar. β altbirimi sahip olduğu protein kinaz aktivitesi ile ATP'den bir fosforil grubunu

kopararak bunu spesifik hedef proteinin tirozin rezidülerindeki hidroksil grubuna aktarır. ATP bağlanması reseptörün otofosforilasyonunu aktive eder (23, 24). β altbiriminin intrasellüler bölümünde çok sayıda otofosforilasyon bölgeleri vardır (Şekil 2). Bu otofosforilasyon bölgeleri içinde fonksiyonel olarak önemli rol oynadığı düşünülen üç ana grup bulunmaktadır. Bunlar:

1. Katalitik bölgede yer alan Tyr1158, Tyr1162 ve Tyr1163
2. Jukstamembran bölgesinde yer alan Tyr972 ve
3. Karboksi terminal bölgede yer alan Tyr1328 ve Tyr1334 otofosforilasyon bölgeleridir (25).



Şekil 2. İnsülin reseptörü üzerinde yer alan otofosforilasyon bölgeleri (25)

Katalitik bölgedeki rezidülerin fosforilasyonu, reseptörün kinaz aktivitesini başlatmak için gereklidir. Jukstamembran otofosforilasyon bölgeleri ise reseptör ile intrasellüler sübstratlar arasındaki etkileşimde bağlanma bölgeleri sağlamak suretiyle, reseptör-sübstrat kompleksinin devamlılığını sağlayarak önemli bir rol oynar (25).

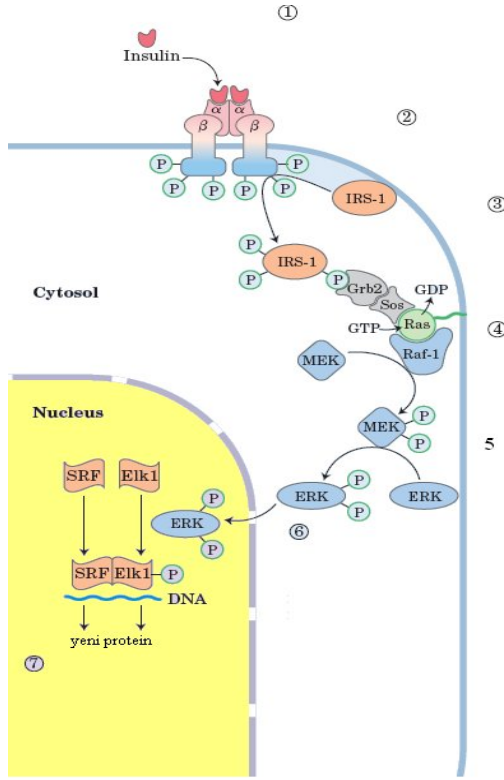
Jukstamembran otofosforilasyon bölgesinde yer alan tirozin 972 intrasellüler sübstratlar için esas bağlanma bölgesidir (26).

β altbirimi üzerinde bulunan bu tirozin rezidülerinin otofosforilasyonu enzimin aktif bölgesini açar, böylece reseptörün intrasellüler protein sübstratlarına yönelik tirozin kinaz aktivitesi harekete geçer ve hedef proteinlerin tirozin rezidülerini fosforiller. Bu hedef proteinler insülin reseptör sübstratları (IRSs) olarak bilinmektedir. Fosforile olan IRS'ler SH2 (Src homology 2, fosforile tirozin rezidülerine affinitesi yüksek olan yaklaşık 100 aminoasitten oluşmuş protein yapısıdır) taşıyan yapılara bağlanma özelliği kazanırlar ve onları aktive ederler. Böylece şelale tarzında metabolik etkiler uyarılmış olur ve sonuçta hücre içine glukozun alınımı, glikojen ve trigliserid sentezi ve depolanması gibi etkiler meydana gelir (26).

IRS-1, IRS ailesinin prototip üyesidir. IRS ailesinde IRS-1'e ek olarak IRS-2, IRS-3 ve IRS-4 olmak üzere dört IRS proteini ve DOK 'downstream of kinase' olarak tanımlanan DOK-1, DOK-2, DOK-3 olmak üzere toplam 7 protein vardır. Bu 7 protein birbirine benzer yapıda amino terminal uçlara ve 'aktivasyon bölgesi' olarak da adlandırılan karboksi-terminal fosforilasyon bölgelerine sahiplerdir. Bu aktivasyon bölgesinde bulunan tirozinlerinden fosforillendikleri takdirde SH2 taşıyan proteinleri bağlama özelliği kazanırlar (27). Fareler üzerinde yapılan genetik eksiklik çalışmaları IRS'lerin insülin etkilerine aracılık etmedeki farklılıklarını ortaya koymuştur. IRS-1 eksikliğinde ciddi büyüme geriliği ve orta derecede insülin direnci gözlenmiştir, bu da IRS-1'in hem insülin hem de IGF etkilerinin ortaya çıkmasında önemli rolü olduğunu düşündürmektedir (28, 29). IRS-2 eksikliği periferik dokularda insülin direnci ile birlikte pankreatik β hücrelerinin gelişiminde bozukluk olarak kendini göstermiştir (30). IRS-3 eksikliğinde belirgin bir fenotip gözlenmezken, IRS-4 eksikliğinde hafif derecede büyüme geriliği ve insülin direnci görülmüştür (31, 32). Bunlara ek olarak yapılan çalışmalar sonucunda iskelet kasında esasen etkili olan IRS'nin IRS-1, karaciğerde ise IRS-2 olduğu tahmin edilmektedir (33–35).

Aktive olan IRS ile harekete geçen 2 ana yolak: MAPK ‘mitogen-activated protein kinases’ ve fosfoinoisitid-3 kinaz (PI-3K) yolaklarıdır. İnsülin, reseptörüne bağlandıktan sonra etkinleşen tirozin kinaz aktivitesinin ilk hedefi IRS-1 dir (Şekil 3, basamak 2). IRS-1’in tirozin rezidüleri fosforillenince kompleks bir proteinin aktif merkezi olarak rol alır (Şekil 3, basamak 3). Bu protein kompleksi bir takım ara proteinler aracılığıyla, insülin reseptöründen sitozol ve çekirdeğe sinyal taşır (36).

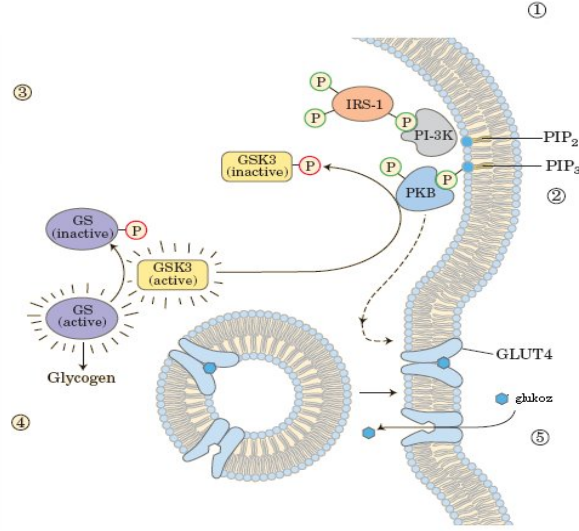
İlk olarak, IRS-1’deki fosforile tirozin rezidüsü Grb2 proteinin SH2 domaini ile bağlanır. Grb2 ayrıca ikinci bir protein bağlanma bölgesi (SH3) içermektedir. Bu da prolinden zengin rezidülere (Sos) bağlanır. Sos, Grb2’ye bağlandığında Ras üzerindeki GDP’nin GTP’ye dönüşmesini sağlar. Ras G proteini ailesindedir. Birçok farklı sinyal transdüksiyonunu yönlendirir. Ras üzerindeki GDP’nin GTP’ye dönüşmesi bir protein kinaz olan Raf-1’i aktive eder (Şekil 3, basamak 4). Raf-1, raf-1, MEK (*mitogen-activated kinase*) ve ERK (*extracellular regulated kinase*)’dan oluşan her bir kinazın bir sonrakini fosforilasyonla aktive ettiği bir kaskadın ilk üyesidir (Şekil 3, basamak 5). MAPK bazen ERK olarak adlandırılabilir. Mitojen uyarı, hücre dışından sinyal ile hücre bölünmesi ve mitozu uyarır. En son olarak ERK (MAPK) treonin ve tirozin kalıntılarının fosforillenmesiyle aktive olur. Aktifleşince çekirdeğe girerek ve insülinle düzenlenen belirli genlerin transkripsiyonunu düzenleyen Elk-1 gibi proteinleri fosforilleyerek, insülinin biyolojik etkilerinin bir kısmına aracılık eder (Şekil 3, step 6). Grb2 ile IRS molekülleri arasında ilişki kurulması sonucu insülin tarafından aktive edilen MAPK ayrıca plazma membranına lokalize olmuş GLUT4 taşıyıcısının glukoz alımını artırmak suretiyle de insülinin etkilerini artırıcı yönde çalışmaktadır (37).



Şekil 3. İnsülin tarafından gen ekspresyonunun düzenlenmesi (38)

Aktive olan IRS ile harekete geçen diğer önemli yolak fosfoinositid-3 kinaz (PI-3K) yolağıdır (Şekil 4). PI-3K enzimi 85 kDa adaptör altbirim ve 110 kDa katalitik altbirimden oluşmuş heterodimerik sitozolik bir proteindir. Adaptör altbiriminde yer alan SH2 bağlanma bölgesi aracılığıyla IRS proteinlerinin fosforillenmiş tirozinine bağlanarak aktive olur ve plazma membranına doğru yer değiştirir (Şekil 4, basamak 1). Bu yer değiştirme sonucunda PI-3K, substratı olan fosfatidilinositol 4,5-bifosfata (PIP₂) temas eder ve substratı olan PIP₂'ı inositol halkasının 3' pozisyonundan fosforile ederek fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfat (PIP₃)'a dönüştürür. Oluşan PIP₃, protein kinaz B (PKB)'ye bağlanarak PKB'nin diğer protein kinazlar tarafından fosforillenmesine ve böylece aktive olmasına sebep olur (Şekil 4, basamak 2). Aktive olan PKB glikojen sentaz kinaz 3 (GSK3) üzerindeki serin ve tirozin rezidülerini fosforilleyerek GSK3'ü inaktif hale getirir ve bu yolla glikojen sentazın inaktivasyonunu önler (Şekil 4, basamak 3), böylece karaciğer ve kas dokuda glikojen sentezi insülin uyarısı ile başlamış olur.

GSK3 enzimi nonfosforile iken aktif olup, glikojen sentazı fosforilleyerek inaktive eder ve glikojen sentezini yavaşlatır (Şekil 4, basamak 4). Ayrıca bu yolağın aktivasyonu GLUT4 taşıyıcısının plazma membranına doğru yer değiştirmesine (Şekil 4, basamak 5) ve yağ asiti sentaz gen ekspresyonunun artırılması yoluyla lipogeneze neden olur (39).



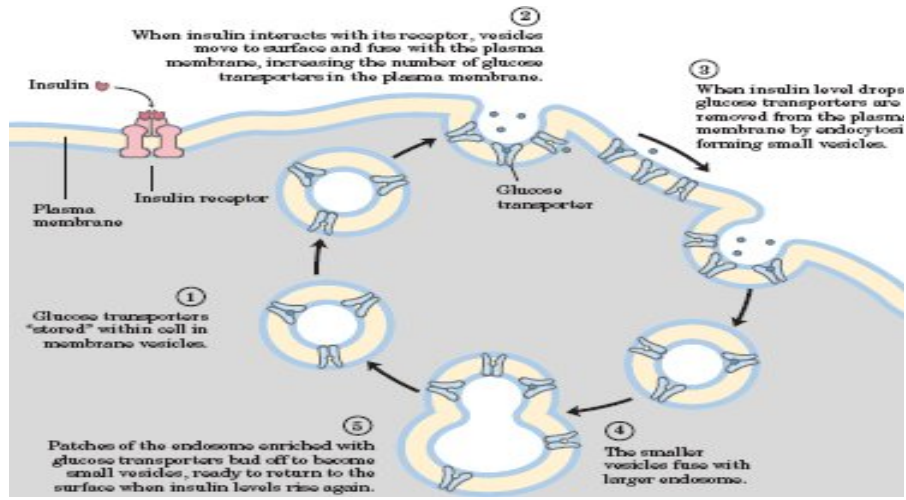
Şekil 4. İnsülin tarafından glikojen sentazın aktivasyonu (41)

İnsülinin IRS-1 yoluyla etki ettiği sinyal mekanizmalarını özetlersek, iki veya daha fazla sinyal yolağını harekete geçirdiği söylenebilir. Bunlardan birincisi, Grb2-Sos-Ras-MAPK yolağıdır ve bu yolla gen ekspresyonu üzerindeki etkilerini gerçekleştirir, ikincisi ise PI-3K–PKB yolağıdır ve bu yolla metabolizma üzerindeki diğer etkilerini gerçekleştirdiği düşünülmektedir (36, 39).

4.4.2. İnsülin ve glukoz taşıyıcıları

Karbonhidrattan zengin beslenme yemekler arasındaki normal kan glukozu düzeyinin artışına neden olur, fazla glukoz kalp ve iskelet kası (glikojen olarak depo edilir) ve adipositler (triacilgliserol olarak depo edilir) tarafından alınır. Kas ve yağ hücrelerine glukoz alımı glukoz taşıyıcısı GLUT4 tarafından sağlanır. Yemek aralarında

bu hücrelerin plazma zarları bir miktar GLUT4 içerir fakat çoğu hücre içi veziküllerde toplanmıştır (Şekil 5). Artmış glukoz konsantrasyonlarına cevaben salınan insülin, bu hücre içi veziküllerin plazma zarına taşınmasını artırır. Zardaki GLUT4 molekül sayısı arttıkça glukoz alım hızı onbeş kat daha artar. Kan glukoz seviyeleri normale döndüğünde, insülin salınımı yavaşlar ve GLUT4 moleküllerinin çoğu plazma membranından endositozla alınıp veziküllerde depolanır. PKB vezikülden plazma membranına GLUT4 taşınımını sağlayarak kas dokusuna glukoz alımını artırır (40).



Şekil 5. Kas hüresine GLUT 4 yoluyla glukoz alımının insülin tarafından düzenlenmesi (40).

1. GLUT4 hücre içindeki membran veziküllerinde depolanır.
2. İnsülin reseptörüne bağlanınca veziküller hücre yüzeyine hareket eder ve plazma membranıyla birleşir. Plazma zarındaki GLUT4 sayısı artar.
3. İnsülin düzeyi düştüğünde GLUT4, ufak veziküller oluşturmak üzere endositozla plazma zarından hücre içine alınır.
4. Küçük veziküller büyük endozomlarla birleşir.
5. GLUT4'ten zengin endozomlar, insülin düzeyi arttığında yüzeye çıkmaya hazır ufak veziküller oluşturmak üzere tomurcuklanır.

4.4.3. İnsülin direncinin sınıflandırılması:

4.4.3.1. Prereseptör düzeyinde insülin direnci

a. Anormal beta hücre salgı ürünleri: İnsülin geninin yapısında oluşan mutasyonlar sonucu aminoasit dizileri değişmiş insülin molekülleri oluşur. Ayrıca proteolitik parçalanma bölgesinde yapısal anormallikler bulunan proinsülin molekülünün insüline dönüşümü tam olamaz. Bu da endojen insüline karşı doku yanıtının azalarak direnç oluşmasına neden olur (42).

b. Kan dolaşımındaki insülin antagonistleri: Bunlar glukagon, kortizol, büyüme hormonu, katekolamin gibi hormonal antagonistler ile serbest yağ asitleri, antiinsülin antikorları ve insülin reseptör antikorları gibi hormonal olmayan insülin antagonistleridir (43).

c. İskelet kası kan akımında ve kapiller endotel hücrelerde bozukluklar:

c₁. Hedef dokuların kanlanması yetersiz olması: Hedef dokuların fonksiyonel kan gereksiniminin sağlanamaması bu dokulardaki kapiller dansitenin azalması ile belirlenir. Yapılan çalışmalar, iskelet kası kapiller dansitesi ve fiber tipinin, insülin sentivitesi ile çok yakın ilişki göstererek, insülin direncine katkıda bulunduğunu göstermektedir (44).

c₂. İnsülinin vasküler endotel hücrelere transportunda bozukluk olması: Bunlardan birinci derecede önemli olan faktör endotel hücresindeki bozukluk olup diğeri insülinin diffüzyonundaki bozukluktur. Fakat insülin direnci oluşumunda prereseptör nedenlerin katkısı azdır (45, 46).

4.4.3.2. Reseptör düzeyinde insülin direnci:

Reseptör sayısı ve mutasyonları insülinin reseptörüne bağlanmasında bozukluklara yol açar. İnsülin direncinde artmış insülin düzeylerine rağmen insülin reseptörlerinin sayısı azalmaktadır. Tip 2 diyabetes mellituslu olgularda reseptör afinitesinde herhangi bir değişiklik olmaksızın, insülin reseptör sayısında azalma mevcuttur (47-50).

İnsülin reseptör geninin klonlanması ile çok sayıda nokta mutasyonları tanımlanmıştır (51). Bu mutasyonların çoğu, insülin reseptör fonksiyonlarındaki spesifik bozukluk ile ilişkili, birkaçı ise bozulmuş insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesi ile karakterizedir (52).

4.4.3.3. Postreseptör düzeyinde insülin direnci:

İnsülin direncinin oluşmasındaki en önemli payın postreseptör düzeydeki defektlere ait olduğu ileri sürülmektedir.

Yapılan çalışmalara göre insülin direncinde IRS gen mutasyonlarından çok IRS fosforilasyonundaki defektlerin daha önemli rol oynadığı düşünülmektedir (53). Ayrıca insülinle uyarılmış PI-3K aktivasyonunun azalması, GLUT4 proteinlerinin membrana göçünün azalmasına yol açarak hedef hücrelere glukoz taşınmasını azaltır (54). Kas ve yağ dokusunda esas taşıyıcı olan GLUT 4 ekspresyonunun azalması, insülin direncine yol açmaktadır (55).

Tip 2 diyabetes mellituslu olgularda erken dönemde hücre içi glukoz fosforilasyonunda bozulma göze çarpar. Heksokinaz II'nin aracılık ettiği bu bozulmuş glukoz fosforilasyonu, insülin etkisi için hız kısıtlayıcı bir adımdır (54).

Hem obezitede, hem de tip 2 diyabetes mellituslu olgularda insülinin glikojen sentezi uyarması bozulmuştur. Yapılan birçok çalışmada ileride diyabet gelişecek normal glukoz toleranslı bireylerde, insülin direncinden sorumlu en erken saptanabilen metabolik bozukluğun, bozulmuş glikojen sentezi olduğu gösterilmiştir (56, 57).

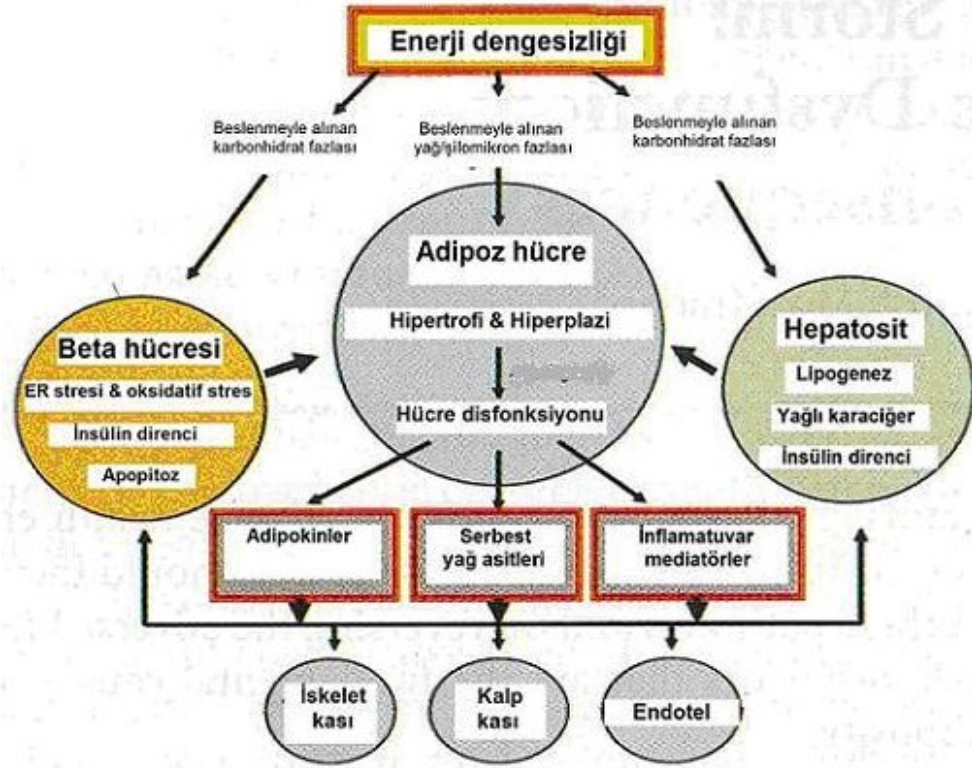
İnsülin direnci, ayrıntılı anlatılan bu basamakların bir veya birkaçında gerçekleşen bozukluklar sonucu ortaya çıkan ve kendini birçok farklı klinik durumda gösteren bir patolojidir. Normalde insülin, karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu, kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak glikojen olarak depolanmasını, ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde, insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak, hepatik glukoz baskılanması bozulur. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığı ile oluşan glukoz alımı azalır. Bu durumda, oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak insülin, pankreastan daha fazla miktarlarda salınarak, metabolik durumu kompanse eder. Sonuçta normoglisemi sağlanırken, insülin düzeylerinde de normale göre 1,5-2 kat yükseklik oluşur (58).

4.4.4. İnsülin direnci patofizyolojisi:

Metabolik sendromun kliniği ile en çok ilişkilendirilen kısmı insülin direncidir. İnsülin direnci obeziteye yol açan kronik enerji dengesizliği (harcanandan daha fazla kalori alımı ile ortaya çıkar) sonucu adipoz dokuda meydana gelen hipertrofi ve hiperplazinin neden olduğu adipoz hücre disfonksiyonunun sistemik bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır.

Beslenme sonrası kan dolaşımına katılan ihtiyaç fazlası yağ ve glukoz pankreas, karaciğer ve adipoz doku tarafından alınır. Adipoz hücreler trigliseritleri yağ damlacığı olarak depolar, böylece adipoz hücre hipertrofisi gelişir. Bu maruziyet arttıkça hücre disfonksiyonu başlar. Disfonksiyon, dolaşımdaki serbest yağ asitlerinde artış ile proinflamatuvar bir durum olarak kendini gösterir. Bu durum sırasıyla iskelet kasını (lipit birikimi, periferik insülin direnci), kalp kasını (lipit birikimi) etkiler ve endotel disfonksiyona neden olur. Beta hücrelerinin ihtiyaç fazlası karbonhidratlara maruz kalması apoptoza varan disfonksiyonla birlikte insülin direncine, hepatositin ihtiyaç fazlası yağ ve karbonhidratlara maruz kalması karaciğerde yağlanma ile birlikte insülin direncine neden olmaktadır. Adipoz hücre disfonksiyonu sonucu salınımı artan serbest

yağ asitleri, inflamatuvar mediyatörler ve oksidatif stres de bu sürece katkıda bulunmaktadır (Şekil 6) (59).



Şekil 6. Kronik enerji dengesizliğinin sonuçları (59).

İnsülin direnci gelişimindeki bu basamakların tek tek ele alınması konunun daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

4.4.4.1. Kronik Enerji Dengesizliği ve Obezite:

Obezite etiyolojisi multifaktöriyeldir, genetik faktörlerle birlikte çevresel faktörler bu salgının ana belirleyicileridir. Genetik faktörler çevresel faktörlerden etkilenebilirliği belirler. Bununla birlikte temel neden harcanandan daha çok kalori alınması ile oluşan 'kronik enerji dengesizliği'dir.

Kronik enerji dengesizliğinin bireysel ve çevresel belirleyicileri şunlardır:

- 1- Kalori alımını artıran büyük porsiyonlar halinde yemek yeme alışkanlığı,
- 2- Şekerle tatlandırılmış içecekler ve rafine edilmiş karbonhidratların tüketimi ve bu tür gıdaların tüketimini özendirici reklamlar,
- 3- Ev dışında yemek yeme alışkanlığı,
- 4- Günlük enerji harcamasını giderek daha da azaltmayı teşvik eden yaşam tarzı (daha çok televizyon seyretmek, yürümek yerine kısa mesafeleri bile taşıt kullanarak katetmek) (59).

4.4.4.2. Adipoz Hücre Hipertrofisi ve Hiperplazisi:

Kronik enerji dengesizliği ihtiyaç fazlasının intrasellüler trigliserit depoları olarak adipoz hücrelerde depolanmasını artırır. Yağ kitlesindeki artış kendini hem hücre içi lipit artışı ve adipoz hücre boyutunda büyüme (hipertrofi), hem de adipoz hücre sayısında artış olarak (hiperplazi) gösterir. Adipoz hipertrofi ve hiperplaziyi düzenleyen faktörler tam anlaşılammıştır, fakat dolaşımdaki insülin ve glukokortikoid düzeylerinin her ikisi de preadiposit farklılaşmasını uyarıyor görünmektedir (60). Ayrıca *in vitro* çalışmalar hipertrofiye uğramış adipoz hücrelerden lokal olarak salınan TNF- α ve IGF-1'in parakrin olarak hiperplaziyi uyardığını düşündürmektedir (60). Enerji dengesizliğine cevaben gelişen hipertrofi ve/veya hiperplazi adipoz dokunun yerine göre değişebilir. Örneğin daha fazla ciltaltı yağ dokusuna sahip kadınlarda hem adipoz hücre hipertrofisi, hem de hiperplazisi görülürken, artmış omental yağ primer olarak hipertrofiye bağlıdır. Drolet ve ark. (61) adiposit farklılaşmasında önemli rolü olduğu bilinen transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunun ciltaltı yağ dokusunda omental yağ dokusuna nazaran daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Buna dayanarak obezitede erken dönemde ciltaltında yağ depolanması olduğunu, viseral depolanmanın ise sadece ciltaltı yağ depolama kapasitesi aşıldığında ortaya çıktığını savunmaktadırlar. Ayrıca hipertrofiye uğramış adipositten kaynaklanan sitokin salınımı daha çok ve çeşitlidir. MCP-1 'monocyte chemoattractant protein-1' ekspresyonu omental yağda ciltaltı yağ dokusundan daha çoktur ve MCP-1 ekspresyonu karın çevresi ve insülin direnci ile

koreledir (62). Adipoz hücre hipertrofisi ile ilişkili değişiklikler adipoz hücre disfonksiyonuna yönelik ilk adımlar olarak görülmektedir.

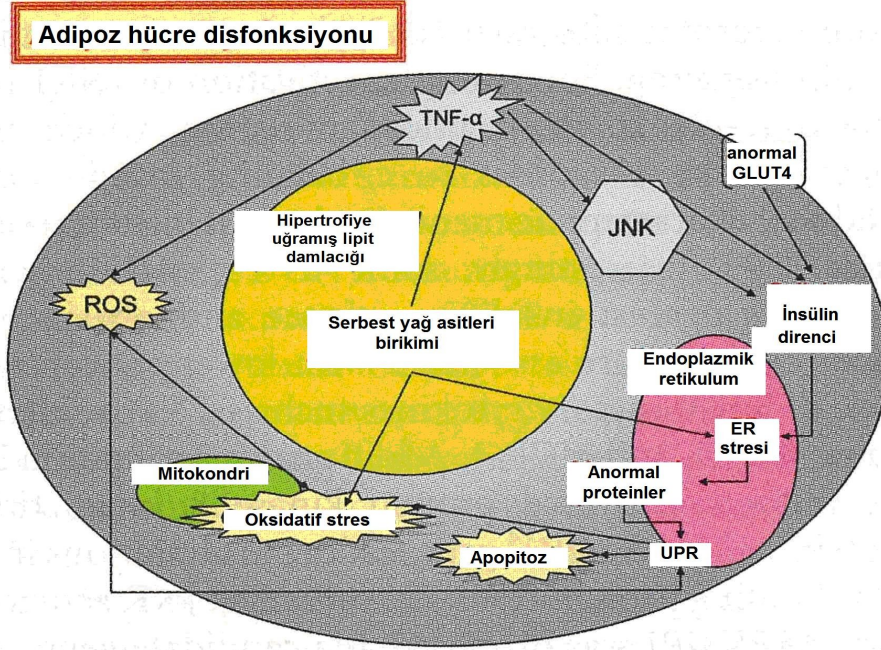
4.4.4.3.Endoplazmik Retikulum Stresi:

Enerji dengesizliği, adipoz dokuda artış ve dolaşımdaki lipit ve glukoz düzeylerindeki artış ‘endoplazmik retikulum stresi (ER stresi)’ oluşumuna yol açmaktadır. ER stresi önce ‘katlanmamış protein cevabı (unfolded protein response, UPR)’na bu da hücrede insülin direnci gelişmesine neden olur. Sonuçta lipit ve glukoz düzeylerinde artışla beraber insülin direncinin daha kötüye gittiği bir döngü başlatılmış olur (63).

Endoplazmik retikulum protein sentezinde, lipit damlacıklarının oluşumunda ve bir kolesterol sensörü gibi davranarak kolesterol metabolizmasının düzenlenmesinde görev alır. ER’da mRNA’dan protein translasyonunu takiben oluşan her yeni protein fonksiyon göstereceği uygun şekline katlanmak zorundadır ve hücrel süreçlerde görev yapmak üzere golgi cisimciğinde paketlenirler. ‘Şaperon’ proteinler yeni sentezlenen proteinlere rehberlik ederler ve uygun sentez, katlanma ve paketlenme için elzemdirler. ER ayrıca yağ asitlerinin hücreye alınmasını, trigliserit olarak depolanmasını ve trigliseritlerin enerji deposu olarak veya fosfolipit sentezinde kullanılmak üzere yağ damlacıkları içinde toplanmasını içeren lipit depolanma sürecini aktif olarak düzenler. ER’nin bir görevi de kolesterol sensörü gibi davranarak kolesterol sentezini düzenlemektir. ER insüline ve düşük kolesterol düzeylerine cevaben sterol-regülatör element bağlayıcı protein (SREBP) salgılar (63). SREBP kolesterol ve lipit sentezini aktive eder ve insülin direnci durumunda aktivitesi azalır.

Fazla beslenen ve adipoz hipertrofi gelişen hayvan modellerinde bir ER stresi durumu tanımlanmaktadır. ER stresi, protein modifikasyonunun ve uygun şekilde katlanmasının, lipit damlacığı oluşumunun ve/veya kolesterol algılamasının inhibe olduğu hücrel durumdur. Böylelikle enerji dengesizliği durumunda ER üzerine olan fazla talepler protein katlanmasında, lipit damlacığı oluşumunda ve kolesterol

algılamasında disfonksiyonla sonuçlanır (64). ER stresi olarak tanımlanan bu disfonksiyon UPR'ye neden olur.



Şekil 7. Adipoz hücre disfonksiyonunun gelişimi (59)

Fazla miktarda yağ ve/veya karbonhidrat alınmış ortamda ve/veya yetersiz şaperon protein varlığında, anormal olarak katlanmış proteinler sitozolde birikir ve normal hüresel fonksiyonlarla etkileşebilir. Hücre buna cevap olarak protein sentezini inhibe etmek ve anormal katlanmış proteinlerin klerensini artırmak üzere düzenleyici yollarda değişiklik yapma yoluna gider ve bu süreç UPR olarak tanımlanır. Örneğin 'ökaryotik başlatma faktörü2- α (eukaryotic initiation factor2- α , eIF2- α) mRNA'dan ribozomal protein translasyonunun başlatılmasında ve kontrolünde önemlidir. eIF2- α 'nın fosforilasyonu protein translasyonunu inhibe eder. Katlanmamış proteinlerdeki artış pankreatik endoplazmik retikulum kinaz (PERK)'ı aktive eder bu da eIF2- α 'yı fosforile ederek protein translasyonunu azaltır (65). ER kapasitesi aşıldığı zaman UPR bir yere kadar bu durumu kompanse edebilir. Ancak anormal proteinlerden yeterince temizlenme sağlanamayıp ER ve hücre homeostazı yeniden yeterince kurulamazsa ve süreç

kontROLSÜZ olarak devam ederse UPR apoptozu uyarabilir (63). Beta hücrelerde apoptozise neden olan kompanse edilememiş ER stres süreci ilerleyen zamanlarda anormal glukoz-insülin homeostazi oluşumuna katkıda bulunur.

Bu durumda ER stresi artmış UPR aktivasyonu ile kendini gösterir. Serbest yağ asitleri miktarında ve sistemik inflamatuvar mediatörlerin salınımında artışla birlikte ER stresi aynı zamanda mitokondride oksidatif stres oluşumuna yol açar (Şekil 7).

Sonuç olarak kronik enerji dengesizliğine bağlı olarak:

- 1- Serbest yağ asitleri miktarında artış,
- 2- İnflamatuvar mediatörlerin salınımında artış,
- 3- Oksidatif streste artış görülür, bunlar da hem ayrı ayrı, hem de birbirleriyle ilişkili olarak insülin direnci gelişimine neden olurlar.

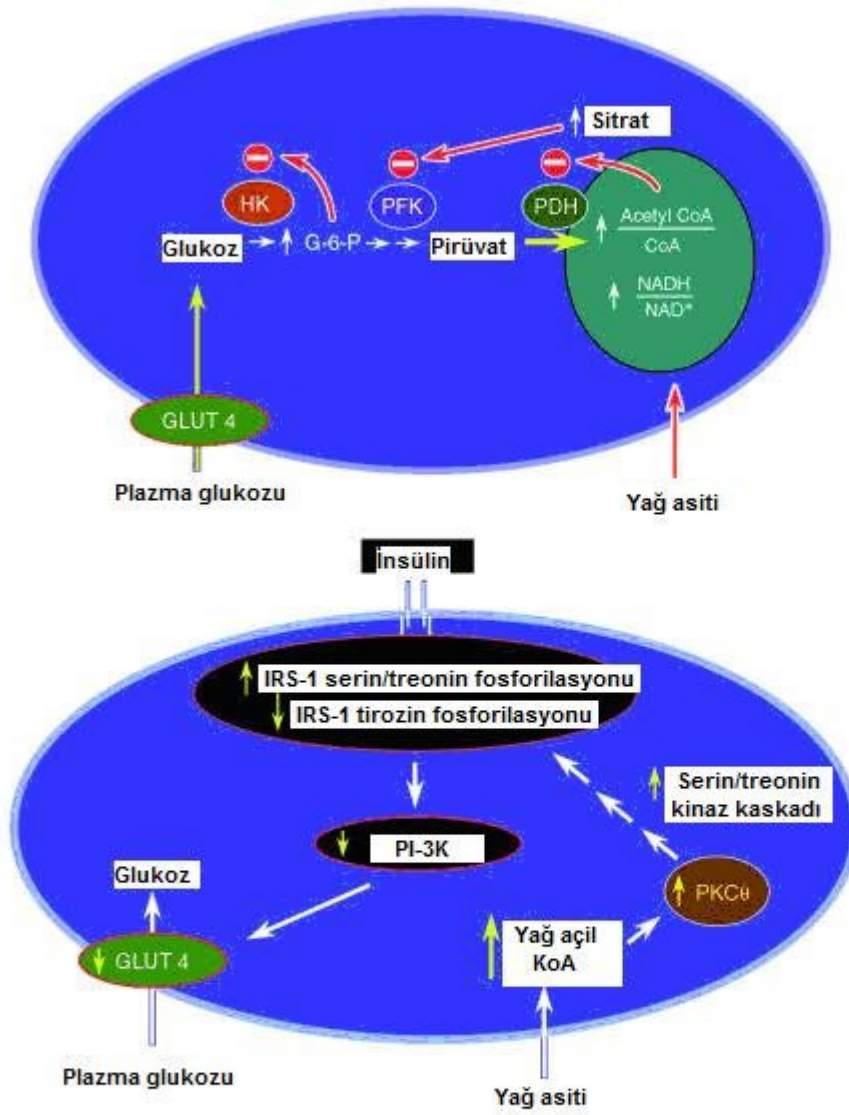
4.4.4.4. Serbest yağ asitlerinin insülin direnci üzerine etkileri:

Dolaşımdaki artmış yağ asiti miktarları insülin direnci gelişimine önemli katkıda bulunmaktadır. Yüksek düzeylerde dolaşımda bulunan serbest yağ asitleri ve trigliseritler karaciğer, iskelet kası, kalp kası ve pankreatik beta hücreler gibi pek çok dokuda lipit birikimi ile ilişkilidir. Hayvan deneyleri nonadipoz dokuların yüksek düzeydeki trigliserit ve serbest yağ asitlerine maruz kaldıklarında adipoz hücreler kadar lipit depolama kapasiteleri olmadığından bu durumdan daha çok etkilendiğini göstermiştir. Hücre içi lipit birikimi karaciğer yağlanması, iskelet kasında insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur. Kemirgen kalp kası hücrelerinde lipit birikimi hücre hasara ve ventriküler disfonksiyona neden olmaktadır (66). Erişkinlerde periferik insülin direnci hücre içi lipit birikimi ile korele bulunmuştur (67). İskelet kasında hücre içi serbest yağ asitleri birikimi IRS'leri azaltır bu da iskelet kasında insülin direnci ile sonuçlanır (66).

Hücre içerisindeki lipit birikiminin insülin direncine ne şekilde katkıda bulunduğuna dair değişik hipotezler öne sürülmektedir. Randle ve ark. (68) tarafından

öne sürülen hipoteze göre iskelet kasında glukoz ve serbest yağ asitleri Randle siklusu yoluyla enerji substratları olarak yarışır (Şekil 8). Eğer serbest yağ asit düzeyleri yüksekse serbest yağ asitleri enerji sağlamak için glukozu tercih edilir. Serbest yağ asitlerinin artışı ile yağ asitlerinin oksidasyonunun karbonhidratların oksidasyonuna göre daha fazla olduğu gözlenmiştir. Hipoteze göre artmış yağ asitlerinin oksidasyonu mitokondrial asetil CoA/CoA miktarının artışına ve NADH/NAD oranının artmasına yol açarak pirüvat dehidrojenazın inaktivasyonunu sağlar (pirüvat dehidrojenaz enzimi pirüvatı asetil CoA ürününe çeviren enzim kompleksidir). Sonuç olarak artmış asetil CoA ortamdaki oksaloasetat ile birleşerek sitrat artışına yol açar. Artmış sitrat düzeyleri glikoliz kontrol basamaklarından fosfofruktokinazın inhibisyonuna ve glukoz 6 P (G6P) birikimine yol açarak heksokinaz 2 inhibisyonuyla glukoz alınımını azaltır. Sağlıklı insanlarda yapılan bu çalışmalar sonucu artmış serbest yağ asiti düzeyleri tüm vücutta glukozun kullanımını hem hiper, hem de öglisemik hiperinsülinemi halinde inhibe etmektedir (68–73).

Diğer bir hipoteze göre ise hücre içinde fazla miktarda lipid birikimi durumunda oluşan yağ asidi metabolitlerinin glukoz taşınımını baskıladığı düşünülmektedir (Şekil 6). Artmış diaçil gliserol (DAG) ve yağ açıl CoA düzeyleri serin/treonin kinaz kaskadını protein kinaz C yoluyla aktive eder. Serin/treonin kinaz kaskadının aktivasyonu, IRS-1 üzerinde serin/treonin bölgelerinin fosforilasyonuna yol açarak sonunda PI-3K azalmasını sağlar. Böylece glukoz taşınımı ve insülin reseptör sinyalizasyon yollarının işleyişi ve hücre zarına insülin aracılı glukoz taşıyıcısı (GLUT4) taşınımı azalmaktadır (74).



Şekil 8. İskelet kasında serbest yağ asiti aracılı insülin direncinin mekanizması (Randle siklusu) (74).

Plazmada albümin bağlı serbest yağ asiti düzeyleri, yağ dokudaki cAMP bağımlı hormona duyarlı lipaz sayesinde trigliseritin parçalanmasından oluşmaktadır. Yağ asiti düzeyleri aynı zamanda dokulardaki trigliseritten zengin lipoproteinlerin lipoprotein lipaz yoluyla lipolizi ile oluşmaktadır (75). İnsülin hem lipoprotein lipazın sitünilasyonu, hem de lipolizin inhibisyonu için önemlidir. İnsülinin kullandığı en duyarlı yol adipoz dokuda lipolizin inhibisyonu (hormona duyarlı lipaz aracılığıyla) yönündedir (76). Bundan dolayı insülin direnci olduğu zaman lipolizin artmasıyla yağ doku kaynaklı triaçilgliserolden kaynaklanan yağ asiti miktarı daha da artar. İnsüline duyarlı dokularda artmış yağ asit düzeyleri de insülinin antilipolitik etkilerinin daha fazla inhibisyonuna yol açarak lipolizin artışını daha fazla destekler, bu da bozukluğun daha da derinleşmesine neden olur.

Bu süreçler metabolik bozuklukta artışla giden bir döngüye öncülük eder: Dolaşımdaki yüksek düzeydeki serbest yağ asitleri insülin sekresyonunda artışa yol açan hücre içi lipit birikimi ve periferik insülin direnci gelişimine sebep olurken (77), periferik insülin direnci de dolaşımdaki şilomikronların ve trigliseritlerin lipolizinde azalmaya ve serbest yağ asiti konsantrasyonlarında artmaya sebep olur. Artan periferik insülin direncine ve izleyen pankreatik insülin sekresyonunda artışa ek olarak, dolaşımdaki yüksek düzeydeki serbest yağ asitleri pankreatik beta hücre fonksiyonunda azalmaya, hatta apoptozisine neden olur (78). Bu sürece ‘pankreatik lipotoksisite’ denir. Böylelikle dolaşımdaki yüksek düzeyde bulunan serbest yağ asitleri hem periferik dokuların insüline cevabında azalmaya, hem de uzun vadede insülinde azalmaya neden olur.

4.4.4.5. İnflamatuvar mediatörlerin insülin direnci üzerine etkileri:

Kronik enerji dengesizliğine bağlı olarak gelişen adipoz hücre disfonksiyonunun önemli sistemik sonuçlarından biri de inflamatuvar mediatörlerin salınımında artıştır. İnterlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) immun yanıt için esansiyeldirler ayrıca insülin direnci gelişimine zemin hazırlarlar (79). IL-6, TNF- α ve C-reaktif protein (CRP) gibi proinflamatuvar moleküllerin artması genişlemiş adipoz

dokudan kaynaklanan artmış yapımı göstermektedir (80, 81). Elde edilmiş kanıtlar bize yağ dokuda bulunan monosit kökenli makrofajların, obez insanlarda lokal ve sistemik dolaşımda artan proinflamatuvar moleküllerin kaynaklarından en azından bir tanesi olabileceğini göstermektedir (82, 83). Karaciğerde, kasta ve yağ dokusunda görülen insülin direnci için sadece artmış proinflamatuvar moleküllerle ilişkili diyemeyiz ama günümüzde gittikçe artan sayıda kanıt, bize artmış proinflamatuvar yükün bir sonucu olarak insülin direncinin arttığını bildirmektedir (84).

TNF- α obezite ve kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili bir inflamatuvar belirteçtir. İnsülin direnci-tetikleyici ajan olarak kabul görmüş ve obez hayvan modellerinde adipoz dokuda ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir (85). Adipoz hücrelerdeki makrofajlar ve adipoz hücrelerin kendisi tarafından üretilir ER stresi ve UPR ile uyarılır (63, 86). TNF- α lipoprotein lipaz aktivitesini inhibe eder ve lipolizi artırır (87). İnsanlarda kilo verme sürecinde makrofaj TNF- α ekspresyonu azalır ve makrofaj TNF- α ekspresyonu lipoprotein lipaz aktivitesi ile ters orantılıdır (88). Lipoprotein lipazın başlıca aktivitesi dolaşımdaki TG ve VLDL'nin yıkılması olduğundan, artmış adipoz doku TNF- α düzeylerine bağlı olarak azalmış lipoprotein lipaz aktivitesi obezitedeki hipertrigliseridemiye kısmen açıklayabilir (88). Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda TNF- α daha yüksektir ve açlık glukozu ve obez bireylerdeki insülin düzeyleri ile koreledir (89).

ER stresi durumunda salınan inflamatuvar sitokinler kas, karaciğer ve yağ dokusunda c-Jun N-terminal Kinaz (JNK)'ı aktive ederler. Adipoz hücre içindeki aktive olmuş JNK, insülin sinyalizasyonunda önemli olan IRS aktivitelerini azaltmak suretiyle insülin duyarlılığını azaltır. Örneğin TNF- α aracılığıyla JNK-1'in aktivasyonu IRS-1'in serin307 fosforilasyonu (IRS molekülü serin veya treonin noktalarından fosforile edildiği zaman tirozin fosforilasyonu azalmaktadır) ile sonuçlanır bu da dolaşımdaki insüline hücre sel cevabı azaltır ve insülin direnci meydana gelir (90). Kas ve karaciğer hücrelerindeki JNK'lar obezite ile aktive olur ve bu dokularda insülin direnci oluşumuna öncülük eder (63, 91). Pankreatik adacık hücrelerinde ER stresi ve bununla ilişkili olarak gerçekleşen JNK aktivasyonu insülin üretimini ve beta hücre insülin duyarlılığını azaltır (92).

TNF- α , IRS moleküllerinin insülinle uyarılan tirozin fosforilasyonunu hem IRS-1 serin307 fosforilasyonu yoluyla, hem de ‘supressor of cytokine signalling, SOCS’ proteinlerinin indüksiyonu yoluyla bozarak insülin sinyalizasyonunu azaltır. SOCS proteinleri 8 proteinden oluşan bir aileyi tanımlar: CIS ve SOCS-1 ile 7. CIS, SOCS ailesinin tanımlanan ilk üyesidir, sitokin muamelesi ile uyarılan bir gen olarak keşfedilmiştir. SOCS proteinleri çeşitli uzunluktaki birbiriyle ilişkisiz amino terminal bölgelere ve benzer fonksiyonel kısım olan merkezi bir SH2 bölgesi ile ‘SOCS box’ olarak adlandırılan karboksi terminal bölgeye sahiptirler.

SOCS proteinlerinin SH2 domainleri, insülin reseptörü üzerindeki tirozinleri fosforillenmiş bağlanma bölgeleri için diğer sinyal transdüksiyon proteinleri ile yarışır. Örneğin SOCS-3 insülin reseptörü üzerindeki esas IRS bağlanma bölgesi olan tirozin 972’ye bağlanarak IRS moleküllerinin sinyalizasyon potansiyelini azaltır. SOCS proteinleri ayrıca IRS’nin proteozomal yıkımının uyarılmasına sebep olurlar (26).

TNF- α aracılı insülin direncinin gelişiminde SOCS-3’ün rolü yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır. TNF- α enjeksiyonu yapılan farelerin adipoz dokusunda SOCS-3 uyarılmaktadır ve obez farelerde aşırı miktarda eksprese edilmektedir. TNF- α reseptör eksikliği olan farelerde SOCS-3 azalmış bulunmaktadır (93).

TNF- α infüzyonu yapılan sıçanlarda; hepatik glukoz üretiminin arttığı, periferik glukoz kullanımının suprese olduğu, serbest yağ asiti ve trigliseritlerin hepatik sentez ve sekresyonunun arttığı gösterilmiştir (94). IL-6 da karaciğerde glukoz ve VLDL üretimini arttırabilmekte, karaciğer ve kasta insülin direncine yol açabilmektedir. TNF- α ’yı aşırı eksprese eden transjenik farelerde, TNF- α etkisi bloke edilirse; hepatik glukoz çıkışının tamamen baskılanıp, periferik insülin direncinin azaldığının gözlenmesi, TNF- α ’nın karaciğer üzerinde etkisi olduğunun göstergesidir. Bunun dışında TNF- α ve IL-6’nın adipoz hücrelerde lipolizi hızlandırması, serbest yağ asitleri düzeyinde artışa neden olur. Serbest yağ asitleri artışı, başlangıçta iskelet kasları düzeyinde insülin direncini, hepatik glukoneogenezi artırır ve hiperinsülinemiye neden olur. Ancak bir süre sonra, insülin sekresyonu kapasitesinin azalmasına neden olacaktır. Ayrıca insülin sinyalinin, sitokinle yönlendirilen blokajı (insülin, başlıca antilipotik hormonlardan biri olduğundan) serum serbest yağ asitleri düzeyinde artışla sonuçlanacaktır (45, 50). Serbest yağ asitlerinin

insülin direncine yol açmalarının yanında var olan proinflamatuvar durumun endokrin ve parakrin etkileri de insülin direncini körüklemektedir. IL-6'nın ve TNF- α 'nın yağ dokusu kaynaklı yağ hücrelerinden ve monosit kökenli makrofajlardan artmış salınımı hem direkt olarak, hem de yağ dokusunda lipolize yol açarak daha fazla serbest yağ asitinin dolaşıma serbestleşmesine yol açarak insülin direncini daha da arttırmaktadır.

C-reaktif protein (CRP) ağırlıklı olarak karaciğer tarafından, IL-6'ya cevaben üretilen bir inflamasyon belirteçidir. Aylar ve yıllar içinde gelişen kronik inflamasyonun stabil belirleyicisidir. IL-6 ve CRP konsantrasyonlarındaki artış adipoz hipertrofisi ile korelasyon göstermektedir (95). Dolaşımdaki CRP düzeyleri metabolik sendromlularda daha yüksektir ve artmış CRP tip 2 DM ve koroner arter hastalığı için bağımsız risk faktörüdür (96).

Anti-inflamatuvar bir sitokin olan adiponektinin azalmış yapımı da metabolik sendromun patofizyolojisi ile ilişkilendirilmektedir.

4.4.4.6. Oksidatif stres ve insülin direnci üzerine etkileri:

En dış yörüngesinde bir veya birden fazla paylaşılmamış elektron bulunan moleküller serbest radikaller olarak tanımlanırlar (97, 98). Serbest radikaller canlı hücrelerin zarlarında doymamış lipitler, proteinler ve nükleik asitler gibi organik bileşiklerle reaksiyona giren oldukça reaktif nitelikli moleküllerdir. Hücre zarında, mitokondriyal elektron taşıma zincirinde, sitozol ve endoplazmik retikulumda gelişen metabolik reaksiyonlar serbest radikal oluşumuna neden olurlar. Aerobik metabolizması olan canlılarda serbest radikaller başlıca oksijenden türemektedir. Serbest radikal gibi davranan, ancak serbest radikal tanımına uymayan oksijen kaynaklı hidrojen peroksit gibi hareketli moleküller de mevcuttur. Bu moleküller, serbest radikaller ile beraber reaktif oksijen türleri (ROT) olarak adlandırılırlar (98–100). Reaktif oksijen türleri enzimatik reaksiyonlar ve metabolik fonksiyonlar için gereklidir. Buna karşın hücresel yapıları olumsuz etkileyebilirler (98, 101).

Oksidatif stres ROT düzeyleri ile serbest radikal ve peroksitlerin zarar verici etkilerine karşı koruyucu antioksidan sistem arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. ER

üzerindeki etkilere ek olarak obezite mitokondri düzeyinde oksidatif stresle ilişkilidir (şekil 7). Kronik enerji dengesizliği durumunda kitlesi artan yağ dokudan salınan yüksek miktardaki serbest yağ asitlerinin mitokondri tarafından işlenmesi sürecinde mitokondrial ‘uncoupling’ ve ROT salınımı gerçekleşir (102), bu sürecin kesin mekanizmaları hala tartışmalıdır.

Serbest radikallerin en önemli hedef yapıları DNA, lipit ve proteinlerdir. Hücre zarındaki lipitlerde lipit peroksidasyonuna, protein metabolizmasında agregasyon, parçalanma ile kırılmaya ve DNA yapısında mutasyona neden olarak hücre ölümüne yol açabilirler (97, 103, 104).

Oksidan moleküller vücutta belirli bir düzeyde bulunan doğal endojen antioksidan savunma sistemleri tarafından etkisiz hale getirilmektedirler. Reaktif oksijen türleri arttığında veya antioksidan savunma sistemleri yetersiz kaldığında ciddi doku hasarı oluşabilir (105).

Reaktif oksijen türlerinden en çok etkilenen lipitlerdir (97). Lipit peroksidasyonu; doymamış lipitlerin bulunduğu yerlerde, moleküler oksijen ile yürüyen reaksiyonlarla gerçekleşen ve lipit hidroperoksitlerinin oluştuğu kompleks bir işlemdir. Lipit peroksidasyonu otokatalitik ve geri dönüşümsüz bir reaksiyon olduğundan oldukça zararlıdır (97, 103).

Hücre zarında bulunan çoklu doymamış yağ asitleri peroksidasyona karşı çok duyarlıdır (106). Lipit peroksidasyonu, zar yapısında bulunan çoklu doymamış yağ asit zincirinden bir hidrojen atomunun uzaklaştırılmasıyla başlar ve lipit radikali oluşur. Lipit radikali zayıf bir bileşiktir ve bir seri değişikliğe uğrar. Lipit peroksit radikalleri (LOO•) diğer çoklu yağ asitlerini etkileyerek, yeni lipit radikallerinin oluşumuna yol açar ve ortaya çıkan hidrojen atomu ile birleşerek lipit hidroperoksitlerini (LOOH) oluştururlar. Peroksitler otokatalitik zincir reaksiyonunu başlatır ve böylece şiddetli zar hasarı gelişir (103, 107).

Lipit peroksitlerin yıkımıyla aktif aldehitler oluşur. Bu bileşikler ya hücre düzeyinde metabolize edilirler ya da başlangıç etki bölgesinden difüzyonla hücrenin diğer bölümlerine hasarın yayılmasına neden olurlar. Bu aldehitlerin en önemlisi

malondialdehit (MDA) tir (99, 108). MDA nonenzimatik olarak çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif yıkımı sonucu ortaya çıkabileceği gibi, araşidonik asidin enzimatik oksijenasyonunda uçucu bir yan ürün olarak da ortaya çıkabilir. Yarılanma ömrü uzundur ve zarları geçebilir (97, 99, 108).

Lipit peroksidasyonu birçok hastalığa ve doku hasarına neden olarak zar geçirgenliği ve mikroviskoziteyi olumsuz yönde etkiler. MDA ise zar bileşenlerinin çapraz bağlanmasına ve polimerizasyonuna neden olur (99). Böylece iyon taşınması, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin etkileşimi bozulur. Hücre zarında zedelenmeye yol açarak akışkanlığın bozulmasına, sekretuar fonksiyon kaybına ve transmembran iyon dengesizliğine yol açar (97, 104).

Peroksidasyonun son ürünleri olan aldehitler, hidrokarbon gazlar ve MDA içeren diğer kimyasal bileşikler hücre ödemine neden olur, damar geçirgenliğini etkiler, inflamasyon ve kemotaksisi başlatırlar. Fosfolipaz aktivitesini değiştirip, araşidonik asit salınımını uyararak prostaglandin ve endoperoksidazların yapımını arttıırırlar (103, 108). Artmış inflamatuvar olayın başlamasıyla salınan sitokinlerin serbest yağ asiti miktarını arttırması, karaciğere giren yağ asiti artışı ile glukoz ve VLDL çıkışını artırır. Böylece indirekt olarak insülin direnci oluşur.

Obez bireylerin adipoz dokusunda MDA'yı da içeren ROT düzeyleri belirgin olarak yükselmiştir (109). ROT pankreastaki insülin üretimini olumsuz yönde etkiler, β hücre apoptozisine öncülük eder ve glukoz-insülin homeostazını daha da kötü hale getirir. Ek olarak periferik glukoz homeostazı iskelet kasında gelişen insülin direnci ile bir kez bozulduğunda, oluşan hiperglisemi hem pankreatik β hücrelerde, hem de vasküler endotel hücrelerde daha fazla miktarda ROT üretimine öncülük eder. Sürekli olarak fazla miktarda ROT üretimi karaciğer ve iskelet kasında mitokondrial disfonksiyonla sonuçlanabilir, bu da bu dokularda lipit birikimine neden olarak insülin direncine katkıda bulunur. İnflamatuvar sitokinler de oksidatif stresi hem tetikler, hem de var olan oksidatif stresi daha da artırır. Örneğin TNF- α insan hepatik hücrelerinde ROT üretimini uyarır (110).

4.4.4.7. Yağ asitleri profili ve insülin direnci üzerine etkileri:

Hücre zarlarımızda yer alan lipitlerin doymuşluk dereceleri vücut tarafından bir dizi desaturasyon ve elongasyon reaksiyonu ile kontrol altında tutulmaktadır. Çünkü zarlarımızda yer alan yağ asitlerinin doymuşluk dereceleri zar akışkanlığı ve geçirgenliği için, iyon pompalarının verimli çalışması, hücre zarında bulunan reseptörlerin fonksiyonu ve besinlerin zarlardan taşınımı için büyük önem taşımaktadır. Zarlarımızdaki yağ asitlerinin doymuşluk dereceleri hücre içerisine insülin aracılı glukoz taşınımında da kritik öneme sahiptir (111).

Beslenmeyle alınan yağ asitleri obeziteden bağımsız olarak insülin direncini etkileyebilmektedir. Bunun mekanizmaları henüz anlaşılmamış olmakla birlikte insülin direnci üzerine olan bu etkinin beslenmeyle alınan yağ asitlerinin, hücre zarlarının yağ asiti kompozisyonunu değiştirmesi aracılığı ile olabileceği düşünülmektedir (112, 113). İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, iskelet kası hücre zar yapısında bulunan fosfolipitlerin yağ asidi kompozisyonunun insülin duyarlılığı ile direkt olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (114).

Bir hücre zarının akışkanlığını onun lipit kompozisyonu belirler, doymamış yağ asiti içeriğinin artması zarı daha akışkan hale getirirken doymuş yağ asiti ve kolesterol içeriği arttıkça zar daha rijid hale gelir. Bu lipitlerin önemli bir fonksiyonudur, çünkü hormon, büyüme faktörü ve protein reseptör sayıları ve affiniteleri zar akışkanlığına bağlıdır. Örneğin rijid bir hücre zarı daha az sayıda insülin reseptörü barındırır ve bunların insüline olan affiniteleri daha düşük olur, bu da insülin direnci gelişimine katkıda bulunur. Öte yandan yüksek orandaki doymamış yağ asiti içeriğine bağlı olarak zar akışkanlığının artması ise hem zardaki insülin reseptör sayısını, hem de insüline olan affinitelerini artırarak insülin direncini azaltır (115–117).

Yapılan çalışmalar iskelet kası hücre zarındaki fosfolipitlerin yağ asiti kompozisyonunun insanlardaki insülin duyarlılığı üzerine etkileri olduğunu düşündürmektedir (118). Kas hücrelerinin zarında bulunan fosfolipitlerin yağ asiti profili hem kemirgenlerde, hem de insanlarda insülin duyarlılığıyla ilişkili bulunmuştur (112, 119). Bu çalışmalar insülin duyarlılığıyla uzun zincirli çoklu doymamış yağ

asitlerinin (long chain poliunsaturated fatty acid, LCPUFA) miktarı arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiştir.

In vitro ve kemirgenlerde yapılan çalışmalarda zarların fosfolipit kompozisyonundaki değişikliklerin hücredeki insülin reseptör sayısı, insülinin reseptörüne olan affinitesi ve zar glukoz transportu ile ilişkili olduğu tesbit edilmiştir (120, 121).

Tipik batı diyetinde n-3/n-6 yağ asitleri ve çoklu doymamış/doymuş yağ asitleri oranı düşüktür. Bu tip beslenmede doymuş yağ asitleri gıdayla alınan tüm yağ asitlerininin 1/2 ila 1/3'ünü oluştururken, çoklu doymamış yağ asitlerinin oranı ise 1/3 ila 1/10 arasında değişmektedir. Danimarka Kopenhag Üniversitesi'nde Steen B. Haugaard ve ark. (118) tarafından beslenme alışkanlığı 6 ay boyunca bunun tersi olarak çoklu doymamış/doymuş yağ asitleri oranı yüksek hipokalorik diyetle değiştirilmiş obez bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada kişilerin 6 ay sonra yapılan kas (vastus lateralis) biyopsilerinde kas hücresi zarının fosfolipitlerindeki doymuş yağ asitlerinin % 11 oranında azaldığı n-6 PUFA'nın % 4, n-3 PUFA'nın ise % 51 oranında arttıkları gösterilmiş. Çoklu doymamış/doymuş yağ asitleri oranı yüksek diyetle beslenmenin kas hücresi zarının fosfolipidlerinin desatürasyonunu kolaylaştırmış olabileceği düşünülmüş. HOMA-IR ve zar fosfolipit yapısında bulunan n-3 PUFA miktarı arasında belirgin bir negatif korelasyon, zar yapısındaki doymuş yağ asitleri miktarı arasında da belirgin pozitif korelasyon olduğu görülmüş.

Sally P. ve ark. (123) tarafından yapılan bir çalışmada BMI 21.6 (2.6, SD) olan kişiler 3 hafta boyunca arada en az 1 ay zaman geçmesi (bu süre zarfında evlerine gidip her zamanki beslenme alışkanlıklarını uygulamışlar) kaydıyla iki farklı diyetle tutulmuşlardır. Her 2 diyet de % 40 oranında yağ, % 47 oranında karbonhidrat ve % 13 oranında protein içermekte ve aradaki fark ilk 3 haftalık periyotta yağların yüksek oranda doymuş yağ asitleri (saturated fatty acid, SFA), ikinci periyotta ise yüksek oranda doymamış yağ asitleri (unsaturated fatty acid, USFA) içeriyor olması ile belirlenmektedir. 21. günün sonunda yüksek oranda SFA ile beslenen kişilerin eritrosit zarı yağ asitlerinde palmitik asit (C16:0) düzeyleri diğer gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p<0.05). Yüksek oranda USFA ile beslenen kişilerin eritrosit zarı yağ

asitlerinde ise oleik asit (C18:1), araşidonik asit (AA, 20:4) ve dokozahekzoenik asit (DHA, 22:6) düzeyleri diğer gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p<0.05$). Bu çalışmalardan yola çıkarak beslenmede yer alan yağların tekli doymamış yağ asiti (monounsaturated fatty acid, MUFA), PUFA ve SFA içeriğinin eritrosit zarlarında yer alan fosfolipidlerin yağ asiti kompozisyonunu etkilediğini söylemek mümkündür (122, 123).

Edmond K. ve ark. (124) yaptıkları GOLDN çalışmasında eritrosit yağ asiti kompozisyonunun metabolik sendrom ve bileşenleri ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (124). Metabolik sendrom bulunmayan bireylerle kıyaslandığında, doymuş ve tekli doymamış yağ asitlerinin konsantrasyonları metabolik sendrom bulunan bireylerde anlamlı derecede yüksek bulunurken ($p<0.05$), çoklu doymamış yağ asitlerinin konsantrasyonları anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Metabolik sendrom bulunmayan bireylerde toplam çoklu doymamış yağ asitlerinin doymuş yağ asitlerine oranı metabolik sendrom bulunan bireylere göre belirgin derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.0001$). İnsanlarda trans yağ asitleri sentezi olmadığı için eritrositlerdeki trans yağ asitlerinin tek kaynağı beslenmeyle alınan trans yağlardır ve beslenmeyle alınan trans yağlarla eritrosit zarında bulunan trans yağ miktarı arasında belirgin derecede pozitif korelasyon olduğu görülmüştür ($p<0.0001$). Ayrıca uzun zincirli n-3 yağ asitleri olan eikozapentaenik asit (EPA, 20:5) ve DHA'nın metabolik sendromun ana bileşenleri olan trigliserit düzeylerini düşürmede (125–127) ve kan basıncını azaltmada (128) rol oynadığı bulunmuştur. n-3 yağ asitleri zar fosfolipitlerinin anti-inflamatuvar özelliklerine katkıda bulunur ve abdominal yağlanmayı azaltıp, insülin duyarlılığını artırarak metabolik sendrom oluşması riskini azaltır (124–128).

Bir inflamatuvar yanıt sırasında hücre zarlarında dihomogamalinoleik asit (DGLA, 20:3), AA ve EPA, siklooksijenaz ve lipooksijenaz olarak bilinen enzimlerle prostoglandinleri ve lökotrienleri oluşturmak üzere metabolize olurlar. Tipik batı diyeti ile beslenenlerde hücre zarlarındaki AA miktarı EPA miktarından daha fazladır. Bu durumda EPA'ya göre AA'dan daha fazla eikozanoid oluşur. Bununla birlikte ω -3 yağ asitlerinin alınmasındaki artış hücre membranlarının EPA içeriğini artırır. Bu durum EPA'dan türeyen eikozanoid oranını artırır. AA'dan türemiş eikozanoidlere verilen

fizyolojik cevaplar EPA'dan türemiş eikozanoidlere verilen cevaplardan farklıdır. Genel olarak EPA'dan türeyen eikozanoidler AA'dan türeyen eikozanoidlere göre inflamasyon, vazokonstrüksiyon ve koagülasyonu indükleme özellikleri açısından gücü daha düşüktür (129, 130).

Beslenme içeriğindeki yağların kalitesinin etkilerini araştırmak üzere yapılan epidemiyolojik çalışmalar insülin duyarlılığı ve glukoz toleransının doymuş yağ tüketimi ile azaldığını, doymamış yağ tüketimi ile de arttığını vurgulamaktadır. Serum yağ asiti kompozisyonu ile ilgili olarak da benzer sonuçlar bulunmuştur. Ek olarak sağlıklı kişiler üzerinde yapılan prospektif çalışmalar serum yağ asiti profilinde doymuş yağ asitleri oranı yüksekliğinin gelecekteki tip 2 diabetes mellitus gelişimini öngördüğünü göstermiştir (131–133).

Plazma yağ asiti profili sadece diyetle alınan yağlardan değil, desatüraz enzimleri tarafından düzenlenen endojen yağ asiti metabolizmasından da etkilenir. Desatüraz enzimlerinin önemli bir görevi lipitlerin unsatürasyon derecesinin düzenlenmesidir. Unsatürasyonun derecesi insülin sinyalizasyonu da dahil olmak üzere hücre içi sinyal yollarını ve hücre permeabilitesini etkileyen hücre membran akışkanlığı için önemlidir (134). İnsülin $\Delta 5$ ve $\Delta 6$ desatüraz enzimlerinin ($\Delta 6$ desatüraz enzimi linoleik asit (LA, 18:2)'i γ -linolenik asit (GLA, 18:3, ω -6)'e çevirir ve GLA da elongazlarla dihomog-LA (DGLA, 20:3, ω -6)'ya uzatılır. DGLA ayrıca $\Delta 5$ desatüraz enzimi ile araşidonik asit (AA, 20:4, ω -6)'e dönüşür. ALA, $\Delta 5$ ve $\Delta 6$ desatüraz enzimleri ile eikozapentaenoik asit (EPA, 20:5, ω -3)'e çevrilir bu da elongazlarla dokozaheksaenoik asit (DHA, 22:6, ω -3)'e uzatılır) aktivitelerini artırmaktadır (135), böylelikle daha fazla LCPUFA oluşmasını sağlar bu da hücre zarı akışkanlığını dolayısıyla hücre zarında bulunan insülin reseptörü sayısını ve insüline olan affinitelerini artırmak suretiyle insülinin etkinliğini artırır. İnsülin direnci durumunda bu enzim aktiviteleri ve LCPUFA oluşumu azalarak hücre zarı daha rijid hale gelir ve hem zarındaki reseptör sayısı, hem de insüline affiniteleri azalır. İnsülin direnci ve obezite durumlarında plazma PUFA düzeyleri düşmektedir. İnsanlarda insülin duyarlılığında azalma iskelet kası fosfolipidlerindeki EPA, DHA ve AA düzeylerindeki azalma ile ilişkili bulunmuştur (114, 136). ALA, DGLA, EPA ve DHA, proinflamatuvar sitokinler

olan IL-6, TNF- α , IL-1 ve IL-2'nin üretimini baskılar dolayısıyla anti-inflamatuvar bir etki gösterirler. Doymuş yağlar, trans yağlar ve kolesterol ise $\Delta 5$ ve $\Delta 6$ desatüraz enzimlerini inhibe ederek EFA metabolizması ile etkileşir ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırıcı yönde rol oynarlar (115).

Ek olarak diyetteki yağ içeriğinin ve serum yağ asiti profilinin yağ asiti metabolizmasında yer alan enzimlerin gen ekspresyonunu direkt olarak etkilediği gösterilmiş (137).

5. HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu çalışma daha önce ‘İnsülin Direnci Tanısı Almış Hipertansif Hastalarda Pretrombotik Kapasite ve Fibrinolitik Aktivitenin Değerlendirilmesi’ adlı proje için Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi araştırma etik kurulundan onay alınarak (B.30.2.MAR.0.01.02/AEK/) İl Sağlık Müdürlüğü’nün izniyle 23/05/2005-01/11/2005 tarihleri arasında İstanbul’da birinci basamak sağlık hizmetleri veren kurumlardan toplanan hasta ve kontrol gruplarına ait kan örnekleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Proje Marmara Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (SAĞ-054/131102).

5.1. Hasta ve kontrol gruplarının oluşturulması:

Takipleri sağlık ocağında yapılan kişilere çalışmaya ait bilgilendirme formu okutulup onamları alınarak çalışmaya katılımları sağlanmıştır.

Hasta grubu öncelikle TA değerleri $\geq 135/80$ mm Hg olup henüz antihipertansif, antidiyabetik, antikoagülan ilaç tedavisi almayan, sistemik hastalığı olmayan, umbilikusta bel çevresi kadın ≥ 88 cm, erkek ≥ 102 cm ve vücut kitle indexi $\geq 30 \text{kg/m}^2$ olan kişilerden oluşturulmuştur.

Kişisel verileri (yaş, cinsiyet, boy, kilo, alışkanlıklar, vs.) adres ve telefonları alınan hastaların 8 saatlik açlıktan sonra Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Klinik Laboratuvarına gelmeleri istenmiştir. Burada hastalardan kan örnekleri alınmıştır. Kan örnekleri ilk olarak jelli tüplere, daha sonra EDTA' lı tüplere alınmıştır. Örnekler 08:00’da alınmıştır. Jelli tüpler 3500xg de 4 dk santrifüj edilerek serum, EDTA’lı örnekler 900xg de 4 dk santrifüj edilerek plazma elde edilmiştir. Serum ve plazma örnekleri -80°C de 2 yıl saklanmıştır.

Bu çalışmada metabolik sendrom tanısı için Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (National Cholesterol Education Program, NCEP) Uzman Paneli (2001) kriterleri kullanılmıştır (13). Buna göre metabolik sendrom tanısı koymak için 5 kriterden en az 3 tanesinin bulunması gerekmektedir.

NCEP metabolik sendrom tanı kriterleri şunlardır:

1. Abdominal obezite (bel çevresi ölçülerek belirlenir)

Erkek > 102 cm

Kadın > 88 cm

2. Trigliserid > 150 mg/dL

3. HDL

Erkek < 40 mg/dL

Kadın < 50 mg/dL

4. Kan basıncı \geq 130/85 mmHg

5. Açlık plazma glukoza 110-126 mg/dL*

* 2005 yılında Uluslararası Diyabet Federasyonu tarafından belirlenen açlık glukoza konsantrasyonu 100-126 mg/dL dir (15).

5.1.1. Hasta grubunun özellikleri:

Hasta grubu NCEP metabolik sendrom tanı kriterlerinden 3 tanesini taşıyan, yaşları 40-54 yaş arasında olup, vücut kitle indeksi $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ olan kişilerden oluşturulmuştur (n=41). Hasta grubunda insülin direnci varlığını hesaplamak için homeostasis model assessment (HOMA) yönteminden yararlanılmıştır (138).

5.1.2. Kontrol grubunun özellikleri:

Kontrol grubu herhangi bir metabolik sendrom kriteri taşımayan, yaşları 42-54 yaş arasında olup, vücut kitle indeksi $\leq 30 \text{ kg/m}^2$ olan sağlıklı bireylerden oluşturulmuştur (n=19).

5.1.3. Çalışmaya alınmama kriterleri:

Hipertansiyondan başka sistemik hastalığı olanlar

Hepatik ve renal fonksiyonlarında bozukluk olanlar

Konjestif kalp yetmezliği olanlar

Yaşı 65'den büyük olanlar

Antihipertansif ilaç kullanmakta olanlar

İnsülin veya oral antidiyabetik ilaç kullanmakta olanlar

Lipitler üzerine etkisi olan bir ilaç kullanmakta olanlar

Antikoagülan ilaç kullanmakta olanlar

İlaç ve madde bağımlılığı olanlar

Son 3 ay içerisinde trombotik veya hemorajik hastalık geçirmiş olanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

5.2. Kullanılan yöntemler:

5.2.1. Spektrofotometrik yöntem kullanılarak çalışılan parametreler:

Glukoz, BUN, kreatinin, AST, ALT, kolesterol, trigliserit ve HDL düzeyleri spektrofotometrik yöntem (Modular P, Roche Diagnostics, Almanya) kullanılarak serum örneklerinden, HbA_{1C} düzeyleri spektrofotometrik yöntem (Modular P, Roche Diagnostics, Almanya) kullanılarak hemolizat oluşturulmuş EDTA'lı tam kan örneklerinden çalışılmıştır. Çalışılan parametrelerin test prensibi tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Spektrofotometrik yöntem ile çalışılan parametrelerin test prensipleri ve kullanılan örnek türleri

Parametre	Test prensibi	Örnek türü
Glukoz	Enzimatik kolorimetrik (glukoz oksidaz)	Serum
Kolesterol	Enzimatik kolorimetrik (kolesterol oksidaz)	Serum
Trigliserit	Enzimatik kolorimetrik (Gliserol P oksidaz)	Serum
HDL	Enzimatik kolorimetrik (PEG kolesterol esteraz, oksidaz)	Serum
AST ve ALT	Pridoksal fosfat aktivasyonsuz IFCC'ye göre UV	Serum
BUN	Kinetik UV, (ürezaz)	Serum
Kreatinin	Kinetik kolorimetrik	Serum
HbA _{1C}	HbA _{1C} türbidimetrik inhibisyon immünoassay	Tam kan (EDTA)

5.2.2. İmmünoimetrik yöntem kullanılarak çalışılan parametreler:

İnsülin düzeyleri katı faz kemilüminesans yöntemle, TNF- α ve IL-6 düzeyleri ise katı fazlı, enzim işaretli, kemilüminesans immünoimetrik yöntemle (Immulate 2000, DPC, A.B.D) serum örneklerinden çalışılmıştır. Analizde kullanılan antikorlar oldukça özgül olup herhangi bir çapraz reaksiyon gözlenmemiştir. İnsülin, TNF- α ve IL-6 için ortalama değişkenlik katsayıları (coefficient of variation, CV) sırasıyla % 3,3 %2,6 ve

%3,7 olarak bulunmuştur. Analiz için 100 µL örnek hacmi kullanılmıştır. Yapılan standart eğriye göre tespit edilebilir en düşük insülin, TNF-α ve IL-6 konsantrasyonları sırasıyla 2 µIU/mL, 1,7 pg/mL ve 5 pg/mL olarak saptanmıştır.

hsCRP düzeyleri serum örneklerinden nefelometrik yöntem kullanılarak (BN Prospec, Dade Behring, Almanya) çalışılmıştır.

5.2.3. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile malondialdehit ölçümü:

Lipit peroksidasyon ürünü olan malondialdehit (MDA) tayini serum örneklerinden 'ClinRep® complete kit for malondialdehyde' kiti kullanılarak HPLC yöntemi ile yapılmıştır.

Olgu ve kontrol serum örnekleri için 100 µL serum örneği 700 µL reaktif A ve 200 µL reaktif B ile türevlendirilerek vorteksle karıştırılmıştır. Karışım 100 °C de 60 dk ısıtıldıktan sonra hemen soğutulup, matriks bileşenlerinin nötralizasyonunu sağlamak üzere 200 µL reaktif C eklendikten sonra tekrar vorteksle karıştırılmıştır. 10000xg'de 5 dk santrifüj edildikten sonra süpernatandan 20 µL alınıp HPLC'ye enjeksiyonları yapılmıştır.

HPLC cihazı (Thermo Finnigan, Spectra systems, A.B.D.) ve Phenomenex Luna C18 (150 x 4 mm, partikül çapı 5 mm) kolonu kullanılmıştır. Mobil faz içeriğininde metanol bulunan solüsyonla sağlanmıştır. Floresans dedektör emisyonu 553 nm olup, akış hızı 0,8 mL/dakika olarak ayarlanmıştır. HPLC'de MDA'nın retansiyon zamanı 2,8 dakika olup iyi ayrışım göstermiştir.

5.2.4. Gaz kromatografisi (GC) yöntemi kullanılarak yapılan ölçümler:

Yağ asiti profili gaz kromatografisi (Thermo Finnigan, Focus GC, A.B.D.) ile serum örneklerinden çalışılmıştır.

Yağ asitleri sırasıyla kloroform, izooktan ve etanol içeren ZIVAK FA (A.B.D.) yağ asiti analiz kitleri kullanılarak ekstrakte edildikten sonra 2200xg'de 3 dakika santrifüj edilerek süpernatandan 2 µL alınıp Phenomenex (A.B.D.) marka 10m-0.25 mm'lik ZB KGO 7165 model kolona enjekte edilmiştir. Cihaz AI 3000 otosampler donanımlıdır. Başlangıç ısı 110°C olup C10:0 ile C24:0 aralığındaki yağ asitlerini ayırtmak üzere 19 dakika içerisinde 270 °C'ye yükseltilmiştir. FID (flame ionisation detector) kullanılmıştır. Taşıyıcı gaz 1mL/dk sabit akışı sağlanmış helyumdur.

Piklerin tanımlanması ve değerlendirilmesinde Chromquest yazılım programından faydalanılmıştır.

5.3. Kullanılan hesaplamalar:

İnsülin direnci; açlık serum glukozu ve insülini ölçümlerine dayalı HOMA formülü ile hesaplanmıştır:

HOMA index= açlık insülin düzeyi (mU/L) x açlık plazma glukozu (mmol/L)/22,5

HOMA metodunun insülin direnç ölçümünün altın standardı kabul edilen öglisemik klemp verileri ile korele olduğu gösterilmiştir (139).

Vücut kitle indeksi; boy ve ağırlık ölçümlerine dayalı olarak hesaplanmıştır:

Vücut kitle indeksi = Ağırlık (kg) / Boy² (m²)

5.4. İstatistiksel analizler:

Sonuçları değerlendirmek için yapılan tüm istatistiksel analizler SPSS in Windows için düzenlenen 16.0 versiyonu ile yapılmıştır. Hasta (n=41) ve kontrol grupları (n=19) için normal dağılıma uygun olan değişkenlerin tanımlanmasında mean (ortalama) \pm SS (standart sapma), karşılaştırmalarında non-parametrik testler, kullanılmıştır. Normal dağılımı olmayan değişkenlerin tanımlanmasında medyan ve çeyreklikler arası mesafe (interquartile range) karşılaştırmalarında Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. Multiple lineer regresyon analizinde bağımsız değişkenlerin (metabolik sendrom değişkenleri, inflamatuvar ve oksidatif parametreler), bağımlı değişkenler (inflamatuvar ve oksidatif parametreler ile yağ asitleri) üzerine etkileri incelenmiştir. Tüm istatistiksel sonuçların değerlendirilmesinde $p<0,05$ değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

Çalışmamızda NCEP ATP III metabolik sendrom tanı kriterlerinden en az 3 kritere sahip olan 40-54 yaş aralığındaki bireyler hasta grubuna dahil edildi (n=41). Çalışmamızın kontrol grubu herhangi bir metabolik sendrom kriteri taşımayan 42-54 yaş grubunda bulunan sağlıklı bireylerden oluşturuldu (n=19).

Hasta ve kontrol grubuna alınan kişilerin sahip olduğu mutlak kriterler sırasıyla; bel çevresinin hasta grubunda ≥ 88 cm iken kontrol grubunda ≤ 80 cm olması, arteriyel tansiyonların hasta grubunda $\geq 130/85$ mm Hg iken kontrol grubunda $\leq 130/80$ mmHg olması, trigliserit değerlerinin hasta grubunda ≥ 150 mg/dL iken kontrol grubunda ≤ 100 mg/dL olması ve/veya HDL kolesterol değerlerinin hasta grubunda ≤ 45 mg/dL iken kontrol grubunda ≥ 50 mg/dL olması, açlık glukozunun hasta grubunda 100-126 mg/dL arasında iken kontrol grubunda ≤ 100 mg/dL olması idi.

Bu kriterlerin dışında HOMA indeksi hasta grubunda $\geq 2,5$ iken kontrol grubunda ≤ 2 idi ve vücut kitle indeksi (VKİ) hasta grubunda ≥ 30 kg/m² iken kontrol grubunda ≤ 25 kg/m² idi. Tablo 2’de hasta ve kontrol gruplarının belirleyici parametreleri gösterilmiştir. Hasta grubunun kontrollere göre anlamlı farklılığı $p < 0,001$ ile gösterilirken, $p > 0,05$ farkın anlamlı olmadığını göstermektedir.

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının belirleyici parametreleri

	Kontrol (n=19)	Hasta (n=41)	p
Yaş (yıl) ^b	48,2 ± 6,46	45,5 ± 8,11	>0,05
Sistolik TA (mmHg) ^a	100 (20)	140 (10)	<0,001
DiastolikTA (mmHg) ^a	70 (10)	90 (10)	<0,001
VKİ (kg/m ²) ^b	22,1 ± 1,6	33,3 ± 4,5	<0,001
Bel çevresi (cm) ^a	75 (8)	106,5 (11,3)	<0,001
İnsülin (IU/L) ^a	5,35 (2,04)	11,7 (4,96)	<0,0001
Glukoz (mg/dL) ^a	86 (10)	104 (18)	<0,0001
HOMA indeksi ^a	1,16 (0,53)	3,12 (2,45)	<0,0001
Kolesterol (mg/dL) ^a	178 (37)	209 (35)	<0,001
Trigliserit (mg/dL) ^a	79 (39,5)	148 (124)	<0,0001
HDL kolesterol (mg/dL) ^b	60,8 ± 14,8	47,1 ± 6,4	<0,001
HbA _{1C} ^a	5,3 (0,3)	5,6 (0,5)	<0,001

^aSonuçlar medyan (IR) olarak verilmiştir. ^bSonuçlar ortalama ± SD olarak verilmiştir.

Çalışmamızın hasta ve kontrol gruplarında sırasıyla inflamatuvar durum için; hs-CRP, inflamasyonla salınımı beklenen sitokinlerden TNF- α ve IL-6, oksidatif stres durumunu belirlemek için reaktif oksijen türlerinin lipid peroksidasyonu ile oluşturduğu hasarın aldehit ürünü olan MDA düzeyleri ölçülmüştür. Ayrıca yağ asiti profilleri de belirlenmiştir.

Tablo 3'te hastaların inflamatuvar durumlarını gösteren hs-CRP değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,0001$). Hasta grubunda TNF- α değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterirken ($p<0,05$), IL-6 değerleri için hasta ve kontrol gruplarına arasında farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$). Ayrıca hasta grubunda oksidatif stres durumunu gösteren MDA düzeyleri de kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$).

Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarında inflamatuvar ve oksidatif parametreler

Parametreler	Kontrol (n=19)*	Hasta (n=41)**	p
hsCRP ^a	1,22 (2,54)	2,62 (5,98)	<0,0001
TNF- α (pg/ml) ^a	3,99 (0,04)	4,6 (2,28)	<0,05
IL-6 (pg/ml) ^a	1,99 (0,31)	1,99 (0,36)	0,893
MDA ($\mu\text{g/L}$) ^b	850 \pm 182	1102 \pm 331	<0,05

^aSonuçlar medyan (IR) olarak verilmiştir. ^bSonuçlar ortalama \pm SD olarak verilmiştir.

*MDA için kontrol sayısı=7 iken, ** hasta sayısı=18

Tablo 4'de kontrol grubunun ω -3 yağ asitleri değerlerine bakıldığında EPA ve DHA değerleri hasta grubuna göre anlamlı artmış bulunmuştur (sırasıyla $p<0,05$ ve $p<0,005$). ω -6 yağ asitleri değerlerine bakıldığında kontrol grubuna göre AA değerleri hasta grubunda anlamlı azalmış bulunmuştur ($p<0,001$). Palmitik asit değerlerinde kontrol grubuna göre artış izlenmiş ancak istatistiksel olarak gösterilememiştir. Hasta grubunda proinflamatuvar olduğu düşünülen AA/PUFA oranında kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). PUFA/SFA oranları ise kontrol grubunda hasta grubuna göre anlamlı artmış bulunmuştur ($p<0,005$).

Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarında ω -3 yağ asitleri (DHA, EPA), AA ve palmitik asit ile 22:6/16:0 (PUFA/SFA) ve 20:4/22:6 (AA/DHA) oranları

Parametreler	Kontrol (n=19)	Hasta (n=41)	p
DHA (22:6, ω -3)	23,65(17,93)	4,87(4,65)	<0,005
EPA (20:5, ω -3)	12,3(24,92)	3,95(2,27)	<0,05
Palmitik asit (16:0)	117,1(102,92)	168,4(36,03)	0,596
AA (20:4, ω -6)	24,73(12,15)	13,37(6,4)	<0,001
22:6/16:0 (PUFA/SFA)	0,15(0,21)	0,03(0,02)	<0,005
20:4/22:6 (AA/PUFA)	2,98(4,13)	2,38(1,73)	0,179

Sonuçlar medyan (IR) olarak verilmiştir.

Yapılan çoklu lineer regresyon analizinde bağımsız değişkenlerin (metabolik sendrom değişkenleri, inflamatuvar ve oksidatif parametreler), bağımlı değişkenler (inflamatuvar ve oksidatif parametreler ile yağ asitleri) üzerine etkileri incelenmiştir.

IL-6 değerinin artışı üzerine HOMA'nın istatistiksel olarak anlamlı katkısı bulunmuştur. TNF- α değeri üzerine trigliseritin istatistiksel olarak anlamlı arttırıcı katkısı görülmüştür. MDA değerinin artışı üzerine kolesterolün istatistiksel olarak anlamlı katkısı izlenmiştir. DHA değeri üzerine HDL kolesterolün istatistiksel olarak anlamlı arttırıcı katkısı izlenmiştir. AA değerinin artışı üzerine HDL kolesterolün istatistiksel olarak anlamlı arttırıcı katkısı varken, PUFA/SFA oranının artışı üzerine yine HDL kolesterolün istatistiksel olarak anlamlı arttırıcı katkısı görülmüştür. DHA değerinin üzerine IL-6'nın ise istatistiksel olarak anlamlı azaltıcı katkısı izlenmiştir. EPA değeri üzerine ise IL-6'nın istatistiksel olarak anlamlı azaltıcı katkısı mevcuttur. MDA değerinin yağ asitleri üzerine anlamlı bir katkısı görülmemiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Çoklu lineer regresyon analizi deęerlendirmeleri

Bağımlı değişken	Bağımsız değişken			Sig	95% Güven aralığı B	
Model		B	Std. hata	p	Alt sınır	Üst sınır
IL-6	HOMA	0,560	0,244	0,027	0,680	1,052
TNF- α	Trigliserit	0,006	0,003	0,050	0,000	0,011
MDA	Kolesterol	0,852	3,505	0,026	1,199	16,139
DHA	HDL	0,273	0,087	0,004	0,095	0,451
AA	HDL	0,920	0,256	0,001	0,401	1,439
PUFA/SFA	HDL	0,002	0,001	0,011	0,000	0,003
DHA	IL-6	-0,075	0,018	0,001	-0,114	-0,037
EPA	IL-6	-0,056	0,017	0,006	-0,093	-0,019
DHA	MDA	-8,653	414,429	0,509	-2113	1452
AA	MDA	-6,476	72,759	0,370	-396	229
Palmitik asit	MDA	1,427	14,391	0,447	-48	75

7. TARTIŞMA

İnsülin direnci tanısı almış hipertansif hastalarda plazma yağ asiti profillerine inflamatuvar ve oksidatif parametrelerin etkilerini araştırmak için yaptığımız çalışmamızda NCEP ATP III metabolik sendrom tanı kriterlerinden 3 ya da 4 kritere sahip olan kişilere ait kan örnekleri hasta grubu olarak çalışıldı. Hasta grubu ayrıca insülin direncine yönelik henüz herhangi bir tedavi almamış, oral antidiyabetik, antihipertansif, antihiperlipidemik ilaç kullanmayan, alkol ya da sigara kullanmayan, hepatik ve renal fonksiyon bozukluğu bulunmayan kişilerden oluşmaktaydı.

NCEP ATP III metabolik sendrom tanı kriterlerinden bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı seviyeleri, açlık glukozu ve trigliserit ölçümleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek iken, HDL-kolesterol ölçümleri anlamlı derecede düşük idi ($p < 0,001$). Literatürdeki çalışmalarda da aynı kriterlerin kullanıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Bu kriterlerin dışında vücut kitle indeksi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir ve hasta grubundaki kişiler obez kişiler olma özelliğine sahiptirler. Homeostasis model assessment indeksinin (HOMA) hasta grubunda insülin direnci ile uyumlu olması aradığımız insülin direnci hasta grubu tanımını doğrulamıştır. Çalışmamızın hasta ve kontrol gruplarında inflamatuvar durum için hs-CRP ve inflamasyonla salınımı beklenen sitokinlerden IL-6 ve TNF- α , yağ hücresi disfonksiyonu sonucu salınımı artan inflamatuvar sitokinlerin tetiklediği reaktif oksijen türlerinin oluşturduğu lipit peroksidasyonunun aldehit ürünü olan MDA düzeyleri ölçüldü ve yağ asiti profilleri belirlendi.

İnsülin direncinin derecesiyle yağ dokusu artışının yoğunluğu arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir. Fakat elde edilmiş kanıtlar bize yağ dokusundaki artışın, obez insanlarda lokal ve sistemik dolaşımda artan proinflamatuvar moleküllerin kaynaklarından en azından bir tanesi olabileceğini göstermektedir (140, 141). Bundan dolayı çalışmamızda insülin direnci yaratan tüm metabolik sendrom kriterleri bağımsız değişken olarak, IL-6, TNF- α ve hs-CRP de bağımlı değişken olarak regresyon modeline konuldu.

TNF- α enjeksiyonu yapılan sağlıklı sıçanlarda hiperglisemisiz hiperinsülineminin oluştuğu gösterilmiştir. Bu durum insülin duyarlılığının azaldığının göstergesidir. Sağlıklı sıçanlarda kronik TNF- α enjeksiyonu ile karaciğerde insülin direnci geliştiği ve obez sıçanlarda TNF- α blokajı yapıldığında insüline duyarlılığın arttığı gösterilmiştir. Diyabetik olgularda TNF- α blokajı sonucunda insülin duyarlılığının arttığı bulunmuştur. Obez insanlarda yağ ve kas dokusunda TNF- α 'nın mRNA ve protein miktarında artış gösterilmiştir ve bu miktarların plazma insülin konsantrasyonları ile kuvvetli derecede ilişkili olduğu bulunmuştur. Yapılan bağımsız bir çalışmada da obezlerde, insülin dirençli olgularda veya diyabetiklerde TNF- α 'nın artışı insülinle ilişkili bulunmuştur (142).

Park ve ark. (143) obez ile obez olmayan grubu karşılaştırdığında IL-6, TNF- α , CRP ölçümlerinin obezlerde istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu göstermiştir. Oluşturdukları regresyon modelinde inflamatuvar parametrelerden IL-6 ile visceral obezite arasında, CRP ile de vücut kitle indeksi arasında ilişki devam etmiştir.

Katherine E. ve ark. (144) obez kişilerde yaptıkları bir çalışmada IL-6 düzeylerinin BMI, serbest yağ asitleri ve HOMA değerleri ile pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Bu bulguları obezitenin insülin direnci ve vasküler inflamatuvar belirteçlerin serumdaki artmış düzeyleri ile pozitif ilişkili olduğu şeklinde yorumlamışlardır.

Çalışmamızda metabolik sendromlularda TNF- α , hs-CRP ölçümleri kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Daha sonra metabolik sendrom kriterleri bağımsız, IL-6, TNF- α ve hs-CRP değerleri bağımlı faktörler olarak regresyon modeli oluşturuldu. IL-6 artışına HOMA'nın artırıcı, TNF- α üzerine trigliseritin artırıcı katkısı bulundu. Mevcut literatür çalışmalarına dayanarak inflamasyonun insülin duyarlılığını azaltması ile birlikte insülin direnci oluştuğunu söyleyebiliriz. İnsülin direnci nedeniyle, insülin ve/veya glukoz düzeylerinde dolayısıyla da HOMA değerinde artış meydana gelmektedir. Gelişen insülin direncinin de IL-6 artışına yol açarak süreci bir çıkmaza doğru sürüklediği düşünülebilir. Karbonhidrat ve lipit fazlasının yağ dokusunda hipertrofi ve hiperplaziyi takiben yağ hücresi disfonksiyonuna öncülük ettiği, bu

disfonksiyonun da inflamatuvar sitokinlerin salınımını tetiklediği düşünülürse trigliserit düzeylerinin TNF- α üzerine olan artırıcı katkısı bu görüşlerle uyumludur.

Yağ hücresi disfonksiyonu sürecinde gerek ER stresinin öncülüğünde olsun, gerekse de serbest yağ asitlerinin veya serbest yağ asitleri birikimi ile tetiklenen inflamatuvar sitokinlerin etkisi ile oksidatif stres meydana gelmektedir. Buna bağlı reaktif oksijen türlerinin yol açtığı lipid peroksidasyonunun son ürünü olan aldehitlerden MDA düzeylerinin insülin direnci tanımlanan kişilerde yüksek olması beklenmektedir. Çalışmamızda metabolik sendrom bulunan kişilerde MDA düzeyleri sağlıklı kontrollere göre yüksek bulundu ($p<0,05$). Lee ve ark. (145) tarafından yapılan çalışmada diyabetlilerde plazma MDA değerleri artmış olarak gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada MDA'nın ölçüm yöntemi belirtilmemiştir. MDA ölçüm yönteminin hassaslığı ve özgüllüğü çalışmanın doğruluğu açısından çok önemlidir. Çalışmamızda kullandığımız HPLC yöntemi geçerli bir MDA ölçüm yöntemidir. MDA ile metabolik sendrom bileşenleri arasındaki ilişkiyi görmek için oluşturulan regresyon analizinde metabolik sendrom bileşenleri bağımsız değişken olarak, MDA da bağımlı değişken olarak regresyon modeline konuldu. Kolesterol düzeylerinin MDA üzerine anlamlı artırıcı katkısı olduğu gözlemlendi. Benzer olarak Altomare ve ark. (146) lipid peroksidasyonu ve metabolik kontrol arasındaki muhtemel ilişkiyi anlamak için glukoz düzeyleri kontrol altında tutulan ve tutulamayan diabetes mellituslu hastalar ile sağlıklı normoglisemik kişilerde plazma MDA düzeylerine baktıklarında diyabet kontrolü kötü olan hastalarda MDA düzeylerinin diyabet kontrolü iyi olan hastalara ve sağlıklı kişilere göre yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca diabetes mellituslu hastalarda plazma MDA düzeylerinin kan glukoz düzeyleri, HbA_{1C} ve plazma trigliserit düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Çalışmamızda MDA'nın yağ asitleri üzerine etkisini görmek için yapılan diğer regresyon modelinde MDA bağımsız değişken olarak kullanılırken yağ asitleri bağımlı değişken olarak kullanıldı, MDA'nın yağ asitleri üzerine anlamlı bir katkısı gözlenmedi. Literatür taramasında MDA düzeyleri ve yağ asiti profili arasındaki ilişkiyi araştırmaya yönelik bir çalışma bulunmamıştır. Hasta ve kontrollerin sayısı artırılarak yapılacak çalışmalarda anlamlı farklılıklar bulunabilir.

Literatür taramasında Edmond K. ve ark. (124) tarafından ATPIII kriterlerine göre metabolik sendrom tanımlanan kişiler üzerinde gerçekleştirilen GOLDN çalışmasında eritrosit membranı içeriğindeki doymuş yağ asitleri düzeylerinin metabolik sendrom tanımlanmayan kişilere göre anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada eritrosit membranı PUFA içeriği ile PUFA/SFA oranının metabolik sendrom tanımlanan kişilerde daha düşük olduğu, ayrıca PUFA içeriğindeki artışın trigliserit, sistolik kan basıncı ve bel çevresi ile negatif korelasyon gösterdiği, HDL kolesterol düzeyleri ile de pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür. Çalışmamızda insülin direnci bulunan hastalarda membran akışkanlığını olumsuz etkilediği ve bunun sonucunda da membranda yer alan insülin reseptör sayısı ile reseptörün ligandına affinitesini azalttığı öne sürülen palmitik asit düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermedi. Yağ asitleri profili plazma yerine eritrosit membranı veya kas membranı fosfolipitlerinde çalışılarak daha farklı sonuçlar bulunabilir. Metabolik sendrom tanısı almış insülin dirençli hastalarda kontrollere göre anlamlı farklılık gösteren ölçüm sonuçlarından, ω -3 yağ asitleri olan EPA ve DHA düzeyleri ile PUFA/SFA oranının azalması insülin direnci lehine anlamlı bulundu. Ek olarak AA düzeyleri kontrol grubunda metabolik sendrom grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Proinflamatuvar olduğu düşünülen AA düzeylerinin metabolik sendromlu hastalar yerine kontrol grubunda yüksek çıkması düşündürücüdür. Sonuçta uzun zincirli çoklu doymamış yağ asiti olan AA'nın membran akışkanlığını artırmak suretiyle insülin duyarlılığı üzerine olabilecek olumlu katkısının proinflamatuvar katkısına baskın gelmiş olabileceği düşünülebilir. Haugaard ve ark. (118) obez bireyler üzerinde yaptıkları bir çalışmada HOMA-IR ve kas hücresi zarının fosfolipit yapısında bulunan n-3 PUFA miktarı arasında belirgin bir negatif korelasyon, zar yapısındaki doymuş yağ asitleri miktarı arasında da belirgin pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda metabolik sendrom bileşenlerinin yağ asitlerine etkilerini görmek üzere yapılan regresyon analizinde HDL'nin DHA, AA düzeyleri ve PUFA/SFA oranı üzerine artırıcı yönde katkısı bulundu.

İnsülin direnci bulunan metabolik sendrom tanısı almış kişilerde yağ asiti profili üzerine inflamatuvar parametrelerin etkilerini görmek için yapılan regresyon analizinde yağ asitleri bağımlı değişken olarak kullanılırken hs-CRP, TNF- α ve IL-6 bağımsız değişken olarak kullanıldı. Sonuç olarak IL-6'nın ω -3 yağ asitleri olan DHA ve EPA üzerine anlamlı azaltıcı etkisi olduğu görüldü. Literatür çalışmalarında diyabetik veya obezlerde inflamasyonun yarattığı insülin direnci gösterilmiş olup çalışmamızdaki metabolik sendromlu hastalarda HOMA, trigliserit ve kolesterol seviyelerinin inflamatuvar ve oksidatif stres parametreleri üzerine arttırıcı etkisiyle insülin direncinin hız kazandığı söylenebilir. Bu durumda metabolik sendrom tanısı alan hastaların erken dönemde kan glukoz ve lipit değerlerinin kontrol altında tutulması insülin direncinin hızını azaltacak önemli bir katkı olacaktır.

Sonuç olarak insülin direncinde inflamasyonun arttığını ve beraberinde oksidatif stresin de arttığını söyleyebiliriz. Ayrıca inflamatuvar sitokinlerden IL-6'nın uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri olan DHA ve EPA'nın üzerine olan azaltıcı katkısı metabolik sendromlu hastalarda yağ asiti profilindeki ω -3 yağ asitlerindeki azalmayı da açıklamaktadır. Metabolik sendromlu kişilerin erken dönemden itibaren beslenmelerinde ω -3 yağ asitlerine yer vermeleri inflamasyonun azalmasına yönelik bir fayda sağlayabilir. İnflamasyon ve oksidatif stres ile yağ asiti profili arasındaki ilişkiyi aydınlatmak üzere daha kapsamlı çalışmaların yapılmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz. Metabolik sendrom pek çok bileşeni olan klinik bir durum olup hormonal, hücrel ve moleküler mekanizmasının aydınlatılmasına yönelik bu ve benzeri çalışmaların artırılması ile yeni tedavi protokollerinin geliştirilmesi ve hatta insülin direncinin önlenmesi sağlanacaktır.

8. KAYNAKLAR

1. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415–28.
2. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 351–75.
3. Kylin E. Studie Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämiesyndrome. *Zentralblatt für innere Medizin* 1923; 44.
4. Vague J. La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Med.* 1947; 30: 339–40.
5. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414: 782–87.
6. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595–607.
7. Reaven GM. Insulin resistance, cardiovascular disease, and the metabolic syndrome: how well do the emperor's clothes fit? *Diabetes Care* 2004; 27: 1011–12.
8. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–607.
9. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173–94.
10. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683–89.
11. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709–16
12. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539–53.
13. National Institutes of Health: Third Report of the on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Adult Treatment Panel III. Executive

Summary. Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute, 2001-NIH

14. Ford ES, et al. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003; 26: 575–81

15. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome April 14, 2005.

16. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356–59.

17. Azizi F, Salehi P, Etemadi A, Zahedi-Asl S. Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 61: 29–37.

18. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683–9.

19. Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A ve ark. Türkiye Metabolik Sendrom Prevalans Çalışması (METSAR) Sonuçları. II. Metabolik Sendrom Sempozyumu. İstanbul 2005

20. Onat A, Sansoy V. Halkımızda Koroner Hastalığın Başsüçlusu Metabolik Sendrom: Sıklığı, Unsurları, Koroner Risk ile İlişkisi ve Yüksek Risk Kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Araş* 2002; 30: 8–15.

21. Sinha R, Fisch G, Teague B, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002; 346: 802–10.

22. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350: 2362–74.

23. Hubbard SR, Wei L, Ellis L. 1994 Crystal structure of the tyrosine kinase domain of the human insulin receptor. *Nature*. 372: 746–754.

24. Hubbard SR. 1997 Crystal structure of the activated insulin receptor tyrosine kinase in complex with peptide substrate and ATP analog. *EMBO J* 16: 5572–5581.

25. Yoshiaki Kido, Jun Nakae, Domenico Accili. The insulin receptor and its cellular targets. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 972–979.

26. L Pirola, A.M. Johnston, E. Van Obberghen. Modulation of insulin action. *Diabetologia* 2004; 47: 170–184.
27. Dongsheng Cai, Sirano De-Paganon, Peter A. Melendez. Two new substrates in insulin signalling. *J Biol Chem.*2003; 278: 25323–25330.
28. Tamemoto H, Kadowaki T, Tobe K. et al. Insulin resistance and growth retardation in mice lacking insulin receptor substrate-1. *Nature* 1994; 372: 182–186.
29. Araki E, Lipes MA, Patti ME, et al. Alternative pathway of insulin signalling in mice with targeted disruption of the IRS-1 gene. *Nature* 1994; 372: 186–190.
30. Withers DJ, Sanchez-Gutierrez J, Towery H, et al. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. *Nature* 1998; 391: 900–904.
31. Liu SCH, Wang Q, Lienhard GE, Keller SR. Insulin receptor substrate 3 is not essential for growth or glucose homeostasis. *J Biol Chem* 1999; 274: 18093–18099.
32. Fantin VR, Wang Q, Lienhard GE, Keller SR. Mice lacking insulin substrate 4 exhibit mild defects in growth, reproduction, and glucose homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278: E127–E133.
33. Kido Y, Burks DJ, Withers D, et al. Tissue-specific insulin resistance in mice with combined mutations of Insulin Receptor, IRS-1 and IRS-2. *J Clin Invest* 2000; 105: 199–205
34. Withers DJ, Sanchez-Gutierrez J, Towery H, et al. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. *Nature* 1998; 391: 900–904.
35. Rother KI, Imai Y, Caruso M, Beguinot F, Formisano P, Accili D. Evidence that IRS-2 phosphorylation is required for insulin action in hepatocytes. *J Biol Chem* 1998; 273: 17491–17497.
36. David L. Nelson, Michael M. Cox, *Lehninger's principles of biochemistry*, W.H. Freeman and Company New York 2005, fourth edition, pp: 429
37. Somwar R, Koterski S, Sweeny G et al. A dominant negative p38 MAPK mutant and novel selective inhibitors of p38 MAPK reduce insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes without effecting GLUT4 translocation. *J Biol Chem* 2002; 277: 50386–50395.

38. David L. Nelson, Michael M. Cox, Lehninger's principles of biochemistry, W.H. Freeman and Company New York 2005, fourth edition, pp: 430
39. Girard J, Perdereau D, Foufelle F, Prip-Buus C, Ferre P. Regulation of lipogenic enzyme gene expression by nutrients and hormones. *FASEB J* 1994; 8: 36–42.
40. David L. Nelson, Michael M. Cox, Lehninger's principles of biochemistry, W.H. Freeman and Company New York 2005, fourth edition, pp: 432.
41. David L. Nelson, Michael M. Cox, Lehninger's principles of biochemistry, W.H. Freeman and Company New York 2005, fourth edition, pp: 396.
42. Olefsky JM. Insulin resistance and action. An in vitro and in vivo perspective. *Diabetes* 1981; 30: 990–95.
43. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Mechanism and significance of insulin resistance and non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1981; 30: 990–5.
44. Krotkiewski M, Siedell JC, Bjorntorp P. Glucose tolerance and hyperinsulinemia in obese women: role of adipose distribution, muscle fiber characteristics and androgens. *J Intern Med* 1990; 228: 385–92.
45. King GL, Johnson SM. Receptor-mediated transport of insulin across endothelial cells. *Science* 1985; 227: 1983–6
46. Prakash S, Moskhagundam L, Peiris AN, Stagner JI, Gingerich RL, Samols E. Interstitial insulin during euglycemic- hyperinsulinemic clamp in obese and lean individuals. *Metabolism* 1996; 45: 951–6.
47. Caro JF, Itturoop O, Popries WJ et al. Study on the mechanism of insulin resistance in the liver from humans with non-insulin dependent diabetes. Insulin action and binding in isolated hepatocytes, insulin receptor structure and kinase activity. *J Clin Invest* 1986; 78: 249–58.
48. Comi RJ, Grunberger G, Gorden P. Relationship of insulin binding and insulin-stimulated tyrosine kinase activity is altered in type 2 diabetes. *J Clin Invest* 1987; 79: 53–62.
49. Thies R, Molina JM, Ciavaldi TP, Friedenbergr GR, Olefsky JM. Insulin receptor autophosphorylation and endogenous substrate phosphorylation in human adipocytes from control, obese and NIDDM subjects. *Diabetes* 1990; 39: 250–58.74

50. Trichitta V, Brunetti A, Chiavetta A, Benzi L, Papa V, Vigneri R. Defects in insulin-receptor internationalization and processing in monocyte of obese subjects obese NIDDM patients. *Diabetes* 1989; 38: 1579–84.
51. Seino S, Seino M, Bell GI. Human insulin receptor gene. *Diabetes* 1990; 39: 129
52. Kadowaki T, Kadowaki H, Rechler MM et al. Five mutant alleles of the insulin receptor gene in patients with genetic forms of insulin resistance. *J Clin Invest* 1990; 86: 254–62.
53. DeFronzo RA, Bonadonna RC, ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM In: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H (eds). *International Textbook of Diabetes Mellitus*. John Wiley & Sons Ltd 1997; 31: 635–89.
54. Karşıdağ K. İntrasellüler glukoz transporterleri ölçüm metodolojisi ve Klinik önemi. Kitap: *Diabetolojiye giriş*. Editörler: Büyükdevrim S, Yılmaz T, Satman İ, Dinçdağ N, Karşıdağ K, Altuntaş Y. Fatih Ofset, İstanbul 1996; 79–86.
55. Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endoc Rev* 1985; 6: 45–85
56. Gulli G, Ferrannini E, Stern M, Haffner S, Defronzo RA. The metabolic profile NIDDM is fully established in glucose-tolerant offspring of two Mexican-American NIDDM parients. *Diabetes* 1992; 41: 1575–86.
57. Yenigün M. *Diabetes Mellitus Fیزیopatolojisi, Kardiyovasküler Diabet S.38–52*, İ.Ü. Basımevi ve Film Merkezi 1997, İstanbul
58. Hollenbeck C, Reav GM. Variations in insülin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 1169–73.
59. Sarah de Ferranti, Dariush Mozaffarian. The Perfect Storm: Obesity, Adipocyte Dysfunction, and Metabolic Consequences. *Clinical Chemistry* 2008; 54: 945–955
60. Avram MM, Avram AS, James WD. Subcutaneous fat in normal and diseased states. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 472–92.
61. Drolet R, Richard C, Sniderman AD, Mailloux J, Portier M, Huot C, et al. Hypertrophy and hyperplasia of abdominal adipose tissues in women. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 283–91.

62. Harman-Boehm I, Bluher M, Redel H, Sion-Vardy N, Ovadia S, Avinoach E, et al. Macrophage infiltration into omental versus subcutaneous fat across different populations. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2240–7.
63. Gregor MF, Hotamisligil GS. Thematic review series: Adipocyte Biology. *J Lipid Res* 2007; 48: 1905–14.
64. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes* 2007; 56: 901–11.
65. Su Q, Wang S, Gao HQ, Kazemi S. Modulation of the eukaryotic initiation factor 2 α -subunit kinase PERK by tyrosine phosphorylation. *J Biol Chem* 2008; 283: 469–75.
66. Schaffer JE. Lipotoxicity: when tissues overeat. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14: 281–7.
67. Petersen KF, Befroy D, Dufour S, Dziura J, et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science (Wash DC)* 2003; 300: 1140–2.
68. Randle PJ, Garland PB, Hales CN & Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963; 1: 785–789.
69. Thiebaud D, DeFronzo RA, Jacot E et al. Effect of long chain triglyceride infusion on glucose metabolism in man. *Metabolism* 1982; 31: 1128–1136.
70. Ferrannini E, Barrett EJ, Bevilacqua S & DeFronzo RA. Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. *J Clin Invest* 1983; 72: 1737–1747.
71. Kelley DE, Mookan M, Simoneau JA & Mandarino LJ. Interaction between glucose and free fatty acid metabolism in human skeletal muscle. *J Clin Invest* 1993; 92: 91–98.
72. Yki-Jarvinen H, Puhakainen I & Koivisto VA. Effect of free fatty acids on glucose uptake and nonoxidative glycolysis across human forearm tissues in the basal state and during insulin stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 1268–1277.
73. Roden M, Price TB, Perseghin G et al. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest* 1996; 97: 2859–2865.
74. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 171–176.

75. Eckel RH. Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *N Engl J Med* 1989; 320: 1060–68.
76. Jensen MD, Caruso M, Heiling V, Miles JM. Insulin regulation of lipolysis in nondiabetic and IDDM subjects. *Diabetes* 1989; 38: 1595–601.
77. Campbell PJ, Carlson MG, Nurjhan N. Fat metabolism
78. Lupi R, Dotta F, Marselli L, Del Guerra S, Masini M, et al. Prolonged exposure to free fatty acids has cytostatic and pro-apoptotic effects on human pancreatic islets. *Diabetes* 2002; 51: 1437–42.
79. Grimble RF. Inflammatory status and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 551–559.
80. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24: 278–301.
81. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92: 347–55.
82. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796–808.
83. Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003; 112: 1821–30.
84. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202–19.
85. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994; 43: 1271–1278.
86. Nishimura F, Iwamoto Y, Mineshiba J, Shimizu A, Soga Y. Periodontal disease and diabetes mellitus: the role of TNF- α . *Periodontol* 2003; 74: 97–102.
87. Mohamed Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, et al. Subcutaneous adipose tissue releases IL-6 but not TNF- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4196–200.
88. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of TNF in human adipose tissue: regulation by obesity. *J Clin Invest* 1995; 95: 2111–9.

89. Miyazaki Y, Pipek R, Mandarino LJ, DeFronzo RA. Tumor necrosis factor alpha and insulin resistance in obese type 2 diabetic patients. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 88–94.
90. Aguirre V, Uchida T, Yenush L, Davis R, White MF. The c-Jun NH(2)-terminal kinase promotes insulin resistance during association with IRS-1 and phosphorylation of Ser(307). *J Biol Chem* 2000; 275: 9047–54.
91. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Gorgun JZ, Uysal KT, Maeda K, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature (Lond)* 2002; 420: 333–6.
92. Kaneto H, Nakatani Y, Kawamori D, Miyatsuka T, Matsuoka TA, Matsuhisa M, Yamasaki Y. Role of oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and c-Jun N-terminal kinase in pancreatic beta cell dysfunction and insulin resistance. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38: 782–93.
93. Emanuelli B, Peraldi P, Filloux C et al. SOCS-3 inhibits insulin signalling and is upregulated in response to tumor necrosis factor alpha in the adipose tissue of obese mice. *J Biol Chem* 2001; 276: 47944–47949.
94. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman M. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-(alpha) in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95: 2409-15.
95. Bahceci M, Gokalp D, Bahceci S, Tuzcu A, Atmaca S, Arikan S. The correlation between adiposity and adiponectin, tumor necrosis factor alpha, IL-6 and high sensitivity C-reactive protein levels. Is adipocyte size associated with inflammation in adults? *J Endocrinol Invest* 2007; 30: 210–4
96. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 107: 499–511.
97. Southborn PA, Powis G. Free radicals in medicine: Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clinic Proc* 1988; 63: 381-389.
98. Dormandy TL. An approach to free radicals. *Lancet* 1983; 29: 1010-1014.
99. Pryor WA. Oxy-radicals and related species: their formation, lifetimes and reactions. *Ann Rev Physiol* 1986; 48: 657-667.

100. Mover-Lev H, Sade J, Ar A. Rate of gas exchange in the middle ear of guinea pigs. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998; 107: 194-198.
101. Duke JB. The biology of oxygen radicals. *Science* 1978; 201: 875-880.
102. Wojtzak L, Schonfeld P. Effect of fatty acids on energy coupling processes in mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1183: 41-57.
103. Ward PA, Warren JS, Johnson KJ. Oxygen radicals, inflammation and tissue injury. *Free Radical Biology & Medicine* 1988; 5: 403-408.
104. Salin ML, McCord JM. Free radicals and inflammation: protection of phagocytosing leucocytes by superoxide dismutase. *J Clin Invest* 1975; 56: 1319-1323.
105. McCord JM. Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem* 1993; 26: 351-357.
106. Sözmen YE. Yaşlanma biyokimyası. Ed: Onat T, Emerk K, Sözmen YE. İnsan Biyokimyası Palme Yayıncılık, Ankara 2002; S665-674.
107. Aust SD, Svingen BA. The role of iron in enzymatic lipid peroxidation. In Pryor WA, ed. *Free radicals in Biology*, New York: Academic; 1982.
108. Dahle LK, Hill EG, Holman RT. The thiobarbituric acid reaction and autooxidations of polyunsaturated fatty acid methyl esters. *Arch Biochem Biophys* 1962; 98: 253-261.
109. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114: 1752-61.
110. Imoto K, Kukidome D, Nishikawa T, Matsuhisa T, Sonoda K, Fujisawa K, et al. Impact of mitochondrial reactive oxygen species and apoptosis signal-regulating kinase 1 on insulin signalling. *Diabetes* 2006; 55: 1197-204.
111. Vessby, I-B. Guftafsson, S. Tengblad, M. Boberg, and A. Andersson. Desaturation and elongation of fatty acids and insulin action. *Ann. N. Y. Acad* 2002; 967: 183-195.
112. Pan D.A, Lillioja S, Milner MR, Kriketos AD, Baur LA, Bogardus. Skeletal muscle membrane lipid composition is related to adiposity and insulin action. *Journal of Clinical Investigation*. 1995; 96: 2802-2808.
113. Vessby B. Dietary fat and insulin action in humans. *British J Nutr* 2000; 83: 91-96.

114. Borkman M, Storlien L, Pan D, Jenkins A, Chisholm D, Campbell L. *N England J Med*. 1993; 328: 238–244.
115. Das. U. N. *Biotech. J*. 2006; 1: 420–439.
116. Das U. N. *Prostaglandins Leukot. Essen. Fatty Acids*. 2005; 72: 343–350.
117. Coetzer H, Claassen N, van Papendorp D. H, Kruger M. C. *Prostaglandins Leukot. Essen. Fatty Acids*. 1994; 50: 257–266.
118. Steen B. Haugaard, Sten Madsbad, Carl-Erik Hoy and Allan Vaag. Dietary intervention increases n-3 long chain polyunsaturated fatty acids in skeletal muscle membrane phospholipids of obese subjects. *Clin Endocrinol* 2006; 64: 169–178.
119. Borkman M, Storlien LH, Pan D.A, Jenkins AB. The relation between insulin sensitivity and fatty acid composition of skeletal muscle phospholipids. *New Eng J Med* 1993; 328: 238–244.
120. Field CJ, Ryan EA, Thomson, A.B. & Clandinin, M.T. Diet fat composition alters membrane phospholipid composition, insulin binding and glucose metabolism in adipocytes from control and diabetic animals. *J Biol Chem* 1990; 265: 11143–11150.
121. Liu S, Baracos VE, Quinney HA. & Clandinin, M.T. Dietary omega-3 and polyunsaturated fatty acids modify fatty acyl composition and insulin binding in skeletal muscle sarcolemma. *Biochem J* 1994; 299: 831–837.
122. Katan MB, Desyhpere JP, van Birgelen AP, Penders M, Zegwaard M. Kinetics of the incorporation of dietary fatty acids into serum cholesteryl esters, erythrocyte membranes, and adipose tissue: an 18-month controlled study. *J Lipid Res* 1997; 38: 2012–22.
123. Poppit SD, Kilmartin P, Butler P, Keogh GF. Assessment of erythrocyte phospholipid fatty acid composition as a biomarker for dietary MUFA, PUFA or saturated fatty acid intake in a controlled cross-over intervention trial. *Lipids Health Dis* 2005; 4: 30.
124. Edmond K. Kabagambe, Michael Y. Tsai, Paul N. Hopkins. Erythrocyte fatty acid composition and the metabolic syndrome: A National Heart, Lung and Blood Institute GOLDN study 2008; 54: 154–162.

125. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R et al. Early protection against sudden death by n-3 PUFA after myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105: 1897–903.
126. Finnegan YE, Minihane AM, Leigh-Firbank EC, Kew S, Meijer GW, MuggliR, et al. Plant and marine derived n-3 PUFA have differential effects on fasting and postprandial blood lipid concentrations and on the susceptibility of LDL to oxidative modification in moderately hyperlipidemic subjects. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 783–95.
127. Von Schacky C. The role of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5: 139–45.
128. Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 1993; 88: 523–33.
129. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, ω -3 fatty acids and cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106(21): 2747–2757.
130. Calder PC. Dietary modification of inflammation with lipids. *Proc. Nutr. Soc* 2002; 61(3): 345–358.
131. Feskens EJ, van Dam RM. Dietary fat and the etiology of type 2 diabetes: an epidemiological perspective. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1999; 9: 87–95.
132. Vessby B, Aro A, Skarfors E, Berglund L, Salminen I, Lithell H. The risk to develop NIDDM is related to the fatty acid composition of the serum cholesterol esters. *Diabetes* 1994; 43: 1353–1357.
133. Wang L, Folsom AR, Zheng ZJ, Pankow JS, Eckfeldt JH. Plasma fatty acid composition and incidence of diabetes in middle-aged adults: the Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 91–98.
134. Nakamura MT, Nara TY. Structure, function and dietary regulation of delta6, delta5 and delta9 desaturases. *Annu Rev Nutr* 2004; 14: 77–81.
135. O.J. Rimoldi, G.S. Finarelli, R.R. Brenner, Effects of diabetes and insulin on hepatic delta 6 desaturase gene expression. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 2001; 283: 323–326.
136. Huang Y.J, Fang V. S, Chou Y, Kwok C, Ho L. *Metabolism* 1997; 46: 1252–1258.

137. Ntambi, J.M. Regulation of stearoyl-Coa desaturase by polyunsaturated fatty acids and cholesterol. *J Lip Res* 1999; 40: 1549–1558.
138. Tara M. Wallaca, Jonathan C. Levy, David R. Matthews: Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487-1495.
139. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al: Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
140. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796–808.
141. Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003; 112: 1821–30.
142. G.S.Hotamışlıgil, *Diabetes mellitus:a fundamental and clinical text.* 2004; 953-962.
143. Hye S.P, Jung Y. P, Rina Y. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-a and İL-6. *Diab Res Clin Pract* 2005; 69: 29–35.
144. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women. *JAMA* 2003; 289: 1799–1804.
145. Ki L, Up L. Oxidative stress markers in Korean subjects with insulin resistance Syndrome. *Diab Res Clin Pract* 54 Suppl 2001; 2: 29–33
146. Altomare E, Vendemiale G, Chicco D. Increased lipid peroxidation in type 2 poorly controlled diabetic patients. *Diabete Metab* 1992; 18: 264–71.