

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

**METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA MAKROFAJ
APOPTOZ İNHİBİTÖR (AIM), MONOSİT KEMOTAKTİK
PROTEİN-1 (MCP-1) VE C REAKTİF PROTEİN (CRP)
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. EMİNE MERVE SAVAŞ

**UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır**

**ANKARA
2017**

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

**METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA MAKROFAJ
APOPTOZ İNHİBİTÖR (AIM), MONOSİT KEMOTAKTİK
PROTEİN-1 (MCP-1) VE C REAKTİF PROTEİN (CRP)
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. EMİNE MERVE SAVAŞ

**UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ömer Alper Gürlek**

**ANKARA
2017**

TEŞEKKÜR

Öncelikle bu çalışmanın her aşamasında bana destek olan tez danışmanım Prof. Dr. Ömer Alper Gürlek'e teşekkür ederim. Tez sürecim boyunca 6 ayımı geçirdiğim Endokrinoloji ve Metabolizma bölümünde tezime ve eğitimimle ilgili desteklerini esirgemeyen başta bölüm başkanı Prof. Dr. Miyase Bayraktar ve Yrd. Doç. Dr. Uğur Ünlütürk olmak üzere tüm hocalarıma, Uzman Dr. Seda Oğuz'a ve tüm personel ekibine teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bana emeği geçen, bilgi ve deneyimleri ile her konuda destek olan, başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yahya Büyükaşık olmak üzere tüm hocalarıma içtenlikle teşekkür ederim.

Çalışma örneklerin ayrılması ve saklanmasına büyük bir özveri ile destek olan kimya teknikeri Metin Ödevci'ye teşekkür ederim.

Çalışma yönteminin belirlenmesinde yol gösteren, biyobelirteç analizlerini gerçekleştiren Doç. Dr. İncilay Lay'a, Uzman Dr. Afshin Samadi'ye ve biyolog Yasin Kıran'a teşekkür ederim.

Tezimin istatistik verilerinin değerlendirilmesinde yardımcı olan Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Meslek Okulu Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim görevlisi Dr. Selen Yılmaz Işıkkhan'a teşekkür ederim.

Son olarak da; asistanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamın her aşamasında yanımda olan, bugünlere erişmem için emeklerini hiçbir zaman esirgemeyen, varlıkları ile kendimi güçlü hissettiğim annem, babam, kardeşim ve eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (THD-2017-13423).

ÖZET

Savas E,M. Metabolik Sendromlu Hastalarda Makrofaj Apoptoz İnhibitör (AIM), Monosit Kemotaktik Protein-1 (MCP-1) Ve C Reaktif Protein (CRP) Düzeylerinin Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2017.

Metabolik sendrom kardiyovasküler hastalık gelişimi ve mortalite ile doğrudan ilişkili önemli bir sağlık problemidir. Gelişiminde birçok faktör etkili olsa da son yıllarda yapılan çalışmalarla visseral yağ dokuda gelişen inflamasyonun diğer süreçleri başlattığı düşünülmektedir. Makrofaj apoptoz inhibitör (AIM) ve monosit kemotaktik protein (MCP-1) adiposit inflamasyonunu başlatan M1 makrofajlarının visseral yağ dokusuna göçüne neden olan moleküllerdir. C reaktif protein (CRP) metabolik sendromda inflamasyon şiddetini gösteren ve bir biyobelirteç olarak kullanılması önerilen bir moleküldür. Bu çalışmanın amacı metabolik sendrom hastaları ile sağlıklı bireylerde serum AIM, MCP-1 ve CRP düzeylerini incelemek ve bu moleküllerin sendrom için bir biyobelirteç olup olmadığını araştırmaktır. Bu amaçla Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvuran 40 metabolik sendrom hastası ile 40 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Gruplar arasında cinsiyet açısından fark yokken yaş ortalaması metabolik sendrom grubunda daha yüksekti. Serum AIM, MCP-1 ve CRP düzeyleri metabolik sendrom grubunda anlamlı yüksek bulundu. Özellikle bel çevresi ve vücut kitle indeksi ile serum AIM ve CRP düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu. Üç biyobelirtecin serum düzeylerinin birbirleri ile korele olduğu saptandı. AIM, MCP-1 ve CRP değerleri için metabolik sendrom tanısında kullanılacak kesim noktalarının eğri altında kalan alanları istatistiksel anlamlı bulundu. Ayrıca kesim noktası üzerindeki serum AIM ve CRP düzeyleri metabolik sendrom için bağımsız risk faktörü iken, serum MCP-1 düzeyi bağımsız risk faktörü değildi. Sonuç olarak metabolik sendromda görülen inflamasyon şiddetinin en önemli belirleyicisi visseral obezitedir. AIM ve MCP-1 metabolik sendrom ve alt gruplarının patogeneğinde etkili olduğu düşünülen moleküllerdir. Serum AIM, MCP-1 ve CRP düzeyleri metabolik sendrom tanısında bir biyobelirteç olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Metabolik sendrom, AIM, MCP-1, CRP

ABSTRACT

Savaş E,M. Assessment of Macrophage Apoptosis Inhibitor (AIM), Monocyte Chemotactic Protein-1 (MCP-1) and C Reactive Protein (CRP) Levels in Patients with Metabolic Syndrome, Hacettepe University School of Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara 2017.

Metabolic syndrome is an important health problem that has been shown to be associated with cardiovascular disease and mortality. Although there are many factors that are effective in pathogenesis, recent studies have shown the importance of inflammation in visceral fat tissue. Macrophage apoptosis inhibitor (AIM) and monocyte chemotactic protein (MCP-1) are molecules that cause migrating to visceral fat tissue of M1 macrophages that initiate adipocyte inflammation. C reactive protein (CRP) is a molecule, exhibits the severity of inflammation in the metabolic syndrome and is recommended for use as a biomarker. The aim of this study is to examine serum levels of AIM, MCP-1 and CRP in healthy individuals and metabolic syndrome patients to investigate whether these molecules are a biomarker for the syndrome. For this purpose, 40 metabolic syndrome patients and 40 healthy individuals who were referred to Hacettepe University Faculty of Medicine were included in the study. The mean age was higher in the metabolic syndrome group when there was no gender difference between the groups. Serum AIM, MCP-1 and CRP levels were significantly higher in the metabolic syndrome group. There was a significant positive correlation between serum AIM and CRP levels with waist circumference and body mass index. It was determined that serum levels of these three biomarkers were correlated with each other. The areas under the curve of the serum AIM, MCP-1 and CRP cut off points that could be used in the diagnosis of the metabolic syndrome has been found statistically significant. In addition, serum AIM and CRP levels, above cut-off point were independent risk factors for the metabolic syndrome, whereas serum MCP-1 levels were not independent risk factors. In conclusion the most important determinant of the severity of inflammation in the metabolic syndrome is visceral obesity. AIM and MCP-1 may be effective molecules in the pathogenesis of the metabolic syndrome and its subgroups. Serum AIM, MCP-1 and CRP levels can be used as a biomarker in the diagnosis of metabolic syndrome.

Key words: Metabolic syndrome, AIM, MCP-1, CRP

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Metabolik Sendrom	3
2.1.1. Metabolik Sendrom Tanımı	4
2.1.2 Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi	8
2.1.3. Metabolik Sendrom Patofizyolojisi	9
2.2. Metabolik Sendrom Gelişiminde Makrofajlar ve Makrofaj Apoptoz İnhibitör Molekülü	16
2.2.1. Makrofajlar	16
2.2.2 Makrofaj Apoptoz İnhibitör (AIM/CDL5/Spl Alfa)	18
2.3. Metabolik Sendromda Kemokinler ve Monosit Kemotaktik Protein-1'in Rolü	21
2.3.1. Kemokin Yapı ve Özellikleri	21
2.3.2. Monosit Kemotaktik Protein-1 Yapı ve İşlevleri	23
2.3.3. MCP-1 ve Metabolik Sendrom Gelişimi	24
2.4. Metabolik Sendrom ve C Reaktif Protein	25
3. BİREYLER VE YÖNTEM	28
3.1. Çalışmanın Evreni	28
3.2. Çalışma Protokolü	29

3.3. Ölçümler	30
3.3.1. Antropometrik Ölçümler	30
3.3.2. Kan Basıncı Ölçümü	30
3.3.3. Biyokimyasal Ölçümler	30
3.3.4. Serum CRP Ölçümleri	31
3.3.5. Serum AIM ve MCP-1 Ölçümleri	31
3.4. İstatistiksel Analiz	31
3.5. Araştırmanın Etik Yönü	32
3.6. Araştırmanın Bütçesi	32
4. BULGULAR	33
4.1. Gruplara Ait Demografik, Antropometrik ve Klinik Özellikler	33
4.2. Serum AIM, MCP-1 ve CRP Düzeylerinin Değerlendirilmesi	36
4.3. Korelasyon (Bağıntı) Sonuçları	39
4.4. ROC Analizi Sonuçları	42
4.5. Lojistik Regresyon Analiz Sonuçları	44
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	54
7. KAYNAKLAR	56

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AgRP	Agouti ilişkili protein
AIM/CDL5/Spl Alfa	Makrofaj Apoptoz İnhibitör
APG	Açlık plazma glukozu
AUC	Eğri Altında Kalan Alan
BAG	Bozulmuş açlık glukozu
BGT	Bozulmuş glukoz toleransı
CCR-2	CC kemokin reseptör tip 2
CETP	Kolesterol ester taşıma proteini
CRP	C Reaktif Protein
CV	Varyasyon Katsayısı
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EGIR	European Group for the Study of Insulin Resistance
ELISA	Enzime bağlı immünosorbent analiz
eNOS	Endotelial nitrik oksit sentaz
FOXO 1	Forkhead box class O üye 1
GA	Güven Aralığı
GLUT	Glukoz taşıyıcı
HbA1c	Glikozile hemoglobin
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment İnsülin Rezistans
hsCRP	Yüksek duyarlılıklı C Reaktif Protein
IDF	International Diabetes Foundation
IDL	Ara yoğunluklu lipoprotein
IFN γ	İnterferon γ
IL	İnterlökin
IR	İnsülin Reseptörü
IRS	İnsülin reseptörü substratı
JNK	c-Jun N-terminal kinaz
KAH	Koroner arter hastalığı

KB	Kan Basıncı
KVH	Kardiyovasküler hastalık
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
MAPK	Mitojen-aktive protein kinaz
MCAF	Monosit kemotaktik ve aktive edici faktör
MCP-1/ CCL-2	Monosit Kemotaktik Protein-1/ Kemokin Ligand 2
MetS	Metabolik sendrom
METSAR	Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
MPO	Myeloperoksidaz
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NCEP ATP III	National Cholesterol Education Program Third Adult Treatment Panel
NHANES	National Health and Nutrition Examination
NPD	Negatif Prediktif Değer
NPY	Nöropeptit Y
NYHA	New York Kalp Cemiyeti
OSAS	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PF4	Platelet faktör 4
PI3K	Fosfatidilinozitol 3-kinaz
POMC	Proopiomelanocortin
PPAR γ	Peroxisom Proliferatör Aktive Reseptör gama
PPD	Pozitif Prediktif Değer
PPPG	Postprandiyal Plazma Glukozu
ROC	Receiver Operating Characteristic
SKB	Sistolik kan basıncı
SRCR-SF	Sisteinden zengin scavenger reseptör süper ailesi
SYA	Serbest yağ asidi
TEKHARF	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TG	Trigliserid
Tip 2 DM	Tip 2 Diabetes Mellitus
TNF	Tümör nekrozis faktör
VKİ	Vücut kitle indeksi
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1. Obezite Sonucu Gelişen Yağ Doku İnflamasyonu	17
Şekil 2.2. Obez Yağ Dokusunda AIM Aracılı Lipoliz ve Makrofaj İnfiltrasyonu	19
Şekil 2.3. Kemokinlerin Üç Boyutlu Yapısı	22
Şekil 2.4. CRP'nin Pentaksin Yapısı	25
Şekil 4.1. Bireylerin Beden Kitle İndekslerine Göre Sınıflanması	34
Şekil 4.2. Metabolik Sendrom Grubunun Kriter Sayısına Göre Dağılımı	35
Şekil 4.3. Metabolik Sendrom Grubunda İlaç Kullanım Oranları	35
Şekil 4.4. AIM MCP-1 ve CRP Düzeyleri İle Bel Çevresi Arasındaki Korelasyon Eğrileri	41
Şekil 4.5. Serum AIM, MCP-1 ve CRP Düzeyleri için ROC Eğrileri	43

TABLULAR

	Sayfa
Tablo 2.1. DSÖ Metabolik Sendrom Kriterleri	5
Tablo 2.2. EGIR Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	5
Tablo 2.3. NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	6
Tablo 2.4. IDF Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	6
Tablo 2.5. Güncel NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	7
Tablo 3.1. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri	28
Tablo 3.2. Araştırmadan Dışlanma Kriterleri	29
Tablo 4.1. Gruplara Ait Demografik, Antropometrik ve Klinik Özellikler	34
Tablo 4.2. Gruplara Ait Biyokimyasal Parametreler	36
Tablo 4.3. Serum AIM, MCP-1 ve CRP Düzeylerinin Karşılaştırılması	37
Tablo 4.4. AIM, MCP-1 ve CRP 'nin Metabolik Sendrom Alt Gruplarına Göre Karşılaştırılması	38
Tablo 4.5. Metabolik Sendrom Kriter Sayısına Göre AIM, CRP ve MCP-1 Düzeylerinin Karşılaştırması	39
Tablo 4.6. Metabolik Sendrom Klinik Göstergeleri ile AIM, CRP, MCP-1 Düzeyleri Arasındaki Korelasyon ve Yaşa Göre Düzeltilmiş Korelasyon Katsayıları	40
Tablo 4.7. AIM, MCP-1 ve CRP Düzeyleri Arasındaki Korelasyon	41
Tablo 4.8. Metabolik Sendrom Tanısında AIM, MCP-1 CRP için Kesim Değerleri	42
Tablo 4.9. Metabolik Sendromun Bağımsız Belirleyicileri	44

1.GİRİŞ

Son otuz yılda beslenme alışkanlıklarının değişmesiyle obezite oranlarının artması sonucu giderek arttığı görülen metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık gelişimi ile doğrudan ilişkili önemli bir sağlık problemidir [1]. Metabolik sendrom tanısı koyulan hastalarda kardiyovasküler hastalık riski 2 kat, diyabet gelişme riski ise 3 kat artmaktadır [2]. Erişkin popülasyonda yapılan çalışmalarda her 4 kişiden birinin metabolik sendromlu olduğu gösterilmiştir [3]. Türkiye’de ise 50-59 yaş arası erkeklerde %38, kadınlarda %54 oranında görülmektedir [4]. Metabolik sendromun gelişim sürecinde etkili tek bir mekanizmadan ziyade, beslenme alışkanlığı ve egzersiz gibi çevresel faktörler, genetik yatkınlık, inflamasyon gibi birçok mekanizmanın olduğu ve birlikte buldukları gösterilmiştir. Obezite ve insülin direncinin metabolik sendrom gelişiminde merkezi rol oynadığı düşünülmektedir [5]. Obeziteye bağlı gelişen visseral yağ doku inflamasyonu metabolik sendrom gelişiminde birinci basamaktır ve insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon ile aterosklerotik hastalık gelişimini tetiklemektedir [6]. Bir akut faz reaktanı olan C reaktif proteinin (CRP) metabolik sendromlu hastalarda yükselmesi inflamasyonun hastalık gelişimindeki rolünü göstermektedir [7]. Normal fizyolojide adipoz dokuda yerleşik olan M2 makrofajlar antiinflamatuvar etkilere sahiptir. Ayrıca insülin duyarlılığının devamında ve yağ doku homeostazında görev alırlar [8]. Obezitede artan serbest yağ asitleri adipositlerde hasara neden olur. Buna ikincil olarak monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) gibi kemokinlerin etkisi ile adipoz dokuya proinflamatuvar özellikteki M1 makrofajların göçü gerçekleşir. M1 makrofajlar ise akut faz yanıtına neden olur ve visseral yağ dokuda inflamasyon başlar [9]. Makrofaj apoptoz inhibitörü, doku makrofajlarından salgılanan ve makrofaj apoptozunu inhibe eden scavenger reseptör süper ailesinin bir üyesi olan protein yapıda bir moleküldür [10]. Adipositlerde lipolizi başlatmaktadır; bu etki erken dönemde obezite açısından koruyucu olsa da artan serbest yağ asidi miktarı ilerleyen dönemde kemokin ve sitokinlerin salınımını tetikleyerek M1 makrofajların yağ dokusuna göçüne neden olur [11]. Visseral yağ dokusundaki bu etkileri nedeni ile metabolik sendrom ve obezite gelişiminde etkili moleküllerden biri olduğu düşünülmektedir. Ayrıca fare deneylerinde inflamasyon şiddeti ile serum AIM düzeylerinin korelasyon gösterdiği

bildirilmiştir [12]. Ancak hali hazırda obezite veya metabolik sendrom hasta gruplarında serum AIM düzeylerini ve serum AIM düzeylerinin serum MCP-1 düzeyleri ile ilişkisini değerlendiren bir çalışma mevcut değildir.

Metabolik sendrom patogeneğinde AIM ve MCP-1 moleküllerinin rolünü aydınlatmak, serum düzeylerini değerlendirmek, metabolik sendrom ile ilişkisi daha net gösterilmiş olan CRP düzeyleri ile ilişkilerini ortaya koymak, metabolik sendrom tanı ve takibinde kullanılacak biyobelirteçler olup olmadıklarını anlamak amaçları ile yapılan bu çalışmaya 40 metabolik sendrom ve 40 sağlıklı birey dahil edilmiş ve serum AIM, MCP-1 ve CRP düzeyleri ile ilgili iki grupta ve metabolik sendrom alt gruplarında karşılaştırılmalı değerlendirilmeler yapılmış, metabolik sendrom klinik ve laboratuvar göstergeleri ile ilişkileri incelenmiş ve metabolik sendrom tanısında kullanılacak kesim noktaları elde edilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom, abdominal obezite ve insülin direnci temelinde ortaya çıkan, gelişiminde genetik ve çevresel birçok faktörün rol oynadığı, klinik tablosunda glukoz intoleransı/diabetes mellitus (DM), esansiyel hipertansiyon, dislipidemi, proinflamatuvar ve protrombotik öğeleri bulunduran, artmış kardiyovasküler hastalık (KVH) riski ile ilişkili olan bir risk faktörü kompleksidir [13]. Son 30 yılda beslenme alışkanlıklarının değişmesi ve sedanter yaşam tarzının artması nedeni ile dünya genelinde obezite prevalansı artmış ve bu durum diyabet ve kardiyovasküler hastalık prevalansının da artmasına yol açmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2014 verilerine göre dünya genelinde 1.9 milyar yetişkinin fazla kilolu olduğu ve yaklaşık 600 milyon yetişkinin de obez olduğu tahmin edilmektedir. 1980 verilerine göre obezite görülme oranları iki kattan fazla artmıştır. Yılda en az 2.8 milyon kişi obeziteye sekonder gelişen komplikasyonlar nedeni ile ölmektedir [14]. Obezitenin küresel pandemisinin sonucu olarak 1900'lü yılların başında kardiyovasküler hastalıkların mortalite ve morbidite nedenleri arasında ilk sıraya yerleşmesinden sonra koruyucu tıp uygulamaları açısından, KVH için riskli bireylerin tanımlanması ihtiyacı, metabolik sendrom kavramının ortaya atılmasına neden olmuştur.

Metabolik sendrom kavramı ilk kez 1920 yılında İsveçli araştırmacı Kylin tarafından ortaya atılmış ve hipertansiyon, hiperglisemi ve gut triadı olarak tanımlanmıştır [15]. Aynı yıllarda Nicolae Paulescu diyabetin daha çok obez kişilerde görüldüğünü ve obezite ile diyabetin benzer patolojik süreçler olduğunu ifade etmiştir [16]. 1927'de, İspanya'da modern endokrinolojinin kurucusu Maranon arteriyel hipertansiyon ve prediyabetik sürecin obeziteye bağlı geliştiğini tanımlamış, beslenme alışkanlığının korunma ve tedavide önemli olduğunun altını çizmiştir [17, 18]. 20.yüzyılın ortalarında (1947) Fransız doktor Vague tarafından ilk kez erkek tipi obezitenin diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık gelişimi ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur [18]. 1960'lı yıllarda Albrink ve Meigs obezite ile dislipidemi ve hiperglisemi arasındaki ilişkiyi tanımlamışlar, Avogaro ve Crepaldi ise

hiperlipidemi, hipertansiyon, obezite, diyabet ve koroner arter hastalığının birlikte görülmesini “Plurimetabolik Sendrom” olarak adlandırmışlardır [19, 20]. 1970’lerin sonlarına doğru Alman araştırmacılar tarafından obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabet ilişkisi gösterilmiş ve “Metabolik Sendrom” terimi ilk defa ortaya çıkmıştır [21, 22]. Ardından gelen araştırmalardan sonra, 1988 yılında, Stanford Üniversitesi’nde çalışmalarına devam eden Endokrinolog Reaven tarafından insülin direncinin merkezinde gelişen diyabet veya bozulmuş glukoz toleransı, artmış trigliserid veya azalmış HDL kolesterol ve hipertansiyonun eşlik ettiği klinik tablo “Sendrom X” olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlamada santral obezite yer almamaktadır. Reaven araştırmaları sonucu insülin direncinin metabolik sendromun her bir bileşeninin gelişimindeki patofizyolojik süreçte rol oynadığını raporlamıştır [23]. 1989 yılında Kaplan tarafından abdominal obezite, glukoz intoleransı, hipertrigliseridemi ve hipertansiyon “Ölümcül Dörtlü” olarak tanımlanmıştır [24]. Birkaç yıl sonra Ferrannini ve arkadaşları tarafından benzer çalışmalara devam edilmiş, metabolik sendrom bileşenlerinin kardiyovasküler risk faktörleri olduğu tanımlanmış ve “İnsülin Direnci Sendromu” olarak yeniden adlandırılmıştır [25]. 1985 yılında Ohlson ve arkadaşları vücut yağ dağılımının diyabet gelişiminde önemli bir riski faktörü olduğunu göstermiş, başka bir prospektif kohort çalışmada da kadınların vücut yağ dağılımları ile kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki olduğu gösterilmiştir [26].

2.1.1. Metabolik Sendrom Tanımı

İlk resmi metabolik sendrom tanımı 1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılmıştır. Farklı etnik kökenlerde yapılan çalışmalar sonucu insülin direncinin metabolik sendromun gelişim basamaklarının tümünde en önemli etyopatogenez olduğunun gösterilmesi nedeni ile DSÖ’nün metabolik sendrom tanımında insülin direncinin önemi vurgulanmış ve tanı için insülin direnci gerekli görülmüştür. İnsülin direnci, klinik göstergeleri olan Tip 2 diyabet, bozulmuş glukoz toleransı (BGT), bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve öglisemik hiperinsülinemi olarak tanımlanmıştır. İnsülin direncine ek olarak hipertansiyon, hiperlipidemi, santral obezite ve mikroalbuminüriden en az ikisi olması metabolik sendrom tanısı koydurur [27]. (Tablo 2.1)

Tablo 2.1. : DSÖ Metabolik Sendrom Kriterleri

Aşağıdakilerden en az biri;

- İnsülin direnci
- Bozulmuş glukoz toleransı
- Açık diabetes mellitus

Aşağıdakilerden en az ikisi;

- Hipertansiyon(kan basıncı $>140/90$ mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
- Dislipidemi (trigliserid düzeyi >150 mg/dL veya HDL düzeyi erkeklerde <35 mg/dl, kadınlarda <39 mg/dl)
- Abdominal obezite (VKİ >30 kg/m² veya bel/kalça oranı erkekte >0.90 , kadında >0.85)
- Mikroalbuminüri (idrara albümin atılımı >20 mcg/dk veya albümin/kreatinin oranı >30 mg/gr)

*Yukarıdakilerden 3 veya daha fazlası tanıyı koydurur.

1999 yılında Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (European Group for the Study of Insulin Resistance –EGIR) DSÖ tanımlamasına bir düzenleme getirmiştir. DSÖ’de olduğu gibi insülin direnci metabolik sendrom patofizyolojisinin merkezidir fakat bu tanımlamada insülin direnci açlık plazma insülininin 75 persentilden fazla olması olarak tanımlanmıştır. Bu tanım insülin direnci tanısı koymayı kolaylaştırmış olsa da açlık insülini yüksek olmayan Tip 2 DM gibi hasta gruplarının metabolik sendrom tanısı almamasına neden olmuştur. DSÖ tanımında da olduğu gibi obezite, hipertansiyon ve dislipidemiden ikisinin eşlik etmesi gereklidir. Obezite kriteri bel kalça oranı veya vücut kitle indeksi (VKİ) yerine yalnızca bel çevresi olarak tanımlanmıştır. DSÖ tanımında olan mikroalbuminüri ise tanı kriteri olmaktan çıkarılmıştır [28]. (Tablo 2.2)

Tablo 2.2. : EGIR Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri*

- Abdominal obezite (bel çevresi : erkeklerde >94 cm, kadınlarda >80 cm)
- Dislipidemi (Trigliserid ≥ 177 mg/dl, HDL <40 mg/dl veya dislipidemi tedavisi alması)
- Hipertansiyon ($\geq 140/90$ mmHg veya hipertansiyon tedavisi alması)
- Açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dl, non diyabetik

*Yukarıdakilerden 2 veya daha fazlası tanıyı koydurur.

2001 yılında National Cholesterol Education Program Third Adult Treatment Panel (NCEP ATP III) raporunda metabolik sendrom tanısı için yeni kriterler ortaya çıkmıştır. Bu tanılamada insülin direncinin tanı için kesin gerekliliği ortadan kaldırılmıştır [29]. (Tablo 2.3)

Tablo 2.3. : NCEP-ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri*

-
- Abdominal obezite (bel çevresi : erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm)
 - Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl)
 - Düşük HDL (erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl)
 - Hipertansiyon ($\geq 130/85$ mmHg)
 - Açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dl veya Tip 2 diyabet
-

*Yukarıdakilerden 3 veya daha fazlası tanıyı koydurur.

International Diabetes Foundation (IDF) klinik açıdan faydalı ve basit bir tanım oluşturmak ve KVH ile Tip 2 DM açısından karşılaştırmalı epidemiyolojik çalışmalar yapılması amacıyla 2005 yılında metabolik sendrom kriterlerini yeniden tanımlamıştır. NCEP ATP III'den farklı olarak VKİ >30 kg/m² veya bel çevresinin etnik köken için belirlenmiş sınırın üstünde olması olarak tanımlanan santral obezite, tanı için gerekli kriterdir [30]. (Tablo 2.4)

Tablo 2.4. : IDF Metabolik Sendrom Kriterleri*

-
- Abdominal obezite (bel çevresi : erkeklerde >94 cm, kadınlarda >80 cm) ve
- Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl)
 - Düşük HDL (erkeklerde <50 mg/dl, kadınlarda <40 mg/dl)
 - Hipertansiyon ($\geq 130/85$ mmHg)
 - Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dl veya Tip 2 diyabet
-

*Abdominal obezite ile birlikte diğer kriterlerden en az iki tanesi tanı koydurur.

2005 yılında American Heart Association (AHA) / National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) tarafından ATP III kriterleri revize edilmiştir. Bu tanımlama sonrası bozulmuş açlık glukozu >100 mg/dl olarak değiştirilmiş ve IDF'in tanımında olduğu gibi etnik bölgeleri özgü bel çevresi dikkate alınmıştır [31]. (Tablo 2.5)

Tablo 2.5. : Güncel NCEP-ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri*

- Abdominal obezite (bel çevresi : erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm)
- Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl)
- Düşük HDL (erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl)
- Hipertansiyon ($\geq 130/85$ mmHg)
- Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dl veya Tip 2 diyabet

*Yukarıdaki kriterlerden 3 veya daha fazlası olması tanıyı koydurur.

IDF, AHA/NHBLI araştırmacılarının çabaları sonucunda geliştirilen bu yeni tanımlamalar metabolik sendromun birçok farklı tanımına neden olmuş, bu da ne yazık ki hekimlerin ve araştırmacıların metabolik sendrom tanısı koymasında kafa karışıklığına yol açmış, farklı epidemiyolojik çalışmaları karşılaştırmayı zorlaştırmıştır [32].

Metabolik sendrom tanısı koymada hangi kriterlerin daha üstün olduğuna dair bazı çalışmalar yapılmıştır. DSÖ, NCEP ATP III ve IDF tanımları kullanılarak KVH ve Tip 2 DM gelişimini öngörme açısından yapılan bir çalışmada tüm metabolik sendrom tanımlarının KVH ve Tip 2 DM gelişimi açısından önemli risk göstergeleri olduğu ve üç kriterin de riski öngörmeye benzer duyarlılığa sahip olduğu raporlanmıştır [33]. Bununla birlikte NCEP ATP III kriterlerinin DSÖ ve IDF kriterlerine göre riski ön görmede daha üstün olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur [34, 35]. 2010 yılında yapılan diğer bir meta-analiz 2001 NCEP ve 2005 güncel NCEP ATP III tanımlarını kullanarak 951.083 hasta içeren 87 çalışmayı toplamış ve iki ayrı tanımlamayı karşılaştırmıştır. Sonucunda kardiyovasküler hastalık gelişimi ve tüm nedenlere bağlı mortalitede benzer bir artış bulunmuştur [36].

Metabolik sendrom tanısı koymanın klinik önemi günümüzde halen bir tartışma konusudur. Birçok çalışma sonucunda metabolik sendrom tanısı koymanın kardiyovasküler hastalık ve diyabet gelişimini öngördüğü ortaya çıkmıştır. Yapılan bir meta-analizde metabolik sendrom tanısı konulan hastalarda Tip 2 DM gelişme riski 2.99 (1.96-4.57) kat, kardiyovasküler hastalık riski 1.65 (1.38-1.99) kat, tüm nedenlere bağlı mortalite riski 1.27 kat artmaktadır [2]. ATP III kriterlerine göre

metabolik sendrom tanısı konulanlar ile yalnızca bir kriteri karşılayan kişilerin koroner BT anjiyografi sonuçları karşılaştırılmış ve metabolik sendromda koroner arter hastalığı (KAH) prevalansı daha fazla ve prognozu daha kötü bulunmuştur [37]. Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalığın yanı sıra kronik böbrek yetmezliği ve farklı kanser tipleri ile de ilişkili bulunmuştur [38-40]. Kardiyovasküler hastalığı öngörme açısından metabolik sendrom tanımı ile Framingham risk skorlama sistemini karşılaştıran bazı çalışmalarda metabolik sendrom tanısının Framingham skorlama sistemine bir üstünlüğü olmadığı rapor edilmiştir [41, 42]. Bununla birlikte metabolik sendrom tanımı hem diyabeti hem de inme gibi diğer aterosklerotik hastalıkları öngörmede Framingham skorlama sisteminden üstün bulunmuştur [43]. Tüm bu nedenlerle metabolik sendrom günümüzde halen geçerli bir tanım olup özellikle aterosklerotik hastalık ve diyabet gelişimini öngörme açısından oldukça yararlıdır.

2.1.2. Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi

Metabolik sendrom tanımı için farklı kriterlerin kullanılması, yapılan epidemiyolojik çalışmalarda coğrafi bölge, etnisite, yaş ve cinsiyet dağılımından kaynaklanan farklılıklar nedeni ile genel bir prevalans değeri vermek mümkün olmamaktadır. Yapılan bu çalışmalardan elde edilen verilere göre dünyada prevalansın %10 ile %84 arasında değiştiği görülmüştür [44, 45]. Metabolik sendrom ile ilgili yapılan en büyük çalışmalardan biri olan Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırmasında (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) ATP III kriterleri kullanılmış ve ABD’de metabolik sendrom prevalansı kadınlarda %23.4, erkeklerde %24 olarak bulunmuştur. NHANES verilerine göre Birleşik Devletler’de 20-29 yaş grubunda metabolik sendrom prevalansı %7 iken, 60-69 yaş grubunda %44’e kadar ulaşmaktadır [46]. Yaşla birlikte metabolik sendrom prevalansında artış daha çok kan basıncı ve serum glukoz değerlerinde yükselme ile ilişkili görülmektedir. Metabolik sendrom bileşenlerine bakıldığında zaman zaman Avrupa kökenli Amerikalılarda aterojenik dislipideminin, Afrika kökenli Amerikalılarda ise hipertansiyon, tip 2 diyabet ve obezitenin daha baskın olduğu görülmektedir [46]. Avrupa ülkelerinde prevalans bölgesel farklılıklar göstermekle beraber EGIR tarafından yapılmış olan araştırmaların raporlarına göre metabolik sendrom sıklığı

Avrupa’da 40-45 yaş arası erkeklerde %7 ile %36, aynı yaş grubunda kadınlarda %5 ile %22 arasında değişmektedir. Avrupa erişkin nüfusunun ¼’ünde metabolik sendrom olduğu tahmin edilmektedir [47]. Asya popülasyonunda metabolik sendrom prevalansı geniş varyasyonda değişkenlik göstermektedir. NCEP-ATP III tanı kriteri kullanılarak yapılan çalışmalarda Kore [48] ve Tayvan’da [49] düşük oranda (%10-15), İran [50], Pakistan’da [51] ise yüksek oranda (%30-35) metabolik sendrom prevalansı tespit edilmiştir. Asyalılarda daha düşük VKİ olmasına rağmen abdominal obezite eğiliminin beyaz ırka göre daha fazla olduğu gösterilmiştir [52, 53]. Asya popülasyonunda son 20 yılda artmış abdominal obezite ile tip 2 DM ve KVH insidansının yükseldiği görülmüştür [52].

Ülkemizde de metabolik sendrom prevalansı ile ilgili yapılmış bazı çalışmalar mevcuttur. Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması 1990 yılında başlamış, kardiyovasküler hastalık ve diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, obezite gibi kardiyovasküler hastalık risk belirteçlerinin sıklığını ve ölüm oranlarını inceleyen, 7 bölgeyi de kapsayan bir toplum tarama çalışmasıdır. 2016 taraması sonrası yayınlanan 2017 verilerine göre metabolik sendrom sıklığı 40-49 yaş arası erkeklerde %44, kadınlarda %39; 50-59 yaş arası erkeklerde %38, kadınlarda %54; 60-69 yaş arası erkeklerde %39, kadınlarda %56 oranında görülmektedir [4]. 2004 yılında yapılan, 4259 bireyin çalışmaya alındığı Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR) sonuçlarına göre NCEP ATP III kriterleri baz alındığında 20 yaş üstü erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı %33,9 (kadınlarda %39,6, erkeklerde %28) oranında tespit edilmiştir. Ayrıca metabolik sendrom sıklığı yaş ilerledikçe artmakta, %60,8 oranıyla en sık 60-69 yaş aralığında görülmektedir [54]. 2009 yılında ilk verileri tamamlanan PURE çalışmasının (Prospective Urban Epidemiological Study) 2012 verilerine göre ise metabolik sendrom prevalansı ülkemizde bu üç yılda %36.7’den %43.8’e yükselmiştir [55]. Tüm bu çalışmalar ülkemizde de dünya genelinde olduğu gibi metabolik sendromun gün geçtikçe artan önemli bir sağlık problemi olduğunu göstermektedir.

2.1.3. Metabolik Sendrom Patofizyolojisi

Metabolik sendromun gelişim sürecinde etkili tek bir mekanizmadan ziyade, beslenme alışkanlığı ve egzersiz gibi çevresel faktörler, genetik yatkınlık,

inflamasyon gibi birçok mekanizmanın olduğu ve birlikte buldukları gösterilmiştir. Obezite ve insülin direncinin metabolik sendrom gelişiminde merkezi rol oynadığı düşünülmektedir [5].

İnsülin Direnci

Fonksiyonel olmayan insülin etkisinin ve sinyalizasyonun metabolik sendroma nasıl katkıda bulunduğunu tartışmak için insülin fizyolojisini bilmek önemlidir. Normal insülin duyarlılığı olan bireylerde, pankreatik β hücreleri, postprandiyal dönemde dolaşımdaki artmış glukoz düzeylerine yanıt olarak insülin salgılar. Karaciğerdeki glikoneogenez ve glikojenolizi inhibe ederek karaciğer glukoz üretimini baskılar, koordineli olarak kas ve yağ dokusuna glukoz alımını artırır. Böylece plazma glukoz konsantrasyonlarını azaltır [32]. Bu dokularda insülin, insüline duyarlı glukoz taşıyıcı 4'ün (GLUT4) intrasellüler depo veziküllerinden hücre yüzeyine mobilizasyonunu arttırarak glukozun hücre içine alımını artırır [56]. GLUT4 ekspresyonu insülin duyarlılığı ile korelasyon gösterir ve egzersizle birlikte artar [57]. Glukoz metabolizmasındaki etkilerinin yanısıra insülin, trigliseridleri serbest yağ asitleri (SYA) ve gliserole hidrolize eden bir enzim olan hormon duyarlı lipazı inhibe ederek yağ dokusunda lipolizi engeller [5]. İnsülin aynı zamanda, PPAR γ 'yı (peroksizom proliferatör aktive reseptör gama) uyararak adipogenez ve yağ dokusu farklılaşmasını da teşvik eder [58]. İnsülin, yağ dokusunda, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve şilomikron parçacıklarında bulunan trigliseridi SYA'lara hidrolize eden, sonradan hücrelere alımına aracılık eden bir enzim olan lipoprotein lipazı da aktive eder. Ayrıca fosfatidilinozitol 3-kinaz (PI3K) bağımlı hepatik VLDL sentezi ve sekresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir [59, 60]. Yağ asidi sentaz da insülin varlığından etkilenir; akut ortamda insülin tarafından inhibe edilir ve kronik hiperinsülinemi koşullarında insülinle paradoksal olarak artar [61]. Hücreseel seviyede, insülin, tirozin kinaz ailesine ait bir heterotetramer olan insülin reseptörüne (IR) bağlanır. İnsülin bağlanması, IR'nin aktivasyonu ile sonuçlanır. IR'nin fosforilasyonu ise insülin reseptör substratları 1 ve 2 (IRS1, IRS2) de dahil olmak üzere adaptör proteinlerin ileri fosforilasyonuna yol açar [62]. İnsülin metabolik aktivitesini PI3K aracılığı ile yönlendirirken, mitojenik etkileri mitojen-aktive protein kinaz (MAPK) yolu ile oluşur [63]. PI3K'nın

aktivasyonu, insülinin glukoz taşınması ve depolanması, protein sentezi ve lipid bozunumunun önlenmesindeki etkilerinden sorumlu olan protein kinaz B/AKT'nin aktivasyonuna yol açar [5, 64]. İlâveten, onkogen Cbl ve buna eşlik eden CAP proteinlerinin fosforilasyonunu içeren ikinci bir yol, hücre yüzeyine GLUT4 mobilizasyonu ve arttırılmış glukoz alımına neden olur [65]. İnsülinin önde gelen hedeflerinden biri, transkripsiyon faktörü FOXO1'dir (forkhead box class O üye 1) [63, 66]. FOXO1 hepatik glikoneogenezi etkiler ve aynı zamanda yağ dokusunda önemli insülin hedefi olan PPAR γ 'nın transkripsiyonunu inhibe eder [67, 68]. İnsülin direnci koşulları altında artan FOXO1 aktivitesi, glikoneogenezi aktive eder, β hücresi çoğalmasını ve adipogenezini baskılar ve böylece hiperglisemiye yatkınlık görülür [69].

Periferik etkilerinden başka, insülin merkezi olarak da etki etmektedir. İnsülin, oreksijenik nöropeptit Y (NPY) ve Agouti ilişkili protein (AgRP) ile anoreksijenik nöropeptidlerden proopiomelankortin (POMC) ekspresyonunu etkileyerek iştahı merkezi olarak düzenler [70]. İnsülin NPY sentezini ve AgRP salınımını azaltır, POMC sentezini arttırır ve böylece besin alımında azalmaya neden olur [71, 72]. Buna ek olarak obezite ve periferik insülin direncinin gelişmesinde, santral sinir sisteminde gelişen insülin direncinin de etkisi olabileceği düşünülmektedir [73, 74].

İnsülin tüm bu kompleks sinyal yolları ile glukoz ve yağ metabolizmasını düzenler. İnsülin direnci durumunda insülin sinyalizasyonu ve aktivitesi yollarında değişiklikler görülmektedir. İnsülin direncinde, PI3K-AKT yolağı etkilenirken, MAPK yolağı korunur. Bu durum iki paralel yol arasındaki dengede bir değişime yol açar. PI3K'nın inhibisyonu, endotelial nitrik oksit (NO) üretiminde bir düşüşe neden olur ve bu durum endotel disfonksiyonuna yol açar. Ayrıca GLUT-4 translokasyonunda azalma sonucu iskelet kası ve yağ dokuda glukoz alımı azalır. Aksine, MAPK yolağı etkilenmez, bu nedenle endotelin-1 (ET-1) üretimi, vasküler hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonu ve vasküler düz kas hücrelerine mitojenik uyarı devam eder. Bu yolla insülin direnci, ateroskleroza yatkın vasküler anormalliklere neden olur [75]. Ayrıca insülin endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivasyonu yoluyla periferik dokularda perfüzyonu artırıp glukozun dokulara

geçişini kolaylaştırır. NO üretiminin inhibisyonu, glukozun doku içine alınmasını yaklaşık %40 oranında azaltır. Sonuç olarak insülin sinyalizasyonu glukoz metabolizmasının yanısıra periferik glukoz kullanımını, endotel fonksiyonunu, vasküler tonusu ve kan akışını da etkilemektedir. Bu nedenle, insülin direnci vasküler disfonksiyona yol açarak kardiyovasküler hastalıklara doğrudan neden olur [76].

Abdominal Obezite

İnsülin direnci ile visseral obezite birbiriyle doğrudan ilişkili olup metabolik sendrom gelişiminde merkezi rol oynarlar. Metabolik sendrom obezite ilişkisi toplam vücut yağ dokusu artışından çok visseral yağ dokusundaki artış ile ilişkilidir [77, 78]. İlk olarak 1956'da Vague tarafından obezite ile ilişkili sağlık sorunlarının daha çok üst vücut yağ dağılımı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [79]. Takibinde yapılan epidemiyolojik çalışmalar VKİ ile tanımlanan obeziteden çok, bel çevresi ile tanımlanan abdominal obezitenin metabolik sendromun bileşenleri ile daha güçlü korele olduğunu açıkça göstermiştir [80, 81]. Lokalize omental ve mezenterik yağ dokusundan oluşan visseral yağ dokusunun önemi, yağ dokusunu görüntüleme teknolojisinin (bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme) kullanılmasından sonra daha iyi anlaşılmıştır. Bu nedenle günümüzde metabolik sendrom terimi birçok kaynakta yerini visseral adipozite sendromuna bırakmaktadır [82]. Visseral adipoz dokuyu diğer subkutan yağ dokusundan ayıran özelliklere bakıldığında visseral ve subkutanöz beyaz adipoz dokuların adiposit boyutu ve metabolik aktivitesi bakımından farklı oldukları yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur [83]. Visseral adipoz doku insülinin antilipolitik etkilerine, katekolaminlerin ise lipolitik etkilerine iyi metabolik yanıt verir. Subkutan yağ dokuda ise insülin ve katekolamin etkisi daha siliktir [83]. Artan kalori alımı veya fiziksel aktivitedeki azalmış harcama nedeniyle meydana gelen kilo alımı, visseral yağ dokusunun işlevinde değişikliklere neden olur. Trigliserid depolama hacmi aşıldığında ortamda fazla miktarda bulunan doymuş yağ asitleri, adiposit ve ortamda yerleşik bulunan makroflardaki Toll benzeri reseptörlere (TLR) (özellikle 2 ve 4) bağlanabilir. Bunun sonucunda c-Jun N-terminal kinaz (JNK) induksiyonu IRS1'in fosforilasyonu ile sonuçlanır ve böylece insülin reseptör sinyalizasyonunda azalma olur. Yani visseral dokuda insülin direnci başlar. İnsülinin antilipolitik etkisi ortadan

kalkar. Adiposit içine glukoz alımı azalır, lipit alımı ve lipit depolanması artar, bu artışa bağlı olarak lipoliz artar ve serbest (esterleşmemiş) yağlı asitlerin (SYA) dolaşıma salınımı artar. Visseral adipoz dokudan karaciğere doğru SYA akışı miktarı artar. Bu durum karaciğerde insülin direnci gelişmesi, hepatik glukoz metabolizmasının bozulması ve karaciğer yağlanması ile sonuçlanır. Karaciğer dokusunda insülin direnci, azalmış apolipoprotein B yıkımı ve triaçilgliserol bakımından zengin lipoproteinlerin üretimi ile ilişkilidir. Köpeklerde yapılan bir çalışmada yüksek yağlı bir diyetle indüklenen visseral obezitenin karaciğer dokusunda insülin direncini doğrudan indükleyebildiği, periferik dokuların insülin duyarlılığının daha az etkilendiği gözlemlenmiştir. Yüksek yağ rejimine maruz bırakılan bu köpeklerde 24 saatlik SYA profilinin belirgin arttığı saptanmıştır [84]. Bu nedenle, SYA'de meydana gelecek bu artışın insülin salınımı için bir uyarıcı olabileceği ve özellikle hepatik karbonhidrat ve lipid metabolizması ile ilgili olduğundan insülin direncinin etiolojisinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir [85].

Adipoz dokuda gelişen inflamasyon da patogeneizde önemli bir rol oynar. Visseral yağ dokusunun genişlemesi, hipertrofik adipositlerin nekrozuna ve büyük yağ damlacıklarının salınmasına yol açar. Yağ damlacıkları çevredeki hücrelere karşı toksiktir ve kemik iliği makrofajlarının dokuya göçüne neden olur. Uyarılan bu makrofajlar ile inflamasyon süreci başlar. Kemik iliğinden adipoz dokuya göç ederek inflamasyona yol açan ve insülin direncini arttıran proinflamatuvar sitokinlerin (TNF a, IL1 ve IL6) ekspresyonuna neden olan makrofajlar M1 makrofajlarıdır. Bu makrofajlar visseral yağ dokusundaki M2 makrofajlarından fonksiyon olarak farklıdır [86]. Yağ dokusunda makrofajların rolü ve inflamasyon Bölüm 2.2'de detaylı tartışılacaktır.

Visseral yağ dokusunu subkutan yağ dokusundan ayıran diğer önemli bir özelliği de aktif bir endokrin organ gibi davranarak adipokinler olarak adlandırılan molekülleri sentezlemesidir [87]. Otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu bilinen adipokinler birçok sinyal yolağı ile enerji homeostazı için kritik olan organları etkiler [88]. Obez ve metabolik sendrom tanısı olan kişilerin sağlıklı kişilere göre adipokin profillerinin değiştiği ortaya konmuştur [89]. Etkileri en iyi

tanımlanmış adipokinlerden bazıları leptin, adiponektin, rezistin visfatin ve retinol bağlayıcı protein 4 (RBP-4)'tür [32].

Hipertansiyon

Hipertansiyon metabolik sendromun birleşenlerinden biridir. Framingham çalışması sonuçlarına göre hipertansif erkeklerin %80'inde, hipertansif kadınların ise %65'inde obezite mevcuttur [90]. Metabolik sendromda hipertansiyonun sık görülmesi obezite, insülin direnci, sempatik aktivite artışı, oksidatif stres, endotel disfonksiyonu, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu, inflamatuvar mediatörlerde artış ve uyku apnesi gibi çeşitli nedenlere bağlı olabilir [91]. Metabolik sendromda hipertansiyonun önemli nedenlerinden biri obezitedir. Obezite ile kan basıncı yüksekliği ilişkisindeki etkili mekanizmaların intravasküler volüm artması ile kardiyak output artışı, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktive olması ve sempatik aktivitenin artması olduğu düşünülmektedir [92]. Hipertansiyon ile insülin direnci arasında da ilişki olduğu bilinmektedir. Normotansif olan bireylerde insülin direnci varlığında ileride hipertansiyon ortaya çıkma olasılığı yüksektir [93]. Hipertansiyon nedenlerinden olan sempatik aktivite artışının metabolik sendrom ile ilişkisini gösteren yayınlar giderek artmaktadır [94]. Aynı zamanda santral obezitesi olan kişilerde periferik obezitesi olanlara göre daha belirgin sempatik aktivite artışı olması bu mekanizmaları destekler niteliktedir [95]. Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu da metabolik sendromda hipertansiyonu tetiklemektedir. Yapılan çalışmalarda göre plazma aldosteron düzeyleri ile abdominal obezite arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür [96].

Aynı zamanda metabolik sendrom için risk faktörleri olan sigara ve alkol kullanımı da kan basıncı yüksekliğine neden olabilir. Sigara kullanımı muhtemelen plazma norepinefrin düzeyini artırarak kan basıncını etkilemektedir [97]. Aşırı alkol kullanımı da muhtemelen plazma katekolamin düzeyinin artışına neden olarak tansiyon yüksekliği ile sonuçlanmaktadır [98].

Dislipidemi

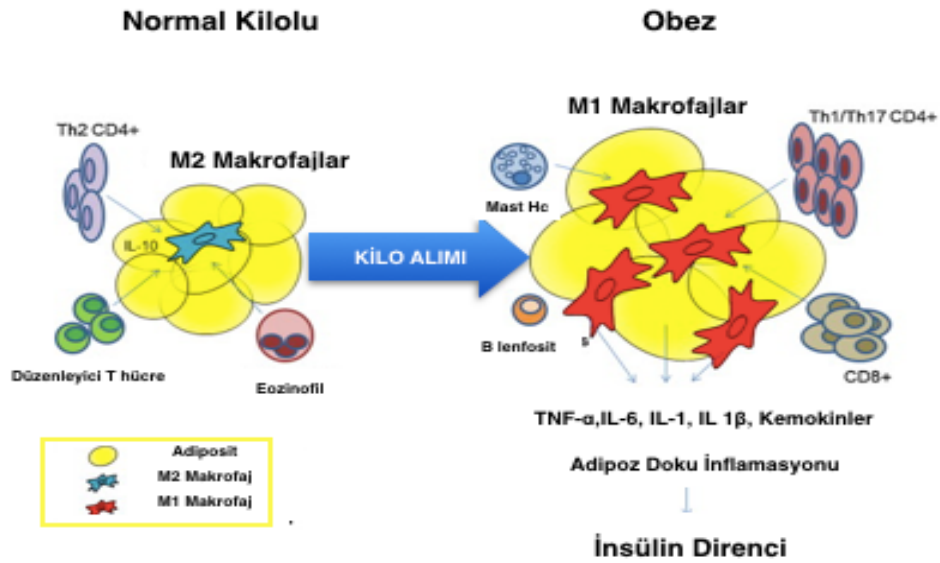
Dislipidemi; kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı için major risk faktörü olarak tanımlanmıştır [99]. Metabolik sendromun birleşenlerinden biri olan dislipidemi, lipidlerin yapı metabolizma ve biyolojik aktivitelerinde değişiklik ile karakterizedir. Metabolik sendromda aterojenik olan lipoproteinler, trigliseridler ve küçük dens LDL miktarında artış, antiaterojenik HDL miktarında azalma görülür [100]. İnsülin direnci çeşitli yollarla dislipidemiye neden olur [101]. Birincisi; normal fizyolojide insülin adipositlerdeki lipolizi inhibe eder, bozulmuş bir insülin sinyallemesi sonucu lipoliz artar ve SYA düzeylerinde artışa neden olur. Karaciğerde, SYA'leri trigliserid sentezi için bir substrat görevi görür. Aynı zamanda çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) parçacıklarının ana lipoproteini olan apoB'nin üretimini stabilize ederek daha fazla VLDL üretimine sebep olur. İkincisi; insülin normalde PI3K'ya bağımlı yollar vasıtasıyla apoB'nin yıkımını sağlar. İnsülin direnci geliştiğinde Apo B yıkılamayacağından doğrudan VLDL üretimini artar. Üçüncüsü; insülin, VLDL klirensinin hız sınırlayıcı ve ana aracısı olan lipoprotein lipazın aktivitesini düzenler. Bu nedenle, insülin direncindeki hipertrigliseridemi hem VLDL üretiminde bir artış hem de VLDL klirensinde bir azalmanın sonucudur [101]. VLDL, her ikisi de bir aterom oluşumunu destekleyebilen kalıntı lipoproteinlere ve küçük yoğun LDL'ye metabolize olur. VLDL'deki trigliseridler, kolesterol esterler karşılığında kolesterol ester taşıma proteini (CETP) tarafından HDL'ye aktarılarak, trigliserid ile zenginleştirilmiş HDL ve kolesterol esteri zenginleştirilmiş VLDL parçacıkları elde edilir. Trigliserid ile zenginleştirilmiş HDL, hepatik lipaz için daha iyi bir substrat olduğundan dolaşımdan hızla temizlenir ve damar sisteminden bir ters kolesterol taşınmasına katılmak için daha az sayıda HDL parçacığı kalır. Böylece, insüline dirençli hastaların karaciğerinde, SYA akışı yükselir, TG sentezi ve depolanması artar ve fazla TG, VLDL olarak salgılanır [101]. Çoğunlukla insülin direnci ile ilişkili dislipideminin, karaciğer tarafından artmış VLDL sekresyonunun direkt bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu anomaliler artan oksidatif stres ve endotel disfonksiyonuyla yakından ilişkilidir ve böylece makrovasküler aterosklerotik hastalığın proinflatuvar doğasını güçlendirir [102].

2.2 Metabolik Sendrom Gelişiminde Makrofajlar ve Makrofaj Apoptoz İnhibitör Molekülü

2.2.1.Makrofajlar

Obezite ve metabolik sendrom patogeneğinde yağ dokusunda görülen düşük dereceli kronik inflamasyon önemli bir rol oynamaktadır. Bu inflamasyonun temel hücrelerinden biri de makrofajlardır. Makrofajlar immun sistemin en önemli hücrelerinden biri olduğu gibi metabolik işlevlerde de önemli görevler yaptığı son yıllardaki çalışmalar ile ortaya konulmuştur [103]. Farklı dokularda yerleşmiş makrofajlar, kendi mikro çevresine uyum sağlarlar ve çeşitli fonksiyonel ve morfolojik fenotipler gösterirler. Karaciğerdeki Kupffer hücreleri, visseral adipoz dokuda yerleşik makrofajlar ve akciğerdeki alveolar makrofajlar gibi yerleşik popülasyonlar, sistemik inflamasyona yanıt olarak dokuya göç eden makrofajlardan farklılık göstermektedir [104]. Adipoz doku makrofajları inflamasyon sırasında aktifleşip dokuya göçen makrofajlardan yapısal ve işlev olarak farklıdır. Normal fizyolojik durumda visseral yağ dokusunda %5-10 oranında alternatif makrofajlar veya M2 makrofajlar olarak adlandırılmış makrofajlar yerleşiktir [8]. Bu makrofajlar T helper 2 (Th2) hücreleri tarafından üretilen IL-4 ve IL-13 ile uyarılır. Uyarılan M2 makrofajları IL-10 gibi birçok antiinflamatuvar sitokin üretmektedir [105]. Buna ek olarak, M2 makrofajları arginin ve ornitin metabolize ederek inflamasyonu azaltan Arjinaz I enziminin üretimini artırır ve adiposit homeostazına katkıda bulunur [8]. Arjinaz I gen ekspresyonu aynı zamanda PPAR γ tarafından aktive edilir [106]. PPAR γ yolağı M2 makrofaj fenotipinin elde edilmesinde ve korunmasında önemli bir rol oynar. Makrofajdan PPAR γ ifadesi silinmiş fareler yüksek yağ içeren diyetle maruz bırakıldığında, yağ dokusunda artış ve iskelet kasında ile karaciğerde insülin direnci geliştiği görülmüştür. Başka bir çalışmada ise adipositler PPAR γ yok edilmiş makrofajları ile birlikte inkübe edildiğinde karaciğer, iskelet kası ve adipoz dokuda metabolik fonksiyonları düzenleyen IL-4 gibi faktörlerin üretilmediği ve insülin direnci geliştiği gözlemlenmiştir [106, 107]. Öte yandan obezite geliştiğinde adipoz dokuda makrofaj fenotipinde farklılık görülür. Ortamda fazla miktarda bulunan serbest yağ asitlerinin etkisiyle obez adipoz dokuya kemik iliğinden Monosit

Kemotaktik Protein-1 etkisiyle makrofaj göçü olur. Bu makrofajlar M1 makrofajları olarak adlandırılan ve lipopolisakkaritlere cevap olarak proinflamatuvar sitokin üreten makrofajlardır [108]. Normalde yağ dokusu içinde dağınık yerleşimli M2 makrofajlarının aksine ölü yağ hücreleri arasında “taç benzeri dizilim” olarak adlandırılan şekilde yerleşirler [9]. Bu makrofajlar genellikle Th 1 hücrelerinden üretilen Interferon- γ (IFN- γ) gibi sitokinler veya lipopolisakkarit gibi patojen ilişkili moleküller tarafından uyarılırlar [108]. Buna cevap olarak M1 makrofajları IL-6 , TNF-a, IL-1 β , IL-12 ve IL-23'ü içeren sitokinleri salgılar [109, 110]. M1 makrofajları ayrıca Th1 yanıtını indükleyebilir [111, 112]. Ayrıca CXCL9 ve CXCL10 da dahil olmak üzere Th1 hücrelerini çeken kemokinleri salgılar [113]. Obezitenin şiddeti arttıkça M1 makrofajlarının sayısı artmaktadır. Ayrıca adipoz dokudaki inflamasyon şiddeti ile M1 makrofajlarının sayısı yüksek oranda pozitif korele bulunmuştur [114]. M1 makrofajlarından salınan proinflamatuvar sitokinler c-Jun N-terminal kinaz (JNK 1 ve 2), κ B kinaz inhibitörü (IKK), hücre dışı sinyalle düzenlenmiş kinaz 1 ve 2 (ERK 1 ve 2) ve mitojenle aktive olan protein kinaz p38 (p38 MAPK) sinyal yollarını etkileyerek insülin direnci gelişmesine neden olur. Sonuç olarak makrofajlar normal fizyolojik işleyişte yağ doku homeostazının korunması için gerekli temel hücrelerdir [114]. Bununla birlikte obeziteye bağlı adipoz doku inflamasyonu ve insülin direncinin gelişmesinde merkezi rol oynarlar [115-118]. (Şekil 2.1)



Şekil 2.1. :Obezite Sonucu Gelişen Yağ Doku İnflamasyonu- Esser ve ark'ndan [119] uyarlanmıştır.

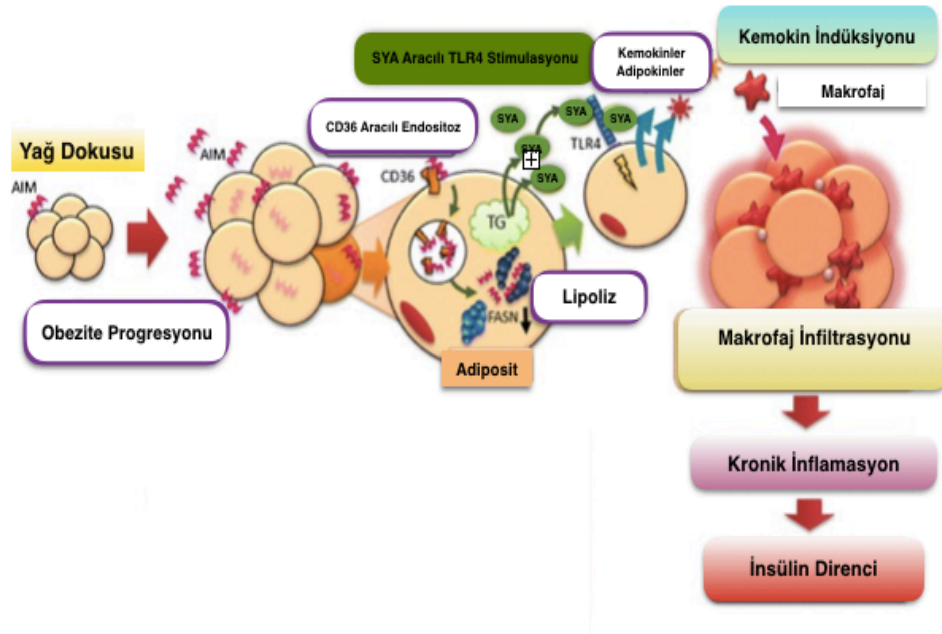
2.2.2 Makrofaj Apoptoz İnhibitör (AIM/CDL5/Spl Alfa)

Programlanmış hücre ölümü olarak da adlandırılan apoptoz, vücudun gelişmesinde, homeostazında, savunma mekanizmasında ve yaşlanmada önemli bir rol oynamaktadır [120]. Embriyonik gelişim, normal hücre döngüsü, bağışıklık sisteminin düzgün gelişimi ve işleyişi, hormon bağımlı değişiklikler, yaşlanmaya bağlı hücre ölümü gibi fizyolojik mekanizmalarda hayati bir öneme sahiptir [121]. Bu nedenle bozulan apoptoz, kanser, otoimmünite, enfeksiyonlar, dejeneratif bozukluklar gibi çeşitli hastalıklara katkıda bulunabilir. Birçok çevresel stres tipinin, farklı sinyal iletim kaskadları yoluyla apoptozu başlattığı gösterilmiştir [122-125]. Bununla birlikte, apoptoz vücutta hem pozitif hem de negatif olarak düzenlenmektedir [126]. Apoptozisin negatif düzenleyicileri olan birçok hücre içi molekül tanımlanmıştır ve bu moleküller apoptozisi dengeleyen asıl unsurlardır [127].

Makrofaj apoptoz inhibitör (AIM/CDL5/Spl Alfa) sisteinden zengin scavenger reseptör süper ailesinin (SRCR-SF) bir üyesi olan, protein yapıda bir moleküldür [10]. Farklı apoptoz uyaranlarına karşı makrofajların hayatta kalmasını destekleyen bir apoptoz inhibitörüdür [128]. İlk kez 1999 yılında Miyazaki ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Fare makrofaj DNA'sı sistein zengin scavenger domaini ile taranarak AIM geni bulunmuş, takibinde AIM eksikliği olan farelerde timosit sayısının belirgin olarak arttığı gösterilmiştir [128]. Doku makrofajlarından salgılanır ve nukleer reseptör liver X reseptör/retinoid X reseptör (LXR/RXR) heterodimerleri tarafından düzenlenir [129, 130]. Sekretuar bir moleküldür, insan ve fare kanında farklı düzeylerde tespit edilmiştir [131].

Son yıllarda yapılan çalışmalar ile yağ dokusunda önemli işlevlere sahip olduğu gösterilmiştir. Makrofaj apoptoz inhibitör molekülü normalde CD36 reseptör aracılı endositoz yoluyla adipositlere alınır ve sitozolik yağ asit sentaz (FAS) enzimatik aktivitesinin azaltılması yoluyla lipoliz oluşturur [11]. Ayrıca buna bağlı olarak PPAR γ aktivitesinde ve adipositlerdeki triaçilgliserol depolanması için vazgeçilmez olan yağ spesifik protein 27 (FSP27) ve Perilipin'in de dahil olduğu lipid damlacık kaplama proteinlerinin gen ekspresyonlarında azalmaya neden olur

[131]. AIM ile indüklenen lipolizin hormon bağımlı lipolizden farklı olduğu gösterilmiştir. Hormon bağımlı lipoliz açlıkta ortaya çıkar ve hormon duyarlı lipazın sinyal kaskadı sonrası fosforilasyonu ile başlar. Açlıkta enerji kaynaklarının acilen tamamlanması gerektiğinden bu lipolitik süreç hızlı ilerlemektedir [132]. Aksine, AIM ile indüklenen lipoliz, obezitenin ilerlemesi ile oluşur. Bu lipoliz yolu herhangi bir sinyal kaskadı olmaksızın ilerlemektedir. Hormon bağımlı lipolize göre daha yavaş ilerlemektedir [131]. Bu lipolitik etkisi sayesinde obezitenin başlangıcında AIM koruyucu etkili gibi görünmektedir [12]. Öte yandan, lipolitik etki aşırı olduğunda lipolizle açığa çıkan fazla miktarda yağ asidi TLR-4'lerin uyarılmasına yol açar. MCP-1 de dahil olmak üzere kemokin uyarımı ile yağ dokuya M1 makrofaj göçü başlar. Yağ dokuda gelişen inflamasyon insülin direnci ile sonuçlanır [133]. (Şekil 2.2)



Şekil 2.2. :Obez Yağ Dokusunda AIM Aracılı Lipoliz ve Makrofaj İnfiltrasyonu- Arai ve ark'larından [12] uyarlanmıştır.

Makrofaj apoptoz inhibitörle ilgili fare deneyleri bu molekülün etkileri hakkında bilgi edinmemizi sağlamıştır. AIM gen defekti oluşturulan fareler (AIM^{-/-}) ile normal genotip fareler (AIM^{+/+}) 12 hafta boyunca yüksek yağ içerikli diyetle maruz bırakıldıktan sonra karşılaştırmalı çalışmalar yapılmıştır. AIM^{-/-} farelerde

AIM^{+/+} olanlara göre adiposit hipertrofisi daha fazla görülmüş, yağ dokusu ve total vücut kütlelerinde belirgin bir artış saptanmıştır. İlginç olarak buna rağmen AIM^{-/-} farelerin yağ dokularında IL-6 ile boyanan M1 makrofaj sayısı AIM^{+/+} farelere göre belirgin düşük saptanmıştır. Ayrıca taç benzeri dizilim yapan hiçbir M1 makrofaj kümesi oluşmamıştır. AIM^{+/+} obez farelerden izole edilen yağ dokusunda hem akım sitometri hem de mRNA izolasyonu ile M1 makrofajlarda belirgin artış olduğu, fakat AIM^{-/-} farelerde M1 düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır. M2 makrofaj ekspresyon belirteçleri de (CD163 ve arjinaz) incelenmiş ve obez AIM^{+/+} farelerde belirgin düşüş olduğu, M1/M2 oranının arttığı; AIM^{-/-} farelerde ise oranın değişmediği gözlemlenmiştir. Yağ dokudaki inflamasyonun fare serum AIM düzeyleri ile de korelasyon gösterdiği raporlanmıştır [133]. Bu sonuçlar makrofaj apoptoz inhibitör molekülünün obezite ilişkili adiposit inflamasyonunda ve insülin direnci gelişiminde çok önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Buna ek olarak aterosklerotik hastalık patogenezinde de etkindir. Yüksek kolesterol içerikli diyet verilen AIM^{-/-} farelerde aterosklerotik plak büyüklüğü AIM^{+/+} olanlara göre anlamlı olarak küçük bulunmuştur. AIM^{+/+} farelerde makrofaj yaşam süresi daha uzun olduğundan plak içindeki inflamatuvar hücrelerin daha fazla olması ile plak büyüklüğünün ilişkili olduğu düşünülmüştür [134]. Bu etkilerin keşfinden sonra rekombinant AIM molekülünün metabolik sendrom ve obezite tedavisinde kullanılabileceği hipotezi ortaya atılmıştır. Bu hipoteze göre serum AIM düzeylerini ölçmek yağ dokusundaki inflamasyonun gösterilmesi açısından yararlı olacaktır. Obezitenin erken dönemlerinde henüz inflamasyon evresi başlamadığından serum AIM düzeyinin düşük olması beklenir. Bu kişilerde lipolitik etkisinden yararlanmak için rekombinant AIM tedavisi obeziteyi geriletebilir. Obezitenin ileri evrelerinde ise serum AIM düzeyinin yükselmesi beklenir. Bu kişilerde de anti-AIM tedavisi inflamasyonu baskılar ve obezite ilişkili insülin direncinin önüne geçebilir [12]. Fare deneylerine dayanan bu hipotezi destekleyecek bir çalışma henüz yoktur ve geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

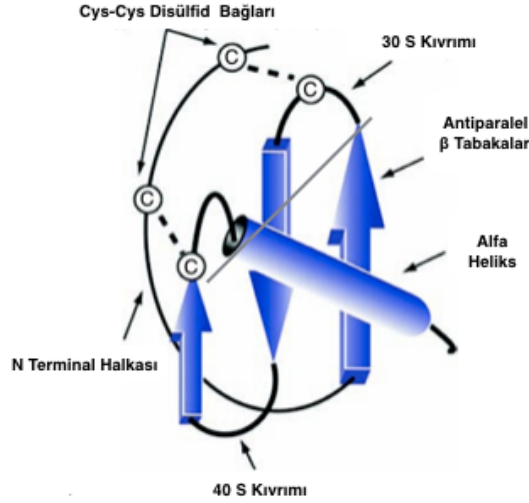
2.3. Metabolik Sendromda Kemokinler ve Monosit Kemotaktik Protein-1'in Rolü

2.3.1. Kemokin Yapı ve Özellikleri

Kemokinler (kemotaktik sitokinler) yapısal olarak sitokinlere benzeyen, temel fonksiyonları hücre trafik işlemlerini düzenlemek olan küçük boyutlu heparin bağlayıcı proteinlerdir [135].

Kemokinler ilk kez 1977'de platelet faktör 4'ün (PF4 / CXCL4) saflaştırması ile tanımlanmıştır [136]. Yapılan çalışmalar sonucu günümüzde 50'den fazla insan kemokini ve 20 kemokin reseptörü tanımlanmıştır [137]. Kemokinler 8-10 kilodalton (kD) ağırlığında, %20-70 oranında aminoasit dizilimlerinde benzerlik gösteren proteinlerdir. Molekülün N-ucunda bulunan sistein kalıntılarının sayısı ve yerini temel alarak dört alt aileye sınıflandırılır [138]. Fakat bu gruplardan sadece iki tanesi detaylı olarak karakterize edilmiştir. Alfa ve beta kemokinler, yapılarında 4 sistein içermekte olup kemokinlerin en büyük grubunu oluşturmaktadırlar. Alfa kemokinlerin yapılarında bulunan ilk 2 sistein rezidüsü tek bir aminoasit tarafından ayrılır (Sistein-X amino asit-Sistein) ve CXC kemokin olarak adlandırılırlar. Buna karşılık beta kemokinler, ilk iki sistein rezidüsü birbirileriyle yan yana bulunan kemokinlerdir (Sistein-Sistein) ve CC kemokin olarak adlandırılırlar [139].

CXC kemokinlerini kodlayan genler kromozom 4 üzerinde bulunurken CC kemokinlerinin üyeleri esasen 17 nolu kromozomda bulunan genler tarafından kodlanır [140]. Kemokinler yapısal olarak 3 farklı bölümden oluşur; bunlar disülfid bağ ile bağlanmış N-terminal sisteinlerden oluşan esnek bir N-terminal alanı, birbirine anti paralel yerleşimli 3 beta tabakadan oluşan uzun bir kıvrım ve bu yaprakları örten bir α -sarmaldır (Şekil 2.3). Tüm kemokinler; en azından 3 beta(β) tabakası (b1-3) ve C terminal α heliks yapısı açısından benzerlik gösterirler. Reseptör bağlanması ve kemokin aktivasyonu için en önemli bölge N-terminal bölgedir [141].



Şekil 2.3. : Kemokinlerin 3 Boyutlu Yapısı- Deshmane ve ark [135]'ndan uyarlanmıştır.

Kemokinler hücre membranlarında bulunan 7-transmembran yapısında G-proteinleri ile çiftler oluşturan kemokin reseptörlerine bağlanarak etki ederler. Kemokin reseptörleri, G protein çifti içeren reseptörler olup lökositler üzerinde eksprese olmaktadır. Kemokinler, hedef hücreler üzerindeki spesifik G-protein çiftlerinin hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak hücre içi sinyali başlatırlar ve hücre migrasyonu ile aktivasyonunu indüklerler [141]. Bugüne kadar insanlarda 20 kadar kemokin reseptörü tanımlanmıştır [139].

Kemokin reseptörleri farklı tipteki lökositler üzerinde eksprese olmaktadır. Ayrıca nöronlar, astrositler, epitelial hücreler ve endotelial hücreler gibi non-hematopoetik hücreler üzerinde de kemokin reseptörlerinin eksprese olduğu bilinmektedir. Bu bilgi kemokin sisteminin lökosit kemotaksisi dışında diğer fizyolojik işlevlerin düzenlenmesinde de aktif görev aldığı göstermektedir [139].

Kemokinler, monosit, nötrofil ve lenfositlerin aktive olmalarında önemli rol oynayan proinflamatuvar sitokinlere cevap olarak salgılanırlar. Uyarıldıktan sonra, uygun kemokin reseptörlerini ifade eden hücrelerin yönlendirilmiş göçü, kemokin gradyanı olarak bilinen bir kimyasal ligand gradyanı boyunca oluşur. Bu gradyan hücrelerin hareket etmesini sağlar [142].

2.3.2. Monosit Kemotaktik Protein-1 Yapı ve İşlevleri

Monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1 / CCL2), CC kemokin ailesinin bir üyesidir. MCP-1 ilk kez fare fibroblastlarında platelet kaynaklı büyüme faktörünün ekspresyona neden olan bir gen olan JE geninden elde edilmiştir [143]. 1989 yılında Maryland, Ulusal Kanser Enstitüsü'nde insan myelomonositik hücre dizilimleri ile yapılan bilimsel çalışmalar sonrasında ilk kez insan monosit kemotaktik proteini elde edilmiştir [144]. Ayrıca, interlökin 1 (IL-1) veya tümör nekroz faktörü (TNF) gibi uyarılara yanıt olarak insan dermal fibroblastlarında da üretildiğinin saptanması nedeni ile monosit kemotaktik ve aktive edici faktör (MCAF) olarak da adlandırılmıştır [145]. Glioma hücreleri ve uyarılmış mononükleer lökositler kullanılarak yapılan bu çalışmalarda protein dizilimi klonlanmış ve 76 amino asit ve dört sistein kalıntısından oluşan MCP-1 elde edilmiştir [146, 147]. Aynı yıllarda eş zamanlı yapılan çalışmalar sonrası Japonya'da aynı protein MCAF adı altında elde edilmiştir [148]. MCP-1'in yüksek miktarda sentezi ve farklı birçok hücrede üretimi nedeni ile ilk keşfedilen ve en çok çalışma yapılan insan CC kemokinidir. Kemokin (C-C motifi) ligand 2 (CCL2) olarak da bilinir. Kromozom 17'de (q11.2) yer alan gen ile kodlanır. 76 amino asitten oluşur ve 13 kDa büyüklüğündedir [149]. MCP-1, en az dört üyeden (MCP-1, -2, -3 ve -4) oluşan bir ailenin üyesidir [149].

MCP-1 endotel hücreleri, fibroblastlar, düz kas hücreleri, mezangial hücreler, astrositler, monositler ve mikroglial hücreler gibi birçok farklı hücre tipinden üretilir [150-153]. İmmun sistemde önemli rol oynamakla beraber yapılan çalışmalar immün sistem dışında da fizyolojik ve patolojik süreçlerde etkili olduğunu göstermiştir.

MCP-1'in ana kaynağının monosit ve makrofajlar olduğu bulunmuştur. Monosit, hafıza T lenfositleri ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin göç ve infiltrasyonunu düzenler [154]. MCP-1'nin kemokin ailesinin en çok çalışılan üyelerinden biri olduğu, multipl skleroz, romatoid artrit, HIV, tüberküloz ve maligniteler de dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisinde rol oynadığı ve potansiyel bir müdahale noktası olabileceği gösterilmiştir [155, 156].

2.3.3. MCP-1 ve Metabolik Sendrom Gelişimi

Obezite, adipositlerin hem sayısı hem de büyüklüğünün genişlemesinin bir sonucudur. Normal fizyolojik düzende adipositler önemli bir MCP-1 kaynağı olarak kabul edilmektedir [157, 158]. MCP-1 ve CCR2 gen ekspresyonu, obez hastaların visseral ve subkutan yağ dokularında zayıf kontrollere kıyasla daha yüksek bulunmuştur [157]. Ayrıca ciddi obez hastalarda visseral yağ dokusunda artmış makrofaj infiltrasyonu ile MCP-1 konsantrasyonları arasında korelasyon olduğu, visseral yağ dokusunda subkutan yağ dokusuna göre daha yüksek MCP-1 proteini ekspresyonu varlığı gösterilmiştir [158]. Buna ek olarak MCP-1'in plazma düzeyi, obez erişkinlerde ve çocuklarda zayıf kontrollere kıyasla artmıştır [159, 160]. Babunlarda yapılan bir çalışmada omental adipositlerin sayısı ve hacmi ile MCP-1 serum düzeyleri arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir [161]. Farelerde sistemik MCP-1 uygulaması insülin direncini indüklemiş ve bu yan etki bir CCR2 antagonisti tarafından yağ dokusunda makrofaj infiltrasyonunu etkilemeden iyileşmiştir [162]. Obez hastalarda dolaşımdaki MCP-1'in yüksek fruktoz tüketimi ile arttığı, düşük glisemik indeksli diyet ile azaldığı gösterilmiştir [163, 164]. Ayrıca yapılan çalışmalar sonucu paratiroid hormonun MCP-1 düzenlenmesine aracılık ettiği düşünülmektedir [165]. Hormonal aktif D vitamininin insan adipositlerinde MCP-1 üretimini zayıflattığı bildirilmiştir [166].

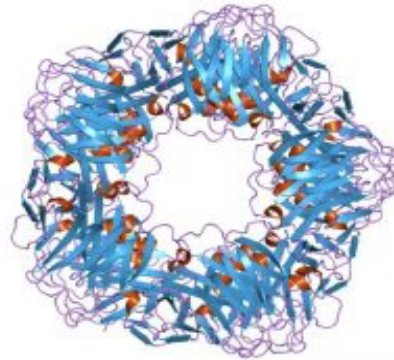
Diyabet gelişiminde de MCP-1'in rolü olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. MCP-1 geninin distal 2518 konumunda görülen A/G polimorfizmi, MCP-1 ekspresyonunu değiştiren bir polimorfizmdir [167]. Alman ırkının büyük bir grubunda MCP-1 G-2518 gen varyantı bulunmakta, ve bu kişilerde plazma MCP-1 düzeyleri ile insülin direnci ve tip 2 diyabet prevalansı ile anlamlı negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir [168]. Türkiye'de yapılan benzer bir çalışma, MCP-1 G-2518 genotipli popülasyonlarda tip 2 DM prevalansında azalma olduğunu göstermiştir [169]. Ayrıca Tip 2 diyabetik hastalardan izole edilen LDL ve IDL'ler muhtemelen NFκB yolağının aktivasyonu yoluyla, insan endotel hücre kültürlerinde MCP-1'in mRNA ekspresyonunu başlatmıştır. MCP-1 mRNA içeriğinin artışı, lipoprotein içerisindeki HbA1c içeriği ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bu veriler diyabetik plazmada bulunan oksidatif modifiye lipoproteinlerin endotel hücrelerinde MCP-1

gen ekspresyonunu uyardığını ve diyabetin vasküler komplikasyonlarında MCP-1'in rol oynadığını göstermektedir [170].

Tüm bu çalışmalar metabolik sendrom ve bileşenlerinin patofizyolojik gelişiminde MCP-1'in önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bu nedenle MCP-1 fazla üretimini önlemek obezite, insülin direnci, diyabet, ateroskleroz gibi hastalıkların tedavisinde yeni bir yaklaşım olabilir. Bitki esaslı ekstratlar, eser elementler, antioksidanlar, PPAR γ aktivasyonu yapan ilaçlar ve statinler ile MCP-1 konsantrasyonlarının azaldığına dair bazı çalışmalar mevcuttur.

2.4. Metabolik Sendrom ve C Reaktif Protein

C reaktif protein (CRP) 120 kDa ağırlığında, non-kovalent bağlanmış beş özdeş alt birimden meydana gelen, "pentaksin" ailesinden, bir prototip akut faz proteinidir [171]. Streptococcus pneumoniae'nın C-polisakkaridini presipite edebildiği için bu isim verilmiştir [172]. Bu yapısal düzen diğer akut faz proteinlerindeki ile benzerlik göstermektedir. Karaciğer tarafından sentezlenir. Akut faz yanıtında hızlıca yükselmesi, 24-48 saat içinde binlerce kat artabilmesi, hızlıca eski seviyelerine inmesi, diurnal varyasyon göstermemesi, yaş ve cinsiyet farkı göstermemesi çarpıcı biyolojik özelliklerindedir [171].



Şekil 2.4. :CRP'nin pentaksin yapısı

Metabolik sendromda CRP'nin patogenezdeki rolü hakkında bilgi sahibi olmak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Xu ve arkadaşları, rekombinant CRP'nin

IRS-1 üzerindeki tirozin kinazı etkileyerek insülin sinyalizasyonunu zayıflattığını ve vasküler endotel hücrelerinde insülin bağımlı endotel nitrik oksit sentaz (eNOS) salınımını inhibe ettiğini göstermiştir [173]. Pravenec ve arkadaşları transgenik olarak insan CRP'si sentezletilen fareler ile kontrol fareleri karşılaştırmış ve bu farelerde, kontrollere göre kan basınçlarını ve açlık insülin düzeylerini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır [174]. Bunun dışında CRP'nin mononükleer sistem üzerinden de metabolik sendrom gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Yapılan bir in vivo örnekleme çalışmada, CRP uygulaması sonrasında makrofajlarda myeloperoksidaz (MPO) aktivitesinin indüksiyonu gözlemlenmiştir [175]. Ayrıca MCP-1 ve reseptörü CCR2'yi indüklediği bildirilmiştir [176]. Buna ek olarak lipopolisakkaritlerin indüklediği bir antiinflamatuvar sitokin olan IL-10 salınımını da inhibe etmektedir [177]. Metabolik sendrom patogenezinde rol oynayan oksidatif stresle CRP'nin ilişkisinin olduğuna dair yayınlar mevcuttur. CRP'nin endotel hücrelerinde NADPH oksidaz aktivitesinde değişikliğe yol açarak süperoksit miktarını artırdığı gösterilmiştir [178]. Sıçanlarda yapılan bir diğer çalışmada CRP'nin LDL oksidasyonunu artırdığı sonucuna varılmıştır [179]. Okside LDL'nin endotel duvarında ve dolaşımında artmış miktarı akut koroner sendrom gibi kardiyovasküler hastalıklarla doğrudan ilişkilidir [180].

Birçok çalışma metabolik sendrom hastalarında CRP düzeylerinin yükseldiğini göstermiş ve yüksek duyarlılıklı CRP'nin (hsCRP) metabolik sendrom için bir klinik kriter olarak eklenmesini önermiştir [181]. CRP yüksekliği metabolik sendrom hastalarında özellikle kardiyovasküler riski ön görme açısından önemli bir biyobelirteçtir. Yüksek CRP düzeylerinin kardiyovasküler riskin artışı ile ilişkili olduğu hipotezini destekleyen en az 5 prospektif çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar Hekimlerin Sağlık Çalışması (Physicians Health Study-PHS), Kadın Sağlığı Çalışması (Women's Health Study -WHS), Toplumlar Ateroskleroz Riski (Atherosclerosis Risk in Communities-ARIC), Birleşik Devletler'de Hava Kuvvetleri/Texas Koroner Ateroskleroz Önleme Çalışması (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study-AFCAPS/TexCAPS) ve Avrupa'da Kardiyovasküler Hastalıkların İzlenmesinde Belirleyici Faktörler (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease-MONICA) çalışmalarıdır [182-186]. Buna ek olarak Yudkin ve arkadaşlarının 107 hastada yaptığı bir çalışmada CRP

düzeylerinin VKİ, HOMA skoru, kan basıncı, düşük HDL, trigliserid yüksekliği gibi metabolik sendrom komponentleri ile kuvvetli bir şekilde korele olduğu gösterilmiştir [187]. İnflamasyon ile metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi inceleyen bugüne kadarki en geniş çalışma, NHANES III çalışmasıdır. ABD nüfusunun temsilcisi bir örnekleme (8570 katılımcı >20 yaş), ATP III kriterleri kullanılarak tanımlanan metabolik sendromlu hastaların, metabolik sendrom tanısı olmayan hastalara göre CRP, fibrinojen gibi inflamasyon belirteçlerinin serum düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir [188]. CRP düzeyleri ile ilgili yapılan ROC analizi sonuçlarına göre CRP'nin metabolik sendromu öngörmeye yüksek moleküler ağırlıklı (HMW) adiponektin: CRP oranına eşdeğer olduğu gösterilmiştir [189]. Dahası, Sugiura ve arkadaşları leptinin (pozitif) ve adiponektinin (negatif olarak) CRP ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu bildirmişlerdir [190]. Bütün bu çalışmalar CRP'nin metabolik sendrom gelişiminde ve yarattığı proaterojenik fenotip ile doğrudan aterosklerotik hastalık gelişiminde etkili bir molekül olduğu fikrini desteklemektedir.

3.BİREYLER ve YÖNTEM

3.1 Çalışma Evreni

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı'na Ekim 2016 - Mart 2017 arasında başvuran, NCEP ATP III 2005 kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı almış 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubuna ise Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na check-up amacıyla başvurmuş, metabolik sendrom tanısı NCEP ATP III'e göre dışlanmış, vücut kitle indeksi (VKİ) <30 olan, sağlıklı bireyler dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma kriterleri Tablo 3.1 ve Tablo 3.2'de verilmiştir.

Tablo 3.1. : Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

Çalışma grubu:

1. 18-65 yaş arası,
2. NCEP ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı konulmuş hastalar

Kontrol grubu:

1. 18-65 yaş arası,
 2. Bilinen herhangi bir dahili hastalığı olmayan
 3. Metabolik sendrom tanısı dışlanmış
 4. Herhangi bir ilaç kullanmayan
 5. VKİ <30 olan gönüllü bireyler
-

Tablo 3.2. : Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

1. Kontrolsüz ve komplikasyonları mevcut diyabet varlığı (Mikrovasküler ve/veya makrovasküler komplikasyon gelişmiş hastalar, üç veya daha fazla oral antidiyabetik kullanan veya insülin kullanan hastalar),
2. Koroner arter hastalığı varlığı
3. İleri kalp yetmezliği (New York Kalp Cemiyeti (NYHA) Evre II ve daha ileri kalp yetmezliği),
4. Otoimmün / İnflamatuar hastalık öyküsü (bağ doku hastalıkları, inflamatuvar eklem hastalıkları, inflamatuvar dermatolojik hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalığı vb)
5. Aktif malignite varlığı
6. Hastanede yatış gerektirecek kritik hastalık varlığı,
7. Son 6 ay içinde steroid kullanım öyküsü,
8. Gebelik veya emzirme durumu,
9. Bilinen psikiyatrik hastalık öyküsü
10. Bilinen tiroid hastalığı öyküsü
11. Böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu

3.2 Çalışma Protokolü

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı'na başvuran, NCEP ATP III kılavuzuna göre metabolik sendrom tanısı konulan, dahil olma ve dışlanma kriterlerine uygun hastalarla ilk görüşme yapıldı. Hastalara çalışma protokolü anlatıldı. Dahil olmaya gönüllü olan hastalara aydınlatılmış onam formu imzalatılarak çalışmaya dahil edildi. Bu araştırmada hastaların tedavilerine hiçbir müdahalede bulunulmadı. Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Dahiliye Polikliniği'ne check-up amacıyla başvuran, dahil olma ve dışlanma kriterlerine uygun, sağlıklı bireylere de aynı şekilde çalışma protokolü anlatılarak gönüllü olanlara aydınlatılmış onam formu imzalatıldı ve kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Çalışma grubu ve kontrol grubundaki tüm hastalar mevcut hastalıklar, (karaciğer, böbrek hastalıkları, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı,

hipertansiyon) kullanılan ilaçlar (oral antidiyabetikler, antihiperlipidemikler, antihipertansif ajanlar ve diğerleri) ve alışkanlıklar (sigara, alkol kullanım öyküsü) açısından detaylı sorgulanarak bilgiler kaydedildi.

3.3 Ölçümler

3.3.1 Antropometrik Ölçümler

Vücut Ağırlığı (kg): Olgular üzerinde anlamlı ağırlık farkı oluşturmayacak (yaklaşık 0.1kg) giysiler varlığında ve ayakkabısız iken aynı tartı aleti ile ölçümler yapıldı.

Boy (cm): Olgular dik ve sırtları duvara dayalı iken kafa-ayak tabanı mesafesi (yaklaşık 0.5cm hata payı) çalışma boyunca aynı mezura kullanılarak ölçüldü.

Vücut Kitle İndeksi (kg/m²): VKİ= Vücut ağırlığı/(boy)² formülü ile hesaplandı.

Bel Çevresi: Çalışma boyunca aynı mezura kullanılarak Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) önerdiği şekilde palpe edilebilen en alt kosta ile iliak krestin orta noktasından ölçüm yapıldı [191].

3.3.2 Kan Basıncı Ölçümü

Uygun manşonlu tansiyon ölçüm aleti ile klasik oskültatuar yöntemle oturur pozisyonda ve en az 5 dakikalık dinlenme sonrasında, avuç açık, kalp kol seviyesinde iken her iki koldan da kan basıncı ölçüldü. Kan basıncı yüksek olan koldan en az iki dakika ara ile ikinci kez ölçüm yapıldı ve iki ölçümün ortalaması kaydedildi [192].

3.3.3 Biyokimyasal Ölçümler

On iki saatlik açlığı takiben sabah 8.00-9.00 saatleri arasında alınan yaklaşık 10 ml venöz kan örnekleri jel separatörlü biyokimya tüplerine ve HbA1c ölçümü için EDTAlı mor kapaklı tüpe aktarıldı. Çalışma ve kontrol gruplarında bakılan HbA1c, açlık plazma glukozu (APG), postprandiyal plazma glukozu (PPPG), açlık insülini, lipid profili, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), böbrek fonksiyon testleri (BFT) Hacettepe Üniversitesi Merkez Biyokimya laboratuvarında aynı gün çalışıldı.

3.3.4 Serum CRP Ölçümleri

Biyokimyasal parametreler ile eş zamanlı olarak jel separatörlü biyokimya tüpüne alınan kan örneği, aynı gün Merkez Biyokimya laboratuvarında Beckman Coulter® immunohistokimyasal sistemler ve sisteme özel kitler ile çalışıldı. Sistemin duyarlılığı 0.1 mg/dl ve test referans aralığı 0-0.8 mg/dl'dir.

3.3.5 Serum AIM ve MCP-1 Ölçümleri:

Serum AIM ve MCP-1 için biyokimyasal parametreler ile eş zamanlı olarak jel separatörlü biyokimya tüpüne alınan kan örneği 30 dakika bekletildikten sonra santrifüj edilerek -80 derecede saklandı ve çalışma sonunda örnekler toplu olarak Hacettepe Üniversitesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı.

CD5L ve Spl Alfa olarak da bilinen serum AIM ölçümleri enzime bağlı immünosorbent analiz (ELISA) kiti (Boster Biological®, California ABD) kullanılarak ölçüldü. Başlangıçtaki etkinlik, 450 nm'de absorbans olarak ifade edildi. Ölçüm yapılan kitin hassasiyeti <10 pg/ml'ydı. Çalışma içi varyasyon katsayısı (intraassay CV) düşük düzey için %3.8, yüksek düzey için %5.1, çalışmalar arası varyasyon katsayısı (inter assay CV) düşük düzey için %4.7, yüksek düzey için %6.2 idi.

Serum MCP-1 düzeyleri ELISA kiti (R&D Systems®, Mineapolis ABD) kullanılarak kullanım talimatlarına uygun ölçüldü. Başlangıçtaki etkinlik, 450 nm'de absorbans olarak ifade edildi. Ölçüm yapılan kitin hassasiyeti <10 pg / ml'ydı. Intraassay CV düşük düzey için %4.7 yüksek düzey için %7.8, interassay CV düşük düzey için %4.6 yüksek düzey için %6.7 idi.

3.4 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerin tümü IBM SPSS Statistics 20.0 istatistiksel paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%), sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri ile ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo analizleri ve Ki-kare testi kullanıldı. İki grupta sayısal ölçümlerin

normal dağılıma uygunluğu varyasyon katsayısı, çarpıklık basıklık, Shapiro Wilks testleri ile incelendi. İki grup karşılaştırmaları, normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerde bağımsız gruplar T testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. İki'den fazla grupta sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları için Kruskal Wallis varyans analizi uygulandı, analiz sonucunda farklılığın hangi alt gruplardan kaynaklandığı ise Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi ile değerlendirildi.

Klinik sayısal göstergelerin kendi aralarındaki ilişkileri incelemek amacıyla Pearson korelasyon analizi ve yaşa göre düzeltilmiş parsiyel korelasyon analizi yapıldı. Analiz öncesi normal dağılmayan sayısal değişkenlere logaritmik dönüşüm yapıldı. Yüksek ilişkili görünen sayısal faktörler için saçılım grafikleri incelendi. AIM, MCP-1 ve CRP ölçümlerinin metabolik sendrom tanısı koymada değerlendirilmesi ve bu ölçümler için en iyi kesim noktalarının belirlenmesi için ROC analizi uygulandı. Bu analizlerde eğri altında kalan alan (AUC), seçicilik, duyarlılık, pozitif ve negatif prediktif değerler elde edildi.

Metabolik sendrom görülme riskini etkileyebilecek önemli klinik faktörleri belirlemek amacıyla ileri doğru (Forward-Wald) ve geriye doğru (Backward-Wald) değişken seçimine dayalı lojistik regresyon analizleri uygulandı. AIM, MCP-1 ve CRP sayısal değişkenleri için ROC analizinden elde edilen en iyi kesim değerleri dikkate alınarak gruplandırma yapıldı. $P \leq 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.5.Araştırmanın Etik Yönü

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 24.10.2016 tarihinde GO 16/733 proje numarası ile onay alınmıştır.

3.6.Araştırma Bütçesi

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje desteği ile desteklenmiştir (Proje kodu: THD-2017-13423).

4. BULGULAR

4.1. Gruplara Ait Demografik, Antropometrik ve Klinik Özellikler

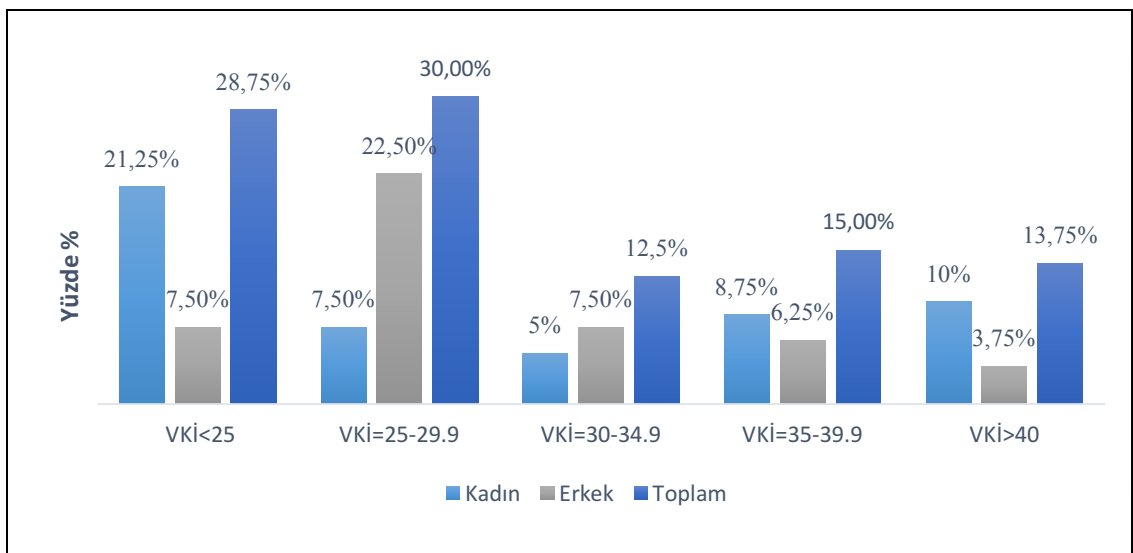
Çalışmaya 40 metabolik sendrom hastası ve 40 sağlıklı birey dahil edildi. Grupların demografik özellikleri, antropometrik ölçümleri ve kan basınçları Tablo 4.1’de verilmiştir. Metabolik sendrom grubunda ve kontrol grubundaki 40 kişinin 21’i kadın (%52.5) 19’u (%47.5) erkekti. Metabolik sendrom grubunun yaş ortalaması 46 ± 8.8 iken kontrol grubunun yaş ortalaması 40 ± 7.9 olarak bulundu. Gruplar arasında cinsiyet açısından fark yokken yaş açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p=0.003$). Her iki grupta sigara içme oranları değerlendirildi. Metabolik sendrom grubunda %34.2 oranında (%28.9 aktif içici, %5.3 eski içici) sigara öyküsü varken kontrol grubunda bu oran %31.2 (%28.9 aktif içici, %2.7 eski içici) olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.50$). Antropometrik ölçümler açısından değerlendirildiğinde metabolik sendrom grubunda VKİ ortalaması 36.1 ± 6 kg/m^2 , bel çevresi ortalaması 113 ± 12 cm iken; kontrol grubunda VKİ 24.5 ± 3.3 kg/m^2 , bel çevresi 83 ± 11 cm idi. Kan basınçları karşılaştırıldığında metabolik sendrom grubunda sistolik kan basıncı ortanca (minimum-maksimum) değeri 130 (110-180) mmHg, diyastolik kan basıncı ortanca değeri 85 (70-110) mmHg iken; kontrol grubunda bu değerler sırasıyla 110 (90-130) mmHg ve 75 (60-85) mmHg olarak bulundu. İki grup karşılaştırıldığında VKİ, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından beklenildiği üzere farklılık izlendi (sırasıyla $p=0.01$, $p=0.01$, $p=0.001$, $p=0.001$).

Tablo 4.1. : Gruplara Ait Demografik, Antropometrik ve Klinik Özellikler

	MetS (+) (n=40)	MetS(-) (n=40)	P değeri
Yaş*	46.6±8.8	40.3±7.9	0.003
Cinsiyet (K/E)*	21/19	21/19	1
VKİ (kg/m ²)*	36.1±6	24.5±3.3	0.01
Bel çevresi (cm)*	113±12	83 ±11	0.01
Sistolik Kan Basıncı	130 (110-180)	110 (90-130)	0.001
Diastolik Kan Basıncı	85 (70-110)	75 (60-85)	0.001
Sigara kullanımı**	%34.2	%31.6	0.50
Sigara kullanmayan(%)	%65.8	%68.4	
Aktif içici(%)	%28.9	%28.9	
Eski içici(%)	%5.3	%2.7	

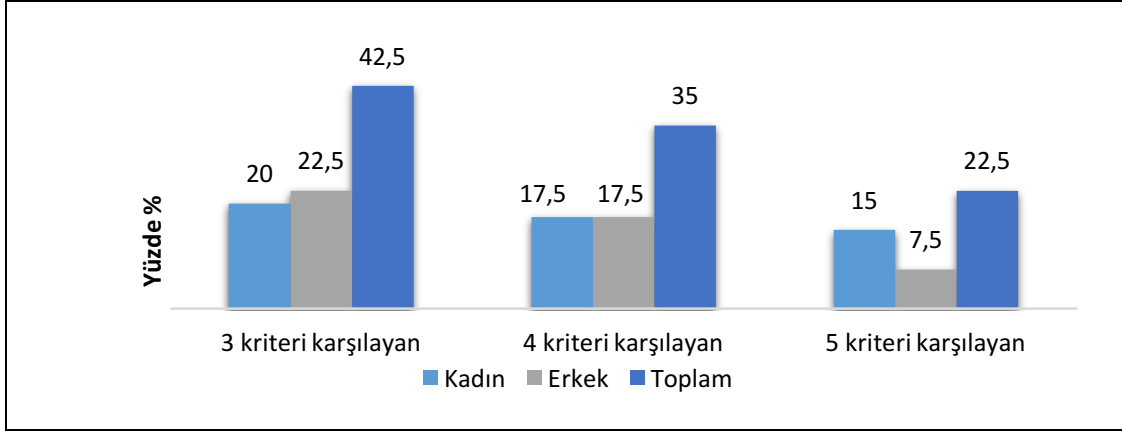
*Bağımsız Gruplar T Test **MannWhitney U testi ile karşılaştırılmıştır

Şekil 4.1.'de çalışmaya dahil edilen bireylerin DSÖ obezite sınıflamasına göre [193] dağılımı görülmektedir. Katılımcıların %28.7'sinin normal kilolu (VKİ:<25), %30'unun fazla kilolu (VKİ:25-29.9), %12.5'inin sınıf 1 obez (VKİ:30-34.9), %15'inin sınıf 2 obez (VKİ:35-39.9), %13.7'sinin ise sınıf 3 (VKİ≥40) obez olduğu gözlemlendi.



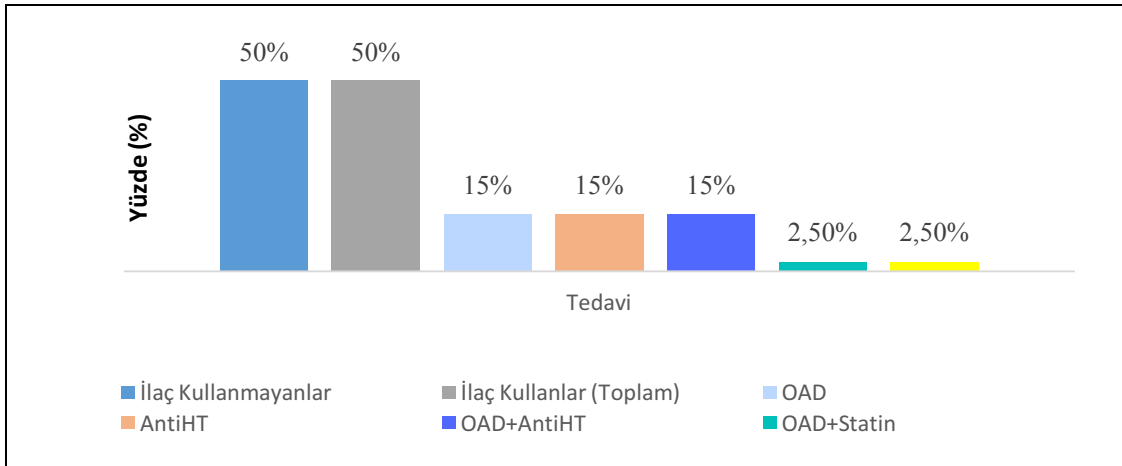
Şekil 4.1.: Bireylerin Beden Kitle İndekslerine Göre Sınıflanması

Şekil 4.2’de metabolik sendrom grubundaki bireylerin kriter sayısına göre dağılımları görülmektedir. NCEP ATP III kriterlerine göre hastaların %42.5’si, 3 kriteri %35’i 4 kriteri, %22.5’i 5 kriteri karşılamaktaydı.



Şekil 4.2.: Metabolik Sendrom Grubunun Kriter Sayısına Göre Dağılımı

Şekil 4.3’te metabolik sendrom grubunun ilaç kullanımına göre dağılımı görülmektedir. Yirmi kişiye (%50) polikliniğine başvurusunda ilk defa metabolik sendrom tanısı konulmuş olup bu grubun daha önceden kullandığı herhangi bir ilaç yoktu. Yirmi kişinin ise daha önceden Tip 2 DM, HT ve dislipidemisi mevcuttu. Altı kişi (%15) yalnızca oral antidiyabetik (OAD) kullanırken, altı kişi (%15) yalnızca antihipertansif (AntiHT) kullanıyordu. Altı kişi (%15) hem OAD hem AntiHT, bir kişi OAD ve statin bir kişi de OAD, AntiHT ve statin kullanıyordu.



Şekil 4.3. : Metabolik Sendrom Grubunda İlaç Kullanım Oranları

Hastaların biyokimyasal değerleri Tablo 4.2’de gösterilmiştir. İki grup glisemik değişkenler açısından değerlendirildiğinde metabolik sendrom grubunda APG, PPPG, HbA1c ve HOMA-IR skorları beklenildiği üzere istatistiksel olarak yüksek saptandı (tüm karşılaştırmalarda p=0.001). Lipid profilleri açısından değerlendirildiğinde MetS(+) grupta serum trigliserid düzeyleri anlamlı yüksek, serum HDL düzeyleri anlamlı düşük saptanırken, LDL ve total kolesterol açısından iki grup arasında fark saptanmadı (sırasıyla p=0.001, p=0.014 p=0.25 p=0.14).

Tablo 4.2. : Gruplara Ait Biyokimyasal Parametreler

	MetS (+) n=40	MetS (-) n=40	P değeri
APG (mg/dl)*	122(77-280)	84 (72-113)	0.001
PPPG (mg/dl)*	146 (66-541)	88 (63-111)	0.001
HbA1c (%)*	5.95 (4,8-11,1)	5.4 (4.8-6.3)	0.001
Açlık İnsülin (µIU/mL)*	12.6 (3.40-39)	5.95 (0.63-11.1)	0.001
HOMA-IR*	4.15 (0,72-14,1)	1.29 (0.13-2.72)	0.001
LDL(mg/dl)*	145 (79-218)	130 (79-193)	0.257
Trigliserid(mg/dl)*	197 (77-769)	88 (38-212)	0.001
HDL(mg/dl)*	45 (28-68)	50 (31-83)	0,014
T.Kolesterol(mg/dl)*	215 (129-300)	199 (130-280)	0,157

*Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır

4.2. Serum AIM, MCP-1 ve CRP Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Metabolik sendrom ve kontrol grubunda değerlendirilen inflamasyon biyobelirteçleri Tablo 4.3’de gösterilmiştir. Metabolik sendrom grubunda serum makrofaj apoptoz inhibitör (AIM) düzeyleri, serum MCP-1 düzeyleri ve serum CRP düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (sırasıyla p=0.001, p=0.016, p=0.001).

Tablo 4.3. : Serum AIM, MCP-1 ve CRP Düzeylerinin Karşılaştırılması

	MetS (+) n=40	MetS (-) n=40	P değeri
AIM (ng/ml)*	2506 (1212-4386)	1912 (1168-3564)	0.001
MCP-1 (pg/ml)**	178,2 (\pm 54,3)	150,3 (\pm 45,7)	0.016
CRP (mg/dl)*	0,60 (0,15-1,78)	0,20 (0,1-0,59)	0.001

*Mann Whitney U testi **Bağımsız gruplar T test ile karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.4’de metabolik sendrom alt gruplarında serum AIM, CRP ve MCP-1 düzeylerinin dağılımları değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 33 kişi obez (VKİ>30) iken, 47 kişi obez değildi. 26 kişi hipertansif olduğu (KB \geq 130/85 mmHg veya HT tanısı mevcut) 54 kişinin olmadığı gözlemlendi. 39 kişide hiperglisemi (APG \geq 100 mg/dl ve/veya PPKŞ \geq 140 mg/dl ve/veya Tip 2 DM tanısı mevcut) saptanırken, 41 kişi normoglisemikti. 39 kişiden 30’unun diyabetik, 9’unun ise prediyabetik olduğu görüldü. 37 kişide trigliserid yüksekliği (TG>150 mg/dl), 25 kişide HDL düşüklüğü (kadınlarda <50 mg/dl, erkeklerde <40 mg/dl) varken; 43 kişinin trigliserid düzeyleri 51 kişinin de HDL düzeyleri normal saptandı. Obezite ve hipertansiyon açısından değerlendirildiğinde her iki grupta da serum AIM, CRP, MCP-1 düzeyleri istatistiksel anlamlı yüksek saptandı (obezite için p=0.001, p=0.001 p=0.01, HT için p=0.02, p=0.001, p=0.001). Hiperglisemik bireylerde ve HDL düşük bireylerde AIM ve CRP anlamlı yüksek iken serum MCP-1 düzeyi açısından gruplar arasında fark saptanmadı (hiperglisemi için p=0.001, p=0.001, p=0.06, HDL düşüklüğü için p=0.02 p=0.001 p=0.25). Bununla birlikte diyabetik bireylerde diyabetik olmayanlara göre her üç biyobelirteç de anlamlı olarak yüksekti (her biri için p=0.001). Trigliserid yüksekliği olan ve olmayan bireyler karşılaştırıldığında serum CRP ve MCP-1 düzeylerinde anlamlı fark varken AIM düzeylerinde fark saptanmadı (p=0.005, p=0.03 ve p=0.1).

Tablo 4.5’de metabolik sendrom grubunda kriter sayısına göre serum AIM, CRP, MCP-1 düzeyleri görülmektedir. Serum AIM ve MCP-1 düzeylerinde kriter sayısı arttıkça anlamlı bir değişiklik görülmemiş olup yalnızca CRP değeri için bu üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (AIM ve MCP-1 için p=0.5 ve p=0.6). İkili karşılaştırma analizine göre CRP dağılımındaki bu farklılık ise 3 kriteri tutan ve 5 kriteri tutan gruplar arasından kaynaklanmaktadır (Z=0.029, p=0.02).

Tablo 4.4. : AIM, MCP-1 ve CRP ‘nin Metabolik Sendrom Alt Gruplarına Göre Karşılaştırılması

		<u>AIM (ng/ml)*</u>		<u>CRP(mg/dl)*</u>		<u>MCP-1(pg/ml)**</u>	
		Ortanca (min-maks)	P	Ortanca (min-maks)	P	Ortalama (±st sapma)	P
<u>Obezite</u>							
Var	n=33	2614 (1212-4386)	0.001	0.675 (1.7-0.29)	0.001	186 (±49)	0.01
Yok	n=47	1984 (1168-3594)		0.23 (0.1-1.27)		148 (±48)	
<u>HT</u>							
Var	n=26	2302 (1213-4386)	0.02	0.68 (0.24-1.54)	0.001	193 (±50)	0.001
Yok	n=54	2047 (1168-4279)		0.26 (1.19-0.1)		149 (±46)	
<u>Hiperglisemi¹</u>							
Var	n=39	2469 (1212-4386)	0.001	0.60 (0.15-1.78)	0.001	175 (±53)	0.06
Yok	n=41	1912 (1168-4149)		0.22 (0.10-1.48)		153 (±48)	
<u>Tip 2 DM</u>							
Var	n=30	2541 (1212-4386)	0.001	0.67 (0.20-1.78)	0.001	188 (±53)	0.001
Yok	n=50	1993 (1168-4019)		0.25 (0.10-0.98)		149 (±45)	
<u>HiperTG</u>							
Var	n=37	2208 (1177-4386)	0.108	0.50 (0.12-0.148)	0.005	177 (±56)	0.03
Yok	n=43	2002 (1168-4149)		0.28 (0.10-1.78)		152 (±44)	
<u>HDL Düşüklüğü</u>							
Var	n=25	2543 (1481-4386)	0.028	0.62 (0.10-1.68)	0.001	174 (±58)	0.25
Yok	n=51	2074 (1168-4279)		0.27 (0.10-1.27)		159 (±49)	

*Mann Whitney U ** Bağımsız gruplar T test ile karşılaştırılmıştır

¹Prediyalet ve diyaletik tüm hastalar birlikte değerlendirilmiştir. (APG≥100 mg/dl ve/veya PPKŞ ≥140 mg/dl ve/veya Tip 2 DM tanısı mevcut)

Tablo 4.5. : Metabolik Sendrom Kriter Sayısına Göre AIM, CRP, MCP-1 Düzeylerinin Karşılaştırması

MS Kriter Sayısı (NCEP ATP III)				
	3 Kriteri Tutan n=17	4 Kriteri Tutan n=14	5 Kriteri tutan n=9	P değeri
AIM (ng/ml)*	2567 (1284-4280)	2302 (1212-4149)	2767 (1759-4386)	0.556
CRP (mg/dl)**	0.40 (0.15-1.27)	0.76 (0.30-1.78)	0.69 (0.32-1.48)	0.034
MCP-1 (pg/ml)*	166 (82-280)	180 (87-235)	185 (89-297)	0.674

*Kruskall Wallis analizi kullanılmıştır. **İkili karşılaştırmada Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

4.3.Korelasyon (Bağıntı) Sonuçları

Metabolik sendrom klinik göstergeleri ve serum AIM, MCP-1 ve CRP düzeyleri arasındaki ilişkileri belirlemek amacıyla korelasyon analizleri gerçekleştirildi. AIM ve CRP değerleri normal dağılmadığından logaritmik dönüşüm yapıldıktan sonra Pearson korelasyon testi kullanıldı. Korelasyon analizi sonrası yaşa göre düzeltilmiş parsiyel korelasyon analizleri gerçekleştirildi.

Her iki analiz sonuçlarına göre serum AIM düzeyleri ile VKİ, bel çevresi HOMA skoru, APG, SKB ve TG ile pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı; HDL ile düşük düzeyde negatif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu.

Serum CRP düzeyleri ile metabolik sendrom bileşenlerinin ilişkisi değerlendirildiğinde CRP ile VKİ, bel çevresi, HOMA-IR, APG, SKB,TG arasında pozitif yönlü ve istatistiksel açıdan anlamlı; HDL ve CRP arasında negatif yönlü, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı.

Serum MCP-1 ile metabolik sendrom bileşenlerinin ilişkisi incelendiğinde MCP-1 ile VKİ, bel çevresi, HOMA-IR, TG, SKB arasında pozitif yönlü ve istatistiksel anlamlı; HDL ile negatif yönlü istatistiksel anlamlı ilişki saptandı.MCP-1 ile APG arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

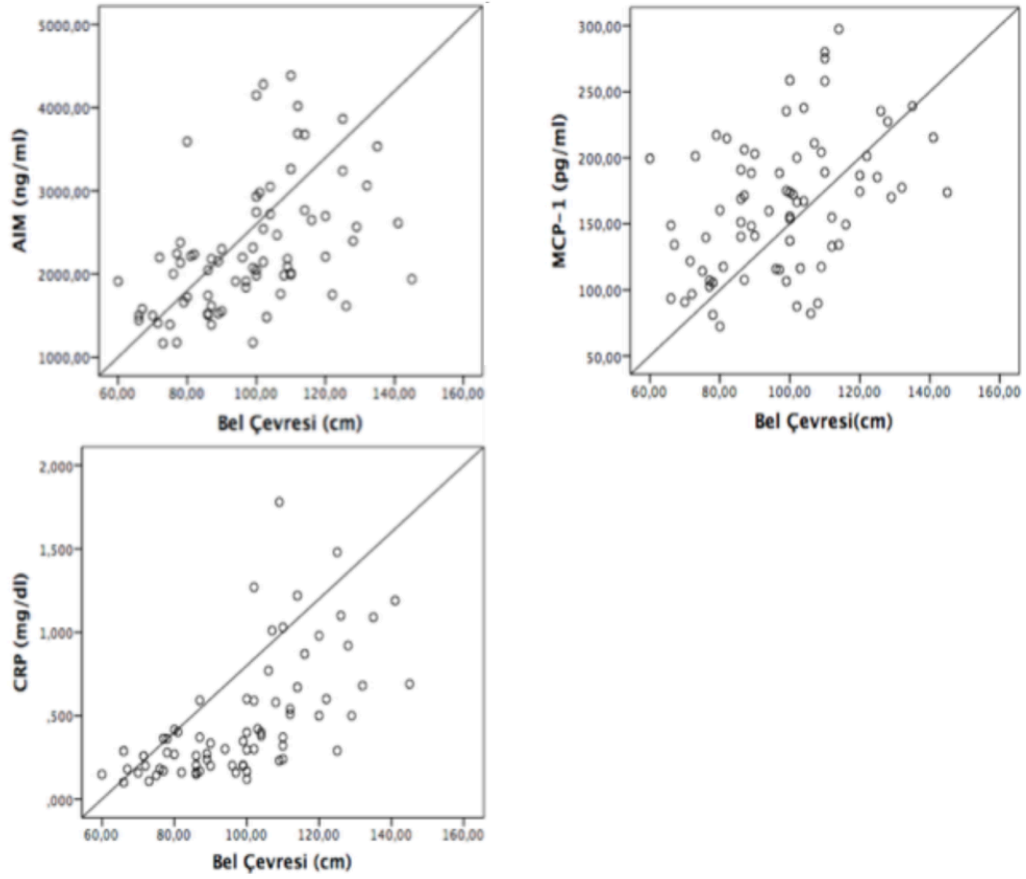
Tablo 4.6. : Metabolik Sendrom Klinik Göstergeleri ile AIM, CRP, MCP-1 Düzeyleri Arasındaki Korelasyon ve Yaşa Göre Düzeltilmiş Korelasyon Katsayıları

	AIM		CRP		MCP-1	
VKİ (kg/m ²)	r=.493**	R=.467**	r=.380**	R=.738**	r=.376**	R=.380**
HDL (mg/dl)	r=-.286*	R=-.314*	r=-.301*	R=-.264*	r=-.293*	R=-.301*
TG (mg/dl)	r=.264*	R=.241*	r=.382**	R=.397**	r=.386**	R=.382**
APG (mg/dl)	r=.351**	R=.343**	r=.234	R=.449**	r=.238*	R=.234
SKB(mmHg)	r=.338*	R=.306*	r=.269*	R=.625**	r=.274*	R=.269*
HOMA-IR	r=.402**	R=.418**	r=.361**	R=.594**	r=.357**	R=.361**
Bel Çevresi (cm)	r=.503**	R=.480**	r=.418**	R=.663**	r=.418**	R=.418**

* P<0.05, **P<0.01, AIM ve CRPnin log dönüşümü alınmıştır.

r= korelasyon katsayısı R= Yaşa göre düzeltilmiş korelasyon katsayısı

Serum CRP düzeyleri ile VKİ arasında pozitif yönde istatistiksel anlamlı güçlü bir korelasyon olduğu saptandı (p<0.01 ve R=.738). Bel çevresi ile serum AIM, CRP ve MCP-1 düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde yaşa göre düzeltilmiş korelasyon katsayılarının sırasıyla R=.480, R=.663 ve R=.418 olduğu saptandı. Korelasyon katsayılarının yüksekliği nedeni ile saçılım grafikleri incelendi. Şekil 4.4'te gösterilen saçılım grafiklerinde bel çevreleri ile serum AIM, CRP ve MCP-1 arasındaki yakın ilişki gösterilmiştir.



Şekil 4.4. : AIM MCP-1 ve CRP Düzeyleri İle Bel Çevresi Arasındaki Saçılım Grafikleri

AIM MCP-1 ve CRP moleküllerinin arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacı ile üç molekülün serum düzeyleri arasında korelasyon analizi yapıldı. Tablo 4.7.'de sonuçları görülmektedir. Serum AIM, MCP-1 ve CRP değerlerinin üçünün de birbiri ile pozitif yönlü ve istatistiksel anlamlı düzeyde korele olduğu gözlemlendi. (AIM ve CRP arasında $r=0.366$, $p<0.01$, AIM MCP-1 arasında $r=0.271$ $p<0.05$, MCP-1 ile CRP arasında $r=0.339$, $p<0.01$).

Tablo 4.7. : AIM, MCP-1 ve CRP Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Katsayıları

	CRP(mg/dl)	MCP_1(pg/ml)
AIM(ng/ml)	$r=,366^{**}$	$r=,271^*$
CRP(mg/dl)	-	$r=,339^{**}$

* $P<0.05$, ** $P<0.01$, serum AIM ve CRP'nin logaritmik dönüşümü alınmıştır.

4.4.ROC Analizi Sonuçları

Metabolik sendroma etkisi olabileceği düşünülen AIM , MCP-1 ve CRP için kesim değeri belirlemek amacıyla ROC analizi uygulandı. Analiz sonucunda en yüksek duyarlılık ve seçicilik değerini sağlayan kesim değerleri belirlendi. Belirlenen değerler için pozitif prediktif değer (PPV) ve negatif prediktif değerler (NPV) hesaplanarak Tablo 4.8’de sunuldu.

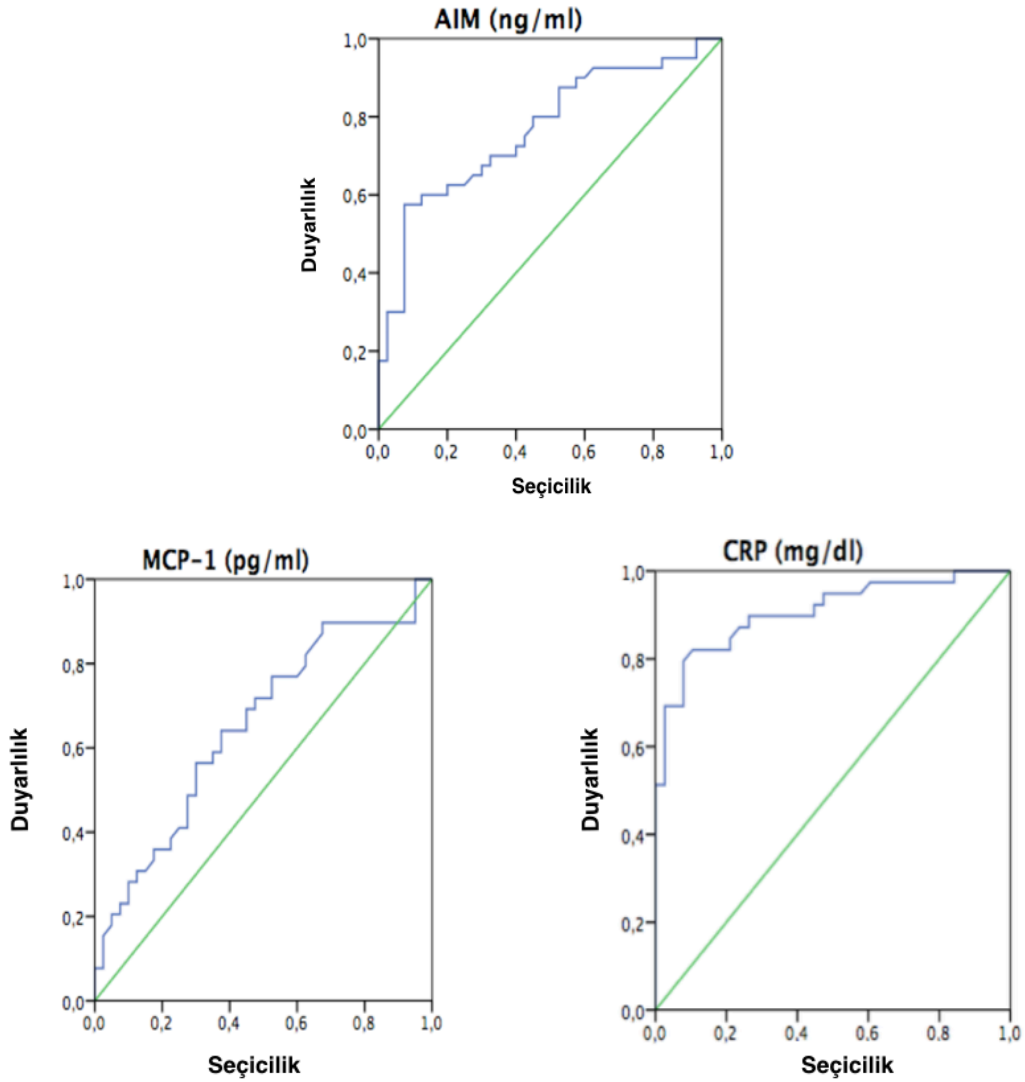
Tablo 4.8. : Metabolik Sendrom Tanısında AIM, MCP-1 CRP için Kesim Değerleri

Faktör -Kesim Değeri	AUC	Güven Aralığı (%95 GA)	Duyarlılık %	Seçicilik %	PPV %	NPV %
AIM-2383.7 pg/ml	0.767	0.663-0.872	59	88	88	69
CRP-0.366 mg/dl	0.907	0.839-0.974	82	89	84	82
MCP-1-172.8 pg/ml	0.651	0.529-0.772	56	70	66	62

Serum AIM düzeyi için en yüksek doğruluk tahminini veren düzey 2383.7 pg/ml olup bu değer kesim noktası olarak belirlendi. Eğri altındaki alan 0.767 olarak bulunmuş olup önemli düzeyde yüksek alanı belirtmektedir ($p<0.05$). Sonuçlara göre serum AIM düzeyi 2383.7 ng/ml’ye eşit ve büyük olan bireyleri % 59 duyarlılık ve %88 seçicilik ile metabolik sendromlu bireyler, 2383.7 ng/ml’den küçük değerlere sahip olan bireyleri ise sağlıklı bireyler olarak nitelemek uygun bir teşhis kriteri olarak dikkate alınabilir. Bu değer için pozitif prediktif değer %88 iken negatif prediktif değer ise %69 olarak elde edildi.

Serum MCP-1 düzeyi için en yüksek doğruluk tahminini veren düzey 172.8 pg/ml olup bu değer kesim noktası olarak belirlendi. Eğri altındaki alan 0.651 olarak bulunmuş olup ($p<0.05$) önemli düzeyde yüksek alanı belirtmektedir. Serum MCP-1 düzeyi 172.8 pg/ml’ye eşit ve büyük olan bireyleri %56 duyarlılık ve %70 seçicilik ile metabolik sendromlu bireyler, 172.8 pg/ml’den küçük MCP-1 değerlerine sahip olan bireyleri ise sağlıklı bireyler olarak nitelemek uygun bir teşhis kriteri olabilir. Bu kesim noktası için pozitif prediktif değer %66 ve negatif prediktif değer ise %62 olarak elde edildi.

Serum CRP düzeyleri için en yüksek doğruluk tahminini veren düzey 0.366 mg/dl olup bu değer kesim noktası olarak belirlendi. Eğri altındaki alan 0.907 olarak bulunmuş olup ($p < 0.05$) önemli düzeyde yüksek alanı belirtmektedir. Sonuçlara göre ≥ 0.366 mg/dl değeri metabolik sendrom tanısında en uygun ayrımı sağlamaktadır. CRP ölçümü 0.366 mg/dl'ye eşit ve büyük olan bireyleri %82 duyarlılık ve %89 seçicilik ile metabolik sendromlu bireyler, 0.366 mg/dl'den küçük CRP değerlerine sahip olan bireyleri ise sağlıklı bireyler olarak nitelemek uygun bir teşhis kriteri olarak dikkate alınabilir. Bu değer için pozitif prediktif değer %84 iken negatif prediktif değer ise %82 olarak elde edildi. Şekil 4.5'te üç biyobelirtecin ROC eğrileri görülmektedir.



Şekil 4.5.: Serum AIM, MCP-1 ve CRP Düzeyleri için ROC Eğrileri

4.5.Lojistik Regresyon Analiz Sonuçları

Metabolik sendromun bağımsız risk faktörlerini belirlemek için yapılan lojistik regresyon modelinde AIM, MCP-1 ve CRP değişkenlerinin ROC analizindeki kesim noktaları dikkate alınarak kesim noktasının altı ve üstü olacak şekilde iki gruba sınıflandırıldı. Elde edilen model istatistiksel olarak anlamlıdır ($\chi^2 = 61.13$, $p < 0.01$). Bu dört değişkenle oluşturulan model metabolik sendrom görülme varyansının yaklaşık %71'ini açıklamakta ve gözlemlerin % 86.3'ünü doğru sınıflandırmaktadır. Sonuçlara göre; diğer parametrelerin sabit kalması koşuluyla serum AIM değerinin kesim noktası üzerinde olması metabolik sendrom riskini 13.8 kat daha arttırmaktadır. Yine diğer parametreler sabit kabul edildiğinde; CRP değerleri kesim noktası üzerinde olanlarda değer altıda olanlara göre metabolik sendrom görülme riski 21.3 kat daha fazla iken yaştaki 1 birimlik artış bu riski 1.13 kat arttırmaktadır. Kesim noktası üzerindeki MCP-1 değerleri ise metabolik sendrom için bağımsız bir risk faktörü değildir.

Tablo 4.9. : Metabolik Sendromun Bağımsız Belirleyicileri

Değişken	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı		P
YAŞ	1.13	1.036	1.238	0.006
AIM (ng/ml)*	13.8	2.297	83.307	0.004
CRP (mg/dl)*	21.3	4.727	96.295	0.001
MCP-1 (pg/ml)*	2.6	0.616	10.983	0.193

*: ROC analizinde elde edilen kesim değerleri kullanılarak düşük/yüksek olarak kategorize edilmiştir.

5.TARTIŞMA

Metabolik sendrom patofizyolojisinde AIM, CRP ve MCP-1'in yerini araştırmayı hedefleyen kesitsel gözlemsel nitelikteki bu klinik çalışmaya yaşları 26-60 arası değişen, NCEP ATP III kılavuzuna göre metabolik sendrom tanısı almış 40 hasta ile metabolik sendrom tanısı dışlanmış, sağlıklı 40 birey dahil edilmiş ve serum AIM, MCP-1 ve CRP düzeyleri ile ilgili değerlendirmeler yapılmıştır. Her üç biyobelirteç de metabolik sendrom tanısı almış hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Metabolik sendrom bileşenleri kategorize edilip incelendiğinde metabolik sendromun en az üç bileşeninde (obezite, bozulmuş glukoz metabolizması, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, HDL düşüklüğü) AIM, MCP-1 ve CRP düzeylerinin anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Yaşa göre düzeltilmiş parsiyel korelasyon analizleri yapıldığında AIM MCP-1 ve CRP düzeyleri ile metabolik sendromun klinik ve laboratuvar göstergeleri olan VKİ, bel çevresi, sistolik kan basıncı, HOMA-IR skoru ve serum trigliserid düzeyleri arasında pozitif yönlü, serum HDL düzeyi arasında da negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Özellikle AIM ve CRP düzeylerinin en çok bel çevresi ve vücut kitle indeksi ile korele olduğu dikkati çekmiştir. Ayrıca serum AIM, MCP-1 ve CRP arasında da pozitif ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

Kurokawa ve arkadaşlarının [133] makrofaj apoptoz inhibitör (AIM) ile ilgili yaptıkları fare çalışmalarında AIM molekülü ile indüklenen lipolizin inflamatuvar sitokinler ve MCP-1 gibi kemokinleri uyardığı ve sonucunda M1 makrofajların yağ dokusuna göçüne neden olduğu gösterilmiştir. Yani metabolik sendrom patogenezinin birinci basamağı olan adiposit inflamasyonunda AIM ve MCP-1 anahtar rol oynamaktadır. Ayrıca bu çalışmada serum AIM düzeylerinin de yağ dokusundaki inflamasyona paralel olarak arttığı raporlanmıştır [133]. Çalışmamızda metabolik sendromlu hastalarda sağlıklı bireylere göre serum AIM ve MCP-1 düzeylerinin yüksek bulunması bu sonuçları desteklemektedir. Ayrıca her iki molekülün serum düzeylerinin korele olması patogeneizde bu iki molekülün birlikte görev aldıklarını göstermektedir. Bu konu ile ilgili çalışmalar yapan Miyazaki grubu tarafından geniş çaplı bir insan çalışması yürütüldüğü belirtilse de [12] metabolik sendrom konusunda henüz raporlanmış bir insan çalışması yoktur. Çalışmamızın

sonuçları serum AIM düzeylerini metabolik sendrom hasta grubunda değerlendiren ilk çalışma olması nedeni ile önemlidir.

Farklı hasta gruplarında AIM düzeyleri değerlendirilmiştir. Mito ve arkadaşlarının [194] 97 obstruktif uyku apne sendromu (OSAS) hastası ile yaptıkları bir çalışmada, AIM düzeyleri ile apne hipopne indeksi (AHI) arasında korelasyon saptanmış ve CPAP tedavisi sonrası AIM düzeylerinde başlangıca göre düşüş saptanmıştır. Ayrıca OSAS hastaları vücut kitle indekslerine göre gruplanarak serum AIM düzeyi karşılaştırılmış ve $VKİ > 25 \text{ kg/m}^2$ olanlarda serum AIM düzeylerinin $VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$ olanlara göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda serum AIM düzeyleri ile MCP-1 ve CRP arasında korelasyon saptanmıştır. OSAS'ın metabolik sendrom ve alt grupları olan obezite, hipertansiyon ve insülin direnci ile ilişkili olduğu ve patogeneğinde inflamasyonun rol oynadığı birçok çalışmada gösterilmiştir [195-198]. Bu nedenle Mito ve arkadaşlarının sonuçları ile çalışmamızın sonuçları benzerdir. Tedavi ile AIM düzeylerinin başlangıca göre düşmesi de inflamasyon şiddeti ile serum AIM düzeylerinin korele olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde serum MCP-1, AIM ve CRP düzeylerini birlikte değerlendiren tek çalışmadır ve bizim çalışmamızda olduğu gibi üç biyobelirteç arasında korelasyon olduğu raporlanmıştır. Mera ve arkadaşları [199] kronik hepatit C hastaları ile yaptıkları çalışmalarında serum AIM düzeylerini değerlendirmişler ve yüksek AIM düzeylerinin hepatik fibroz ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Buna rağmen AIM düzeyleri ile hepatosteatoz açısından anlamlı ilişki bulmamışlardır. Hepatosteatozun metabolik sendrom ile yakın ilişkili olduğu bilinmektedir [200]; bu nedenle, bu sonuç çalışmamızdan farklı bir sonuçtur. Fakat bu çalışmada tüm hasta grubunun kronik HCV hastalarından oluşması ve AIM ile inflamasyonun yakın ilişkili olması hepatosteatoz olmayan gruptaki AIM yüksekliğini açıklamaktadır. Bu çalışmada ayrıca HOMA IR ile AIM arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve HOMA IR skoru ile AIM'in korelasyona eğilimli olduğu fakat istatistiksel anlama ulaşmadığı gözlenmiştir ($r=0.269$, $p=0.098$). Bizim çalışmamızda ise HOMA-IR skoru ile AIM düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r=0.418$, $p<0.01$).

Metabolik sendromda MCP-1'in rolü daha iyi bilinmektedir. Obeziteye bağlı artmış MCP-1 ekspresyonunun M1 makrofajların yağ dokuya göçüne neden olarak metabolik sendromun birinci basamağı olan adiposit inflamasyonuna yol açtığı fare çalışmaları ile gösterilmiştir [201-203]. Yapılan insan çalışmalarında da serum düzeyleri ile inflamasyonun paralel olduğu görülmektedir. Kim ve arkadaşları [204], sağlık taraması için başvurmuş 180 kişiden 63 kişiye metabolik sendrom tanısı koymuş ve serum MCP-1 ile IL-8 düzeyleri açısından metabolik sendrom olan ve olmayan iki grubu karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda serum MCP-1 düzeyi metabolik sendrom grubunda çalışmamıza benzer şekilde anlamlı yüksek bulunmuştur. Ayrıca kan basıncı ve HOMA-IR skoru ile MCP-1 düzeyleri arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte çalışmamızdan farklı olarak obezite grubunda obez olmayanlara göre MCP-1 düzeyi anlamlılık sınırına ulaşmamış ve korelasyon analizlerinde VKİ ve bel çevresinin MCP-1 düzeyleri ile korele olmadığı gösterilmiştir. Yine bu çalışmada metabolik sendrom bileşenlerinin sayısı arttıkça serum MCP-1 düzeyi anlamlı olarak artmıştır. Bizim çalışmamızda ise MCP-1 düzeyi ile metabolik sendrom kriter sayısı arasında ilişki bulunmamıştır. Bu farkın nedeni çalışmamızda yalnızca metabolik sendrom grubunun kriter sayısı göz önüne alınmış olup Kim ve arkadaşlarının çalışmasında ise tüm popülasyonun kriter sayısı değerlendirilmiştir. Ek olarak MCP-1 ve hsCRP düzeyleri arasında korelasyon bulunmuş olup bu sonuç çalışmamızla paraleldir. Farklı bir çalışmada ek hastalığı olmayan obez 50 kişi ve normal kilolu 50 kişide serum MCP-1 düzeyleri incelenmiştir. Çalışmamıza benzer olarak serum MCP-1 düzeylerinin $VKİ > 30 \text{ kg/m}^2$ olanlarda $VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$ olanlara göre anlamlı yüksek olduğu ve bel çevresi ile pozitif korele olduğu görülmüştür [205]. Benzer olarak Catalan ve arkadaşları [206] proinflamatuvar biyobelirteçlerin obezite üzerine etkilerini incelemek için 20 obez ve 5 sağlıklı kontrolde serum MCP-1 düzeylerini değerlendirilmişler ve obezite grubunda anlamlı yüksek saptamışlardır.

MCP-1'in insülin direnci ve diyabette rol oynadığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Li ve arkadaşlarının [207] diyabet ve metabolik sendromda MCP-1 düzeylerini araştırdıkları çalışmalarında sağlıklı bireylere göre tip 2 diyabet, tip 2 diyabet olmayan metabolik sendrom ve diyabetik olan metabolik sendrom gruplarında serum MCP-1 düzeyleri anlamlı olarak artmış ve en yüksek MCP-1

düzeıı, diyabetik olan metabolik sendromlularda saptanmıştır. Piemonti ve arkadaşlarının [208] yaptığı benzer bir çalışmada 53 diyabetik, 42 prediyabetik ve 112 normoglisemik kişiden oluşan grupların serum MCP-1 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Normoglisemik gruba göre Tip 2 DM ve prediyabet gruplarında anlamlı yükseklik olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamıza dahil edilen 30 diyabetik hastada serum MCP-1 düzeyleri diyabetik olmayan gruba göre anlamlı yüksek saptanmışken prediyabetik ve diyabetik grup birlikte değerlendirildiğinde normoglisemiklere göre MCP-1 düzeylerinde fark saptanmamıştır. Çalışmamızın sonucu bu çalışmalara benzerdir ve MCP-1'in diyabet gelişiminde rol oynadığını desteklemektedir. Bununla birlikte bu iki çalışmada diyabetik ve normoglisemik bireylerin VKİ'leri benzerken, çalışmamızda diyabetik bireylerin vücut kitle indeksleri diyabetik olmayanlara göre anlamlı olarak yüksektir. Bu nedenle diyabet gelişimin obeziteden bağımsız olup olmadığı ayrımı yapılamamaktadır.

Toplum tarama çalışmalarında MCP-1 düzeyleri ile ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir. Herder ve arkadaşlarının 722 kişiyle yaptığı toplum tarama çalışmasında bireyler normoglisemik, prediyabetik ve Tip 2 diyabet olarak gruplanmış ve üç grup arasında serum MCP-1 düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır [209]. Bu sonucun diğer çalışmalardan farklı olması normoglisemik gruptaki bireylerin MCP-1 düzeylerini yükseltebilecek aterosklerotik hastalıklara sahip olup olmadığının bilinmemesi ile açıklanabilir. Ayrıca diyabetik grubun HbA1c gibi kan şekeri parametreleri görece iyi düzeyde bulunmuştur. Yine İsveç'te yapılan bir toplum bazlı tarama çalışmasında çalışmaya 70 yaş üstü 943 birey dahil edilmiş ve bu bireylerin 286'sına NCEP ATP III kriterlerini referans olarak metabolik sendrom tanısı konulmuştur. Metabolik sendrom olanlar ve olmayanlar inflamatuvar biyobelirteçler açısından değerlendirilmiş ve serum MCP-1 düzeyleri açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır. [210]. Bu alışma sonucu serum MCP-1 düzeyleri açısından tartışmalıdır. Çünkü katılımcıların 70 yaş üstü olması ve her iki grupta aterosklerotik hastalığın mevcut olması nedeni ile metabolik sendrom kontrol grubunda MCP-1 düzeyleri yüksek saptanmış olabilir.

Metabolik sendrom patogeneğinde en çok çalışılan inflamasyon biyobelirteçlerinden biri CRP'dir. Metabolik sendrom ve kardiyovasküler risk

belirlemede FDA tarafından CRP ölçümünün yararı vurgulanmış, yöntem olarak yüksek sensitif (hs) CRP'nin kullanılması önerilmiştir [211]. Bizim çalışmamızda hastanemizde bu yöntemin kullanılmaması nedeni ile standart CRP yöntemi kullanılmıştır. Bununla birlikte literatüre bakıldığında CRP ile hsCRP düzeyleri arasında çok yüksek korelasyon olduğu bildirilmiştir [212]. Ayrıca standart CRP yöntemi ile metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar da mevcuttur. Örneğin Frönlich ve arkadaşlarının [213] yaptıkları toplum bazlı çalışmada metabolik sendrom bileşenleri ile serum CRP düzeyleri arasındaki ilişki incelenirken standart CRP ölçümü kullanılmış ve metabolik sendrom alt grupları olan obezite ve Tip 2 DM gruplarında serum CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuş, dislipidemi ve hipertansiyon gruplarında ise fark saptanmamıştır. CRP düzeylerinin VKİ, serum trigliserid ve glukoz değerleri ile pozitif korele, HDL ile negatif korele olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda metabolik sendromlu hastalarda ve metabolik sendrom tüm alt gruplarında CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ayrıca özellikle bel çevresi, VKİ ve HOMA-IR indeksleri ile CRP arasında pozitif güçlü bir korelasyon olduğu görülmüştür. Festa ve arkadaşlarının [214] yapmış olduğu bir çalışmada da benzer şekilde CRP'nin VKİ, bel çevresi, trigliserid düzeyi, plazma glukozu ve açlık insülini ile pozitif korelasyon gösterdiği; HDL kolesterolü ve insülin duyarlılığı ile ters korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Dupuy ve arkadaşları [215] metabolik sendrom bileşenleri ile serum CRP düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemişler ve CRP yüksekliğinin en çok bel çevresi ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Yudkin ve arkadaşları [216] ise sağlıklı 107 kişide serum akut faz reaktanlarının (CRP, IL-6, TNF alfa) düzeylerini değerlendirmişler ve HOMA-IR ile CRP arasında güçlü korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Bu sonuçlar çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir. CRP'nin moleküler düzeyde metabolik sendrom patogenezine etkisinin olduğu deneysel çalışmalar ile gösterilmiş olsa da bizim çalışmamızın da dahil olduğu vaka kontrol çalışmalarında ve toplum tarama çalışmalarında CRP ile metabolik sendrom arasında neden-sonuç ilişkisi gösterilememiştir. CRP bir akut faz reaktanı olduğundan metabolik sendromda görülen inflamasyonun sonucu olarak yükseldiği düşünülebilir. Bu durumda metabolik sendromda gelişen inflamasyon şiddetinin en önemli belirleyicisinin vücut kitle indeksi ve visseral yağlanma olduğu yorumu yapılabilir. HOMA-IR ile CRP

düzeylerinin korelasyon göstermesi de inflamasyon şiddeti arttıkça insülin direncinin arttığı bilgisini destekleyen bir sonuçtur. Ayrıca çalışmamız sonucunda CRP'nin metabolik sendrom bileşenlerinin sayısı arttıkça arttığına da gösterilmiş olması inflamasyon şiddeti ile CRP ilişkisini doğrular. Kahn ve arkadaşlarının [217] yapmış oldukları çalışmada metabolik sendromun bileşenlerinin sayısı arttıkça serum CRP düzeylerinin arttığı raporlanmış ve inflamasyon şiddetinin artışının kardiyovasküler hastalık gelişim riski ile doğrudan ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmada da çalışmamıza benzer şekilde VKİ ile CRP arasında anlamlı bir korelasyon saptanmış ($r=0.43$ $p<0.01$), inflamasyonun en önemli belirleyicisinin obezite olduğunun altı çizilmiştir. Çalışmamız ve benzer çalışma sonuçlarına dayanarak kardiyovasküler hastalık riskini artıran risk faktörlerinin başında obezitenin geldiği, bu nedenle obezitenin önlenmesi ve tedavi edilmesinin en önemli yaklaşımlardan biri olması gerektiği yorumu yapılabilir. Diğer taraftan CRP'nin metabolik sendrom gelişimine katkıda bulunduğu, CRP artışının sonucu olarak metabolik sendrom geliştiği de düşünülebilir. Bir in vivo örnekleme çalışmasında CRP uygulaması sonrasında makrofajlarda miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesinin indüksiyonu gözlemlenmiştir [175]. Han ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise Th 1 hücrelerine rekombinant CRP uygulanmış ve CRP'nin MCP-1 ekspresyonunu arttırdığı gözlenmiştir [176]. Çalışmamızda serum CRP düzeyleri ile MCP-1 düzeyleri ve AIM düzeyleri arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde Duo ve arkadaşları [218] 3499 kişide MCP-1 ve aterosklerotik hastalık ilişkisini incelemişler ve MCP-1 ile CRP düzeyleri arasında korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Bu sonuçlardan yola çıkarak CRP'nin metabolik sendromdaki mononükleer sistem ile ilişkili olduğu ve inflamasyondan sorumlu moleküllerden biri olabileceği yorumu yapılabilir.

Metabolik sendrom tanısını erken koymak kardiyovasküler hastalıkları erken tanımak ve önlemek açısından önem teşkil etmektedir. Bu nedenle tanı ve takipte kullanılabilecek biyobelirteçlerin geliştirilmesi günümüzde önemli bir çalışma konusudur. Adiponektin ve leptin gibi adipokinler, ghrelin gibi nöropeptidler, proinflamatuvar (IL-6, TNF alfa) ve anti-inflamatuvar sitokinler (IL-10) ve protrombik faktörler (plazminojen aktivatör inhibitör-1) gibi patogeneizde görevli pek çok farklı molekülün metabolik sendromda biyobelirteç olabileceğine dair yayınlar mevcuttur [219-224]. Çalışmamızda AIM, MCP-1 ve CRP değerlerinin metabolik

sendrom ve alt grupları ile ilişkili olduğunun gösterilmesi, serum düzeyleri ile metabolik sendrom klinik ve laboratuvar göstergeleri arasında anlamlı korelasyonların olması nedeni ile metabolik sendrom tanısında kullanılacak biyobelirteçler olabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla yapılan ROC analizleri sonucunda kesim noktaları elde edilmiştir. Serum AIM düzeyinin 2387.7 ng/ml'den yüksek olması %59 duyarlılık ve %88 seçicilik ile metabolik sendromu sağlıklı bireylerden ayırmaktadır. Eğri altındaki alan 0.767 olarak bulunmuş olup önemli düzeyde yüksek alanı belirtmektedir ($p < 0.05$). Bu değer için pozitif prediktif değer %88 iken negatif prediktif değer ise %69'dur. Çalışmamız serum AIM düzeylerinin metabolik sendromlu hastalarda biyobelirteç olarak değerlendirildiği ilk çalışmadır. Serum AIM düzeyinin kullanılması metabolik sendrom ve obezitede inflamasyon şiddetini göstermek için faydalı bir biyobelirteç olabilir. Ayrıca Arai ve arkadaşları [12] ileride geliştirilecek olan AIM ve anti AIM tedavilerinin serum AIM düzeylerine bakılarak verilebileceği hipotezini ortaya atmışlardır. Bu hipoteze göre AIM düzeyleri yüksek olan kişiler inflamasyonun baskılanması için anti AIM tedavilerden, AIM düzeyi düşük olan kişilere ise obezitenin ilerlemesini önlemek için lipolitik etkisinden yararlanmak üzere AIM tedavisinden fayda görecektir. Bu hipotez yalnızca fare deneylerine dayalı spekülatif bir hipotez olsa da çalışmamıza benzer şekilde metabolik sendrom ve AIM ilişkisinin gösterildiği büyük insan çalışmalarının yapılması metabolik sendrom ve obezitede yeni tedaviler ve takip yöntemlerinin geliştirilmesi ile sonuçlanabilir.

Farklı hasta gruplarında AIM düzeylerinin biyobelirteç olarak kullanımı değerlendirilmiştir. İnflamatuvar barsak hastaları ve sağlıklı kontrollerde serum AIM düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada Crohn hastalığı ve ülseratif kolit ayrımında serum AIM düzeyinin bir biyobelirteç olarak kullanılacağı düşünülmüş ve 1880 ng/ml kesim noktasının %76.3 duyarlılık ve %76.5 seçicilik ile Crohn hastalığı tanısı koydurabileceği raporlanmıştır [225]. Bununla birlikte siroz hastaları ile yapılan farklı bir çalışmada hepatosellüler karsinom (HCC) olanlar ile olmayanları ayırmak için serum AIM düzeylerinin bir biyobelirteç olabileceği düşünülmüş fakat kesim değeri olan 400ng/ml değerinin duyarlılığı yalnızca %20 olarak bulunmuştur [226].

Çalışmamızda serum MCP-1 düzeylerinin 172.8 pg/ml üzerinde olmasının %56 duyarlılık %70 seçicilik ile metabolik sendrom tanısı koydurabileceği gösterilmiştir. MCP-1 ile metabolik sendrom ilişkisini inceleyen farklı çalışmalar olsa da çalışmamız metabolik sendrom tanısında serum MCP-1'in kesim noktasının gösterildiği ilk çalışmadır. Tajfard ve arkadaşları [227] kardiyak hastalık belirtisi nedeniyle koroner anjiyografi yapılan 342 hasta ile 120 sağlıklı bireyde inflamatuvar biyobelirteçleri değerlendirmişlerdir. Koroner anjiyografi sonucu pozitif olan hasta grubunu tahmin etmede serum MCP-1 düzeyinin 61.95 pg/ml üzerinde olmasının %91.2 duyarlılık ve %90.83 seçiciliğe sahip olduğu raporlanmıştır. IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , IFN- γ , EGF, VEGF serum düzeylerinin de değerlendirildiği bu analizde MCP-1 en yüksek seçicilik ve duyarlılığa sahip belirteçtir. Çalışma sonucunda serum MCP-1 düzeylerinin koroner arter hastalığını öngörmede kullanılacak bir belirteç olabileceği yorumu yapılmıştır.

AIM ve MCP-1'e benzer şekilde CRP düzeyleri için yapılan analizde serum CRP (standart ölçüm) düzeyinin ≥ 0.366 mg/dl olması %82 duyarlılık ve %89 seçicilik ile metabolik sendrom tanısında en uygun ayrımı sağlamaktadır. Duveraj ve arkadaşlarının [228] 123 metabolik sendrom hastası ve 91 sağlıklı kişi ile yaptıkları çalışmalarında CRP değerinin (hsCRP) 3 mg/l üzerinde olmasının %73 duyarlılık %64 seçicilik ile metabolik sendrom tanısı koydurabileceği raporlanmıştır.

Çalışmamızda biyobelirteçler için elde edilen kesim noktalarının metabolik sendrom gelişiminde bağımsız risk faktörü olup olmadığını değerlendirmek için lojistik regresyon analizleri yapılmıştır. Diğer parametrelerin sabit kalması koşuluyla serum AIM değerinin kesim noktası üzerinde olması metabolik sendrom riskini 13.83 kat daha arttırmaktadır. CRP değerleri kesim noktası üzerinde olanlarda değer altındaki olanlara göre metabolik sendrom görülme riski 21.33 kat daha fazla iken MCP-1 değerinin kesim noktasının üzerinde olmasının metabolik sendrom için bağımsız bir risk faktörü olmadığı saptanmıştır.

Dallmeier ve arkadaşları [229] Framingham Offspring çalışmasına dahil edilmiş 2570 kişide inflamasyon biyobelirteçlerini araştırmışlardır. Çalışmaya dahil edilenler metabolik sendrom olup olmadığına göre ikiye ayrılmış ve tüm katılımcılarda serum CRP, MCP-1 IL-6, intersellüler adezyon molekül-1,

osteoprotegerin, P-selektin, TNF alfa, tümör nekrozis faktör reseptör-2 düzeyleri değerlendirilmiştir. İnflamasyon belirteçlerinin birlikte değerlendirildiği doğrusal regresyon analizi sonucu osteoprotegerin harici tümü ile metabolik sendrom arasında bağımsız ilişki saptanmıştır. Odds oranları CRP için 1.82 , MCP-1 için 1.03 olarak bulunmuştur. Duveraj ve arkadaşlarının [228] çalışmasında da CRP'nin 75 persentil üzeri değerlerinin metabolik sendrom riskini 3.8 kat artırdığı gözlenmiştir. MCP-1 sonuçları açısından çalışma sonuçlarımız literatürden farklıdır. Toplam 80 gözlemin değerlendirildiği bu çalışmada gözlem sayısının azlığı nedeni ile MCP-1 düzeylerinin bağımsız risk faktörü olduğu gösterilememiş olabilir. CRP düzeyleri ile ilgili odds oranlarının literatüre göre yüksek olması yine gözlem sayısının azlığı ile ve çalışma dizaynının tarama çalışması olmayıp vaka kontrol olmasına bağlanabilir.

Çalışmamızı kısıtlayan en önemli faktör hasta ve kontrol grubundaki gözlemlerin azlığıdır. Metabolik sendrom ve obezite patogenezinde önemli rol oynadığı bu çalışmayla gösterilen ve yeterli çalışma yapılmamış serum AIM düzeyleri, daha büyük popülasyonlu hasta grubunda tekrar değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda hsCRP yerine standart CRP ölçümü yapılmış olması diğer önemli kısıtlayıcı faktördür. Kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendromda daha yüksek duyarlılık sağladığından kullanılması önerilen yöntem hsCRP'dir. Çalışma için toplanan serum örnekleri ile hsCRP kiti temin edildiğinde bu yöntemle tekrar çalışılması planlanmıştır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Serum AIM, MCP-1 ve CRP düzeyleri metabolik sendromlu hastalarda sağlıklı kontrollere göre yüksektir. Bu sonuç metabolik sendrom gelişimi ile inflamasyon ilişkisini doğrulayan bir sonuçtur.
2. Metabolik sendrom bileşenleri kategorize edilip incelendiğinde metabolik sendromun en az üç bileşeninde (obezite, bozulmuş glukoz metabolizması, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, HDL düşüklüğü) AIM, MCP-1 ve CRP düzeylerinin anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır.
3. AIM MCP-1 ve CRP düzeyleri ile metabolik sendromun klinik ve laboratuvar göstergeleri olan VKİ, bel çevresi, sistolik kan basıncı, HOMA-IR skoru ve serum trigliserid düzeyi ile pozitif yönlü, serum HDL düzeyi ile de negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.
4. Bel çevresi ve vücut kitle indeksi ile CRP ve AIM arasındaki pozitif güçlü korelasyon dikkati çekmiştir. Literatürdeki benzer sonuçlarla birlikte değerlendirildiğinde metabolik sendromda inflamasyonun en önemli belirleyicisinin obezite olduğu yorumu yapılabilir. Bu nedenle diyabet ve kardiyovasküler hastalığı önlemede birinci basamak, obeziteden korunma ve obezitenin tedavisi olmalıdır.
5. HOMA-IR skorları ile AIM, MCP-1 ve CRP arasındaki anlamlı pozitif korelasyon inflamasyon şiddeti ile insülin direncinin ilişkili olduğunu göstermektedir.
6. Serum AIM ve MCP-1 düzeyleri arasında pozitif anlamlı korelasyon olduğu saptanmıştır. Bu sonuç literatür verileri ile birlikte değerlendirildiğinde AIM ve MCP-1'in adiposit inflamasyonu gerçekleşirken birlikte rol oynadıkları ve adiposit inflamasyonuna paralel olarak serum düzeylerinin yükseldiği yorumu yapılabilir.
7. Serum CRP düzeyleri serum AIM ve MCP-1 düzeyleri ile pozitif korelasyon göstermektedir. Bu sonuç CRP'nin metabolik sendrom patogenezinde mononükleer sistem üzerinden katkıda bulunduğunu gösteren çalışmalarını destekler niteliktedir. Bununla birlikte CRP bir akut faz reaktanıdır ve tüm inflamasyon süreçlerinde yükselmektedir. Çalışmamızda CRP ve metabolik

sendrom arasında neden sonuç ilişkisi kurulamamıştır. CRP'nin patogenezdaki rolünün anlaşılması için farklı çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. Serum AIM düzeyinin 2387.7 ng/ml'den büyük olması %59 duyarlılık ve %88 seçicilik ile metabolik sendrom tanısı koydurmaktadır. Metabolik sendrom tanı ve takibinde AIM bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. Ayrıca gelecekte gündeme gelebilecek AIM odaklı tedavilerin seçilmesinde serum düzeylerinin belirleyici olabileceği düşünülmektedir. Bu konu ile ilgili büyük popülasyonlarda yapılacak geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca AIM'in fare deneylerinde aterosklerotik hastalık ile doğrudan ilişkisi gösterilmiştir; bu nedenle kardiyovasküler hastalıklarda biyobelirteç olabileceği ile ilgili çalışmalar yapılmalıdır.
9. Serum MCP-1 düzeyinin 172.8 pg/ml'den büyük olması %56 duyarlılık ve %70 seçicilik ile metabolik sendrom tanısı koydurmaktadır. Çalışmamız metabolik sendrom tanısında kullanılacak MCP-1'in kesim düzeyini gösteren ilk çalışmadır. Bu konu ile ilgili geniş popülasyonlarda çalışma yapılmalıdır.
10. Serum CRP düzeyinin 0.366 mg/dl'nin üzerinde olması %82 duyarlılık ve %86 seçicilik ile metabolik sendrom tanısı koydurmaktadır. Bu sonuç metabolik sendromda CRP'nin biyobelirteç olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmaları destekler niteliktedir.
11. AIM ve CRP'nin kesim noktası üzerindeki düzeyleri metabolik sendrom gelişiminde bağımsız risk faktörü iken MCP-1'in kesim noktası üzerindeki düzeyi bağımsız risk faktörü değildir. Çalışmada gözlem sayısının az olması nedeniyle MCP-1 ile ilgili literatürden farklı bir sonuç elde edilmiş olabilir.
12. Bu çalışma ile AIM MCP-1 ve CRP'nin metabolik sendrom patogenezinde yer alan önemli biyobelirteçler olduğu, inflamasyon yanıtı ile serum düzeylerinin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle serum AIM düzeylerini metabolik sendrom hasta grubunda değerlendiren ilk çalışma olması nedeni ile sonuçları önem taşımaktadır ve bu konu ile ilgili çalışmalara ışık tutacaktır. Çalışmamızın sonuçlarının toplumlara genellenmesi ve günlük kliniğe katkıda bulunması için geniş popülasyonlarla yapılacak benzer çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Ritchie, S. and J. Connell, The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2007. 17(4): p. 319-326.
2. Ford, E.S., Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome. *Diabetes care*, 2005. 28(7): p. 1769-1778.
3. Grundy, S.M., Metabolic syndrome pandemic. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2008. 28(4): p. 629-636.
4. Onat A, C.G., Yüksel H, Ademoglu E, Erginel Unaltuna N, Kaya A, Altay S, Tekharf 2017 Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük. 2017.
5. Gallagher, E.J., D. LeRoith, and E. Karnieli, The metabolic syndrome—from insulin resistance to obesity and diabetes. *Medical Clinics of North America*, 2011. 95(5): p. 855-873.
6. Després, J.-P. and I. Lemieux, Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, 2006. 444(7121): p. 881-887.
7. Nash, D.T., Relationship of C-reactive protein, metabolic syndrome and diabetes mellitus: potential role of statins. *Journal of the National Medical Association*, 2005. 97(12): p. 1600.
8. Gordon, S. and F.O. Martinez, Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity*, 2010. 32(5): p. 593-604.
9. Gericke, M., et al., A method for long-term live imaging of tissue macrophages in adipose tissue explants. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2015. 308(11): p. E1023-33.
10. Gebe, J.A., et al., Molecular cloning, mapping to human chromosome 1 q21-q23, and cell binding characteristics of Sp α , a new member of the scavenger receptor cysteine-rich (SRCR) family of proteins. *Journal of Biological Chemistry*, 1997. 272(10): p. 6151-6158.
11. Kurokawa, J., et al., Macrophage-derived AIM is endocytosed into adipocytes and decreases lipid droplets via inhibition of fatty acid synthase activity. *Cell metabolism*, 2010. 11(6): p. 479-492.
12. Arai, S. and T. Miyazaki, Impacts of the apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) on obesity-associated inflammatory diseases. *Semin Immunopathol*, 2014. 36(1): p. 3-12.
13. Alberti, K.G.M., P. Zimmet, and J. Shaw, The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *The Lancet*, 2005. 366(9491): p. 1059-1062.
14. WHO Global Status Report on noncommunicable diseases 2014. 2015.
15. Kylin, E., Studien ueber das Hypertonie-Hyperglyka “mie-Hyperurika” miesyndrom. *Zentralblatt für innere Medizin*, 1923. 44: p. 105-127.

16. N, P., *Traité de Physiologie Médicale. Cartea Românească*, 1920. 2.
17. Marañón, G., *Prädiabetische Zustände*. 1927: Rudolf Novak & Comp.
18. Vague, J., Sexual differentiation, a factor affecting the forms of obesity. *Presse Med*, 1947. 30: p. 339-340.
19. Albrink, M.J. And J.W. Meigs, Interrelationship between skinfold thickness, serum lipids and blood sugar in normal men. *The American journal of clinical nutrition*, 1964. 15(5): p. 255-261.
20. Avogaro, P., et al., Associazione di iperlipemia, diabete mellito e obesita' di medio grado. *Acta diabetologia latina*, 1967. 4(4): p. 572-590.
21. Haller, H., Epidermiology and associated risk factors of hyperlipoproteinemia. *Zeitschrift fur die gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete*, 1977. 32(8): p. 124-128.
22. Singer, P., Diagnosis of primary hyperlipoproteinemias. *Zeitschrift fur die gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete*, 1977. 32(9): p. 129-33 concl.
23. Reaven, G.M., Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988. 37(12): p. 1595-1607.
24. Kaplan, N.M., The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Archives of internal medicine*, 1989. 149(7): p. 1514-1520.
25. Ferrannini, E., et al., Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*, 1991. 34(6): p. 416-422.
26. Ohlson, L.-O., et al., The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus: 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes*, 1985. 34(10): p. 1055-1058.
27. Consultation, W., *Definition, Diagnosis And Classification Of Diabetes Mellitus And Its Complications*. 1999, Part.
28. Balkau, B. and M.-A. Charles, Comment on the provisional report from the WHO consultation. *Diabetic Medicine*, 1999. 16(5): p. 442-443.
29. Expert Panel on Detection, E., Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*, 2001. 285(19): p. 2486.
30. Alberti, K.G.M., P. Zimmet, and J. Shaw, The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *The Lancet*, 2005. 366(9491): p. 1059.
31. Grundy, S.M., et al., Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 2005. 112(17): p. 2735-52.
32. Lam, D.W. and D. LeRoith, *Metabolic Syndrome*. 2015.
33. Lorenzo, C., et al., The National Cholesterol Education Program–Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health

- Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care*, 2007. 30(1): p. 8-13.
34. Tong, P.C., et al., The usefulness of the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III definitions of the metabolic syndrome in predicting coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2007. 30(5): p. 1206-1211.
 35. Hunt, K.J., et al., National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation*, 2004. 110(10): p. 1251-1257.
 36. Mottillo, S., et al., The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 2010. 56(14): p. 1113-1132.
 37. Ahmadi, A., et al., Is metabolic syndrome predictive of prevalence, extent, and risk of coronary artery disease beyond its components? Results from the multinational coronary CT angiography evaluation for clinical outcome: an international multicenter registry (Confirm). *PloS one*, 2015. 10(3): p. e0118998.
 38. Galassi, A., K. Reynolds, and J. He, Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med*, 2006. 119(10): p. 812-9.
 39. Nashar, K. and B.M. Egan, Relationship between chronic kidney disease and metabolic syndrome: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2014. 7: p. 421-35.
 40. Esposito, K., et al., Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 2012. 35(11): p. 2402-11.
 41. Stern, M.P., et al., Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care*, 2004. 27(11): p. 2676-2681.
 42. Wannamethee, S.G., et al., Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Archives of Internal Medicine*, 2005. 165(22): p. 2644-2650.
 43. Wannamethee, S., et al., Metabolic syndrome vs framingham risk score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Archives of Internal Medicine*, 2005. 165(22): p. 2644-2650.
 44. Desroches, S. and B. Lamarche, The evolving definitions and increasing prevalence of the metabolic syndrome. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 2007. 32(1): p. 23-32.
 45. Kolovou, G.D., et al., The prevalence of metabolic syndrome in various populations. *American Journal of the Medical Sciences*, 2007. 333(6): p. 362.
 46. Ford, E.S., W.H. Giles, and W.H. Dietz, Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama*, 2002. 287(3): p. 356-359.

47. Balkau, B., et al., Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes & Metabolism*, 2002. 28(5): p. 364-376.
48. Pan, W.-H., W.-T. Yeh, and L.-C. Weng, Epidemiology of metabolic syndrome in Asia. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 2008. 17(S1): p. 37-42.
49. Hwang, L.-C., C.-H. Bai, and C.-J. Chen, Prevalence of obesity and metabolic syndrome in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association*, 2006. 105(8): p. 626-635.
50. Azizi, F., et al., Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2003. 61(1): p. 29-37.
51. Iqbal Hydrie, M.Z., et al., Prevalence of metabolic syndrome in urban Pakistan (Karachi): comparison of newly proposed International Diabetes Federation and modified Adult Treatment Panel III criteria. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 2009. 7(2): p. 119-124.
52. Park, H.S., et al., The metabolic syndrome and associated lifestyle factors among South Korean adults. *International Journal of Epidemiology*, 2004. 33(2): p. 328-336.
53. McKeigue, P., B. Shah, and M. Marmot, Relation of central obesity and insulin resistance with high diabetes prevalence and cardiovascular risk in South Asians. *The Lancet*, 1991. 337(8738): p. 382-386.
54. Kozan, Ö., A. Oğuz, and A. Abacı, Türkiye Metabolik Sendrom Prevalans Çalışması (METSAR) Sonuçları. II. Metabolik Sendrom Sempozyumu. İstanbul Mart, 2005.
55. <http://www.metsend.org/pdf/PURE-metsend.pdf>.
56. Karnieli, E., et al., Insulin-stimulated translocation of glucose transport systems in the isolated rat adipose cell. Time course, reversal, insulin concentration dependency, and relationship to glucose transport activity. *Journal of Biological Chemistry*, 1981. 256(10): p. 4772-4777.
57. Karnieli, E. and M. Armoni, Transcriptional regulation of the insulin-responsive glucose transporter GLUT4 gene: from physiology to pathology. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2008. 295(1): p. E38-E45.
58. Armoni, M., C. Harel, and E. Karnieli, Transcriptional regulation of the GLUT4 gene: from PPAR- γ and FOXO1 to FFA and inflammation. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2007. 18(3): p. 100-107.
59. Chirieac, D.V., et al., PI3-kinase activity modulates apo B available for hepatic VLDL production in apobec-1^{-/-} mice. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2006. 291(3): p. G382-G388.
60. Stefan, N., K. Kantartzis, and H.-U. Häring, Causes and metabolic consequences of fatty liver. *Endocrine reviews*, 2008. 29(7): p. 939-960.

61. Najjar, S.M., et al., Insulin acutely decreases hepatic fatty acid synthase activity. *Cell Metabolism*, 2005. 2(1): p. 43-53.
62. Paz, K., et al., A Molecular Basis for Insulin Resistance elevated serine/threonine phosphorylation of irs-1 and irs-2 inhibits their binding to the juxtamembrane region of the insulin receptor and impairs their ability to undergo insulin-induced tyrosine phosphorylation. *Journal of Biological Chemistry*, 1997. 272(47): p. 29911-29918.
63. Taniguchi, C.M., B. Emanuelli, and C.R. Kahn, Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2006. 7(2): p. 85-96.
64. Martins, A.R., et al., Mechanisms underlying skeletal muscle insulin resistance induced by fatty acids: importance of the mitochondrial function. *Lipids in Health and Disease*, 2012. 11(1): p. 30.
65. Saltiel, A.R. and C.R. Kahn, Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 2001. 414(6865): p. 799-806.
66. Armoni, M., et al., FOXO1 Represses Peroxisome Proliferator-activated Receptor- γ 1 and- γ 2 Gene Promoters in Primary Adipocytes A Novel Paradigm To Increase Insulin Sensitivity. *Journal of Biological Chemistry*, 2006. 281(29): p. 19881-19891.
67. Puigserver, P., et al., Insulin-regulated hepatic gluconeogenesis through FOXO1-PGC-1 α interaction. *Nature*, 2003. 423(6939): p. 550-555.
68. Nakae, J., et al., Regulation of insulin action and pancreatic β -cell function by mutated alleles of the gene encoding forkhead transcription factor Foxo1. *Nature genetics*, 2002. 32(2): p. 245-253.
69. Kousteni, S., FoxO1, the transcriptional chief of staff of energy metabolism. *Bone*, 2012. 50(2): p. 437-443.
70. Pagotto, U., Where does insulin resistance start? *Diabetes Care*, 2009. 32(suppl 2): p. S174-S177.
71. Woods, S.C. and D.A. D'Alessio, Central control of body weight and appetite. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008. 93(11_supplement_1): p. s37-s50.
72. Könnner, A.C., et al., Insulin action in AgRP-expressing neurons is required for suppression of hepatic glucose production. *Cell Metabolism*, 2007. 5(6): p. 438-449.
73. Scherer, T., et al., Brain insulin controls adipose tissue lipolysis and lipogenesis. *Cell Metabolism*, 2011. 13(2): p. 183-194.
74. Kern, W., et al., Low cerebrospinal fluid insulin levels in obese humans. *Diabetologia*, 2006. 49(11): p. 2790-2792.
75. Huang, P.L., A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*, 2009. 2(5-6): p. 231-7.

76. Kim, J.A., et al., Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*, 2006. 113(15): p. 1888-904.
77. Kanai, H., et al., Close correlation of intra-abdominal fat accumulation to hypertension in obese women. *Hypertension*, 1990. 16(5): p. 484-490.
78. Boyko, E.J., et al., Visceral adiposity, fasting plasma insulin, and blood pressure in Japanese-Americans. *Diabetes Care*, 1995. 18(2): p. 174-181.
79. Vague, J., The degree of masculine differentiation of obesities a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1956. 4(1): p. 20-34.
80. Després, J.-P., et al., Evidence for a regional component of body fatness in the association with serum lipids in men and women. *Metabolism*, 1985. 34(10): p. 967-973.
81. Carey, V.J., et al., Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women The Nurses' Health Study. *American Journal of Epidemiology*, 1997. 145(7): p. 614-619.
82. Lopes, H.F., et al., Visceral adiposity syndrome. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2016. 8(1): p. 40.
83. Wajchenberg, B.L., Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev*, 2000. 21(6): p. 697-738.
84. Bergman, R.N., et al., Why visceral fat is bad: mechanisms of the metabolic syndrome. *Obesity*, 2006. 14(S2): p. 16S-19S.
85. Despres, J.-P. and I. Lemieux, Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, 2006. 444(7121): p. 881-887.
86. Odegaard, J.I. and A. Chawla, Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. *Science*, 2013. 339(6116): p. 172-177.
87. Rabe, K., et al., Adipokines and insulin resistance. *Mol Med*, 2008. 14(11-12): p. 741-51.
88. Kim, S. and N. Moustaid-Moussa, Secretory, endocrine and autocrine/paracrine function of the adipocyte. *The Journal of Nutrition*, 2000. 130(12): p. 3110S-3115S.
89. Deng, Y. and P.E. Scherer, Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2010. 1212(1): p. E1-E19.
90. Garrison, R.J., et al., Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prev Med*, 1987. 16(2): p. 235-51.
91. Yanai, H., et al., The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome. *Nutrition Journal*, 2008. 7(1): p. 10.

92. Weidmann, P., et al., The pathogenesis of hypertension in obese subjects. *Drugs*, 1993. 46(2): p. 197-209.
93. Wagenknecht, L.E., et al., The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS): objectives, design, and recruitment results. *Annals of Epidemiology*, 1995. 5(6): p. 464-472.
94. Mancia, G., et al., The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *Journal of Hypertension*, 2007. 25(5): p. 909-920.
95. Grassi, G., et al., Effect of central and peripheral body fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives. *Journal of Hypertension*, 2004. 22(12): p. 2363-2369.
96. Goodfriend, T.L., B.M. Egan, and D.E. Kelley, Aldosterone in obesity. *Endocrine Research*, 1998. 24(3-4): p. 789-796.
97. Cryer, P.E., et al., Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *New England Journal of Medicine*, 1976. 295(11): p. 573-577.
98. Ireland, M., et al., Acute effects of moderate alcohol consumption on blood pressure and plasma catecholamines. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 1984. 66(6): p. 643-648.
99. Türk Endokrin Metabolizma Derneği, Lipid Metabolizma Bozukluklari Tanı Ve Tedavi Kılavuzu.
100. Ruotolo, G. and B.V. Howard, Dyslipidemia of the metabolic syndrome. *Curr Cardiol Rep*, 2002. 4(6): p. 494-500.
101. Kaur, J., A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiology Research and Practice*, 2014. 2014: p. 21.
102. Ginsberg, H.N., Y.L. Zhang, and A. Hernandez-Ono, Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Arch Med Res*, 2005. 36(3): p. 232-40.
103. Bhargava, P. and C.-H. Lee, Role and function of macrophages in the metabolic syndrome. *Biochemical Journal*, 2012. 442(2): p. 253-262.
104. Gordon, S., The macrophage: past, present and future. *European Journal of Immunology*, 2007. 37(S1): p. S9-S17.
105. Martinez, F.O., L. Helming, and S. Gordon, Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective. *Annu Rev Immunol*, 2009. 27: p. 451-83.
106. Odegaard, J.I., et al., Macrophage-specific PPARgamma controls alternative activation and improves insulin resistance. *Nature*, 2007. 447(7148): p. 1116-20.
107. Odegaard, J.I. and A. Chawla, Alternative Macrophage Activation and Metabolism. *Annu Rev Pathol*, 2011. 6: p. 275-97.

108. Lumeng, C.N., J.L. Bodzin, and A.R. Saltiel, Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest*, 2007. 117(1): p. 175-84.
109. Hao, N.B., et al., Macrophages in tumor microenvironments and the progression of tumors. *Clin Dev Immunol*, 2012. 2012: p. 948098.
110. Goerdt, S., et al., Alternative versus classical activation of macrophages. *Pathobiology*, 1999. 67(5-6): p. 222-6.
111. Noel, W., et al., Alternatively activated macrophages during parasite infections. *Trends Parasitol*, 2004. 20(3): p. 126-33.
112. Moraes-Vieira, P.M., et al., RBP4 activates antigen-presenting cells, leading to adipose tissue inflammation and systemic insulin resistance. *Cell Metab*, 2014. 19(3): p. 512-26.
113. Martinez, F.O., et al., Transcriptional profiling of the human monocyte-to-macrophage differentiation and polarization: new molecules and patterns of gene expression. *J Immunol*, 2006. 177(10): p. 7303-11.
114. Castoldi, A., et al., The Macrophage Switch in Obesity Development. *Front Immunol*, 2015. 6.
115. Han, M.S., et al., JNK expression by macrophages promotes obesity-induced insulin resistance and inflammation. *Science*, 2013. 339(6116): p. 218-22.
116. Gao, Z., et al., Serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by inhibitor kappa B kinase complex. *J Biol Chem*, 2002. 277(50): p. 48115-21.
117. Carlson, C.J., et al., Enhanced basal activation of mitogen-activated protein kinases in adipocytes from type 2 diabetes: potential role of p38 in the downregulation of GLUT4 expression. *Diabetes*, 2003. 52(3): p. 634-41.
118. Banks, A.S., et al., An ERK/Cdk5 axis controls the diabetogenic actions of PPAR [ggr]. *Nature*, 2015. 517(7534): p. 391-395.
119. Esser, N., et al., Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, 2014. 105(2): p. 141-150.
120. Steller, H., Mechanisms and genes of cellular suicide. *Science-AAAS-Weekly Paper Edition*, 1995. 267(5203): p. 1445-1448.
121. Thompson, C.B., Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science*, 1995. 267(5203): p. 1456-1462.
122. Westwick, J.K., et al., Ceramide activates the stress-activated protein kinases. *Journal of Biological Chemistry*, 1995. 270(39): p. 22689-22692.
123. Verheij, M., et al., Requirement for ceramide-initiated SAPK/JNK signalling in stress-induced apoptosis. *Nature*, 1996. 380(6569): p. 75-79.
124. Pombo, C.M., et al., The stress-activated protein kinases are major c-Jun amino-terminal kinases activated by ischemia and reperfusion. *Journal of Biological Chemistry*, 1994. 269(42): p. 26546-26551.

125. Minden, A., et al., Differential activation of ERK and JNK mitogen-activated protein kinases by Raf-1 and MEKK. *Science*, 1994. 266(5191): p. 1719.
126. Reed, J.C., Regulation of apoptosis by bcl-2 family proteins and its role in cancer and chemoresistance. *Curr Opin Oncol*, 1995. 7(6): p. 541-6.
127. Irmeler, M., et al., Inhibition of death receptor signals by cellular FLIP. *Nature*, 1997. 388(6638): p. 190-5.
128. Miyazaki, T., et al., Increased susceptibility of thymocytes to apoptosis in mice lacking AIM, a novel murine macrophage-derived soluble factor belonging to the scavenger receptor cysteine-rich domain superfamily. *J Exp Med*, 1999. 189(2): p. 413-22.
129. Valledor, A.F., et al., Activation of liver X receptors and retinoid X receptors prevents bacterial-induced macrophage apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004. 101(51): p. 17813-8.
130. Joseph, S.B., et al., LXR-dependent gene expression is important for macrophage survival and the innate immune response. *Cell*, 2004. 119(2): p. 299-309.
131. Iwamura, Y., et al., Apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) diminishes lipid droplet-coating proteins leading to lipolysis in adipocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2012. 422(3): p. 476-481.
132. Holm, C., Molecular mechanisms regulating hormone-sensitive lipase and lipolysis. *Biochem Soc Trans*, 2003. 31(Pt 6): p. 1120-4.
133. Kurokawa, J., et al., Apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) is required for obesity-associated recruitment of inflammatory macrophages into adipose tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011. 108(29): p. 12072-7.
134. Arai, S., et al., A role for the apoptosis inhibitory factor AIM/Spa/Api6 in atherosclerosis development. *Cell Metabolism*, 2005. 1(3): p. 201-213.
135. Deshmane, S.L., et al., Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): An Overview. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 2009. 29(6): p. 313-326.
136. Wu, V.Y., D.A. Walz, and L.E. McCoy, Purification and characterization of human and bovine platelet factor 4. *Prep Biochem*, 1977. 7(6): p. 479-93.
137. Ruffini, P.A., et al., Manipulating the chemokine-chemokine receptor network to treat cancer. *Cancer*, 2007. 109(12): p. 2392-404.
138. Rollins, B.J., Chemokines. *Blood*, 1997. 90(3): p. 909-28.
139. Çağlar, M. and K.E. Kemokinler, kemokin reseptörleri ve inflamasyon. *ANKEM Dergisi*, 2004. 18: p. 164-8.
140. Naruse, K., et al., A YAC contig of the human CC chemokine genes clustered on chromosome 17q11.2. *Genomics*, 1996. 34(2): p. 236-40.
141. Clark-Lewis, I., et al., Structure-activity relationships of interleukin-8 determined using chemically synthesized analogs. Critical role of NH₂-terminal residues and evidence for uncoupling of neutrophil chemotaxis,

- exocytosis, and receptor binding activities. *J Biol Chem*, 1991. 266(34): p. 23128-34.
142. Callewaere, C., et al., Chemokines and chemokine receptors in the brain: implication in neuroendocrine regulation. *J Mol Endocrinol*, 2007. 38(3): p. 355-63.
 143. Cochran, B.H., A.C. Reffel, and C.D. Stiles, Molecular cloning of gene sequences regulated by platelet-derived growth factor. *Cell*, 1983. 33(3): p. 939-47.
 144. Matsushima, K., et al., Purification and characterization of a novel monocyte chemotactic and activating factor produced by a human myelomonocytic cell line. *J Exp Med*, 1989. 169(4): p. 1485-90.
 145. Larsen, C.G., et al., Production of monocyte chemotactic and activating factor (MCAF) by human dermal fibroblasts in response to interleukin 1 or tumor necrosis factor. *Biochem Biophys Res Commun*, 1989. 160(3): p. 1403-8.
 146. Yoshimura, T., et al., Human monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1). Full-length cDNA cloning, expression in mitogen-stimulated blood mononuclear leukocytes, and sequence similarity to mouse competence gene JE. *FEBS Lett*, 1989. 244(2): p. 487-93.
 147. Yoshimura, T., et al., Purification and amino acid analysis of two human glioma-derived monocyte chemoattractants. *J Exp Med*, 1989. 169(4): p. 1449-59.
 148. Furutani, Y., et al., Cloning and sequencing of the cDNA for human monocyte chemotactic and activating factor (MCAF). *Biochem Biophys Res Commun*, 1989. 159(1): p. 249-55.
 149. Van Coillie, E., J. Van Damme, and G. Opdenakker, The MCP/eotaxin subfamily of CC chemokines. *Cytokine Growth Factor Rev*, 1999. 10(1): p. 61-86.
 150. Standiford, T.J., et al., Alveolar macrophage-derived cytokines induce monocyte chemoattractant protein-1 expression from human pulmonary type II-like epithelial cells. *J Biol Chem*, 1991. 266(15): p. 9912-8.
 151. Cushing, S.D., et al., Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1990. 87(13): p. 5134-8.
 152. Brown, Z., et al., IL-1 receptor antagonist inhibits monocyte chemotactic peptide 1 generation by human mesangial cells. *Kidney Int*, 1992. 42(1): p. 95-101.
 153. Barna, B.P., et al., Regulation of monocyte chemoattractant protein-1 expression in adult human non-neoplastic astrocytes is sensitive to tumor necrosis factor (TNF) or antibody to the 55-kDa TNF receptor. *J Neuroimmunol*, 1994. 50(1): p. 101-7.
 154. Yoshimura, T., et al., Purification and amino acid analysis of two human monocyte chemoattractants produced by phytohemagglutinin-stimulated human blood mononuclear leukocytes. *J Immunol*, 1989. 142(6): p. 1956-62.

155. Sorensen, T.L., et al., Chemokine CCL2 and chemokine receptor CCR2 in early active multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 2004. 11(7): p. 445-9.
156. Hayashida, K., et al., Synovial stromal cells from rheumatoid arthritis patients attract monocytes by producing MCP-1 and IL-8. *Arthritis Res*, 2001. 3(2): p. 118-26.
157. Huber, J., et al., CC chemokine and CC chemokine receptor profiles in visceral and subcutaneous adipose tissue are altered in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93(8): p. 3215-21.
158. Harman-Boehm, I., et al., Macrophage infiltration into omental versus subcutaneous fat across different populations: effect of regional adiposity and the comorbidities of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. 92(6): p. 2240-7.
159. Catalan, V., et al., Proinflammatory cytokines in obesity: impact of type 2 diabetes mellitus and gastric bypass. *Obes Surg*, 2007. 17(11): p. 1464-74.
160. Breslin, W.L., et al., Obese Mexican American children have elevated MCP-1, TNF-alpha, monocyte concentration, and dyslipidemia. *Pediatrics*, 2012. 129(5): p. e1180-6.
161. Bose, T., et al., Association of monocyte chemoattractant protein-1 with adipocyte number, insulin resistance and liver function markers. *J Med Primatol*, 2009. 38(6): p. 418-24.
162. Tateya, S., et al., An increase in the circulating concentration of monocyte chemoattractant protein-1 elicits systemic insulin resistance irrespective of adipose tissue inflammation in mice. *Endocrinology*, 2010. 151(3): p. 971-9.
163. Kelly, K.R., et al., A low-glycemic index diet and exercise intervention reduces TNF(alpha) in isolated mononuclear cells of older, obese adults. *J Nutr*, 2011. 141(6): p. 1089-94.
164. Cox, C.L., et al., Circulating concentrations of monocyte chemoattractant protein-1, plasminogen activator inhibitor-1, and soluble leukocyte adhesion molecule-1 in overweight/obese men and women consuming fructose- or glucose-sweetened beverages for 10 weeks. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. 96(12): p. E2034-8.
165. Sukumar, D., et al., The high serum monocyte chemoattractant protein-1 in obesity is influenced by high parathyroid hormone and not adiposity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. 96(6): p. 1852-8.
166. Lorente-Cebrian, S., et al., Differential effects of 1alpha,25-dihydroxycholecalciferol on MCP-1 and adiponectin production in human white adipocytes. *Eur J Nutr*, 2012. 51(3): p. 335-42.
167. Rovin, B.H., L. Lu, and R. Saxena, A novel polymorphism in the MCP-1 gene regulatory region that influences MCP-1 expression. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999. 259(2): p. 344-8.
168. Simeoni, E., et al., Association between the A-2518G polymorphism in the monocyte chemoattractant protein-1 gene and insulin resistance and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2004. 47(9): p. 1574-80.

169. Karadeniz, M., et al., Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) 2518G/A gene polymorphism in Turkish type 2 diabetes patients with nephropathy. *Endocrine*, 2010. 37(3): p. 513-7.
170. Takahara, N., et al., Oxidized lipoproteins found in patients with NIDDM stimulate radical-induced monocyte chemoattractant protein-1 mRNA expression in cultured human endothelial cells. *Diabetologia*, 1997. 40(6): p. 662-70.
171. Şişman, A.R., et al., C-Reaktif Protein: Klinik Önem, Ölçüm Yöntemlerindeki Gelişmeler, Preanalitik ve Analitik Değişkenlikler.
172. Volanakis, J.E. and M.H. Kaplan, Specificity of C-reactive protein for choline phosphate residues of pneumococcal C-polysaccharide. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 1971. 136(2): p. 612-614.
173. Xu, J.-W., et al., C-reactive protein suppresses insulin signaling in endothelial cells: role of spleen tyrosine kinase. *Molecular Endocrinology*, 2007. 21(2): p. 564-573.
174. Pravenec, M., et al., Effects of human C-reactive protein on pathogenesis of features of the metabolic syndrome. *Hypertension*, 2011. 57(4): p. 731-737.
175. Singh, U., S. Devaraj, and I. Jialal, C-reactive protein stimulates myeloperoxidase release from polymorphonuclear cells and monocytes: implications for acute coronary syndromes. *Clinical Chemistry*, 2009. 55(2): p. 361-364.
176. Han, K.H., et al., C-reactive protein promotes monocyte chemoattractant protein-1—mediated chemotaxis through upregulating CC chemokine receptor 2 expression in human monocytes. *Circulation*, 2004. 109(21): p. 2566-2571.
177. Singh, U., et al., C-reactive protein decreases interleukin-10 secretion in activated human monocyte-derived macrophages via inhibition of cyclic AMP production. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006. 26(11): p. 2469-75.
178. Devaraj, S., et al., C-reactive protein stimulates superoxide anion release and tissue factor activity in vivo. *Atherosclerosis*, 2009. 203(1): p. 67-74.
179. Singh, U., et al., Human C-reactive protein promotes oxidized low density lipoprotein uptake and matrix metalloproteinase-9 release in Wistar rats. *J Lipid Res*, 2008. 49(5): p. 1015-23.
180. Ehara, S., et al., Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation*, 2001. 103(15): p. 1955-60.
181. Ridker, P.M., et al., C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*, 2000. 342(12): p. 836-43.
182. Ridker, P.M., R.J. Glynn, and C.H. Hennekens, C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation*, 1998. 97(20): p. 2007-11.

183. Ridker, P.M., et al., C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*, 2003. 107(3): p. 391-7.
184. Koenig, W., et al., Prospective study of high-sensitivity C-reactive protein as a determinant of mortality: results from the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study, 1984-1998. *Clin Chem*, 2008. 54(2): p. 335-42.
185. Downs, J.R., et al., Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *Jama*, 1998. 279(20): p. 1615-22.
186. Ballantyne, C.M., et al., Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident ischemic stroke in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Arch Intern Med*, 2005. 165(21): p. 2479-84.
187. Yudkin, J.S., et al., Low-grade inflammation may play a role in the etiology of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease: the HIFMECH study. *Metabolism*, 2004. 53(7): p. 852-7.
188. Vu, J.D., et al., Impact of C-reactive protein on the likelihood of peripheral arterial disease in United States adults with the metabolic syndrome, diabetes mellitus, and preexisting cardiovascular disease. *Am J Cardiol*, 2005. 96(5): p. 655-8.
189. Devaraj, S., et al., CRP and adiponectin and its oligomers in the metabolic syndrome: evaluation of new laboratory-based biomarkers. *American Journal of Clinical Pathology*, 2008. 129(5): p. 815-822.
190. Sugiura, K., et al., Contribution of adipocytokines to low-grade inflammatory state as expressed by circulating C-reactive protein in Japanese men: comparison of leptin and adiponectin. *International journal of cardiology*, 2008. 130(2): p. 159-164.
191. Organization, W.H., Waist circumference and waist-hip ratio: Report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008. 2011.
192. Arıcı, M., et al., Türk Hipertansiyon Uzlaşısı Raporu. *Türk Kardiyoloji Derneği Araştırmaları*, 2015. 43(4): p. 402-409.
193. Organization, W.H., Obesity: preventing and managing the global epidemic. 2000: World Health Organization.
194. Mito, F., et al., Significance of Plasma Apoptosis Inhibitor of Macrophage Concentrations in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A New Biological Indicator of Severity and Treatment Responses. *J Sleep Disord Ther*, 2015. 4(219): p. 2167-0277.1000219.
195. Coughlin, S.R., et al., Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J*, 2004. 25(9): p. 735-41.

196. Gruber, A., et al., Obstructive sleep apnoea is independently associated with the metabolic syndrome but not insulin resistance state. *Cardiovasc Diabetol*, 2006. 5: p. 22.
197. Brooks, B., et al., Obstructive sleep apnea in obese noninsulin-dependent diabetic patients: effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin responsiveness. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994. 79(6): p. 1681-5.
198. Minoguchi, K., et al., Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005. 172(5): p. 625-30.
199. Mera, K., et al., Serum levels of apoptosis inhibitor of macrophage are associated with hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *BMC Gastroenterol*, 2014. 14: p. 27.
200. Paschos, P. and K. Paletas, Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hippokratia*, 2009. 13(1): p. 9-19.
201. Kanda, H., et al., MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest*, 2006. 116(6): p. 1494-505.
202. Xu, H., et al., Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest*, 2003. 112(12): p. 1821-30.
203. Weisberg, S.P., et al., Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*, 2003. 112(12): p. 1796-808.
204. Kim, S.-H., et al., Monocyte chemoattractant protein-1 is related to metabolic syndrome and homocysteine in subjects without clinically significant atherosclerotic cardiovascular disease. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 2011. 71(1): p. 1-6.
205. Kim, C.S., et al., Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *Int J Obes (Lond)*, 2006. 30(9): p. 1347-55.
206. Catalán, V., et al., Proinflammatory Cytokines in Obesity: Impact of Type 2 Diabetes Mellitus and Gastric Bypass. *Obesity Surgery*, 2007. 17(11): p. 1464-1474.
207. Li, H., et al., Variation of serum monocyte chemoattractant protein-1 in patients with diabetes and metabolic syndrome. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*, 2011. 31(3): p. 312-316.
208. Piemonti, L., et al., Fasting plasma leptin, tumor necrosis factor- α receptor 2, and monocyte chemoattracting protein 1 concentration in a population of glucose-tolerant and glucose-intolerant women. *Diabetes Care*, 2003. 26(10): p. 2883-2889.
209. Herder, C., et al., Systemic monocyte chemoattractant protein-1 concentrations are independent of type 2 diabetes or parameters of obesity: results from the Cooperative Health Research in the Region of Augsburg

- Survey S4 (KORA S4). *European journal of endocrinology*, 2006. 154(2): p. 311-317.
210. Ingelsson, E., J. Hulthe, and L. Lind, Inflammatory markers in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *European Journal of Clinical Investigation*, 2008. 38(7): p. 502-509.
 211. Food, U. and D. Administration, Guidance for industry and FDA staff: Review criteria for assessment of C-reactive protein (CRP), high sensitivity C-reactive protein (hsCRP), and cardiac C-reactive protein (cCRP) assays. Silver Spring, MD: US Center for Devices and Radiological Health, 2005.
 212. Helal, I., et al., Comparison of C-reactive protein and high-sensitivity C-reactive protein levels in patients on hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2012. 23(3): p. 477-83.
 213. Fröhlich, M., et al., Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care*, 2000. 23(12): p. 1835-1839.
 214. Festa, A., et al., Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*, 2000. 102(1): p. 42-7.
 215. Dupuy, A.-M., et al., Waist circumference adds to the variance in plasma C-reactive protein levels in elderly patients with metabolic syndrome. *Gerontology*, 2007. 53(6): p. 329-339.
 216. Yudkin, J.S., et al., C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 1999. 19(4): p. 972-978.
 217. Kahn, S.E., et al., Obesity is a major determinant of the association of C-reactive protein levels and the metabolic syndrome in type 2 diabetes. *Diabetes*, 2006. 55(8): p. 2357-2364.
 218. Deo, R., et al., Association among plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1, traditional cardiovascular risk factors, and subclinical atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 2004. 44(9): p. 1812-1818.
 219. Gannage-Yared, M.H., et al., Serum adiponectin and leptin levels in relation to the metabolic syndrome, androgenic profile and somatotrophic axis in healthy non-diabetic elderly men. *Eur J Endocrinol*, 2006. 155(1): p. 167-76.
 220. Cong, W.N., et al., Ghrelin receptor signaling: a promising therapeutic target for metabolic syndrome and cognitive dysfunction. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2010. 9(5): p. 557-63.
 221. Weiss, T.W., H. Arnesen, and I. Seljeflot, Components of the interleukin-6 transsignalling system are associated with the metabolic syndrome, endothelial dysfunction and arterial stiffness. *Metabolism*, 2013. 62(7): p. 1008-13.

222. Balasoiu, M., et al., Proatherogenic adipocytokines levels in metabolic syndrome. *Rom J Morphol Embryol*, 2014. 55(1): p. 29-33.
223. Van Exel E., et al., Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes : the Leiden 85-Plus Study. *Diabetes*, 2002. 51(4): p. 1088-92.
224. Kraja, A.T., et al., Do inflammation and procoagulation biomarkers contribute to the metabolic syndrome cluster? *Nutr Metab (Lond)*, 2007. 4: p. 28.
225. Ono, Y., et al., The utility of apoptosis inhibitor of macrophages as a possible diagnostic marker in patients with Crohn's disease. *BMC Gastroenterology*, 2017. 17(1): p. 40.
226. Gray, J., et al., A proteomic strategy to identify novel serum biomarkers for liver cirrhosis and hepatocellular cancer in individuals with fatty liver disease. *BMC cancer*, 2009. 9(1): p. 271.
227. Tajfard, M., et al., Serum concentrations of MCP-1 and IL-6 in combination predict the presence of coronary artery disease and mortality in subjects undergoing coronary angiography. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2017: p. 1-9.
228. Devaraj, S., et al., CRP and adiponectin and its oligomers in the metabolic syndrome. *American journal of clinical pathology*, 2008. 129(5): p. 815-822.
229. Dallmeier, D., et al., Metabolic syndrome and inflammatory biomarkers: a community-based cross-sectional study at the Framingham Heart Study. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2012. 4(1): p. 28.