



**METABOLİK SENDROM VE İNSÜLİN REZİSTANSINDA AGE-RAGE
OKSİDATİF STRES EKSENİNDEKİ MOLEKÜLER PARAMETRELERİN
PATO FİZYOLOJİK ROLLERİ**

Turgut KAYA

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOKİMYA (ECZ) ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

AĞUSTOS 2019

Turgut KAYA tarafından hazırlanan “METABOLİK SENDROM VE İNSÜLİN REZİSTANSINDA AGE-RAGE OKSİDATİF STRES EKSENİNDEKİ MOLEKÜLER PARAMETRELERİN PATOFİZYOLOJİK ROLLERİ” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİYLE ~~ÇOKLUSU~~ ile Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya (Ecz) Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Doç.Dr. Aysun HACİŞEVKİ

Biyokimya (Ecz) Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum



Başkan: Prof.Dr. Meral TORUN

Biyokimya (Ecz) Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum



Üye: Dr. Öğr. Üyesi Burcu BABA

Biyokimya (Tıp) Anabilim Dalı, Yüksek İhtisas Üniversitesi

Bu tezin kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum



Tez Savunma Tarihi: 02/08/2019

Jüri üyeleri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

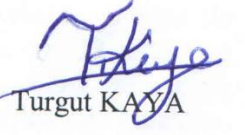
Prof. Dr. Mustafa ASLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.


Turgut KAYA
02/08/2019

METABOLİK SENDROM VE İNSÜLİN REZİSTANSINDA AGE-RAGE OKSİDATİF STRES EKSENİNDEKİ MOLEKÜLER PARAMETRELERİN PATOFİZYOLOJİK

ROLLERİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Turgut KAYA

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ağustos 2019

ÖZET

Metabolik sendrom ve bununla ilişkili hastalıkların artan prevalansı, dünya üzerinde oldukça büyük bir problem teşkil etmektedir. İnsülin direnci sendromu olarak da adlandırılan metabolik sendrom, kardiyovasküler komplikasyonlar için büyük bir risk faktörü olmasından dolayı dünya üzerinde mortalite ve morbiditenin temel sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda AGEs-sRAGE oksidatif stres eksenindeki moleküler parametrelerin metabolik sendrom ile ilişkisini incelemek amaçlanmıştır. Metabolik sendrom tanısı alan (42 kadın, 18 erkek) ve almayan (50 kadın, 10 erkek) bireylerin demografik özellikleri, klinik, antropometrik ve biyokimyasal ölçümleri değerlendirilmiştir. Metabolik sendromu olan bireyler; kan bulguları, klinik özellikleri ve antropometrik ölçümleri ile Uluslararası Kolesterol Eğitim yetişkin tedavi paneli III (NCEP-ATP III) kriterlerine göre tespit edilmiştir. Serum AGEs, sRAGE, S-100, 4-HNE ve total tiyol parametrelerinin değerlendirilmesi Elisa ve spektrofotometrik esasa dayanan yöntem ile gerçekleştirilmiştir. Hasta bireylerin serum AGEs, S-100 ve 4-HNE düzeylerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı şekilde artmış olduğu tespit edilmiştir. Serum sRAGE ve total tiyol düzeyleri yönünden ise anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. İnsülin direnci olan bireylerin; gelişmeyen bireylere göre serum AGEs ve 4-HNE düzeylerinin artmış olduğu saptanmış; fakat gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. Hasta bireylerin sağlıklı bireylere göre serum açlık kan glukoz, trigliserit, total kolesterol, ALT, üre ve insülin düzeyleri ve HOMA-IR'nin anlamlı şekilde artmış, serum HDL-K düzeyinin ise azalmış olduğu gözlemlenmiştir. Bu çalışmada serum AGEs, S-100 ve 4-HNE düzeylerindeki artışın metabolik sendrom gelişimi açısından önemli belirteçler olabileceği düşünülmektedir. Metabolik sendrom ve insülin rezistansında AGE-RAGE oksidatif stres eksenindeki moleküler parametrelerin değerlendirilmesinin; gerek metabolik sendrom ve ilgili hastalık patojenezlerinin aydınlatılmasına katkı sağlamak, gerekse bu parametrelerin patofizyolojik rollerinin açığa çıkarılmasına ilişkin araştırmalara destek olmak adına büyük önem taşıdığı düşüncesindeyiz.

Bilim Kodu	: 1010.1
Anahtar Kelimeler	: AGEs, 4-HNE, S-100, Metabolik Sendrom, Oksidatif Stres
Sayfa Adedi	: 94
Danışman	: Doç.Dr. Aysun HACIŞEVKİ

PATHOPHYSIOLOGICAL ROLES OF MOLECULAR PARAMETERS ON AGE-RAGE
OXIDATIVE STRESS AXIS IN METABOLIC SYNDROME AND INSULIN RESISTANCE
(M. Sc. Thesis)

Turgut KAYA

GAZİ UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

August 2019

ABSTRACT

The increasing prevalence of the metabolic syndrome and its associated diseases is a major problem worldwide. Metabolic syndrome, also called insulin resistance syndrome, is a major risk factor for cardiovascular complications and is the main cause of mortality and morbidity worldwide. In our study, we aimed to investigate the relationship between AGEs-sRAGE oxidative stress axis and molecular parameters in metabolic syndrome. Demographic characteristics, clinical, anthropometric and biochemical measurements of individuals with and without metabolic syndrome (42 females, 18 males) and (50 females, 10 males) were evaluated. Individuals with metabolic syndrome; blood findings, clinical characteristics and anthropometric measurements were determined according to the National Cholesterol Education Program (NCEP-ATP III) criteria. Serum AGEs, sRAGE, S-100, 4-HNE and total thiol levels were measured by using ELISA kits. Serum AGEs, S-100 and 4-HNE levels were found statistically higher in patients compared to healthy individuals. There were no statistically significant difference in sRAGE and total thiol levels between groups. Despite higher AGEs and 4-HNE levels in individuals with insulin resistance, there was no statistically difference between groups. Serum fasting blood glucose, triglycerides, total cholesterol, ALT, urea and insulin levels and HOMA-IR found increased while HDL-C levels were decreased in individuals with MetS compared to without MetS. In this study; it has been thought that serum AGEs, S-100 and 4-HNE levels may be important indicators in terms of MetS development. In this area; performing prospective studies including more individuals has been seen as an important therapeutic goal. Evaluation of parameters; We believe that is of great importance to evaluate these parameters both to contribute to the elucidation of metabolic syndrome and related disease pathogenesis and to support the researches on revealing the pathophysiological roles of these parameters.

Science Code : 1010.1
Key Words : AGEs, 4-HNE, S-100, Metabolic Syndrome, Oxidative Stress
Page Number : 94
Advisor : Assoc. Prof. Dr. Aysun HACIŞEVKİ

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince, engin bilgi ve deneyimleriyle aydınlandığım, saygıdeğer hocam Doc. Dr. Aysun HACIŞEVKİ'ye,

Çalışmada yer alan istatistiksel değerlendirmelerde katkısı bulunan Arş. Gör. Hatice Tuğçe AÇA'ya,

Hayatının en zorlu anlarında destek olan canım eşim Yasemin KAYA, evimizin neşe kaynağı canım kızım Elif Gülce KAYA ve canım oğlum Yavuz Selim KAYA'ya, hep yanımda olan saygıdeğer babam, annem ve tüm KAYA ailesine çok teşekkür ederim.

Bu tez çalışması Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından 02/2018-21 proje numarası ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Metabolik Sendrom.....	5
2.2. Metabolik Sendromun Tarihçesi	7
2.3. Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi	8
2.3.1. Obezite.....	9
2.3.2. İnsülin direnci.....	10
2.3.3. Diyabetes Mellitus.....	12
2.3.4. Dislipidemi	12
2.3.5. Hipertansiyon	14
2.4. Metabolik Sendrom Oluşumunun Önleminde Yaşam Tarzı Etkisi	15
2.5. Tip 2 Diyabet ve Oksidatif Stres	16
2.6. Proteinlerin Glikasyonu ve İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGEs) Oluşumu.....	19
2.7. İleri Glikasyon Son Ürünleri Reseptörü (RAGE)	24
2.8. S100 Proteini	28
2.9. 4-Hidroksinonenal (4-HNE).....	31
2.10. Total Tiyo.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39

	Sayfa
3.1. Bireylerin Antropometrik Ölçümleri.....	40
3.2. Biyokimyasal Ölçümler	41
3.2.1. Serum AGEs ölçümü.....	41
3.2.2. Serum sRAGE ölçümü	42
3.2.3. Serum S-100 ölçümü	43
3.2.4 Serum 4-HNE ölçümü	44
3.2.5 Serum total tiyol ölçümü	45
3.3. Verilerin İstatiksel Değerlendirilmesi	46
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA.....	61
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	69
KAYNAKLAR.....	71
EKLER.....	91
EK-1. Etik Kurul İzin Yazısı	92
ÖZGEÇMİŞ.....	94

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Metabolik sendrom tanı kriterleri	7
Çizelge 2.2. Hipertansiyonun sınıflandırılması	15
Çizelge 3.1. Beden kütle indeksine göre (kg/m^2) obezite sınıflaması	40
Çizelge 3.2. AGEs standart konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri....	42
Çizelge 3.3. sRAGE standart konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ...	43
Çizelge 3.4. S-100 standart konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ...	44
Çizelge 3.5. 4-HNE standart konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ...	45
Çizelge 3.6. Total tiyol standart konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri.....	46
Çizelge 4.1. Bireylerin demografik özellikleri	47
Çizelge 4.2. Bireylerde ölçülen parametre düzeylerinin değerlendirilmesi.....	48
Çizelge 4.3. Hasta grubunun yaş aralıklarına göre ölçülen parametre düzeylerinin değerlendirilmesi.....	49
Çizelge 4.4. Kontrol grubunun yaş aralıklarına göre ölçülen parametre düzeylerinin değerlendirilmesi.....	49
Çizelge 4.5. Hasta grubunun cinsiyetlerine göre ölçülen parametre düzeylerinin değerlendirilmesi.....	50
Çizelge 4.6. Kontrol grubunun cinsiyetlerine göre ölçülen parametre düzeylerinin değerlendirilmesi.....	50
Çizelge 4.7. Hasta grubunun BKİ aralıklarına göre ölçülen parametre düzeylerinin değerlendirilmesi.....	51
Çizelge 4.8. Kontrol grubunun BKİ aralıklarına göre ölçülen parametre düzeylerinin değerlendirilmesi.....	51
Çizelge 4.9. Bireylerin sigara ve alkol kullanma durumlarına göre ölçülen parametre düzeylerinin değerlendirilmesi.....	52
Çizelge 4.10. Bireylerin antropometrik özelliklerinin değerlendirilmesi	53
Çizelge 4.11. Bireylerin biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi	53

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.12. Bireylerde metabolik sendrom tanı kriterlerinin değerlendirilmesi.....	53
Çizelge 4.13. Bireylerin metabolik sendrom bileşen sayıları.....	54
Çizelge 4.14. Bireylerin metabolik sendrom bileşen sayılarına göre ölçülen parametre düzeylerinin değerlendirilmesi	54
Çizelge 4.15. Bireylerin insülin direnci durumuna göre bireylerde ölçülen parametre düzeylerinin değerlendirilmesi	55
Çizelge 4.16. Bireylerin insülin direnci durumuna göre bireylerde metabolik sendrom bileşenleri, biyokimyasal parametreler ve antropometrik ölçümlerin değerlendirilmesi	55
Çizelge 4.17. Hasta grubunun ölçülen parametreleri arasındaki ilişki	56
Çizelge 4.18. Kontrol grubunun ölçülen parametreleri arasındaki ilişki	56
Çizelge 4.19. Hasta grubunun ölçülen parametreleri ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki	57
Çizelge 4.20. Kontrol grubunun ölçülen parametreleri ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki	57
Çizelge 4.21. Hasta grubunun ölçülen parametreleri ile metabolik sendrom bileşenleri arasındaki ilişki.....	58
Çizelge 4.22. Kontrol grubunun ölçülen parametreleri ile metabolik sendrom bileşenleri arasındaki ilişki.....	58
Çizelge 4.23. Hasta grubunun HOMA-IR değerleri ile metabolik sendrom bileşenleri arasındaki ilişki.....	59
Çizelge 4.24. Kontrol grubunun HOMA-IR değerleri ile metabolik sendrom bileşenleri arasındaki ilişki	59

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Metabolik sendrom oluşumu için önerilen mekanizmaların bazıları	9
Şekil 2.2. ROS'un farklı oluşumları	17
Şekil 2.3. AGE'nin oluşumu	20
Şekil 2.4. Bazı ileri glikasyon ürünleri	22
Şekil 2.5. RAGE yapısı	25
Şekil 2.6. RAGE'nin fizyolojik önemi	26
Şekil 2.7. S100B proteinine ait kalsiyum bağlanması	29
Şekil 2.8. S100 proteinlerinin hücre içi ve hücre dışı fonksiyonları.....	30
Şekil 2.9. 4-HNE metabolizması	33
Şekil 2.10. Glutasyon metabolizması.	37
Şekil 2.11. Tiyo1 metabolizması	38
Şekil 3.1. Serum AGEs düzeylerinin tayini için kalibrasyon grafiği.....	42
Şekil 3.2. Serum sRAGE düzeylerinin tayini için kalibrasyon grafiği	43
Şekil 3.3. Serum S-100 düzeylerinin tayini için kalibrasyon grafiği	44
Şekil 3.4. Serum 4-HNE düzeylerinin tayini için kalibrasyon grafiği	45
Şekil 3.5. Serum total tiyo1 düzeylerinin tayini için kalibrasyon grafiği	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

Açıklamalar

kDA	Kilodalton
mL	Mililitre
ng	Nanogram
pg	Pikogram
μmol	Mikromol
sn	Saniye
kg	Kilogram
m	Metre
m²	Metre kare

Kısaltmalar

Açıklamalar

4-HNE	4-Hidroksinonenal
AACE	American Association of Clinical Endocrinologists (Amerikan Klinik Endokrinologları Derneği)
ADMA	Asimetrik Dimetilarginin
AGE	Advanced Glycation End-products (İleri Glikozile Son Ürünler)
BKİ	Beden Kitle İndeksi
DKB	Diyastolik Kan Basıncı
EGIR	European Group for the Study of Insulin Resistance (Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu)
ELISA	Enzime Bağlı İmmünosorban Yöntem (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)
ET-1	Endotelin-1
GLUT-4	Glukoz Taşıyıcı Tip 4
HDL-C	High Density Lipoprotein Cholesterol (Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol)
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (İnsülin Direnci Homeostatik Model Değerlendirilmesi)

Kısaltmalar	Açıklamalar
IDF	International Diabetes Federation (Uluslararası Diyabet Federasyonu)
IFBG	Impaired Fasting Blood Glucose (Bozulmuş Açlık Kan Glukozu)
IGT	Impaired Glucose Tolerance (Bozulmuş Glukoz Toleransı)
LDL-C	Low Density Lipoprotein Cholesterol (Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol)
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat Hidrojen
NCEP ATP III	National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III. (Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Uzman Paneli III.)
NF-κB	Nükleer Faktör Kappa B
NO	Nitrik Oksit
ROS	Reactive Oxygen Species (Reaktif Oksijen Türleri)
sRAGE	soluble Receptor for Advanced Glycations End-products (Çözünür İleri Glikozile Son Ürünler Reseptörü)
SKB	Sistolik Kan Basıncı
T2DM	Tip 2 Diabetes Mellitus
TNF-α	Tümör Nekrozis Faktör- α
VLDL	Very Low Density Lipoprotein (Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein)
WHO	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

1. GİRİŞ

Çoğu gelişmiş ülkelerde sosyo-ekonomik dengeler iyi olmasına rağmen sağlık seviyesi olası gereken yerde değildir. Bu gibi ülkelerde artan sanayileşmede, fiziksel hareketin azalmasıyla özellikle de kadınlarda aşırı kilo ve obezite daha yaygın hale gelmektedir (Wang ve diğerleri, 2013). Fazla kilo ve obezite; postmenopozal kadınlarda koroner kalp hastalığı, felç, kalın bağırsak, böbrek, uterus ve meme kanserleri dahil olmak üzere ölümlerin başlıca risk faktörlerindendir (Hennekens & Andreotti, 2013). Metabolik sendrom (MetS), aşırı kilo ve obezite kardiyovasküler kardiyovasküller hastalıklar (KVH)'ın yaygınlaşmasında da rol oynamaktadır. Metabolik sendrom ciddi bir klinik ve halk sağlığı sorunudur. ABD Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü ve Amerikan Kalp Derneği Bildirimlerinde yer aldığı gibi metabolik sendrom; abdominal obezite, yüksek trigliseritler, düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K), yüksek kan basınç ve yüksek açlık kan şekerini içeren 3 veya daha fazla risk faktörünün biraraya gelmesiyle oluşmaktadır (Sherling ve diğerleri, 2017).

Metabolik sendrom kavramı, yaklaşık 100 yıllık bir geçmişe sahip olup ilk olarak 1920'lerde İsveçli bir doktor olan Kylin tarafından hipertansiyon, hiperglisemi ve gut hastalıkları bir araya gelmesi ile oluşan hastalık tablosu tanımlanmıştır. Daha sonra, 1947'de Vague, genellikle tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklarla ve metabolik anormallikler ile ilişkili olan obezite fenotipi olarak üst vücut adipozitesine dikkat çekmiştir (Eckel ve diğerleri, 2005). 20. yüzyılın sonlarında ve 21. yüzyılın başlarında Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR), Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Uzman Panel III Raporu (NCEP ATP III), Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) metabolik sendromla ilgili kriterler belirlemiştir (Bloomgarden, 2004).

Aşırı serbest radikal üretimi veya azalmış antioksidan korunma, potansiyel olarak oksidatif stresin (OS) artmasına neden olmaktadır (Ma ve diğerleri, 2014). Hücrel antioksidanlar serbest radikalleri ortadan kaldıramazsa; radikaller proteinlere, lipidlere ve nükleik asitlere saldırarak ve zarar vermektedir. Oksitlenmiş veya nitrozile olmuş serbest radikal ürünleri, biyolojik aktivitenin azalmasına sebep olarak enerji metabolizması, hücre sinyalleşmesi, taşınma ve diğer ana fonksiyonların kaybolmasına neden olmaktadır. Bu değişmiş ürünler aynı zamanda hücrel işlevi daha da azaltan proteozom bozulması için hedeflenmiştir. Bu

tür bir bozukluklar birikimi sonuçta bir hücrenin nekrotik veya apoptotik mekanizmalar yoluyla ölmesine yol açabilmektedir (Vincent ve diğerleri, 2004).

İleri glikasyon ürünleri (AGEs), indirgen şekerler ve amino asitlerdeki serbest amino grupları arasındaki reaksiyonla meydana gelen büyük ve heterojen bir bileşik grubudur. Bu tepkime klasik “Maillard Reaksiyonu” olarak bilinmektedir. Aynı zamanda AGE’lerin, reaktif aldehit karbonhidrat gruplarının proteinlere kovalent olarak bağlanması, lipidlerin ve amino asitlerin oksidasyonu dahil olmak üzere çeşitli başka reaksiyonlarla da üretilebileceği bilinmektedir (Uribarri ve diğerleri, 2015). AGEs’in, oksidatif stres ve inflamasyon ile ilişkili olmasından dolayı diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kronik böbrek hastalığı ile klinik yönden ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (Vlassara & Uribarri, 2014).

İleri glikasyon son ürünleri reseptörü (RAGE); immunoglobulin süper ailesinin bir üyesidir. AGEs için bir reseptör olmanın yanı sıra RAGE bir multi-ligand reseptörüdür (Senatus ve Schmidt, 2017; Sterenczak ve diğerleri, 2013). İlk olarak makromoleküllerin nonenzimatik glikozidasyon ürünleri olan AGEs için sinyal transdüksiyonu reseptörü olarak tanımlanmıştır (Neeper ve diğerleri, 1992). RAGE geninin polimorfizmi ile insülin direnci (IR) arasında bir bağlantı vardır. Oksidatif stres oluşumu ve inflamasyon IR ile yakından ilişkili olduğu için proinflamatuvar AGE-RAGE sisteminin IR’nin patogeneğinde ve daha sonra diyabet gelişiminde rol oynayabileceği düşünülebilmektedir. Aşırı beslenme ve adipoziteden bağımsız olarak, AGE’ler IR için geleneksel olmayan bir risk faktörü oluşturmaktadır (Cai ve diğerleri, 2012).

Yapılan çalışmalar, multigenik S100 protein ailesinin üyelerinin hücrelerin içinde düzenleyici rolleri olduğunu ve hücre dışı alana bırakıldıktan sonra hedef hücrelerin düzenleyici etkilerini yürüttüğünü göstermektedir. S100 proteinleri, geniş bir sitoplazmik ve hücre dışı Ca^{+2} bağlayıcı protein ailesidir (Donato, 2003). Serum S100B protein düzeyinin abdominal obezite, serum trigliserit düzeyi ile pozitif yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir (Kheirouri ve diğerleri, 2018).

Fosfolipid peroksidasyonu ile oksitlenmiş yağ asidi zincirinin parçalanması sonucu oluşan yıkım ürünleri de dahil olmak üzere çok sayıda farklı ürün üretilmektedir. ω -6 çoklu doymamış yağ asidi zincirlerini içeren en çok çalışılan ürünlerden biri de 4 hidroksi-trans-2-nonenaldir (HNE) (Castro ve diğerleri, 2017). Fizyolojik koşullar altında HNE, plazma

içinde 0.28-0.068 μM aralığında çok düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Ancak üretildiği hücrelerde konsantrasyonu daha yüksektir ($\leq 5\mu\text{M}$). Oksidatif stres altında HNE konsantrasyonu 100 kat daha belirgin şekilde artabilmektedir. Lipit peroksidasyonunun yaşla birlikte arttığı iyi bilinmesine rağmen, yaşlanma sürecinde HNE konsantrasyonundaki değişim hakkında veriler sınırlıdır (Zhang ve diğerleri, 2017).

Tiyol donörleri olan glutatyon, sistein ve taurin, endojen antioksidan savunma sistemi potansiyelini iyi şekilde arttırmakta ve bu iyileştirme de ilgi odağı olmaktadır (Go ve diğerleri, 2011; Zhang ve diğerleri, 2005). Bu durum, diyet tiyol kaynakları için bir ilgi yaratmakta ve böylece oksidatif stresle mücadelede antioksidan takviyesi olarak tiyol içeren gıdaların kullanılmasına teşvik etmektedir (Mcleay ve diğerleri, 2017).

İnsülin direnci sendromu olarak da adlandırılan metabolik sendrom, kardiyovasküler komplikasyonlar ve T2DM için büyük bir risk faktörü olduğundan dünya üzerinde mortalite ve morbiditenin temel sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu araştırma; AGEs-sRAGE oksidatif stres eksenindeki moleküler parametreler (AGEs, sRAGE, S-100, 4-HNE ve total tiyol) ve metabolik sendrom ilişkisi üzerine odaklanmıştır. Metabolik sendrom ve insülin rezistansında AGE-RAGE oksidatif stres eksenindeki moleküler parametrelerin değerlendirilmesinin; gerek metabolik sendrom ve ilgili hastalık patojenezlerinin aydınlatılmasına katkı sağlamak, gerekse bu parametrelerin patofizyolojik rollerinin açığa çıkarılmasına ilişkin araştırmalara destek olmak adına büyük önem taşıdığı düşüncesindeyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Metabolik Sendrom

Diyabet, kalp rahatsızlıkları ve kanser gibi bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar dünya genelinde yıllık 35 milyon insanın ölümünden sorumludur. Bu hastalıkların çoğu metabolik sendrom olarak da bilinen kompleks bozukluklarla ilişkilidir (Cannizzaro ve diğerleri, 2017). “Sendrom X” olarak da bilinen metabolik sendrom, abdominal obezite, yüksek trigliserit seviyesi, düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) seviyesi, yüksek kan basıncı ve yüksek açlık kan glukozu seviyesi dahil bir dizi kardiyometabolik anormallik içermektedir. İnsülin rezistansı, birçok organ sistemini etkileyen ve ciddi metabolik defektlere yol açan kompleks hücresel bir bozukluk olup; hem endojen hem de ekzogen insüline normal biyolojik yanıtın bozulması ya da hücre doku veya organizmanın kantitatif olarak normal yanıtının ortaya çıkması için gerekli insülin miktarının normalden fazla olduğu bir durum olarak da tanımlanabilmektedir (Altunoğlu, 2012). İnsülin rezistansının obezite, hiperlipidemi ve hipertansiyon ile olan ilişkisi düşünüldüğünde önemi ortaya çıkmaktadır. Sağlıklı popülasyonda % 25, bozulmuş glukoz toleransı olan bireylerde % 60 ve tip 2 diyabet olan bireylerde % 60-75 oranında insülin rezistansı görülmektedir (Ulu & Yüksel, 2015). İnsülin rezistansının altında yatan sebepler henüz yeterince aydınlatılamamıştır. İnsülin aktivite kusuru genellikle insülin direncinin altındaki mekanizma olarak görülmektedir (Savaş & Gültekin, 2017). İnsülin direncinin rutin klinik değerlendirmede ölçümü, öglisemik insülin klemp metodu ile yapılabilmekte ve böylelikle insülin fonksiyonu indirekt olarak değerlendirilebilmektedir (Altunoğlu, 2012).

Dünya genelinde oldukça önemli sosyoekonomik bir rahatsızlık olarak kabul edilen metabolik sendrom; koroner kalp hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar ve tip II diyabetes mellitus olma riskini önemli ölçüde yükselten, birbiriyle ilişkili etkenler kümesi olarak bilinir (Kassi ve diğerleri, 2011). Metabolik sendrom tanısı konmuş erkek ve kadınlarda kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diyabetes mellitus dahil olmak üzere kronik hastalık gelişme riskini artırmaktadır (Stern ve diğerleri, 2004). Metabolik sendromun tanımındaki küçük değişikliklere rağmen MetS’i daha yüksek KVH ve T2DM insidansı ile ilişkilendiren kanıtlar bulunmaktadır (Ingelsson ve diğerleri, 2007). Framingham’ın kalp çalışmasından elde edilen raporlar, yeni başlayan tüm KVH’lerin yaklaşık % 25’inin metabolik sendromdan kaynaklandığını göstermiştir (Mozumdar & Liguori, 2011).

Diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar MetS hastalar için büyük risk faktörüdür. III. Ulusal Sağlık ve Besin Anketi sonucuna göre Amerika nüfusunun %25'nin metabolik sendromdan etkilendiği tahmin edilmektedir. Metabolik sendromun çocuklar ve ergenler için tanımı, klinik incelenmesi ve prevalansı o zamana kadar yapılmamıştır. III. Ulusal Sağlık ve Besin Anketinin sonuçları değerlendirilerek 12-18 yaş arası çocuklarda MetS'in yaygın olduğu görülmüştür (De Ferranti ve diğerleri, 2004). Metabolik sendrom prevalansı yaşla birlikte artarmaktadır ve yaşlanan nüfus büyüdükçe önlenmesi zor olmaktadır (Aguilar ve diğerleri, 2015). Yapılan araştırmalarda, 2050 yılına kadar ABD'de yaklaşık 83.7 milyon kişinin 65 yaş üstü olacağı ve bu rakamın 2012 nüfusu olan 43.1 milyon kişinin iki katına çıkacağı belirtilmektedir (Ortman ve diğerleri, 2014). Her ne kadar MetS'in genel prevalansının son birkaç yıldır stabil olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, yaşlı insanlar arasındaki prevalansının genç erişkinlere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Ervin, 2009). Metabolik sendrom yalnızca yetişkinlerde değil aynı zamanda çocuklarda da görülebilmektedir. Orta doğu ülkelerinde, batı ülkelerine göre daha yüksek prevalans görülmektedir (Delavari, 2009). Metabolik sendromun ve bununla ilişkili hastalıkların artan prevalansı, dünya üzerinde oldukça büyük bir problem teşkil etmektedir (Eckel ve diğerleri, 2010). MetS'in tıbbi tedavisi ve sonuçta ortaya çıkan komplikasyonlar ABD için büyük bir ekonomik yük haline gelmiştir. Bu nedenle MetS'i önlemenin ve azaltmanın güvenli, etkili ve uygulanabilir yollarını belirlemek önemlidir (Boudreau ve diğerleri, 2009). Metabolik sendromun etyolojisi ve mekanizmasına dair ciddi anlamda aşama kaydedilmesine rağmen, daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır (Tang ve diğerleri, 2015).

Metabolik sendrom hakkında birçok tanım kriteri oluşturulmasına rağmen aşağıda isimleri belirtilen bilimsel kuruluş faaliyetleri de metabolik sendrom kriterlerinin oluşmasında büyük pay sahibidirler. Bunlar; Dünya Sağlık Örgütü (WHO) (Alberti ve diğerleri, 1998), Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR) (Balkau & Charles, 1999), Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III (NCEP ATP III) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) dur (Bruce & Byrne, 2009; Federation, 2006). En çok ilgi çeken metabolik sendrom tanımı kardiyovasküler risk faktörü olarak Amerika'da Uluslararası Kolesterol Eğitim Yetişkin Tedavi Paneli III'de tanımlandı. Bu panelin akabinde Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü ile Amerika Kalp Derneği metabolik sendromla ilgili bilimsel soruları değerlendirmek için bir kongre düzenlemiştir. Bu kongreden sonra Amerika Diyabet Derneği ile Kalp Derneği'nin ortak düzenlediği kongre sonucu da klinik çalışmaların daha kapsamlı bir biçimde incelenmesi öngörülmüştür (Grundy ve diğerleri, 2004). Bu

kuruluşların açıklamalarına göre metabolik sendrom, 3 ve daha fazla risk faktörünün bir araya gelmesiyle oluşmaktadır (Sherling ve diğerleri, 2017). Bugüne kadar yapılan metabolik sendromla ilgili tanımlar Çizelge 2.1’de gösterilmiştir.

Çizelge 2.1. Metabolik sendrom tanı kriterleri

Klinik ve biyokimyasal özellikler	WHO1998	EGIR 1999	NCEP/ATP III 2001	AACE 2003	IDF 2005	AHA/NHLBI 2005	Hem fikir olanlar AHA/NHLBI + IDF 2009
Açlık Kan glukozu	İnsülin Direnci (IGT, IFBG, T2DM) Azalmış insülin duyarlılığı aşağıdakilerden en az 2’si	Hiperinsülinemi (Plazma insülin>75 aşağıdakilerden en az 2’si	En az üç bileşen	IGT, IFBG ve en az 2 bileşen		En az üç bileşen	En az üç bileşen
Obezite	abdominal obezite BKİ>30 kg/m ² veya Bel/kalç > 0.9 (E) Bel/kalça >0.85 (K)	Bel çevresi ≥94 cm (E) ≥80 cm (K)	Bel çevresi; >102 cm (E) >88 cm (K)	BMI≥25kg/m ²	BMI≥25kg/m ² Ve etnik özel değerler ^a	Bel çevresi; >102 cm (E) >88 cm (K)	Yüksek bel çevresi(nüfus ve Ülkeye özgü tanımlar
Plazma glukoz konsantrasyonu	IGT, IFBG veya T2DM	FPG ≥110 mg/dL	FPG ≥110 mg/dL	IGT veya IFBG	FPG ≥100 mg/dL	FPG ≥100 mg/dL	FPG ≥100 mg/dL Ya da diyabet tedavisi
Hipertansiyon	BP ≥140/90 mm Hg	BP ≥140/90 mm Hg veya antihipertansif ilaç tedavisi	BP ≥130/85 mm Hg	BP ≥130/85 mm Hg	BP ≥130/85 mm Hg veya antihipertansif ilaç tedavisi	BP ≥130/85 mm Hg veya antihipertansif ilaç tedavisi	BP ≥130/85 mm Hg veya antihipertansif ilaç tedavisi
Trigliserit (ve diğerleri)	TG ≥150 mg/dL	TG ≥150 mg/dL veya ilaç tedavisi	TG ≥150 mg/dL	TG ≥150 mg/dL	TG ≥150 mg/dL veya ilaç tedavisi	TG ≥150 mg/dL veya ilaç tedavisi	TG ≥150 mg/dL veya ilaç tedavisi
HDL-Kolesterol	HDL-K<40 mg/dl (E) HDL-K<50 mg/dl (K)	HDL-K <39 mg/dL(K&E) veya ilaç tedavisi	HDL-K<40 mg/dl (E) HDL-K<50 mg/dl (K)	HDL-K<40 mg/dl (E) HDL-K<50 mg/dl (K)	HDL-K<40 mg/dl (E) HDL-K<50 mg/dl (K) veya ilaç tedavisi	HDL-K<40 mg/dl (E) HDL-K<50 mg/dl (K) veya ilaç tedavisi	HDL-K<40 mg/dl (E) HDL-K<50 mg/dl (K) veya ilaç tedavisi
Diğerleri	Üriner albümin Boşaltım ≥20 µg/dak veya albümin/kreatinin ≥ 30 mg/gr						

BKİ: Beden Kitle İndeksi, IFBG: Bozulmuş Açlık Kan Glukoz, IGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

a. Bel çevresi: Avrupalılar için, erkeklerde >94 cm ve kadınlarda >80 cm; Güney Asyalılar, Çinliler ve Japonlar için, erkeklerde >90 cm ve kadınlarda >80 cm

2.2. Metabolik Sendromun Tarihçesi

Metabolik sendromun tanımı yapılmadan 250 yıl kadar önce, İtalyan hekim ve anatomist Morgagni’nin viseral obezite, arteriyel hipertansiyon, ateroskleroz ve kandaki yüksek ürik asit seviyesi ile obstrüktif apne ilişkisini tespit ettiği bildirilmiştir. Ayrıca 1920’de Nicolae Paulescu iki ayrı hastalık olan diyabet ve obezite hakkında glukozürik bakımdan aynı olan hastaların sonuçlarında benzerlik olduğunu ortaya koymuştur (Milici, 2010). 1927 yılında İspanya’da modern endokrinolojinin kurucusu olan Maranon, arteriyel hipertansiyonun

diyabet öncesi olduğu ve bu kavramın obezite ile benzerlik gösterdiğini kesin bir şekilde tanımlamıştır (Crepaldi, 2006). 20. Yüzyılın ortalarında 1947'de vücudun üst kısmındaki yağlanma olarak bilinen android obeziteyi ilk tanımlayan Fransız Doktor Vague'dur. Bu tanım diyabetes mellitus ile kardiyovasküler hastalıkların arasındaki ilişkinin başlangıcı olarak görülmektedir (Sarafidis & Nilsson2006). Daha çok obezitenin eşlik ettiği yüksek kan lipid seviyesi, diyabetes mellitus ve arteriyel hipertansiyon ilk defa plurimetabolik sendrom olarak adlandırılmıştır (Milici, 2010). 1988'de ise Reaven hipertansiyon, dislipidemi, obezite, glukoz intoleransı ve insülin metabolizmasındaki bozukluklardan oluşan bu kardiyovasküler risk faktörleri grubunu ise Sendrom X olarak tanımlamıştır (Reaven, 1988). Tıbbi bir sendrom, beklenenden daha sık ortaya çıkan klinik bulguların biraraya gelmesiyle oluşmaktadır. Metabolik sendromu oluşturan kriterlerin bir araya gelmesiyle ortaya çıkan metabolik sendroma yıllar boyunca adsız Reaven sendrom, X sendromu, Dismetabolik sendromu X, Kaos, plurimetabolik sendrom, ölümcül dördütlü ve insülin direnci sendromu olmak üzere pek çok takma isim konulmasına rağmen şu anda evrensel olarak metabolik sendrom olarak adlandırılmaktadır. Bu sendromların tanımları ve kriterleri birbirinden farklılık gösterebilmektedir. Fakat hepsi benzer bir dismetabolik fenotipe işaret etmektedir (Sarafidis & Nilsson, 2006; Samson & Garber, 2014).

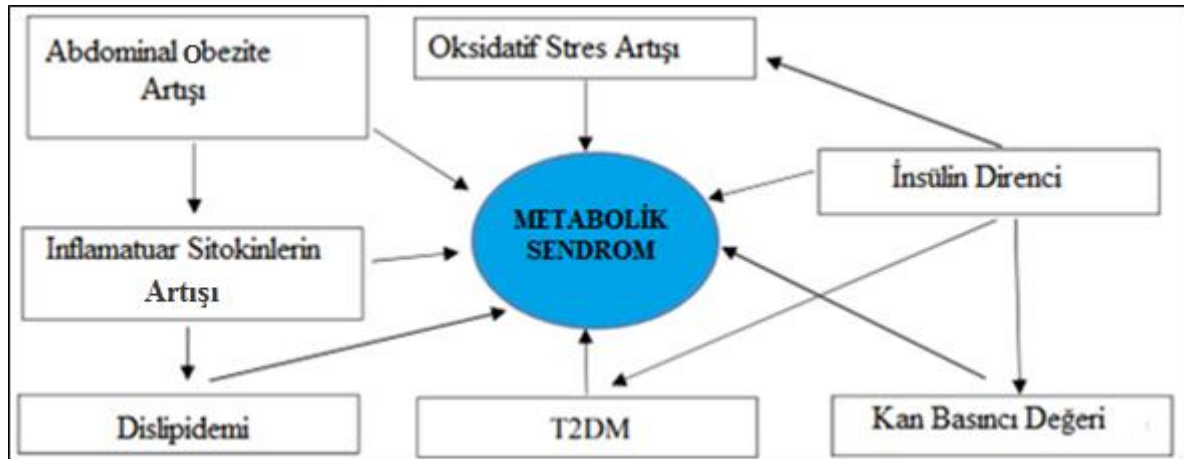
2.3. Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi

Yüksek beden kitle indeksi (BMI), yerleşik yaşam tarzı, yetersiz beslenme, genetik geçmiş, ailede diyabet öyküsü ve sigara kullanımı gibi metabolik sendromun oluşmasına katkıda bulunan birkaç faktör vardır (Cameron ve diğerleri, 2004). Tüm risk faktörleri arasında, yüksek BMI (Ärnlöv ve diğerleri, 2010), fiziksel hareketsizlik (Ford ve diğerleri, 2005), yaşlanma (Rodriguez ve diğerleri, 2007) ve zayıf beslenme (Mendoza ve diğerleri, 2007) ile MetS gelişimi arasında önemli bir ilişki bulunmaktadır (Reilly, 2003).

Framingham kalp çalışmasında, 16 yıllık bir süre içinde 2,25 kg'dan fazla kilo almanın, kadın ve erkeklerde MetS geliştirme riskini sırasıyla % 20 ve % 37 oranında artırdığı gösterilmiştir. Buna karşılık aynı çalışmada, 2.25 kg kilo kaybı, erkeklerde MetS riskini % 40, kadınlarda % 48 oranında düşürdüğü belirtilmiştir (Wilson ve diğerleri, 1999). Ayrıca Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Anketi (NHANES) 1988-1994 arasında normal kilolu erişkinlerde MetS prevalansının % 5, aşırı kilolu ve obez bireylerde sırasıyla % 22 ve % 60 arttığını göstermiştir. Bu çalışma ayrıca MetS prevalansının yaşla birlikte arttığını, prevalansın 20-

29 yaş arası erişkinlerde % 10, 40-49 yaş arası erişkinlerde % 20 ve 60-69 yaş arası erişkinlerde % 45 oranında olduğunu göstermiştir (Ford ve diğerleri, 2002; Park ve diğerleri, 2003).

Metabolik sendromun patogenezi karmaşık ve kısmen açıklanmış olmasına rağmen, insülin direnci (Gill ve diğerleri, 2005), obezite (Emanuela ve diğerleri, 2012), yüksek kan basıncı (Malhotra ve diğerleri, 2001), dislipidemi (Carr ve diğerleri, 2004) ve inflamasyonun (Jacobs ve diğerleri, 2009) MetS geliştirme riskini artıran ve bu sendroma katkıda bulunan önemli faktörler olduğu kabul edilmektedir. Ek olarak metabolik sendrom prevalansındaki artış ve klinik yönden değerlendirilmesinde genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu ve bu iki faktör arasında karmaşık bir etkileşimin olduğu bildirilmiştir (Ordovas, 2007). Şekil 2.1, Metabolik sendrom oluşumu için önerilen mekanizmaların bazılarını göstermektedir (Huang, 2009).



Şekil 2.1. Metabolik sendromun oluşumu için önerilen mekanizmaların bazıları

2.3.1. Obezite

Dünya Sağlık Örgütü, aşırı kilo ve şişmanlığı sağlık için risk teşkil eden anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlamaktadır. Obezite, vücut yağının aşırı birikmesi olarak tanımlanır ancak vücut yağına bağlı olarak genel kabul görmüş bir tanımı yoktur ve yine de bir antropometrik kavram olan beden kitle indeksi temelinde tanı konulmaktadır (Ottavio, 2016). Bir bireyin obezite durumu beden kitle indeksi ölçümü ile değerlendirilir. Bir kişinin kilosunun (kg) boyu uzunluğunun (m^2) karesine bölünmesiyle vücut kitle indeksi değeri elde edilmektedir ($BKİ=kg/m^2$). BKİ değeri 30 ve daha fazla olan bir kişinin genellikle obez

olduğu olarak, 25 ve daha büyük olan bir kişinin ise aşırı kilolu olduğu kabul edilmektedir (Ramsey & Martin, 2011).

Abdominal obezite, metabolik sendromun en sık ortaya çıkan bileşenidir. Metabolik sendrom; abdominal obezite, dislipidemi, hiperglisemi ve hipertansiyon kümelenmesinin gözlendiği büyük bir halk sağlığı sorunudur. Obezite prevalansındaki artış, yetişkinin yanı sıra çocuklarda ve ergenlerde de dünya çapında önemli bir sağlık problemi haline gelmektedir. Aşırı şişmanlığın mortalite üzerindeki etkisi gençlerde yaşlı erişkinlerden daha fazladır. Diğer bir açıdan, obez hastaların (yaklaşık % 30) sağlıklı normal kilolu bireylere benzer insülin duyarlılığı gösterdiği bilinmektedir. Obezite, çeşitli kanser türlerindeki risk artışıyla da ilişkilidir (Engin, 2017).

Adiposit hipertropi veya adipoz doku büyümesi ve viseral obezite ile sonuçlanan ektopik yağlanma MetS oluşturan öğelerin en önemlisidir. Ektopik yağlanma; deri altı yağ dokusu dışında omentum, karaciğer ve kas gibi iç organlardaki yağ birikimidir. Günümüzde viseral obezite diğer bir deyiş ile karın içi bölgedeki aşırı yağlanmanın MetS prevalansını arttırdığı bilinmektedir. Viseral obezitenin belirteci olarak kullanılan bel/kalça oranı ile plazma açlık glukoz düzeyi ve sistolik-diastolik kan basıncı arasında pozitif bir korelasyon olduğu, bu faktörlerin ise kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için önemli risk etkenleri arasında bulunduğu bildirilmiştir (Urbina, 1999). Bu, obezitenin neden hipertansiyon, sigara ve kolesterol (artmış düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)/azalmış HDL) gibi diğerlerine kıyasla kötü tanımlanabilir bir KVH risk faktörü olduğunu açıklar. Her ne kadar fazla viseral yağ birikimi çeşitli aterojenik ve diyabetojenik anormallikler ile ilişkili olsa da, “viseral yağın nedensel bir faktör mü yoksa basit bir dismetabolik profilin belirteci mi olup olmadığı” önemli bir sorudur. Her ne kadar obezite; insülin direnci, tip 2 diyabet ve KVH için önemli bir risk faktörü olmasa da, her obez hasta insüline dirençli değildir veya yüksek diyabet ve KVH riski altında değildir (Despres & Lemieux, 2006).

2.3.2. İnsülin direnci

1921 yılında keşfedilen insülin, pankreasın Langerhans adacıklarının β -hücreleri tarafından üretilen polipeptit yapıda olan ve molekül ağırlığı 5.134 kDa olan bir hormondur (Shashank, 2007). İnsanlarda biyolojik olarak aktif olan insülin formu, 30 aminoasitlik A ve 21 aminoasitlik B oligopeptid zincirlerinden oluşan bir monomerdir. Bu zincirler birbirine A ve

B polipeptid zincirlerinin 7. aminoasitinden ve A polipeptid zincirinin 20. B polipeptid zincirinin 19. aminoasitinden olmak üzere 2 disülfid köprüsü ile bağlanmışlardır. Ayrıca A polipeptid zinciri, 6. ve 11. aminoasitler arasında 1 adet zincir içi disülfid köprüsü içermektedir. A ve B zincirleri arasında bağlantı sağlayan C zinciri de bulunmaktadır. Bu zincir proinsülin yıkılımıyla, insülin ile birlikte serbest kalmaktadır (De Meyts, 2004).

İnsülin, pankreas tarafından salınan endokrin bir hormondur ve glukoz ve lipid metabolizmasında kilit rol oynamaktadır. İnsülin iskelet kası, karaciğer ve yağ dokusu gibi çeşitli dokularda glukoz kullanımını teşvik etmektedir. İnsüline yanıt olarak, adipoz doku ve iskelet kası glukozu dolaşımdan alıp hücre yüzeyindeki taşıyıcı tip-4 (GLUT-4) sistemine aktarmaktadır. (Zeng ve diğerleri, 2000). Karaciğer ve iskelet kasında insülin, glukozu glikojene dönüştürerek glikojenolizi inhibe etmektedir (Gual ve diğerleri, 2005). Ek olarak glukoz kasta miyositlere girdiğinde, heksokinaz ile fosforile edilmektedir. Bu da glukozun depolanma şekline dönüştürülmesini veya bireylerin enerji seviyesine bağlı olarak oksitlenmesini sağlamaktadır (Blaak, 2005). Ayrıca karaciğerde insülin, dolaşımdaki glukoz salınımının artmasına neden olan hepatik glukoneogenezi baskılayabilmektedir (Barthel ve diğerleri, 2003). İnsülin glukoz metabolizmasındaki rolünün yanı sıra, farklı etki mekanizmaları yoluyla lipid metabolizmasında da rol oynamaktadır. Örneğin; serbest yağın esterleşmesini artırma, yağ asitlerinin sentezi, lipoliz inhibisyonu ve glukoz alımını uyarmaktadır (Bogardus ve diğerleri, 1985). Bu değişikliklerin temel amacı, çeşitli dokular için glukoz sağlamak, dolaşımdaki glukoz seviyelerini düşürmek ve glikojen veya yağ sentezini arttırmaktır. Böylece insülinin biyolojik etkisindeki herhangi bir bozukluk metabolik anormalliklere yol açmaktadır (Kim ve diğerleri 2006).

İnsülin direnci; yağ dokusu, karaciğer ve iskelet kasında hiperglisemiye, hiperinsülinemiye (insülin direncinin belirteci) ve hipertrigliseridemiye yol açan yetersiz insülin etkisi olarak tanımlanmaktadır (Ruderman ve diğerleri, 2013). Bu anormalliklerin tümü MetS ve T2DM'nin ortak özellikleridir. İnsülin direnci dokuya bağlı olarak farklı anormalliklere neden olmaktadır. Örneğin, yağ dokusunda insülin direnci, adipositlerde artan TG hidrolizinin sonucu olarak plazma serbest yağ asitlerinin artışına yol açmaktadır. Karaciğerde ise insülin direnci, lipogenezde, protein sentezinde, çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (VLDL-K) ünün üretilmesinde ve glikojen sentezinin bozulmasında bir artışa neden olmaktadır (Petersen & Shulman, 2006). Her ne kadar insülin direncinin altında yatan nedenler tam olarak anlaşılamasa da sinyalleşme, insülin antagonistleri,

anormal insülin üretimi ile insülin alıcısı ve substratlarındaki mutasyonlar dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar önerilmektedir (Boudewijn & Coffey, 1995). Belirtilen bu temel faktörlerin yanı sıra, insülin direncinde en yaygın risk faktörü olarak obezitenin rol oynadığı gösterilmiştir (Jung & Choi, 2014). Ayrıca dolaşımdaki artan serbest yağ asitleri proinflatuvar moleküllerin adipoz dokudan salınması yoluyla insülin direncine yol açmaktadır (Petersen & Shulman, 2006).

2.3.3. Diyabetes Mellitus

Tip 2 diyabetes mellitus, kanser ve kardiyovasküler hastalıklardan sonra en sık görülen kronik hastalıklardan birisi haline gelmektedir. Son yıllarda bu hastalığın görülme sıklığı dünya çapında önemli ölçüde artmakta ve 21. yüzyılda başlıca toplumsal sosyal problemlerden biri haline gelmektedir (He ve diğerleri, 2017).

Uluslararası Diyabet Federasyonunun altıncı atlasına göre; dünya çapında 2013 yılında 382 milyon insanın diyabetten muzdarip olduğu ve bu sayının 2035 yılı itibarıyla 592 milyon insana ulaşacağı tahmin edilmektedir. Ayrıca, 2013 yılında diyabetes mellitus ve onun komplikasyonlarından 2.1 milyon insanın öldüğü tahmin edilirken, diyabetes mellitus için yapılan sağlık harcamaları 548 milyar dolara ulaşmaktadır (Sen & Chakraborty, 2015).

Diyabet veya diyabetes mellitus, vücuttaki şeker seviyelerinin uzun süre artış metabolik bir rahatsızlıktır. Bu hastalığın semptomları şu şekildedir: Şiddetli hiperglisemi, poliüri, polidipsi, diyabetik ketoasidoz (Vlassara & Striker, 2011) artışı ve hiperosmolar koma olarak belirtilmektedir. Diyabetin uzun süreli olmasında ise böbrek yetmezliği, diyabetik kalp hastalığı, inme, ayak ülserleri ve gözlerdeki vizyona zarar vermesi gibi durumlar gözlenmektedir. Diyabet, pankreatik hücrelerde insülin üretilmemesinden veya yetersiz üretilmesinden kaynaklanmaktadır (Tao ve diğerleri, 2015).

2.3.4. Dislipidemi

MetS ile ilişkili başka bir metabolik anormallik dislipidemidir. Yaşlanma ve cinsiyet, farklı türlerde plazma lipid profillerini güçlü bir şekilde etkileyen iki ana faktördür (Liu & Li, 2015). Santral obeziteye bağlı dislipidemi, artmış sdLDL partikülleri, azalmış HDL-K ve artmış TG seviyeleri dahil olmak üzere üçlü lipit anomalisini kapsamaktadır (Reilly &

Rader, 2003). Bu anormal lipoprotein seviyeleri, MetS'in gelişmesine neden olan insülin direnci ile ilişkilidir. Yüksek TG'lerin ve düşük HDL-K'nın kalıtsal olduğu ve insülin direnci ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Vinik, 2005). Örneğin, daha önce de belirtildiği gibi, insülin direnci, serbest yağ asitlerinin karaciğere girmesine ve TG bakımından zengin VLDL'yi içeren Apo-B'nin artmasına ve dislipidemi gelişmesine neden olmaktadır (Grundy, 2000). Dislipidemi, T2DM, obezite ve insülin direncine sahip kişilerde daha sık görülmektedir (Kathiresan ve diğerleri, 2006).

Epidemiyolojik çalışmalarda, artan LDL-K seviyeleri ile KVVH insidansı arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilmektedir (Kathiresan ve diğerleri, 2006). Postmenapozal kadınların östrojen eksikliğinden kaynaklanan lipit anormallikleri açısından daha yüksek bir risk taşıdıkları bildirilmiştir. Peter ve arkadaşları, postmenapozal 186 kadında serum TG, LDL-K ve Apo-B gibi KVVH risk faktörlerini araştırmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, postmenapozal kadınlarda premenopozal kadınlara göre TG, LDL-K ve Apo-B konsantrasyonlarının sırasıyla % 10, % 14 ve % 8.2 oranında arttığını göstermektedir (Peters, 1999).

LDL-K partikülleri; küçük, yoğun, lipit tüketen partiküllerden yüksek kolesterol içeriği olan daha büyük moleküllere kadar değişen farklı yoğunluklara sahip olabilmektedir (Krauss, 2004). Çalışmalar; LDL-K, HDL-K ve TG'ler dahil olmak üzere geleneksel kan lipit konsantrasyonlarının yanı sıra, sdLDL tarafından da aterosjenik risk taşındığını göstermektedir (Rosenson, 2002). Bu parçacıklar, LDL reseptörü için düşük afiniteye sahip olduğundan arteriyal intima'ya kolayca nüfuz edebilmekte ve dolaşımında daha uzun bir süre kalabilmektedir (Brunzell, 2003). Buna ilaveten, sdLDL daha düşük antioksidan kapasiteye sahip olması nedeniyle, dislipideminin patogeneze katkıda bulunan ve oksidatif strese kaynaklanan oksidasyona sebep olan oks-LDL'yi oluşturma eğilimindedir (Adiels ve diğerleri, 2008; Vinik, 2005).

Hayvan ve insan çalışmalarında tutarlı olarak HDL-K ve KVVH riski arasında ters bir ilişki olduğu bildirilmektedir (Belalcazar ve diğerleri, 2003; Kontush ve diğerleri, 2003). HDL-K çeşitli parçacıkların alt popülasyonlarından oluşup, boyut, yoğunluk, bileşim, yüzey yükü ve şekil bakımından farklılık göstermektedir. Bunun kardiyoprotektif özelliklere sahip olduğu düşünülmektedir (Kontush ve diğerleri, 2003). HDL-K'nın kardiyoprotektif etkisi; ters kolesterol taşınımı gibi farklı etki mekanizmaları yoluyla aşırı kolesterolün periferik

dokularda mevcut köpük hücrelerden karaciğere aktarıldığı, böylece safra içine atıldığı bir süreçtir (Lewis & Rader, 2005). Ek olarak, HDL-K'nın bir antioksidan olarak çalıştığı ve arter duvarında LDL oksidasyonunu inhibe ettiği bilinmektedir (Negre-Salvayre ve diğerleri, 2006). HDL-K bir antioksidan olmasının yanı sıra aynı zamanda antinflamatuar bir moleküldür ve damar gevşemesinin kolaylaştırılmasında ve endotel onarımının desteklenmesinde rol oynamaktadır (Schoenaker ve diğerleri, 2012; Tso ve diğerleri, 2006).

2.3.5. Hipertansiyon

Kan basıncı; normal, hipertansiyon, evre 1-hipertansiyon ve evre 2-hipertansiyon olarak sınıflandırılmaktadır. Amerika'da her 3 insandan biri hipertansiyon hastasıdır (Nwankwo ve diğerleri, 2013). Hipertansiyon bir KVH ve diğer kronik hastalıkların gelişimi için majör risk faktörüdür (Ettehad ve diğerleri, 2016; Gu ve diğerleri, 2008). Araştırmalar hipertansiyonun diyet gibi yaşam tarzı değişiklikleri ile önlenebileceğini ve/veya tedavi edilebileceğini göstermektedir (Apple,1997). Bu nedenle bireylerde diyet değişikliğiyle hipertansiyon riski azaltılmakta, sistolik kan basıncıda 5 mmHg azalma, koroner kalp hastalığı mortalitesinde % 9, inme mortalitesinde % 14 ve oranında tüm nedenlere bağlı ölümlerde ise % 7 genel bir azalma ile ilişkilendirilmektedir (Whelton ve diğerleri, 2002).

Yüksek tansiyon genellikle dislipidemi ve insülin direnci dahil olmak üzere diğer KVH risk faktörleri ile bir araya gelmektedir. İnsülin direnci, bireylerdeki hipertansiyonun altında yatan nedenlerden biridir. İnsülin direnci ile hipertansiyonun ilişkisi iyi bilinmektedir (Muniyappa & Sowers, 2013). Hipertansiyon ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi kurmak için çeşitli mekanizmalar önerilmektedir (De Boer ve diğerleri, 2012; Muniyappa & Sowers, 2013). Örneğin; insülin, böbrek tarafından sodyum Emilimini artırmada sekonder etkileri olan ve hipertansiyona yol açabilen bir vazodilatördür. İnsülin vazodilatör bir etkiye sahiptir, fakat insülin direnci durumunda vazodilatör etkisi azalırken, sodyumun yeniden Emilimi üzerindeki etkisi değişmeden kalmaktadır. Hiperinsülinemi, vazokonstrüksiyon ve hipertansiyon gelişimine katkıda bulunan anjiyotensinojen, anjiyotensin II (AT-II) ve anjiyotensin I (AT-I) reseptörlerinin ekspresyonunu artırarak renin anjiyotensin sistemini (RAS) aktive etmektedir (Anderson & Mark, 1993; Muniyappa & Sowers, 2013)

Yağ asitlerinin kısmen oksidatif stresi ve endotel disfonksiyonu artırması nedeniyle, endotel tarafından üretilen vazokonstrüktör maddeler arasındaki dengesizliğin yanı sıra oksidatif

stres ile olan ilişkilerinden dolayı vazokonstriktör etkileri olduğu bilinmektedir (Huang, 2009). Bu nedenle, artan yağ asitleri seviyeleri kan basıncında artışa neden olabilmektedir (Sarafidis & Bakris, 2007). Ayrıca yüksek LDL-K ve TG seviyelerinin; nitrik oksit (NO) üretimi ve biyoyararlanımında azalmaya ve endotel disfonksiyonuna katkıda bulunduğu (Taddei, 2003), endotelin-1 (Schiffrin, 2001), anjiyotensin II (Schulman, 2006) ve reaktif oksijen türlerinin (Puntmann ve diğerleri, 2005) üretiminin artmasına katkıda bulunduğu gösterilmektedir. Oksidatif stresteki artış, kısmen, süperoksit anyonları üreten nikotinamid adenin dinükleotit fosfat hidrojen (NADPH) oksidaz enziminin yukarı doğru düzenlenmesi nedeniyledir. Arterlerdeki artmış süperoksit anyonları, peroksinitrit oluşturmak üzere NO ile reaksiyona girerek biyoyararlanımını azaltmakta böylece hipertansiyon gelişimine katkıda bulunmaktadır (Vaziri & Rodríguez-Iturbe, 2006). Hipertansiyonun sınıflandırılması aşağıdaki Çizelge 2.2’de gösterilmiştir (Jones & Hall, 2004).

Çizelge 2.2. Hipertansiyonun sınıflandırılması

Kan basıncın sınıflandırılması	SKB(mmHg)	DKB(mmHg)
Normal	<120	<80
Prehipertansiyon	120-139	ya da 80-89
1.aşama hipertansiyon	140-159	ya da 90-99
2.aşama hipertansiyon	≥160	ya da ≥100

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı ve mmHg: milimetre cıva

2.4. Metabolik Sendrom Oluşumunun Önleminde Yaşam Tarzı Etkisi

Klinik çalışmalar, diyet ve fiziksel aktivite gibi faktörlerin MetS gelişimi ve azaltılması ile mücadelede etkili tedaviler olduğunu göstermektedir (Azadbakht ve diğerleri, 2005; Esposito ve diğerleri, 2004; Orchard ve diğerleri, 2005). Örneğin, Azadbakht ve arkadaşlarının (Azadbakht ve diğerleri, 2005) yaptığı bir çalışmada MetS’li 116 kişi rastgele üç diyet grubundan birine altı ay boyunca katılmıştır. Bu gruplar: kontrol diyeti, kilo kaybı diyeti ve hipertansiyonu durdurmak için tasarlan diyet (DASH) tir (Apple ve diğerleri, 1997). Sonuçlar DASH diyetinde olan bireylerde MetS prevalansının diğer iki gruba göre % 35 oranında azaldığını göstermiştir. Esposito ve arkadaşlarının yaptığı çalışma; iki yıl boyunca akdeniz türü diyet alan kardiyoya duyarlı veya metabolik sendrom görülen 180 katılımcı yer almaktadır. Sonuçlar, akdeniz diyetini iki yıl takip ettikten sonra MetS prevalansında % 48 oranında azalma olduğunu göstermektedir (Esposito ve diğerleri, 2004). Christ ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ise üç gruptan oluşan 52 hipertansif katılımcıyı içermektedir. Bunlar; diyet grubu (enerji eksikliği diyetinin yanı sıra vitamin, mineral

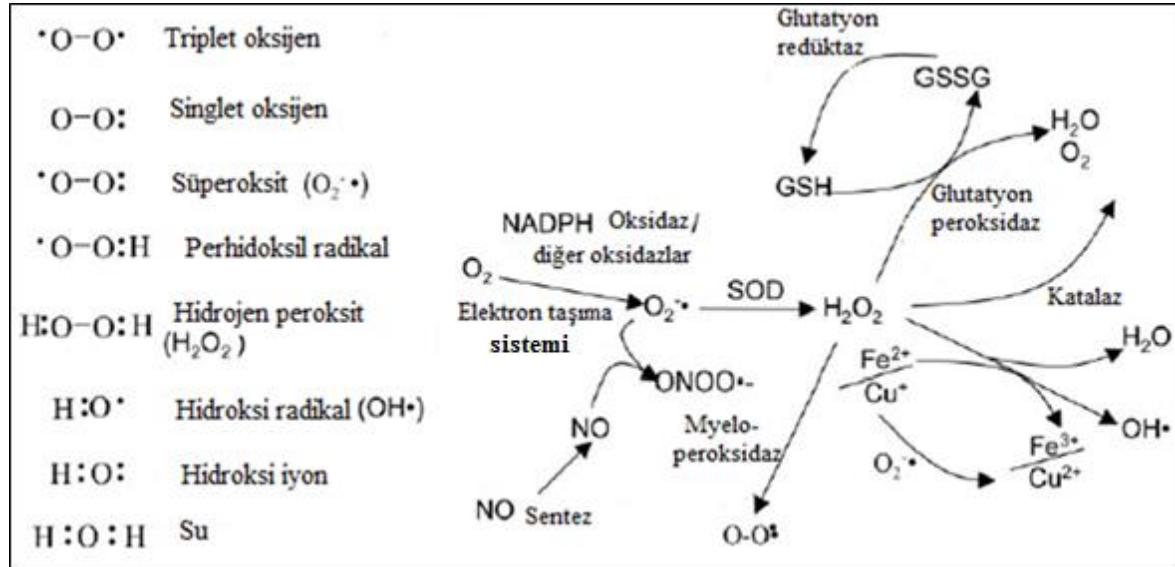
takviyesi ve davranış değiştirme programına katılım), diyet-egzersiz grubu (aynı diyetin yanı sıra haftada iki kez denetimli egzersiz derslerine katılım) ve kontrol grubu (üç yıl boyunca diyet ve egzersiz yapmayan) gruplarından oluşmaktadır. Sonuçlar, diyet grubundaki bireylerde kontrol grubuna göre metabolik anormalliklerde anlamlı bir iyileşme olduğunu, diyet ve egzersiz grubunda ise sadece kan basıncında bir iyileşme olduğunu göstermektedir. Bu nedenle sağlıklı bir diyetin MetS ile ilgili metabolik anormallikleri iyileştirmede anahtar bir rol oynadığı ve böylece MetS'in insidansının azaldığı sonucuna varılabilmektedir (Christ ve diğerleri, 2004).

MetS bileşenlerinin tümünü tedavi etmek için yaşam tarzı ve diyet değişiklikleri teşvik edilmektedir. MetS'li bireylerin çoğunluğu aşırı kilolu olduğu için bireylerin kilo vermelerine yardımcı olan diyet tedavilerine odaklanmak önemlidir (Riccardi & Rivellese, 2000). Kilo kaybı birçok fayda sağlamaktadır. HDL-K'yı yükseltmek ve TG düzeylerini düşürmek için vücut ağırlığında küçük bir düşüşün (% 5-10) yeterli olduğu bildirilmektedir (Van Gaal ve diğerleri, 2005). Ayrıca ideal kilo kaybının; kan basıncını düzenlediği, açlık kan glukozu ve insülin direnciyle ilişkili parametreleri azalttığı gösterilmektedir (Whelton ve diğerleri, 1998).

2.5. Tip 2 Diyabet ve Oksidatif Stres

Serbest radikallerin aşırı üretimi veya azaltılmış antioksidan koruma potansiyel olarak oksidatif stresin artmasına neden olmaktadır (Ma ve diğerleri, 2014). Hücresel antioksidanlar serbest radikalleri uzaklaştıramazlarsa, radikaller proteinlere, lipidlere ve nükleik asitlere saldırmakta ve zarar vermektedir. Serbest radikal saldırısının oksitlenmiş veya nitrozile edilmiş ürünleri biyolojik aktivitenin azalmasına neden olarak enerji metabolizması kaybına, hücre sinyalleşmesine, taşınmaya ve diğer ana fonksiyonlara neden olmaktadır. Bu değişmiş ürünler, aynı zamanda hücresel işlevi daha da azaltan proteozom bozulmasına neden olmaktadır. Bu tür bir yaralanmanın meydana gelmesi sonuçta bir hücrenin nekrotik veya apoptotik mekanizmalar yoluyla ölmesine yol açmaktadır (Vincent ve diğerleri, 2004). Belirli fonksiyonları yerine getirmek için normalde vücutta birkaç serbest radikal türü üretilmektedir. Süperoksit (O_2^-), hidrojen peroksit (HO_2) ve nitrik oksit (NO) normal fizyoloji için gerekli olan üç serbest radikal reaktif oksijen türüdür (ROT). Ancak yaşlanma sürecini hızlandırdığına ve hastalık durumlarında hücresel dejenerasyona aracılık ettiğine inanılmaktadır. Bu ajanlar birlikte proteinlere, lipitlere ve DNA'ya

saldırabilen yüksek düzeyde aktif singlet oksijen, hidroksil radikalleri ve peroksinitrit üretmektedir. Şekil 2.2’de ROT’un farklı formları ile hücrelerde oksijen radikallerinin oluşumu ve detoksifikasyonu gösterilmektedir (Babior, 2000; Vincent ve diğerleri, 2004).



Şekil 2.2. ROS'un farklı oluşumları

Sol tarafta molekülün çeşitli oksidatif durumları, serbest radikallerin terminolojisini anlamaya yardımcı olmak için gösterilmektedir. Moleküler oksijen, hücrede biyokimyasal reaksiyonlara katıldığı için elektronlar moleküller arasında yerleştirilmekte, yüksek oranda reaktif ara ürünler üretilmekte ve daha sonra spesifik enzimlerin aktiviteleri aracılığıyla uzaklaştırılmaktadır. Bu reaksiyonlar sağdaki şematik göstergede özetlenmektedir.

Aşırı miktarda kan glukozu, elektron taşıma zincirinin aşırı yüklenmesiyle süperoksit türlerinin üretimine neden olmaktadır. Daha sonra mitokondrial ve sitozolik oksidatif stres oluşmaktadır (Choi ve diğerleri, 2014; Schnell ve diğerleri, 2014). Chopra ve arkadaşları, oksidatif stresi “Oksidanlar ve antioksidanlar arasında oksidanlar lehine dengesizlik, potansiyel olarak hasara yol açma” olarak tanımlamışlardır (Chopra ve diğerleri, 2012). Şu anda OS biyomedikal araştırma ve klinik uygulama alanları arasında önemli bir endişe kaynağıdır. Oksidatif stres; diyabet, obezite, kanser, yaşlanma, iltihaplanma, nörodejeneratif bozukluklar, hipertansiyon, apoptoz, kardiyovasküler hastalıklar ve kalp yetmezliği gibi çeşitli hastalıklarla ilişkili olmasından dolayı klinik çalışmalarda önemli pay sahibi olmaktadır (Pitocco ve diğerleri, 2010). ROT, aerobik metabolizma sırasında memeli hücrelerinde çeşitli enzim sistemlerinde sürekli üretilmektedir. Bunlar; (i) NADPH oksidaz,

(ii) bağlanmamış NO sentaz ve mitokondriyal elektron taşıma zincirini içermektedir (Chopra ve diğerleri, 2012).

Hidrojen peroksitin, yüksek reaktivitesi nedeniyle bir ROS ürünü olan hidroksi radikaline ($\cdot\text{OH}$) dönüşmesi sonrası insülin reseptörü sinyal sistemi üzerinde etkili olduğu ve insülin tarafından reseptör aracılığı ile düzenlenen sinyal transdüksiyon yollarında anahtar bir rol oynayabileceği görüşleri bulunmaktadır. Ayrıca glikasyon aracılı serbest radikal üretiminin insülinin gen transkripsiyonunu azalttığını ve β hücre apoptozuna yol açtığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Donath ve diğerleri, 1999; Houslay, 1991).

Diyabet; her ikisi de bozulmuş insülin sinyalleşmesi ve hiperglisemi ile karakterize edilmiş iki tipi bilinmektedir. Bunlar; tip 1 diyabet (T1D) ve tip 2 diyabettir. T2D, en yaygın olmakla birlikte bilinen vakaların % 90-95'ini temsil etmektedir (De Bandeira ve diğerleri, 2013; Hinder ve diğerleri, 2013). T1D hastaları, pankreas β -hücrelerinin tahrip olmasına ve insülin üretiminin kaybına neden olan otoimmün lezyonlara sahipken, T2D hastalarının çeşitli dokularda (kas, yağ ve karaciğer) insülin üretiminde ve insülin direncinde kayda değer bir artış gözlenmektedir (Hinder ve diğerleri, 2013; Premkumar ve diğerleri, 2013). Diyabet birkaç organdaki yapısal/fonksiyonel hasarlara neden olmaktadır (ör: kalp, kan damarları, gözler, böbrekler ve sinirler) (Han ve diğerleri, 2014).

Diyabet başlangıcı OS ile ilişkilendirilmektedir. OS, hem T1D hem de T2D'de gözlenmekte ve bu hastalıkların artışına neden olmaktadır (Singh ve diğerleri, 2014). Aslında merkezi sinir sisteminde oksijen, azalan antioksidan kapasite ve nöronların özellikleri nedeniyle OS'den önemli ölçüde etkilenmekte ve OS'yi nörodejeneratif hastalıkların ana nedenlerinden biri yapmaktadır (Li ve diğerleri, 2013). Bazı hastalıklarda, özellikle diyabette, mitokondriyal metabolizma ve oksidatif fosforilasyon kademesinin, ROS üretimine önemli katkıları olduğu gösterilmektedir (Areti ve diğerleri, 2014; Chopra ve diğerleri, 2012; Li ve diğerleri, 2013). Hücrelerde veya verimsiz bir eliminasyonda artan ROT üretimi, vasküler disfonksiyon ve bazı hücrel bileşenlerde (proteinler, membran lipidleri ve nükleik asitler) hasara yol açmaktadır. Bu da kanser, diyabet ve diğer oksidatif stres aracılı disfonksiyonların görülmesini artırmaktadır (De Bandeira ve diğerleri, 2013; Matough ve diğerleri, 2012). Sağlık üzerindeki olumsuz etkisine rağmen ROT, hücre içi sinyal yollarında ve savunma mekanizmasında önemli hücrel faaliyetlere sahiptir (fagositoz, nötrofil fonksiyonu,

makrofajlar ve diğer immün sistem hücreleri) (Li ve diğerleri, 2013; Matough ve diğerleri, 2012).

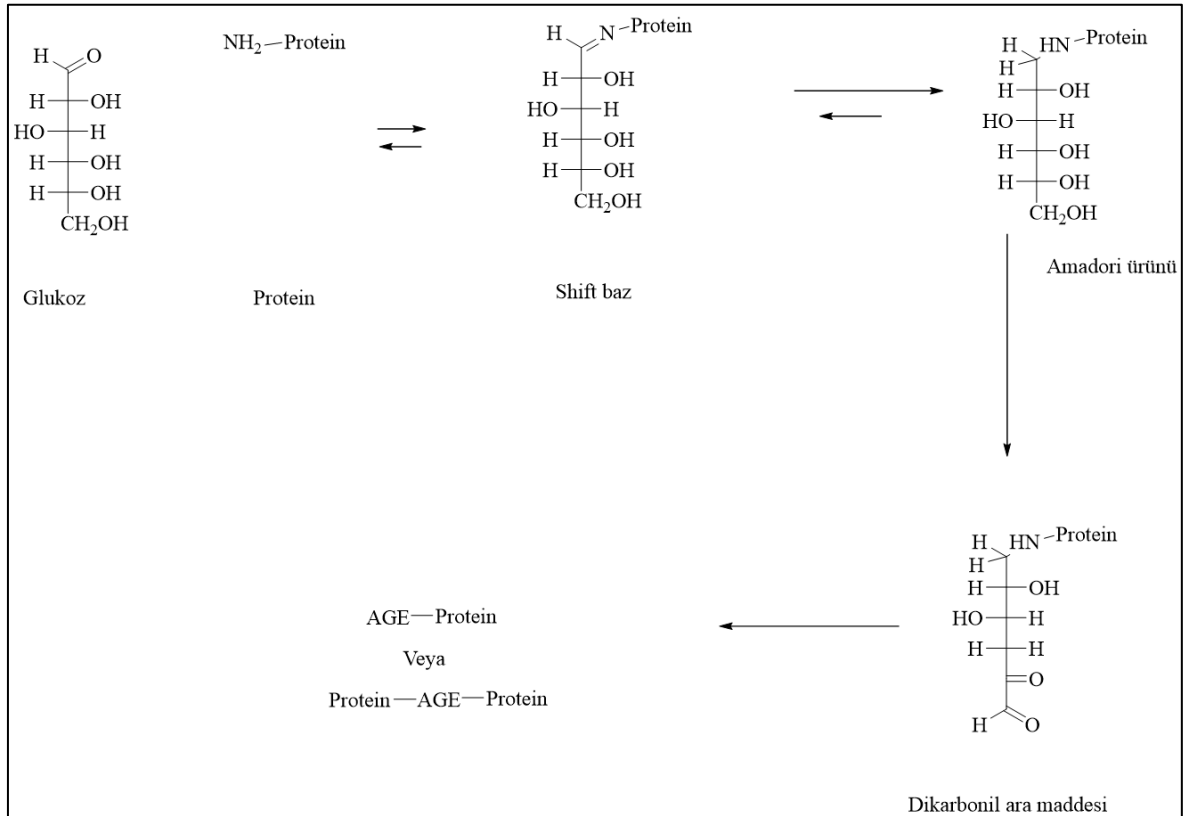
Diyabetes mellitus, metabolik bir bozukluk olduğu kadar aynı zamanda artmış bir oksidatif stres durumudur. Kronik hiperglisemi, diyabet bulunan hastalarda komplikasyonlara eğilimli dokularda oksidatif strese neden olmaktadır (Rösen ve diğerleri, 2001). Diyabet gelişmiş ülkelerde salgın bir hastalık haline gelmektedir. ABD’de 16 milyon kişi diyabet hastası olmakla birlikte bu sayı yılda % 5 oranında artmaktadır. Popülasyondaki başlıca diyabet şekli Tip 2 diyabet olup, ABD'deki diyabet vakalarının % 95'ini oluşturmaktadır (Narayan ve diğerleri, 2003). Plazma ve doku proteinlerinde glikoksidasyon ve lipoksidasyon ürünlerindeki artış diyabette oksidatif stresin arttığını göstermektedir. Proteinlerin, karbonhidratların ve diyabetteki lipidlerin kimyasal olarak değiştirilmelerinin nedeni reaktif karbonil türlerinin detoksifikasyonunda rol oynayan metabolik yollardaki aşırı yüklenme sonucu olduğu bilinmektedir. Bu da hem oksidatif hem de oksidatif olmayan reaksiyonların oluşturduğu reaktif karbonil bileşiklerin kararlı durum seviyelerinde genel bir artışa yol açmaktadır (Baynes & Thorpe, 1999). Diyabetteki olası oksidatif stres oluşumu ve proteinlere zarar verilmesi, şekerlerin ve şeker katkı maddelerinin proteine otooksidasyon reaksiyonlarını içermektedir. Bu oksidatif stres, plazma ve membran proteinlerinde doymamış lipidlerin otooksidasyonu ile üretilen serbest radikalleri oluşturmaktadır. Oksidatif stres, devam eden bir metabolik stres döngüsü olmasıyla doku hasarı ve hücre ölümü ile çoğalabilmektedir. Böylece serbest radikal üretiminin artmasıyla oksidatif stres daha da şiddetlenirken, serbest radikal önleyici ve temizleyici sistemlerde artışa yol açabilmektedir (Baynes, 1991).

2.6. Proteinlerin Glikasyonu ve İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGEs) Oluşumu

AGE ürünleri ilk kez 1912 yılında Louis Camille Maillard tarafından tanımlanmıştır. Maillard, AGEs olarak da adlandırılan lezzetli ve kahverengimsi bileşikler amino asitlerin veya proteinlerin amino grupları ile tepkimeye giren şekerlerin indirgenmesi sırasında elde etmiştir (Peyroux & Sternberg, 2006). İleri glikasyon son ürünleri ilk kez gıda kimyasında kullanılmış, daha sonraları ise 1968 yılında HbA1c’nin diyabetik hastalarda keşfi ile AGEs araştırılmaya başlanmıştır. Gelişmiş glikasyon son ürünleri, kronik diyabetik komplikasyonların gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. AGEs; proteinler, lipoproteinler ve/veya nükleik asitlerde bulunan azotlu grupların indirgeyici şekerlerin

karbonil grupları ile non-enzimatik glikasyonu sonucu oluşan heterojen bileşiklerdir (Singh, ve diğerleri, 2001).

AGE oluşumu, oldukça karmaşık bir süreçtir ve bu süreçte sadece karbonhidratlar ve amino asitler yer almamaktadır. Oksidatif stres ve karbonil stres gibi birçok faktör AGE oluşumunu tetiklemektedir. AGE oluşum süreci yavaş ilerlemektedir. AGE oluşum sürecinde dokuların protein yapısına zarar verilmektedir (Demirel & Yildiran, 2018). AGE; şekerin karbonil grubu ile proteinin serbest amino grubunun Schiff bazı oluşturmasıyla başlamaktadır. Schiff bazı oluşumu saatler içerisinde gerçekleşmekte ve sonrasında günler içerisinde Amadori ürünlerine dönüşmektedir. Amadori ürünleri ise daha sonra dikarbonil bileşiklerine ve sonrasında da haftalar içerisinde AGEs'ne dönüşmektedir. Amadori ürünlerinin oluşumuna kadar olan bölüm geri dönüşümlü iken, daha sonraki evreler ise geri dönüşümsüzdür. Glikasyon, özellikle erken dönemlerde daha fazla olmak üzere konsantrasyon bağımlıdır, bu sebeple diyabette yapımı artmaktadır (Türk, 2010).



Şekil 2.3. AGE'nin oluşumu.

Şekil 2.3, amadori ürünleri aracılığıyla AGEs oluşumuna yol açan glukoz ile klasik protein glikasyonu yolu örneğini göstermektedir. Glukoz ve protein amino grubu arasındaki ilk

reaksiyon, bir fruktozamin grubu veya Amadori ürününe yeniden düzenleyen bir geri dönüşümlü Schiff bazı oluşturmaktadır. Zamanla Amadori ürünleri dikarbonil ara maddeler vasıtasıyla AGEs oluşturabilmektedir (Peyroux & Sternberg, 2006).

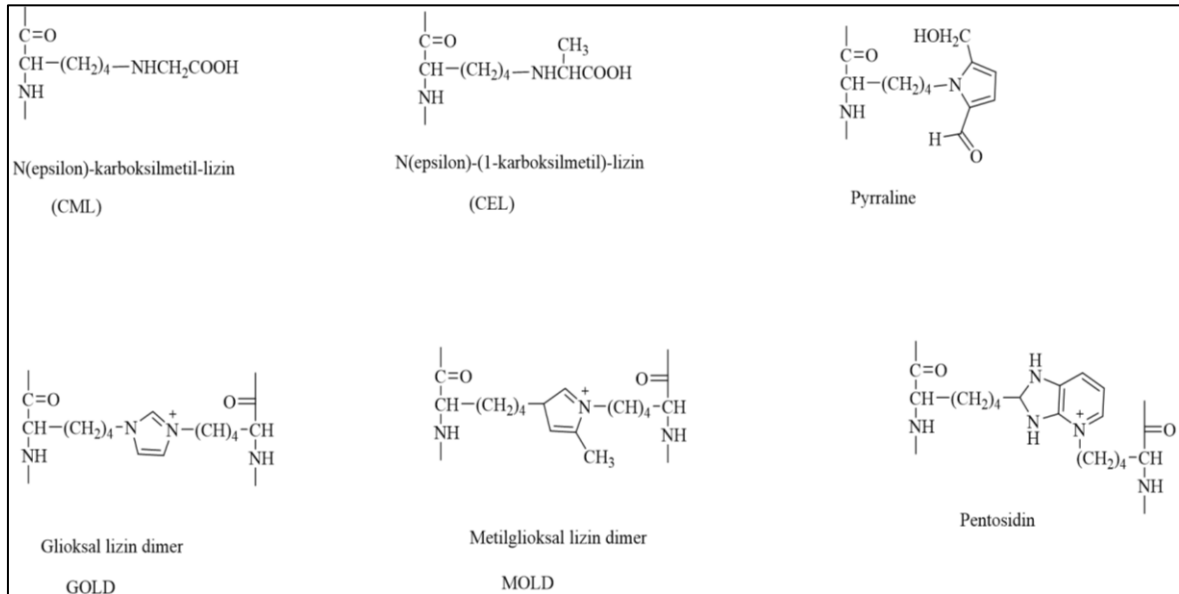
AGE oluşumunda etkili faktörler; proteinlerin yapım-yıkım hızı, hiperglisemi derecesi ve çevresel oksidan stresin miktarı ve yaygınlığıdır (Bierhaus ve diğerleri, 1998). AGE oluşumu haftalar süren bir süreç olduğu için genellikle uzun ömürlü proteinleri etkilemektedir. Proteinlerdeki lizin, histidin, arginin amino asitleri glikasyona daha hassastır. Son dönem böbrek yetmezliği gibi yüksek düzeyde AGE oluşumunun olduğu durumlarda nükleik asit ve lipid bileşenler de AGE oluşumuna katılmaktadır (Turk, 2010). Glikasyon miktarı hiperglisemi derecesine bağlı olduğundan hem hücre içinde hem de hücre dışında oluşabilmektedir. İndirgeyici şekerler içerisinde glukoz en düşük glikasyon yapma oranına sahipken fruktoz, triozlar, gliseraldehit-3-fosfat ve glukoz-6-fosfat gibi şekerler daha yüksek glikasyona neden olma oranına sahiptir (Zhao ve diğerleri, 2009)

AGEs oluşumunda diğer bir mekanizma ise diyabette artmış olan oksidatif strese bağlı olarak şeker veya lipidlerin oksidasyonu sonucunda ortaya çıkan ara ürünler olarak reaktivitesi yüksek 3-deoksiglukozon, glioksal ve metilglioksal gibi düşük molekül ağırlıklı dikarbonil bileşiklerinin oluşumlarıdır. Dikarbonil bileşikler genel olarak glikoliz ara ürünlerinden, glikasyona uğramış proteinlerin degradasyonundan ve lipidlerin peroksidasyonundan oluşabilmektedir. Bu yollara ilave olarak metilglioksal, keton cisimlerinin metabolizması ve treonin katabolizması yollarıyla da az miktarda oluşabilmektedir. Dikarbonil bileşikler yüksek kimyasal aktiviteye sahiptir ve çok küçük konsantrasyonlarda bile direkt olarak proteinlerin terminal aminoasit rezidüsüyle reaksiyona girerek AGE oluşumuna yol açabilmektedir. AGE oluşumunda önemli diğer bir mekanizma ise poliol yolağıdır. Diyabete bağlı olarak ortaya çıkan yüksek miktarda glukozun bir kısmı önce sorbitole, sonrasında ise bir AGE ara ürünü olan 3-deoksi- glukozon'a dönüşüp AGEs oluşumuna katılmaktadır (Huebschmann ve diğerleri, 2006). Ancak bu reaksiyonlar da NADPH ve glutatyonun tüketimine yol açtığından dolayı olarak oksidatif stresin artmasına da yol açmaktadır. AGE oluşumunda bu şekilde pek çok mekanizmanın rol oynaması AGEs'in heterojen bir yapıya sahip olmasına yol açmaktadır. Bu yollar dışında diyetle aldığımız gıdalar ve tütün ürünleri reaktif AGE prekürsörlerini içermektedir. Gıdalardaki AGEs karşılaştırma amacıyla bakıldığında gıdaların yüksek derecede pişirilmesinin (ızgara,

kızartma) AGE seviyesini anlamlı olarak arttırdığı, düşük derecede, kısa süreli ve bol su ile pişirmenin ise AGE'yi azalttığı gösterilmiştir (Goldin ve diğerleri, 2006)

AGEs'in bugüne kadar en az 20 farklı çeşit makromolekölü tanımlanmıştır. Bu majör moleküllerin bir kaçışu şekilde örneklendirebilir; Karboksil metil lizin, Karboksil etil lizin (CEL), Pentozid, Metilglioksal lizin dimer, glioksal lizin dimer ve Glikolik asit lizin amid (Henning & Glomb, 2016).

Glikasyon, tesadüfi bir işlemdir ve proteinin yapısını ve işlevini değiştirerek işlevsiz hale getirmektedir. Sonuç olarak, proteinlerin ve lipoproteinlerin glikasyonundan kaynaklanan AGE oluşumu, Şekil-2.4'de gösterildiği gibi çeşitli patofizyolojik tezahürlere sahiptir. Diabetes mellitus, Alzheimer hastalığı, ateroskleroz, inme, kardiyovasküler hastalık ve kanser gibi çeşitli hastalıklara neden olmaktadır.



Şekil 2.4. Bazı ileri glikasyon ürünleri

AGEs üzerine yapılan araştırmaların çoğu, diyabetes mellitus ve bununla ilişkili komplikasyonlara odaklanmıştır. Diyabette, yüksek seviyelerde glukoz plazma proteinleri ve kollajen içeren çeşitli önemli fonksiyonel proteinlerin glikasyonunu sağlamaktadır (Negre-Salvayre ve diğerleri, 2009). Diyabetteki hiperglisemik durumlar, AGE oluşumu ile koreledir. Hiperglisemi sırasında proteinlerin hızlandırılmış glikasyonunun, retinopati, nöropati ve ateroskleroz gibi diyabetik komplikasyonların patogeneze katkıda bulunduğu bilinmektedir (Ashraf ve diğerleri, 2015; Bodiga ve diğerleri, 2014). Hipergliseminin, erken

ve ileri glikasyon ürünlerinin ve AGE yolunun oluşumuna neden olan proteinlerin glikasyonunu arttırdığı ve bunun sonucu olarak da AGE'nin yolunun, diyabetin patogeneğinde kilit rol oynayan glikatif strese neden olduğu bilinmektedir. Son araştırmalar AGEs'in de diyabetle ilişkili mikrovaskülopati ve makrovaskülopatiyeye katkıda bulunduğunu göstermektedir (Miller ve diğerleri, 2013).

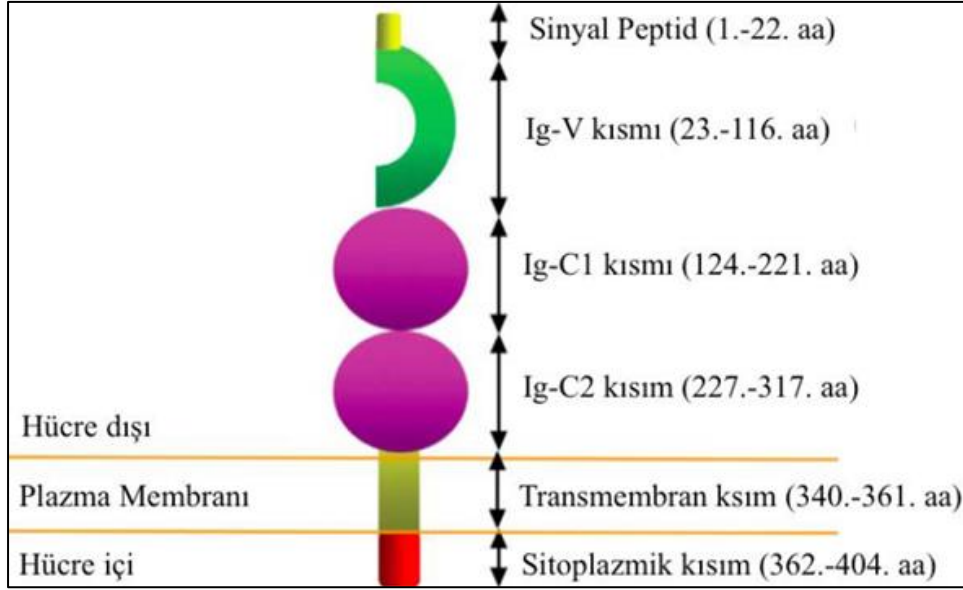
AGEs vücutta birikmesiyle, yaşlanma ile ilişkili sonuçlara ve sağlık ve yaşam süresini azaltmaya neden olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. In vitro ve in vivo hayvan modeli çalışmaları AGEs'in hücrel ve doku homeostazını etkilediğini ve bozduğunu göstermektedir. AGEs; ekstrasellüler matriksin değişmesine neden olurken hücrel geçirgenliğe ve sinyalizasyona etki edebilmekte ayrıca ekstrasellüler matriks ve dolaşımdaki protein çapraz bağlanmasına aracılık edebilmektedir. Böylece hücrel sinyalleşmeyi aktive ederek transkripsiyon faktörü aktivitelerini ve gen ekspresyonunu RAGE gibi reseptörler aracılığıyla modüle edebilmektedir. AGE birikimi, ligand bakımından zengin bir ortamda RAGE ekspresyonunu arttırmakta ve proinflamatuar mekanizmalar şiddetini arttırabilmekte ve böylece de yaşlanma ile ilişkili arteriyal hastalıkları hızlandırmaktadır (Senatus & Schmidt, 2017).

Bazı kanıtlar, AGEs'in insülin-hedef hücrelerinin işlevini etkilediğini de düşündürmektedir. AGEs, fare 3T3 hücre hattı ve insan deri altı adipositlerinde CD36 ile etkileşime girmekte, bu da reaktif oksijen türleri sistemi yoluyla adiposit içindeki leptin ekspresyonunun down regülasyonu ile ilişkilendirilmektedir. Miele ve arkadaşları, L6 iskelet kası hücrelerinde AGEs'in, protein kinaz C α aracılı mekanizma yoluyla insülin kaynaklı insülin reseptör substratı (IRS) sinyalini bozarak glukoz metabolizmasını etkilediğini göstermiştir. Aynı araştırma grubu, kas hücrelerinde hücre içi AGEs'in temel bir kaynağı olan metilglioksalın, bir anahtar insülin sinyal molekülünü engellediğini göstermiştir. Unoki ve arkadaşları tarafından yapılan son incelemeler, AGEsin hücre içi ROT oluşumunu artırarak adipositlerde insülin sinyalini bozduğunu göstermiştir. Dolayısıyla AGEs sadece diyabetin zayıflatıcı komplikasyonlarını indüklemekle kalmayıp, insülin direncinin metabolik sendrom ve diyabet patofizyolojisinde rol oynayabilecek insülin-hedef dokularında insülin sinyalizasyonunun bozulmasına da katkıda bulunabilmektedir (Koyama & Yamamoto, 2012).

Preadipositlerden 3T3-L1 türetilen hücre hatları kullanılarak yapılan kültür çalışmalarında AGEs'in adipogenezi doğrudan uyardığı gösterilmektedir (Jia ve diğerleri, 2012). Zhao ve arkadaşlarının 2009 yılında yürütmüş oldukları bir çalışmada AGEs'in iNOS bağımlı nitrik oksit üretimi yoluyla adacıktan glukoz ile uyarılan insülin sekresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (Zhao ve diğerleri, 2009). Buna ek olarak diyet ile azalmış AGE tüketiminin, obez olmayan diyabetik (NOD) farelerde Tip 1 diyabetes mellitus insidansını ve diyabetik apolipoprotein E eksikliği olan farelerde aterosklerotik lezyonların oluşumunu azalttığı belirlenmiştir (Lin ve diğerleri, 2003; Stern ve diğerleri, 2002).

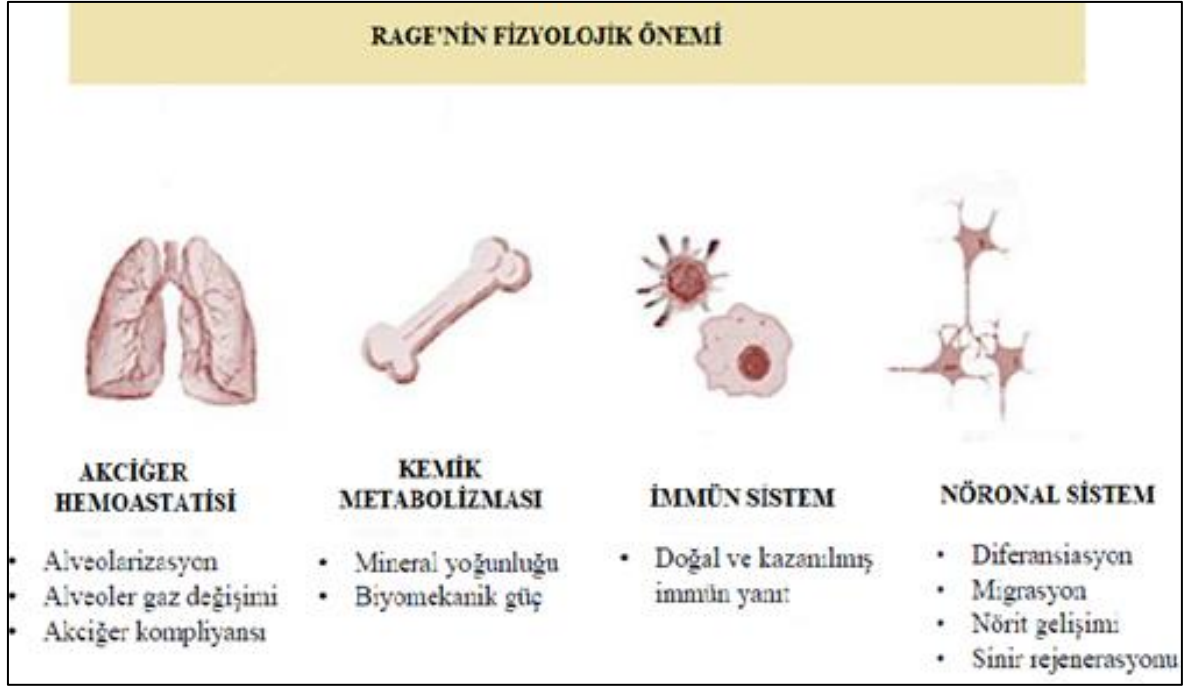
2.7. İleri Glikasyon Son Ürünleri Reseptörü (RAGE)

İleri glikasyon son ürünleri reseptörü, immunoglobulin süper ailesinin bir üyesidir. AGEs için bir reseptör olmanın yanı sıra RAGE bir multi-ligand reseptörüdür. (Senatus & Schmidt, 2017; Sterenczak ve diğerleri, 2013). İlk olarak makromoleküllerin nonenzimatik glikokidasyon ürünleri olan ileri glikasyon son ürünleri için sinyal transdüksiyonu reseptörü olarak tanımlanmıştır (Neeper ve diğerleri, 1992). Bir tam uzunluktaki insan RAGE'si, N-glikozilasyon bağlı, 45-50 kDa'luk, 404 amino asitten oluşmaktadır. RAGE; ekstrasellüler kısım (aminoasit 1-339), tek geçişli heliks hidrofobik transmembran kısım (aminoasit 340-361) ve kısa intrasellüler sitoplazmik kuyruk (aminoasit 362-404) olmak üzere farklı protein kısımlarından oluşmakta ve şekil-2.5'de gösterilmektedir (Kalea ve diğerleri, 2009). Yapılan araştırmalar; RAGE'nin proinflamatuvar sitokinlerin S100 ailesi üyeleri, HMGB-1, β -yaprak fibriller, amiloid β -peptid ve β_2 -integrin Mac-1 gibi diğer endojen ligandlarla etkileşime girebilen çok ligandlı bir reseptör olduğunu göstermektedir (Du Yan ve diğerleri, 1996; Hofmann ve diğerleri, 1999; Orlova ve diğerleri, 2007).



Şekil 2.5. RAGE yapısı

RAGE, AGEs için hücre yüzeyi bağlanma bölgesinin merkezi bir parçasını oluşturmaktadır. Bu verilerle uyumlu olarak kültürlü sığır endotelinde, vasküler düz kasta ve monosit kaynaklı makrofajlarda RAGE antijeni ve mRNA tanımlanmaktadır (Brett ve diğerleri, 1993). RAGE'nin embriyogenez ve yaşlanmadaki potansiyel rolü, fizyolojik işlevi büyük ölçüde bilinmektedir. RAGE, akciğerde yüksek oranda eksprese edildiğinden akciğer incelemesi için gerekli organdır. Böylece çoğu veri akciğerden gelmekte, bunu bağışıklık sistemindeki rolü takip etmekte ve kemik metabolizmasına ya da nöronal süreçlere katılımı hakkında da bilgiler bulunmaktadır (Ott ve diğerleri, 2014). Primer osteoblastlarda, primer osteoklastlarda ve ham 264.7 hücrelerinden türetilmiş osteoklastlarda RAGE ekspresyonu tespit edilmiştir (Charoonpatrapong ve diğerleri, 2006). RAGE'nin fizyolojik önemi şekil-2.6'da özetlenmektedir.



Şekil 2.6. RAGE'nin fizyolojik önemi

AGE ve RAGE, akciğer homeostazı, kemik metabolizması, bağışıklık sistemi ve nöronal sistem fizyolojisinde değişikliklere aracılık etmektedir. İnsanlarda tam uzunlukta RAGE proteini, yaklaşık 20 RAGE ekleme varyantları oluşmakta, mRNA ve protein seviyesinde tarif edilmektedir. Bu doğal olarak oluşan izoformlar, N-terminal veya C-terminal kesmelerle karakterize edilmekte ve tam uzunluktaki RAGE reseptörünün olası düzenleyicileri olarak, rekabetçi ligand bağlanması veya zardaki tam uzunluktaki proteinin yerini alacak şekilde taşınmaktadır. Yapısal olarak izoformları olan N-terminal olarak veya C-terminal olarak kesilmiş proteinlerle karakterize edilir ve aşağıdaki izoformları içeren farklı doku ve hücre tiplerinde tespit elde edilmektedir. Bu izoformlar ise, hRAGEsec, sRAGE1, sRAGE2, sRAGE3, N-kesik ikincil kısım, Δ 8-RAGE, Rage Δ , NtRAGE Δ , sRAGE Δ ve RAGE_v4-RAGE_v13 olarak bilinmektedir (Kalea ve diğerleri, 2009; Sterenczak ve diğerleri, 2013).

RAGE izoformlarının biyolojik önemi ile ilgili olarak, plazma ve dokularda dolaşan ve RAGE ligandlarını rekabetçi bir şekilde bağlayan çözünen C-kesilmiş RAGE izoformları, çoğunlukla araştırma ve klinikte odaklanan ekleme varyantlarını temsil etmektedir. Genel olarak, çözülebilir RAGE varyantlarının üretilmesi için tam uzunluktaki reseptörün, alternatif ligandlar veya ligandları bağlama kabiliyetini gösteren çözünür RAGE'ye yol açan membrandan ayrılması rapor edilmiştir (Santilli ve diğerleri, 2009).

İki adet çözünebilir RAGE (sRAGE) izoformu vardır: RAGE alternatif eklemesiyle oluşturulan endojen salgılayıcı RAGE (esRAGE) haberci RNA ve tam uzunlukta RAGE proteininin proteolitik bölünmesiyle oluşturulan bölünmüş RAGE (cRAGE) dir. esRAGE de transmembran var iken cRAGE, RAGE'nin transmembran alanından yoksundur. Tuzak olarak görev yapan sRAGE, ligand bağlanması için hücresel RAGE ile rekabet eder ve böylece RAGE ile ilişkili hücre içi sinyalleşmeyi bloke etmektedir (Tang ve diğerleri, 2016). İnsan plazmasında iki çözünür RAGE formu tanımlanmaktadır. Endojen salgı (esRAGE) RAGEv1 olarak da bilinmekte ve RAGE geninin alternatif eklenmesiyle oluşturulmaktadır. Ek olarak esRAGE, ikinci C tipi immünoglobulin alanında benzersiz amino asit dizileri taşımaktadır. Diğer çözünebilir RAGE formu (sRAGE olarak bilinen), RAGE'nin hücre dışı alanını içermekte ve en azından kısmen RAGE'nin tam uzunluklu hücre yüzeyinden ADAM10 ya da matris metaloproteinazları ile ayrılmasıyla oluşturulmaktadır (D'agati & Schmidt, 2010).

RAGE, arteriyal yaşlanma ve vasküler patolojide rol oynayan bir takım önemli hücre tipleri üzerinde eksprese edilmektedir. AGEs oluşturulduktan sonra çeşitli içsel ve çevresel olarak yönlendirilmiş mekanizmalar olsa da endotelial hücreler, düz kas hücreleri ve makrofajlar gibi bağışıklık hücreleri üzerindeki RAGE etkileşimleri inflamatuvar ve oksidatif stresin önleyici faktörlerinin up regülasyonu ile sonuçlanmakta, böylece AGE-RAGE bağlanma mekanizması sağlanmaktadır. Arteriyal yaşlanma ve inme, hipertansiyon, ateroskleroz, miyokard enfarktüsü ve kalp yetmezliği gibi sonuçları bulunmaktadır. Hiperglisemi, AGE formasyonunu hızlandırırken AGE-RAGE işlemleri diyabette amplifiye edilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar diyabetli bireylerde kardiyovasküler hastalığın arttığını desteklemektedir (Senatus & Schmidt, 2017).

RAGE; birçoğu önemli inflamatuvar düzenleyici olan S100/kalgranulin, amfotin, amiloid fibriller, transtiretin ve bir lökosit integrin olan Mac-1 gibi endojen olmayan glukozlu peptit ligandları ile etkileşime girmektedir. Tüm bu ligandların ortak özellikleri inflamatuvar koşullarda birlikte birikmeleri ve hızlıca RAGE ile etkileşerek NF-Kappa B aktivasyonuna neden olmalarıdır (Bucciarelli ve diğerleri, 2002). RAGE için bu inflamatuvar ligandların bazıları, obezite ve metabolik sendromun patogeneğinde rol oynayabilmektedir. Çalışmalar, S100B proteininin pre ve olgun-adiposit içindeki ekspresyonunu göstermekte ve adipogenez sırasında indüklenmektedir (Koyama & Yamamoto, 2012). Merhi ve arkadaşlarının hayvanlar üzerinde yürütmüş oldukları çalışmada; RAGE knock out edilen farelerin, yabani

tip farelere kıyasla daha fazla ağırlık kazandığı tespit edilmiştir. Ayrıca Mehri, normal kilolu kadınlara kıyasla obez kadınların sRAGE seviyelerinin anlamlı derecede düşük olduğunu saptamıştır (Merhi ve diğerleri, 2014).

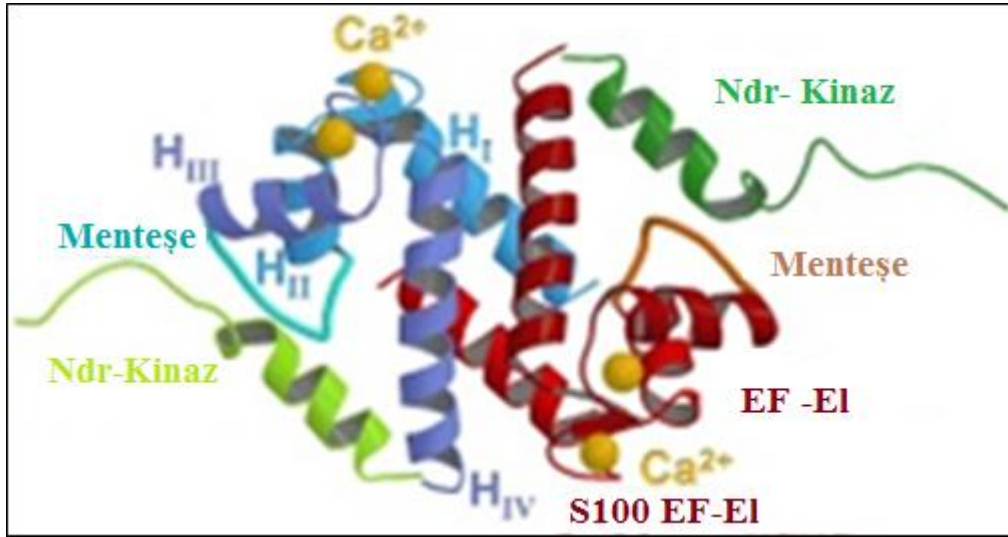
2.8. S100 Proteinini

1965 yılında Blake W. Moore, sığır ve tavşan beyinde yaptığı deneyde amonyum sülfatta %100 tamamen çözünen S100 protein ailesini bulmuştur. Ayrıca tavşan ve sığır beyinden elde edildiği için beyne özgü protein olarak bildirilmiştir (Moore & Communications, 1965). Esas olarak astrositlerden türetilmiştir ve çeşitli hücre içi ve hücre dışı biyolojik rollere sahiptir. Bununla birlikte araştırmalar, adipoz dokunun başlıca S100B kaynağı olduğuna işaret etmektedir (Gonçalves ve diğerleri, 2010).

Yapılan çalışmalar, multigenik S100 protein ailesinin üyelerinin hücrelerin içinde düzenleyici rol oynadığını ve hücre dışı alana bırakıldıktan sonra hedef hücrelerin düzenleyici etkilerini yürüttüğünü göstermektedir. S100 proteinleri, amino asit dizisi 3-D yapısında yüksek derecede koruma ile karakterize edilen geniş bir sitoplazmik ve hücre dışı Ca^{+2} bağlayıcı protein ailesidir. Bu protein ailesi, yalnızca omurgalılarda ifade edilen 21 üyeden oluşmaktadır. Genel olarak S100 proteini düşük moleküler ağırlıklı (9 ile 13 kDa arası) bir proteindir. S100 proteinlerinin çoğunun, iki homolog veya heterolog hedef proteini olduğu bilinmektedir. Biri S100 N-terminal yarı kısmına yerleşmiş, diğeri ise S100 C-terminal yarı kısmına yerleşmiş, konvansiyonel olmayan ve EF-el tipi (heliks) olmak üzere iki Ca^{+2} bağlanma bölgesine yerleşmiş olmasıyla karakterize edilmektedir (Donato, 2003; Zimmer ve diğerleri, 2003).

Kalsiyum, birçok biyolojik işlemler için temel öneme sahiptir. Örneğin kalsiyumun; kemik yapımı dışında, kas hareketleri, sinir sisteminin düzenli çalışması, pıhtılaşma mekanizması ve hormonların salgılanmasında rolü bulunmaktadır. Kalsiyum üremeden apoptoza kadar birçok hücresel fonksiyonun kontrolünden sorumlu ikincil haberci moleküldür (Bouschet & Henley, 2005). Ca^{+2} sinyalizasyonu neredeyse tüm hücresel işlemlerde rol oynamaktadır. Sitoplazmada, çekirdeklerde ve organellerde bulunan hücre içi enzimlerin çoğunluğunu düzenlemekte, hücre yaşamını, çoğalmasını ve ölümünü kontrol etmektedir (Munaron ve diğerleri, 2004).

S100 ailesinin protein ailesinden olan calbindin 3, monomer olarak ortaya çıkmaktadır. Bu yapısal fark, diğer S100 proteinlerinin sinyal aktivitelerine karşı calbindinin işlevine Ca^{+2} tampon olarak da yansımaktadır (Marenholz ve diğerleri, 2004). Her ne kadar S100 protein dizileri bir miktar çeşitlilik sergilese de tüm S100 proteinlerinin temel yapısal özellikleri çeşitlilikle büyük oranda korunmaktadır. Şimdiye kadar belirlenen yapılar tüm S100 proteinleri için tipik bir mimari göstermektedir. Her bir S100 polipeptidi, merkezi bir menteşe bölgesi ile birbirine bağlanmış iki EF-el Ca^{+2} bağlama alanından oluşmaktadır (Şekil 2.7). Bu Ca^{+2} bağlayıcı motif, 12 amino asitlik tipik bir diziye sahiptir (Fritz ve Heizmann, 2006).

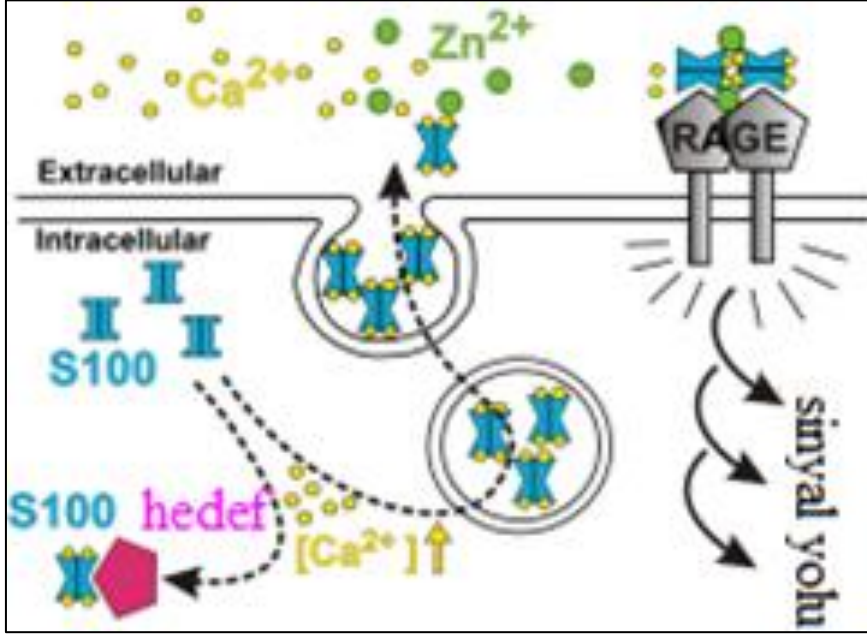


Şekil 2.7. S100 proteine ait kalsiyum bağlanması

Ndr-kinazdan türetilmiş iki peptit ile Ca^{+2} yüklü insan S100 dimer kompleksi. S100 alt birimleri sırasıyla mavi ve kırmızı renklerle gösterilmektedir. Her alt birim, bir menteşe bölgesiyle birbirine bağlanmakta, açık ve koyu renklerde gösterilen iki EF elinden oluşmaktadır. Ca^{+2} iyonları sarı küre olarak belirtilmekte olup, Ndr-kinazdan türetilen peptitler yeşil renkte gösterilmektedir.

S100 protein ailesinin üyeleri çok fonksiyonlu sinyal proteinleridir ve büzülme, hareketlilik, hücre büyümesi, farklılaşma, hücre döngüsü ilerlemesi, transkripsiyon ve sekresyon gibi çeşitli hücresel işlemlerin düzenlenmesinde rol oynamaktadır (Şekil 2.8). Bu işlev çeşitliliği, farklı üyelerin geniş çeşitliliğine yansır; örneğin, insanda % 22 ila % 57 sekans özdeşliğine sahip olan ve uzunluğu 79 ila 114 amino asit rezidüsü arasında değişen 20 üye vardır. Ayrıca, tek tek S100 proteinlerinin farklı metal iyon bağlama özellikleri, spesifik hücre içi

bölümlerde veya hücre dışı alanda uzamsal dağılım ve homo ve heterodimer oluşturma yetenekleriyle daha fazla çeşitlilik elde edilmektedir (Marenholz ve diğerleri, 2004).



Şekil 2.8. S100 proteinlerinin hücre içi ve hücre dışı fonksiyonları

S100 proteinleri hücrede Ca^{2+} sensör proteinleri olarak etki etmekte ve Ca^{2+} 'nin bir hedef proteine bağlanmasıyla biyolojik aktivitesini düzenleyen bir sinyal iletmektedir. Ayrıca birkaç S100 proteini bir Ca^{2+} sinyali üzerine salgılanmaktadır. Ekstraselüler S100 proteinleri inflamatuvar hücrelerde, nöronlarda, astrositlerde, mikroglia, endotelial ve inflamasyon hücrelerinde epitelial hücrelerde düzenleyici etkilidir ve bir hücre yüzey reseptörü olan RAGE, S100B ve S100A12 proteinlerinin inflamatuvar hücrelerde ve nöronlardaki etkisini artırıcı potansiyel bir reseptör olarak tanımlanmaktadır (Newton & Hogg, 1998). S100 proteinleri ile etkileşebilen başka hücre yüzey molekülleri de bulunmuştur. Bu da RAGE'nin S100 proteinlerinin tek bir reseptörü olmadığını ve tek bir S100 proteininin birden fazla reseptör ile etkileşebileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak S100 proteini ailesi üyeleri çeşitli hücrel aktivitenin düzenlenmesinde rolü olan çok işlevli proteinlerdir (Hsieh ve diğerleri, 2003; Huttunen ve diğerleri, 2000).

Son zamanlarda beslenme, metabolik ve antropometrik durumun S100B'nin serum seviyelerini etkileyen önemli faktörler olduğu ifade edilmektedir (Netto ve diğerleri, 2006; Steiner ve diğerleri, 2010). Obez hayvanların adipoz dokusunun plazma ve adiposit bakımından zenginleştirilmiş fraksiyonunda S100B ekspresyonunda artış bildirilmektedir (Buckman ve diğerleri, 2014).

S100B serum seviyelerinin kronik açlık sırasında azaldığı ve kilo alma ile normale döndüğü gösterilmiştir (Steiner ve diğerleri, 2010). Steiner ve arkadaşları, S100B serum düzeylerinin BKİ ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu ve fazla yağ dokusunu yansıttığını bildirmişlerdir (Steiner ve diğerleri, 2010). Buna ek olarak artmış S100B seviyeleri ile insülin direnci ve visceral obezite arasında yakın bir ilişki olduğu belirtilmektedir (Steiner ve diğerleri, 2010). Hipertansif hastalarda da artmış S100B seviyesi bildirilmektedir. Bu göstergelerin çoğu metabolik sendromun özellikleri olarak tanımlanmaktadır. Kheirouri ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada; MetS tanısı konan bireylerin serum S100B düzeyinin kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir. Buna ek olarak serum S100B protein düzeyinin abdominal obezite, serum trigliserit düzeyi ile pozitif yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmada abdominal obezite ve serum trigliserit düzeylerinin S100B proteini ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır (Kheirouri ve diğerleri, 2018).

2.9. 4-Hidroksinonenal (4-HNE)

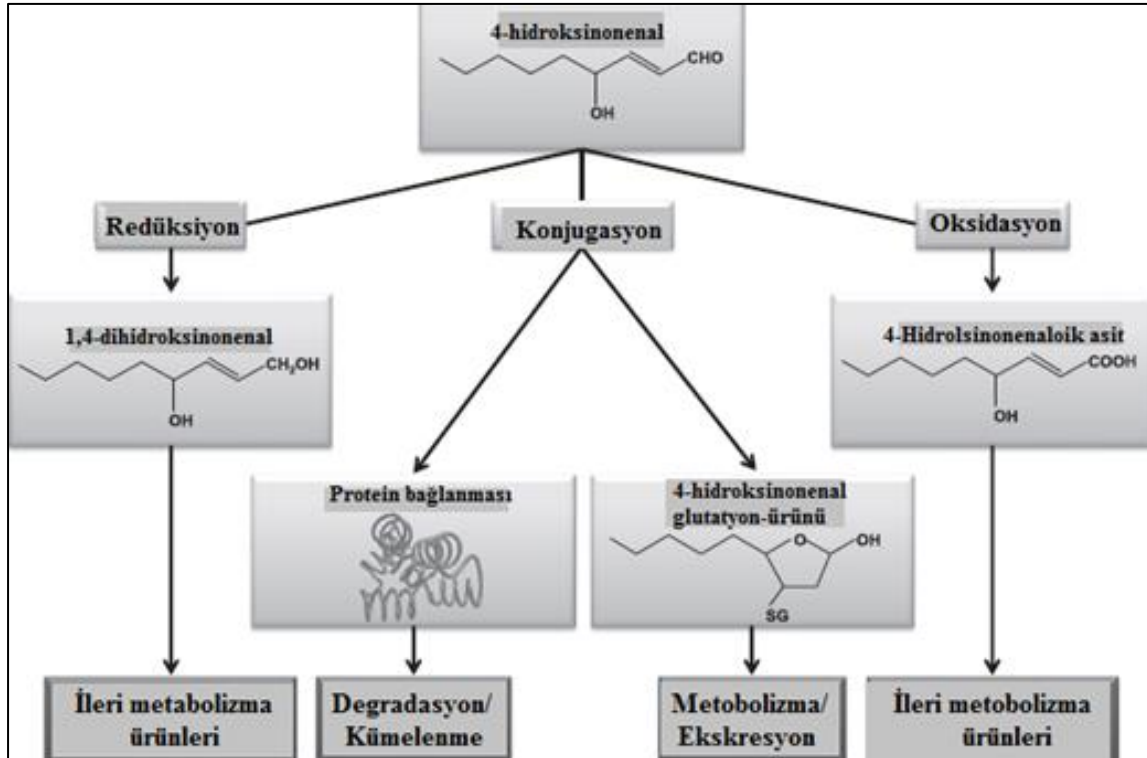
Fosfolipid peroksidasyonu, oksitlenmiş yağ asidi zincirinin parçalanmasından kaynaklanan parçalanma ürünleri de dahil olmak üzere çok sayıda farklı ürün üretmektedir. ω -6 çoklu doymamış yağ asit zincirleri içeren fosfolipidlerin oksidasyonundan kaynaklanan en çok çalışılan ürünlerden biri 4 hidroksi-trans-2-nonenaldır (HNE). Bu bileşik, Michael ilavesi gibi elektrofilik reaksiyonlara girebilen iki reaktif bileşik ve ayrıca Schiff bazı oluşumları olan α , β -doymamış aldehytler sınıfına girmektedir. Şimdi HNE olarak bilinen bileşik, ilk olarak 1960'ların başında Schauenstein ve arkadaşları tarafından tespit edilmiş ve 4-hidroksialkenal olarak nitelendirilmiştir. HNE oluşumunun yanı sıra, malondialdehit dahil olmak üzere diğer lipid peroksidasyon ürünlerinin de meydana geldiğini dikkate almak gerekmektedir (Castro ve diğerleri, 2017; Spickett, 2013).

Bir hücrede oluşan toplam serbest HNE'nin yaklaşık % 1-8'i, in vitro sistemlerde çeşitli hücrelere serbest HNE eklenmesiyle ölçülen proteinleri değiştirebilmektedir (Siems & Grune, 2003). Stres koşullarında, hücresel metabolik tepkinin özellikle yoğun bir şekilde paketlenmiş dokularda oluşan HNE miktarını daha hızlı metabolize etmek için hücre dışına çıkabildiği bilinmekte ve bu nedenle dokulardaki HNE miktarı değişebilmektedir. Özel HNE-protein hedeflerini belirlemek mümkün değildir (Chavez ve diğerleri, 2009; Codreanu ve diğerleri, 2009). Buna ek olarak, aynı zamanda HNE'nin membranları kolayca geçtiği, böylece tüm hücresel bölmelerde protein-HNE katkı maddelerinin tespit edilebildiği

görülmektedir (Jung ve diğerleri, 2005). HNE'nin proteinlere bağlanması protein fonksiyonunu modüle etmekte ve açıkça bu HNE'nin kontrasyonuna bağlı bir işlemdir (Schaur ve diğerleri, 2015). HNE'nin biyolojik etkileri için, lipofilik özelliklerin hidrofilik özelliklerinden daha belirgin olması esastır. Bu nedenle HNE, hücrelerin sulu alanından ziyade biyomembranlara yoğunlaşma eğilimindedir. HNE, bir zardan hem sitozole hem de hücre dışı boşluğa kolayca transfer edilebilmektedir. Zamana bağlı floresans kaydırma yöntemi ve moleküler dinamik simülasyonları kullanarak zarlar içindeki davranışın incelenmesi, 1-palmitoil-2-oleoil-sn-gliserol-3-fosfokolin çift tabakanın karbonil bölgesinde HNE'nin stabilizasyonunu göstermektedir. Böylece HNE hücre zarı proteinleri ile reaksiyona girebilmekte ve zarda stabilizasyon da olsa lipitler orta düzeydedir ve HNE'nin hücre içi boşluğa ya da hücre dışı boşluğa çekilmesi mikro saniyede olmaktadır. HNE'nin bu lipit membran etkileşim özellikleri, hücre içindeki ve dışındaki proteinlerle gözlenen reaktivitesi için iyi bir açıklama sunmaktadır (Vazdar ve diğerleri, 2012).

HNE'ye yönelik hücresel reaksiyonlar kuvvetle doza bağımlıdır. Düşük HNE konsantrasyonları oksidatif stres kaynaklı hücre hasarına karşı koruma sağlayabilirken, HNE dozlarını arttırmak genotoksik etkileri teşvik etmekte ve apoptozu başlatmakta veya hücre bütünlüğünü ciddi bir şekilde bozmaktadır (Liu ve diğerleri, 2013). HNE'nin bildirilen en küçük biyokimyasal hedefi, nöromodülatör ve gaz iletici olarak tanınan hidrojen sülfittir (H_2S). H_2S , SH-SY5Y nöroblastom hücrelerini HNE sitotoksitesinden ve HNE ile ilgili protein modifikasyonundan korumakta ve H_2S 'in aldehit Lipit peroksidasyonu metabolitlerinden kaynaklanan karbonil strese karşı önemli bir antagonisti temsil edebileceği varsayılmaktadır (Schreier ve diğerleri, 2010).

HNE'nin en önemli yıkım enzimleri, glutatyon-S-transferazlar (Renner ve diğerleri), alkol dehidrojenazlar (ADH) ve aldehit dehidrojenazlardır (ALDH). Bu enzimatik reaksiyonlarla üretilen; HNE glutatyon konjugat (HNE-GSH), hidroksinonenaloik asit (HNA) ve 1,4-dihidroksinonenal (DHN) gibi ürünler HNE'nin birincil ara ürünleri olarak adlandırılmaktadır (Şekil-2.9) (Castro ve diğerleri, 2017).



Şekil 2.9. 4-HNE metabolizması

HNE; indirgeme, oksidasyon veya konjugasyon yoluyla metabolize edilmektedir. Tüm yollar, proteinlere konjugasyon haricinde HNE detoksifikasyonuna katkıda bulunmaktadır. Oluşan ara ürünler; ya yağ asit metabolizmasının metabolitlerine ayrıca metabolize edilmekte ya da atılmaktadır. HNE ile modifiye edilmiş proteinler hücresel yaşam boyunca ya bozulmuş ya da birikmiştir.

Lipit peroksidasyonunun ara ürünü olan 4-hidroksinonenal; murinlerin eksizyonel yara kenarlarından immunohistokimya ile saptanabilmektedir. 4-HNE çoğunlukla nötrofiller ile aynı konumda bulunmakla birlikte nötrofillerin respiratuvar patlamasının superoksit ürettiği, bunun da duruma göre lipit peroksidasyonuna neden olduğu gösterilmektedir. Memeli hücreleri, 4-hidroksinonenal metabolizması dahil olmak üzere yüksek derecede aktif aldehid yollarına sahiptirler. Çoğu hücre türündeki birincil HNE ürünü olarak, HNE glutatyon konjugat, hidroksinonenoloik asit (Maslov ve diğerleri,) ve ilgili alkol- 1,4-dihidroksinonen belirlenmiştir. Çok hızlı HNE metabolizması, proteinleri oksidatif stres ürünleri ile modifikasyondan korumak için ikincil antioksidatif savunma mekanizmalarının önemli bir parçası olarak HNE degrade edici yolların rolünü ortaya koymaktadır (Siems ve diğerleri, 2009).

HNE modifikasyonunun protein hedeflerini belirlemek için birçok araştırma yapılmıştır (Chavez ve diğerleri, 2009; Vila ve diğerleri, 2008). Örneğin, insan kolon kanser hücrelerinde HNE hedefi olarak 1500'den fazla protein tanımlanmış, bu proteinlerin 417'si önemli bir konsantrasyona bağlı HNE-eklenti oluşumu göstermiştir (Codreanu ve diğerleri, 2009). Chavez ve arkadaşları, HNE ile muamele edilen insan monositik THP-1 hücrelerini kullanarak stres yanıtları ve metabolik enzimlerle (D-3-fosfoglisarat dehidrojenaz, aldolaz) ilişkili proteinlerini içeren 16 proteinin farklı, bölgeye özgü (His, Cys) HNE modifikasyonlarını göstermiştir (Chavez ve diğerleri, 2009). Buna ilaveten, ısı şoku proteini Hsp90'ın yanı sıra endoplazmik strese cevap proteini, protein disülfid izomeraz (PDI), sıçan karaciğerinde alkole bağlı oksidatif stres tarafından üretilen HNE'nin hedefleri haline gelebilmektedir (Schaub ve diğerleri, 2015). Bu şartlar altında HNE'nin enolaz 3b, aldolaz ve riosfosfat izomeraz I, kreatin kinaz, karbonik anhidraz III, akonitaz II, dihidrolipoamid dehidrojenaz ve elektron transfer flavoprotein-beta saptanabilmektedir. Bu çalışmalar, hücrel proteinler arasındaki HNE protein modifikasyonuna karşı farklı hassasiyetleri açıklamaktadır. Bu bağlamda HNE protein ürünü oluşumunun tüm hücreyi etkilediği, H_2O_2 gibi oksidasyon hızlandırıcı ajanların tercihen sitozolik protein oksidasyonunu tetiklediği belirtilmektedir (Jung ve diğerleri, 2005).

Fizyolojik koşullar altında HNE, plazma içinde 0.28-0.068 μM aralığında çok düşük konsantrasyonda bulunmaktadır. Ancak üretildiği hücrelerde konsantrasyonu daha yüksektir ($\leq 5 \mu M$). Oksidatif stres altında HNE konsantrasyonu 100 kat daha belirgin şekilde artabilmektedir. Yaşla birlikte lipit peroksidasyonunun arttığı iyi bilinmesine rağmen, yaşlanmada HNE konsantrasyonundaki değişiklik hakkındaki veriler sınırlıdır (Zhang ve diğerleri, 2017).

HNE'nin protein eklentileri, memeli organizmalarının fizyolojik bileşenleridir. Özellikle bu eklentiler kanda yaşla birlikte çoğaldıklarında görülmektedir (Bennaars-Eiden ve diğerleri, 2002). Fischer cinsi 344 rat albuminindeki HNE kaynaklı serum proteinleri üzerine yapılan yaşlanmayla ilgili bir çalışmada; transferrin ve immünoglobulinlerin en belirgin şekilde HNE ile eklendiğini göstermiştir (Moreau ve diğerleri, 2005). HNE'nin protein modifikasyonu için çeşitli hastalıkların patogenezinde rolü olduğunu öne süren çalışmalar bulunmaktadır (Petersen & Doorn, 2004). Kesin mekanizmalar şu anda bilinmemektedir ancak bu rolün büyük olasılıkla hücrel homeostaza veya biyolojik sinyallere katılan proteinlerin eklenmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. HNE'nin proteinlere yapışma derecesi

patofizyolojik koşullar altında çarpıcı şekilde artabilmektedir. Bir heterotropik rat kalp nakli modeli kullanılarak, HNE'nin protein eklentilerinin oluşumu, alıcıda soğuk depolamaya ve ılık kan reperfüzyonuna bir cevap olarak incelenmiştir (Renner ve diğerleri, 2005).

2.10. Total Tiyol

Kas çalışmasının oksidatif stres ile ilişkili olduğu ve uzun süreli veya yüksek yoğunluklu egzersizin, hem kanda hem de iskelet kasındaki makromoleküllerde oksidatif hasarla sonuçlandığı iyi bilinmektedir (Liu ve diğerleri, 2000). Bu egzersize bağlı oksidatif hasar, riskli miyoküler hücreli yapı ve fonksiyonla ilgili çeşitli mekanizmalar yoluyla fiziksel performansı bozabilmektedir. Ayrıca sporcularda sıklıkla aşırı egzersiz yaparak ortaya çıkan kronik oksidatif stres, kronik yorgunluk, daha uzun süreli performans düşüşleri, kas atrofisi ve hastalıklarla ilişkilendirilmektedir (Kennedy ve diğerleri, 2005). Ekzojen ve endojen antioksidanlar oksidatif stresi azaltmakta, bu nedenle diyet antioksidanlarının iyileşmeyi arttırmak, performansı optimize etmek ve uzun süreli sağlığı korumak için oksidan yükünü azaltmada sporcular için popüler bir destek olması şaşırtıcı değildir (McLeay ve diğerleri, 2017).

Serbest radikaller; biyolojik olarak aktif moleküller olan reaktif oksijen ve reaktif nitrojen türlerini (RNS) içermektedir. Egzersiz sırasında, oksijen tüketimi 100 kat kadar artabilmekte bu da ROS üretimi ve birikimindeki hızlı artışlarla ilişkilendirilmektedir (Gibala ve diğerleri, 1998). İskelet kası tarafından serbest radikallerin üretimi, endojen bir savunma sisteminin tamponlama kapasitesini gerektirmekte ve yüksek oksidan üretimini tespit etmek ve bunlara cevap vermek için çok sayıda mekanizma bulunmaktadır. Bu sistemlerin etkisi, genel endojen antioksidan kapasiteyi belirlemekte ve bu kapasite aşılsa, potansiyel olarak hücre zarlarının, fonksiyonel proteinlerin ve DNA'nın zararlı oksidasyonuna yol açan oksidatif stres meydana gelmektedir (Dalle-Donne ve diğerleri, 2003; Mateos ve diğerleri, 2005).

Hormesis; hücrelerin ve organizmaların ılımlı bir strese adaptif tepkisi olarak tanımlanmaktadır, ROS ve RNS'in redoks aktiviteleri, düşük stres seviyelerinin sonraki strese uyum sağladığını ve dolayısıyla strese karşı korumayı teşvik ettiği hücre sinyalleşmesinde ve egzersiz adaptasyonunda kritik rol oynamaktadır (Mattson, 2008). Bu durumda antioksidanlarla diyet takviyesi faydalı olabilmektedir. Bununla birlikte, adaptif yolları köreltmeden performansı artırabilecek ROS seviyelerine (eksojen) antioksidan

takviye dengesi şu anda bilinmemektedir. Yaygın olarak takviye edilmiş antioksidanlar, C ve E gibi iyi bilinen vitaminleri içermekte ve son zamanlarda bunların insanlarda egzersiz performansı üzerindeki etkileriyle ilgili araştırmalar, eşdeğer sonuçlar vererek önemli ölçüde artmaktadır (Keren ve diğerleri, 1980; Roberts ve diğerleri, 2011; Sharman ve diğerleri, 1971).

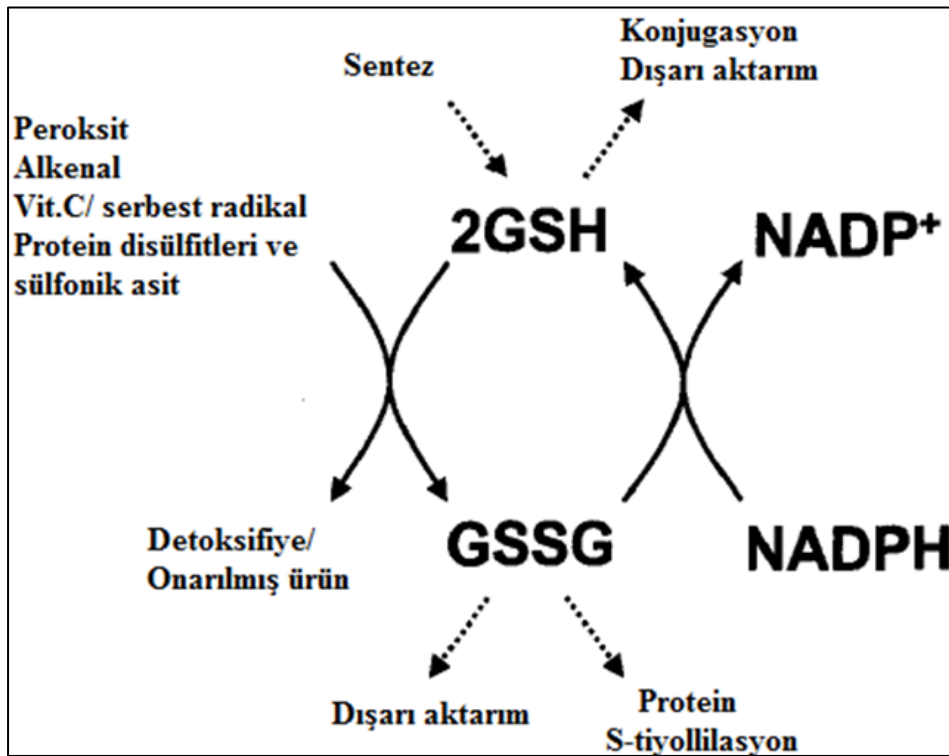
Metabolik sendromun ortaya çıkmasıyla, MetS'in çeşitli hastalık süreçlerine major katkı yaptığı göz önüne alındığında MetS tanımlarının önemli bir eksikliği, oksidatif stres ve inflamasyon için spesifik kriterlerin bulunmamasıdır. Fakat MetS'un oksidatif stres, inflamasyon, obezite, insülin direnci ve T2DM'nin bulunduğu ortak bir alan olması evrensel bir özelliğidir (Bryan ve diğerleri, 2013). İnsanlarda akut uygulama performansı potansiyel olarak artırılabilirken, çalışmaların çoğu fayda sağlamadığını göstermektedir (Romano-Ely ve diğerleri, 2006; Yfanti ve diğerleri, 2010).

Tiyol donörleri olan glutatyon, sistein ve taurin, endojen antioksidan savunma sistemi potansiyelini iyi şekilde arttırmakta ve bu iyileştirme de ilgi odağı olmaktadır (Go & Jones, 2011; Zhang ve diğerleri, 2005). Bu, sindirilebilir ve tolere edilen diyet tiyol kaynaklarının ortaya çıkışı için bir ilgi yaratmıştır. Bu ilgi de oksidatif stresle mücadelede antioksidan takviyesi olarak tiyol içeren gıdaların kullanılmasını teşvik etmektedir (Mcleay ve diğerleri, 2017).

Bir sülfidril (SH) yan zincir grubu içeren moleküller olan tiyoller, eşlenmemiş elektronları kabul ederek serbest radikalleri stabilize eden antioksidanlar olarak görev yapmaktadır. Metiyonin ve sistein, güçlü ve tartışmasız en önemli endojen antioksidan olan glutatyona metabolize olan iki anahtar diyet tiyol amino asittir (Zhao ve diğerleri, 2009). Vücut dokularında redüksiyon/oksidasyon (redoks) dengesinin korunmasında, redoks durumunun primer bir göstergesi olan indirgenmiş/okside glutatyon (GSH/GSSG) oranının düşürülmesinde yeterli GSH düzeyleri çok önemlidir (Mcleay ve diğerleri, 2017). GSH'nin GSSG'ye oranın daha yüksek olması, ROS seviyelerinin homeostatik seviyelerde tutulduğu indirgeyici bir ortam olduğunu gösterirken, GSH'nin GSSG'ye oranının düşük olması oksidatif stresin göstergesidir (Jones, 2002)

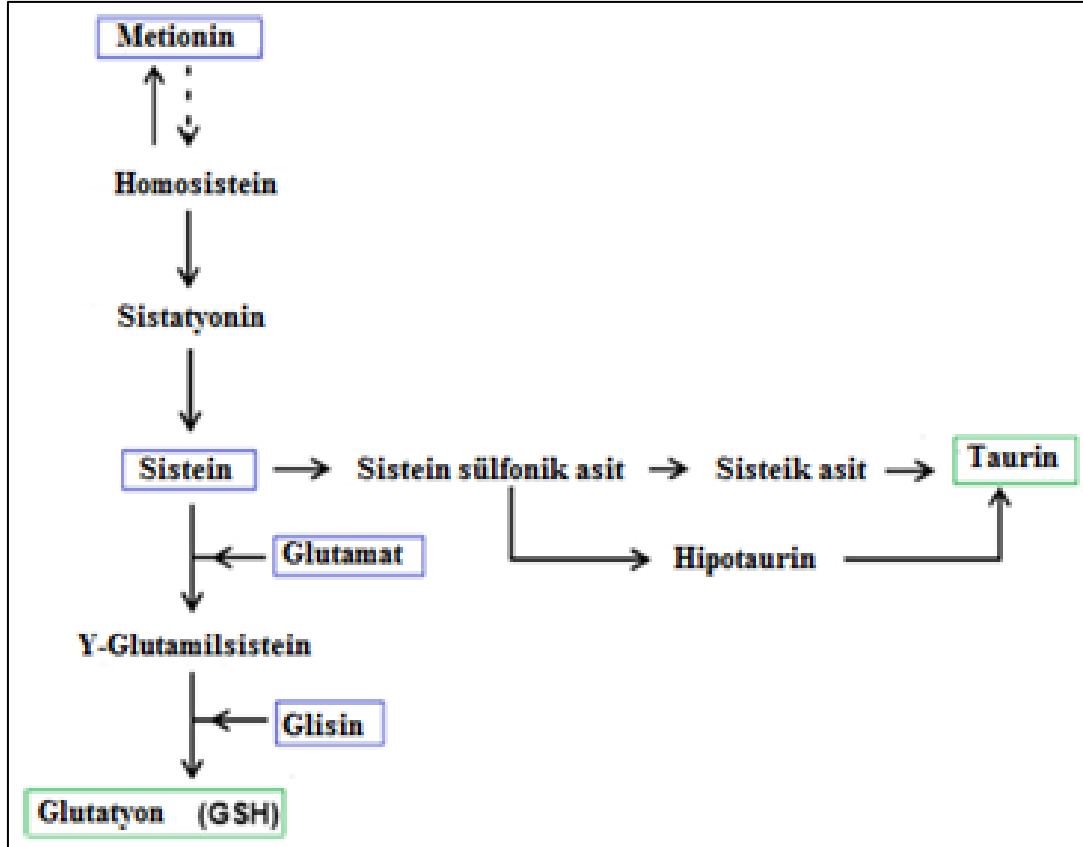
Redoks-sinyalizasyon mekanizmalarının hücre düzenleme ve büyüme kontrolünde işlev gördüğünü gösteren önemli kanıtlar toplanmıştır. GSH konsantrasyonunu değiştiren ajanlar,

detoksifikasyon enzimlerinin transkripsiyonunu, hücre proliferasyonunu ve apoptozu etkilemektedir (Kirlin ve diğerleri, 1999). GSH ve GSSG'nin hücresel dengesi, oksidatif stresin dinamik bir göstergesidir. Her ne kadar GSH sürekli olarak sentezlense ve hücrelerde çeşitli akibete sahip olsa da, bu oranlar oksidasyon-indirgenme döngüsü tarafından çevrilene göre genellikle yavaştır. GSSG redüktazın etkinliği, GSSG konsantrasyonuna bağlıdır. Akut oksidatif stres sırasında GSH konsantrasyonu azalmakta ve GSSG konsantrasyonundaki artış, GSH/GSSG döngüsünün artmasıyla sonuçlanmaktadır (Şekil 2.10). Prensip olarak, GSH, GSH-S konjugatları, GSSG veya redoks durumu GSH/GSSG çifti, fonksiyonel değişiklikler için mekanik bir kontrol veya sinyal sağlayabilmektedir. Hem GSH kaybı hem de GSH oksidasyonu, GSH sentezinin hız sınırlayıcı enziminin, glutamat: sistein ligaz, kinon redüktaz ve glutatyon S-transferaz ve NAD(P)H dahil olmak üzere diğer bazı detoksifikasyon sistemlerinin ifadesinin artmasıyla ilişkilendirilmektedir (Jones, 2002).



Şekil 2.10. Glutatyonun metabolizması. GSH: Glutatyon, GSSG: Okside olmuş glutatyon, NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat hidrojen

GSH'ye antioksidan aktivitesini veren sisteindir; sistein aynı zamanda oranı sınırlandırdığı için, diyet sistein veya öncü amino asiti metiyonin endojen antioksidan savunmayı sağlamak için çok önemlidir. GSH'ye ek olarak diyet tiyolleri, sistein sülfonik asit yolu aracılığıyla bir başka güçlü tiyol antioksidan olan taurin seviyesini artırma kabiliyetine sahiptir (şekil-2.10) (McLeay ve diğerleri, 2017).



Şekil 2.11. Tiyol metabolizması

Metiyonin ayrıca iki farklı yoldan endojen antioksidanlar olan taurin ve glutatyon oluşturan sisteine metabolize edilmektedir. Taurin ve/veya sisteik asit ile takviye etmek, sisteini yedekleyebilmektedir, GSH sentezini düzenleyebilmekte ve böylece endojen antioksidan savunmasını daha da artırabilmektedir.

Tiyol donör takviyesi kullanılarak yapılan çeşitli çalışmalar, endojen antioksidanların ve antioksidan enzim aktivitesinin düzenlenmesi üzerinde olumlu etkiler göstermektedir. Örneğin, sistein donörü N-asetil sisteinin verilmesi insanlarda kanda ve kasta antioksidan seviyesini önemli ölçüde arttırmaktadır (Holmay ve diğerleri, 2013; Medved ve diğerleri, 2004; Michailidis ve diğerleri, 2013). GSH düzeyleri ve in vitro çalışmalar, hepatosit GSH konsantrasyonları üzerinde faydalı etkilere sahip olan metiyonin takviyesini göstermektedir (Wang ve diğerleri, 1997). Ayrıca, N-asetil sisteinin iskelet kası içindeki taurin seviyelerini arttırdığı gösterilmektedir (Terrill ve diğerleri, 2016).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalına başvuran, WHO kriterlerine göre hafif kilolu veya obez olarak tanımlanan yetişkin bireyler araştırmaya dahil edildi. Bu araştırmada; 19-65 yaş aralığında, metabolik sendromun tanım kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı alan 60 birey vaka ve metabolik sendrom tanısı almayan 60 birey kontrol grubunu oluşturdu. Bu araştırma için gerekli olan etik kurul raporu Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı (EK-1). Katılımcıların metabolik sendrom olma durumlarını saptamak için metabolik sendrom tanı kriterlerinden NCEP ATP III esas alındı. Metabolik sendrom tanı kriterlerinden en az 3 tanesini bulunduran bireyler seçildi (Sherling ve diğerleri, 2017). Bu kriterler; abdominal obezite (bel çevresi kalınlığı: erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm), hipertrigliseridemi (trigliserit ≥ 150 mg/dl veya ilaç kullanımı), düşük HDL (erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl veya ilaç kullanımı), hipertansiyon (kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg veya ilaç kullanımı) ve hiperglisemiyi (açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dl veya ilaç kullanımı) içermektedir.

19-65 yaş aralığında olmayan, antioksidan veya özel besin desteği kullanan, inflamasyon gelişmiş (bağ doku hastalıkları, kanser, enfeksiyon, iltihabi bağırsak hastalığı, romatoid artrit, lupus, tüberküloz) olan, diyabetes mellitus ve hipertansiyon hariç herhangi bir kronik veya genetik rahatsızlığı olan, gebelik, emzicilik döneminde olan ve beslenme durumunu etkileyen ilaç kullanan bireyler araştırmaya dahil edilmedi. Bilgilendirildikten sonra onayları alınan ve araştırmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden bireyler ile bu araştırma yürütüldü.

Araştırmaya katılan tüm bireylere ilişkin demografik veriler (yaş, cinsiyet, eğitim durumu, sosyoekonomik durum vb.), araştırmacı tarafından anket formu aracılığıyla toplandı. Anket formunun tamamlanmasından sonra katılımcıların antropometrik ölçümleri [boy uzunluğu (cm), vücut ağırlığı (kg), bel ve kalça çevreleri (cm), üst orta kol çevresi (cm)] araştırmacı tarafından alındı. Bireylerin BKİ değerleri hesaplandı ve WHO tanı kriterine göre hafif kilolu veya obez olarak sınıflandırıldı.

3.1. Bireylerin Antropometrik Ölçümleri

Boy uzunluğu; bireylerin boy uzunluğu ölçümü ayaklar yan yana ve baş frankfort düzlemde (göz üçgeni ve kulak kepçesi üstü aynı hizada) iken yapıldı. Boy uzunluğu ölçümü için Oncomed marka portabl duvar stadiometresi kullanıldı (Tam ve Çakır, 2012). Vücut ağırlığı; ölçümden önce bireylere telefon ile ulaşıldı ve aç olmaları, egzersiz yapmamaları, kafein içeren yiyecek tüketmemeleri konusunda uyarıldılar. Bireylerin vücut ağırlığı Oncomed marka 0.5 kg'a duyarlı tartı aleti ile sabah aç iken ve dışkılama sonrası az giysili, kuru ve çıplak ayak ile ölçüldü (Tam ve Çakır, 2012). BKİ, kilogram olarak vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle hesaplanır (kg/m^2). BKİ'ye göre obezite sınıflaması Çizelge 3.1'de gösterilmiştir (Kalan ve Yeşil, 2010).

Çizelge 3.1. Beden kütle indeksine göre (kg/m^2) obezite sınıflaması

Vücut değerlendirilmesi	Kg/m^2
Zayıf	<18.5
Normal	18.6-24.9
Fazla kilolu	25-29.9
Obezite	≥ 30
Evre 1	30-34.9
Evre 2	35-39.9
Evre 3	≥ 40

Bel çevresi; kollar iki yanda ve ayaklar birleşik durumda iken en alt kaburga kemiği ile kristailiyak (göbek deliği) arasında kalan bölgenin orta noktası saptandı. Bu nokta 150 cm uzunluğunda esnemeyen mezura ile düz bir zemin üzerinde ölçüldü. Bel çevresi ölçümünün olabildiğince ince giysi ile yapıldı ve ölçümü engelleyen bol ve kalın elbise, kemer vb. eşyaların kişinin üzerinde olmaması sağlandı. Sonuçlar “cm” cinsinden ifade edildi ve sonuçların değerlendirilmesi NCEP ATP III kriterleri baz alınarak yapıldı (Detection, 2001).

Kalça çevresi ölçümü: Bireyin kolları yan tarafında, ayakları yan yana ve dik durması sağlandı. Mezura kalçaların en geniş bölgesinden geçecek şekilde yerleştirilerek yapıldı ve sonuçlar “cm” cinsinden ifade edildi (Yosmaoğlu ve diğerleri, 2010).

Kan Basıncı Ölçümü: Bireylerin kan basınçlarının ölçülmesi için 20 dakikalık dinlenme sonrasında oturur pozisyonda Omron marka tansiyon cihazı ile aralıklı olarak 2 defa kan basıncı ölçümü yapıldı ve sonucu belirlemek adına iki ölçüm sonucunun ortalaması alındı. Sonuçlar “mm Hg” cinsinden ifade edildi değerlendirilmesi NCEP ATP III kriterleri baz alınarak yapıldı (Detection, 2001).

3.2. Biyokimyasal Ölçümler

Araştırmaya katılan bireylerin akşam yemeğini takiben bir gecelik (10-12 saatlik) açlık sonrası kan örnekleri hemşire tarafından bir kez alındı. Numunelerin toplanması, porsiyonlanması ve saklanması boyunca batikon, pamuk, eldiven, turnike, holder, eppendorf, sarı kapaklı kan tüpü, parafilm, santrifüj cihazı, derin dondurucu (-80 °C) kullanıldı. Rutin olarak bakılan biyokimyasal parametreler (ALT, HDL-K, LDL-K, trigliserid, total kolesterol, açlık kan glukoz, HOMA-IR, TSH, tan kan sayımı) Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında analiz edildi. Hastalardan alınan kan örnekleri Sigma marka santrifüj cihazında 3000 rpm hızda 10 dakika süreyle santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıldı. Serum örneklerinin donuk, fibrinli ve hemoliz olmamasına özen gösterildi. Analizleri yapılana kadar -80°C'lik derin dondurucuda (VWR Symphony™ marka) muhafaza edildi. Analizler Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında tamamlandı.

İnsülin direnci, hiperinsülinizm: Rutin kan tahlilinde HOMA-IR değeri üzerinden bireylerde insülin direnci olup olmadığı saptandı. Aşağıda yer alan formüle göre HOMA-IR düzeyinin >2.5 olması bireylerde insülin direnci olduğunu göstermektedir (Singh ve diğerleri, 2013).

HOMA-IR: [Açlık kan glukozu (mmol/L) x açlık kan insülini (mIU/ml)] / 22.5

Kan glukoz, trigliserit, total kolesterol, LDL-K, HDL-K, ve üre Beckman AU680 otoanalizöründe ölçüldü, HOMA-IR değeri hesaplandı. B₁₂, insülin ve TSH parametreleri ise Roche Cobas e601 cihazında çalışıldı. Serum AGEs düzeyleri (Katolog No: E003Hu), sRAGE düzeyleri (Katolog No: E0027Hu), 4-HNE düzeyleri (Katolog No: E1978Hu), S-100 düzeyleri (Katolog No: E1289Hu) Bioassay Technology Laboratory Elisa kitleriyle ve total tiyol (Katolog No:52012) düzeyleri ise Rel Assay Diagnostic Elisa kitiyle ölçülüp absorbanslar SpectraMax İ3X Elisa okuyucuda okundu.

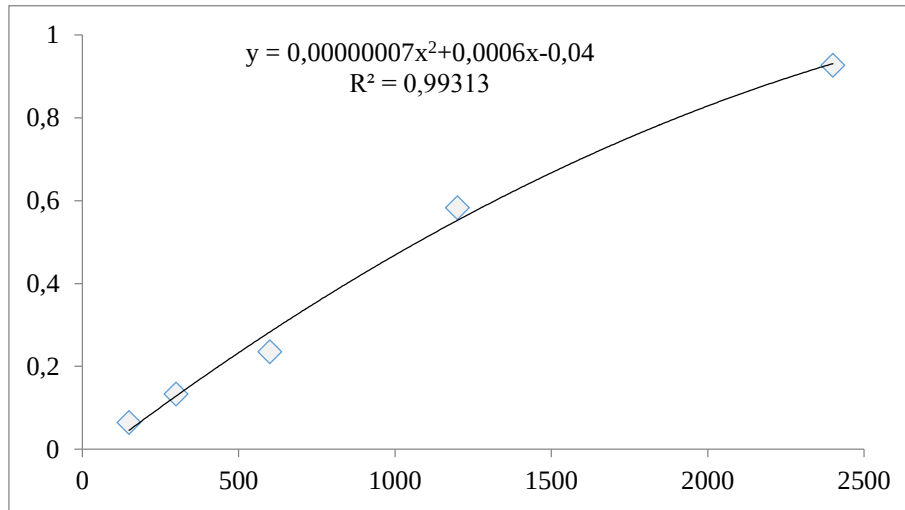
3.2.1. Serum AGEs ölçümü

Serum AGEs düzeyleri Bioassay Technology Laboratory kiti kullanılarak ELISA yöntemiyle tayin edilmiştir. İlk olarak standart kuyucuklarına 50 µL standart ilave edildi ve

örnek kuyucuklarına 40 µL örnekilavesi ve 10 µL Biotinlenmiş AGEs Antikoru ilave edilerek plağın üstü kapatılmış ve etüvde 37 °C’de 60 dk inkübe edilmiştir. İnkübasyondan sonra kuyucuklar yıkama solüsyonuyla 5 kez yıkanmıştır. Her kuyucuğa 50 µL substrat A solüsyonu ve substrat B solüsyonu ilave edilerek 10 dk etüvde 37 °C’de inkübe edildi. Reaksiyon, 50 µL stop solüsyonu ilavesi ile sonlandırılmıştır. ELISA okuyucuda 450 nm’de absorbanslar ölçülmüştür. Konsantrasyon değerlerine karşılık gelen absorbans ölçümlerinden kalibrasyon grafiği elde edilmiştir. Absorbansı bilinmeyen numunelerin konsantrasyonları bu kalibrasyon grafiğinden belirlenmiştir (Çizelge 3.2). Konsantrasyonlara karşılık gelen absorbans değerleriyle oluşturulan kalibrasyon grafiği Şekil 3.1’de gösterilmiştir.

Çizelge 3.2 AGEs standart konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri

Konsantrasyon (ng/L)	Absorbans
2400	0,9265
1200	0,5825
600	0,235
300	0,133
150	0,064



Şekil 3.1. Serum AGEs düzeylerinin tayini için kalibrasyon grafiği

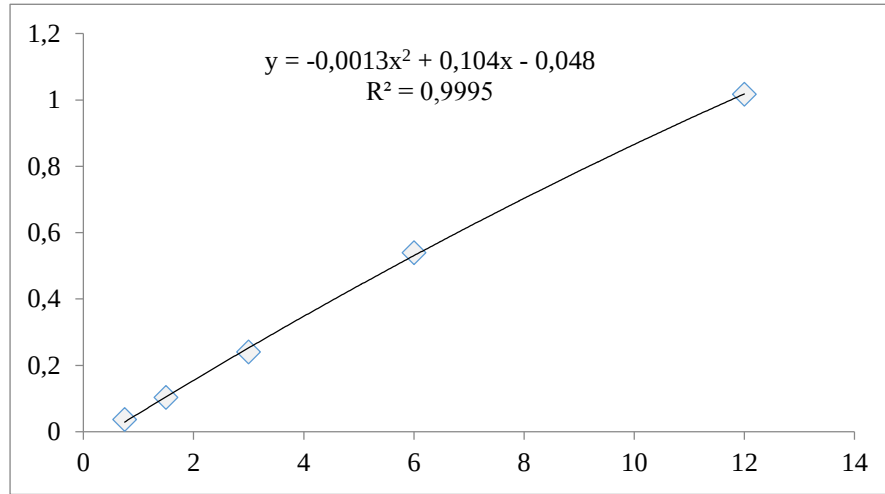
3.2.2. Serum sRAGE ölçümü

Serum sRAGE düzeyleri Bioassay Technology Laboratory kiti kullanılarak ELISA yöntemiyle tayin edilmiştir. İlk olarak standart kuyucuklarına 50 µL standart ilave edildi ve örnek kuyucuklarına 40 µL örnekilavesi ve 10 µL Biotinlenmiş sRAGE Antikoru ilave edilerek plağın üstü kapatılmış ve etüvde 37 °C’de 60 dk inkübe edilmiştir. İnkübasyondan

sonra kuyucuklar yıkama solüsyonuyla 5 kez yıkanmıştır. Her kuyucuğa 50 µL substrat A solüsyonu ve substrat B solüsyonu ilave edilerek 10 dk etüvde 37 °C’de inkübe edildi. Reaksiyon, 50 µL stop solüsyonu ilavesi ile sonlandırılmıştır. ELISA okuyucuda 450 nm’de absorbanslar ölçülmüştür. Konsantrasyon değerlerine karşılık gelen absorbans ölçümlerinden kalibrasyon grafiği elde edilmiştir. Absorbansı bilinmeyen numunelerin konsantrasyonları bu kalibrasyon grafiğinden belirlenmiştir (Çizelge 3.3). Konsantrasyonlara karşılık gelen absorbans değerleriyle oluşturulan kalibrasyon grafiği Şekil 3.2’de gösterilmiştir.

Çizelge 3.3. sRAGE standart konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri

Konsantrasyon (ng/mL)	Absorbans
12	1,017
6	0,5395
3	0,24
1,5	0,103
0,75	0,037



Şekil 3.2. Serum sRAGE düzeylerinin tayini için kalibrasyon grafiği

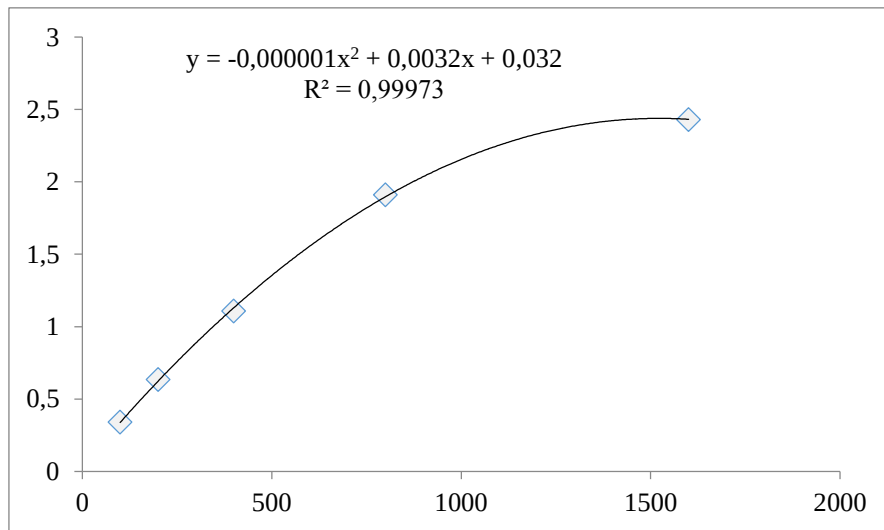
3.2.3. Serum S-100 ölçümü

Serum S-100 düzeyleri Bioassay Technology Laboratory kiti kullanılarak ELISA yöntemiyle tayin edilmiştir. İlk olarak standart kuyucuklarına 50 µL standart ilave edildi ve örnek kuyucuklarına 40 µL örnek ilavesi ve 10 µL Biotinlenmiş S-100 Antikoru ilave edilerek plağın üstü kapatılmış ve etüvde 37 °C’de 60 dk inkübe edilmiştir. İnkübasyondan sonra kuyucuklar yıkama solüsyonuyla 5 kez yıkanmıştır. Her kuyucuğa 50 µL substrat A solüsyonu ve substrat B solüsyonu ilave edilerek 10 dk etüvde 37 °C’de inkübe edildi.

Reaksiyon, 50 µL stop solüsyonu ilavesi ile sonlandırılmıştır. ELISA okuyucuda 450 nm’de absorbanslar ölçülmüştür. Konsantrasyon değerlerine karşılık gelen absorbans ölçümlerinden kalibrasyon grafiği elde edilmiştir. Absorbansı bilinmeyen numunelerin konsantrasyonları bu kalibrasyon grafiğinden belirlenmiştir (Çizelge 3.4). Konsantrasyonlara karşılık gelen absorbans değerleriyle oluşturulan kalibrasyon grafiği Şekil 3.3’de gösterilmiştir.

Çizelge 3.4. S-100 standart konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri

Konsantrasyon (ng/L)	Absorbans
1600	2,431
800	1,9095
400	1,1075
200	0,6335
100	0,34



Şekil 3.3. Serum S-100 düzeylerinin tayini için kalibrasyon grafiği

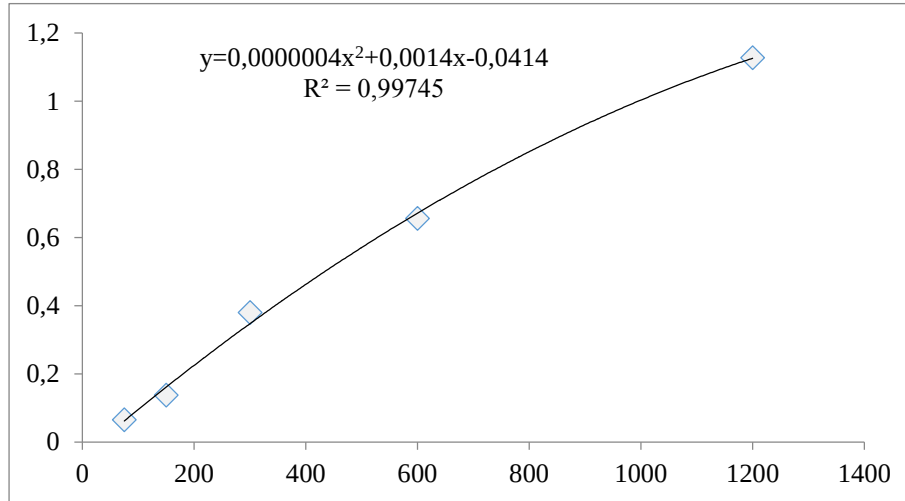
3.2.4 Serum 4-HNE ölçümü

Serum 4-HNE düzeyleri Bioassay Technology Laboratory kiti kullanılarak ELISA yöntemiyle tayin edilmiştir. İlk olarak standart kuyucuklarına 50 µL standart ilave edildi ve örnek kuyucuklarına 40 µL örnek ilavesi ve 10 µL Biotinlenmiş 4-HNE Antikoru ilave edilerek plağın üstü kapatılmış ve etüvde 37 °C’de 60 dk inkübe edilmiştir. İnkübasyondan sonra kuyucuklar yıkama solüsyonuyla 5 kez yıkanmıştır. Her kuyucuğa 50 µL substrat A solüsyonu ve substrat B solüsyonu ilave edilerek 10 dk etüvde 37 °C’de inkübe edildi. Reaksiyon, 50 µL stop solüsyonu ilavesi ile sonlandırılmıştır. ELISA okuyucuda 450 nm’de

absorbanslar ölçülmüştür. Konsantrasyon değerlerine karşılık gelen absorbans ölçümlerinden kalibrasyon grafiği elde edilmiştir. Absorbansı bilinmeyen numunelerin konsantrasyonları bu kalibrasyon grafiğinden belirlenmiştir (Çizelge 3.5). Konsantrasyonlara karşılık gelen absorbans değerleriyle oluşturulan kalibrasyon grafiği Şekil 3.4’de gösterilmiştir.

Çizelge 3.5. 4-HNE standart konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri

Konsantrasyon (ng/L)	Absorbans
1200	1,128
600	0,656
300	0,3805
150	0,1375
75	0,0655



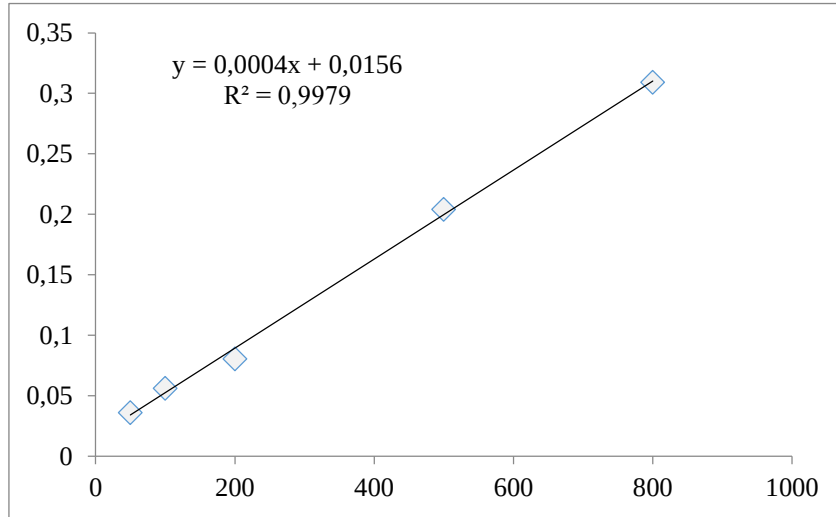
Şekil 3.4. Serum 4-HNE düzeylerinin tayini için kalibrasyon grafiği

3.2.5 Serum total tiyol ölçümü

Serum total tiyol düzeyleri Rel Assay Diagnostics kiti kullanılarak ELISA yöntemiyle tayin edilmiştir. İlk olarak standart kuyucuklarına 215,294 µL R₁, 10 µL R₂ ve 10 µL standart solüsyonu ilave edildi ve örnek kuyucuklarına 215,294 µL R₁, 10 µL R₂ ve 10 µL örnek ilave örnek ilave edilerek plağın üstü kapatılmış ve etüvde oda sıcaklığında 8.5 dk inkübe edilmiştir. ELISA okuyucuda 405 nm’de absorbanslar ölçülmüştür. İnkübasyondan konsantrasyon değerlerine karşılık gelen absorbans ölçümlerinden kalibrasyon grafiği elde edilmiştir. Absorbansı bilinmeyen numunelerin konsantrasyonları bu kalibrasyon grafiğinden belirlenmiştir (Çizelge 3.6). Konsantrasyonlara karşılık gelen absorbans değerleriyle oluşturulan kalibrasyon grafiği Şekil 3.5’de gösterilmiştir.

Çizelge 3.6. Total tiyol standart konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri

Konsantrasyon (μM)	Absorbans
800	0,309
500	0,204
200	0,0805
100	0,056
50	0,036



Şekil 3.5. Serum total tiyol düzeylerinin tayini için kalibrasyon grafiği

3.3. Verilerin İstatiksel Değerlendirilmesi

Biyokimyasal parametreler ile katılımcıların demografik, antropometrik verileri değerlendirilerek, metabolik sendrom tanısı alan ve almayan bireyler karşılaştırıldı. Bu verilerin; ortalama ($\bar{X}$), standart hata (SH) değerleri hesaplandı. Araştırmaya katılan bireylerin antropometrik ölçümleri ve serum parametre düzeylerinin istatistiksel analizleri SPSS 24.0 istatistik paket programı kullanılarak tamamlandı. Değişkenlerin parametrik veya non parametrik olmalarına değişkenlerin basıklık ve çarpıklık katsayılarına göre karar verildi. Parametrik verilerin değerlendirilmesinde Student t test ile Tek Yönlü Varyans Analizi, nonparametrik verilerin değerlendirilmesinde ise Mann-Whitney U ile Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. Testlerin sonucunda anlamlı farklılıkların saptanması sonucunda POST HOC testlerinden faydalanılarak anlamlılığın hangi gruplar arasında olduğu belirlendi. Parametrik ve nonparametrik değişkenlerin aralarındaki korelasyonun değerlendirilmesi için sırasıyla pearson ve spearman korelasyon testleri kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında $p < 0.05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi

4. BULGULAR

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalına başvuran, WHO kriterlerine göre hafif kilolu veya obez olan bireyler araştırmanın örneklemini oluşturmuştur.

Çizelge 4.1. Bireylerin demografik özellikleri

		n	Hasta (n) n (%)	Kontrol (n) n (%)
Yaş Aralığı	18-24 yaş	29	8 (%27.6)	21 (%72.4)
	25-39 yaş	45	19 (%42.2)	26 (%57.8)
	40-65 yaş	46	33 (%71.7)	13 (%28.3)
Cinsiyet	Kadın	92	42 (%45.7)	50 (%54.3)
	Erkek	28	18 (%64.3)	10 (%35.7)
BKİ Aralığı	Hafif Kilolu	45	14 (%31.1)	31 (%68.9)
	1. Derece Obez	40	21 (%52.5)	19 (%47.5)
	2. Derece Obez	22	14 (%63.6)	8 (%36.4)
	3. Derece Obez	13	11 (%84.6)	2 (%15.4)
Sigara Kullanımı	Kullanıyor	24	15 (%62.5)	9 (%37.5)
	Kullanmıyor	85	37 (%43.5)	48 (%56.5)
	Geçmişte kullanmış	11	8 (%72.7)	3 (%27.3)
Alkol Kullanımı	Kullanıyor	5	3 (%60)	2 (%40)
	Kullanmıyor	109	53 (%48.6)	56 (%51.4)
	Geçmişte kullanmış	6	4 (%66.7)	2 (%33.3)
İlaç Kullanımı	Evet	45	34 (%75.6)	11 (%24.4)
	Hayır	75	26 (%34.7)	49 (%65.3)

Çizelge 4.1’de hasta ve kontrol grubunda bulunan bireylerin yaş aralığı, cinsiyetleri, BKİ aralıkları, öğrenim durumları, sigara, alkol kullanma durumları ve ilaç kullanma durumları incelenmiştir. Araştırmanın örneklemini metabolik sendrom tanısı alan 60 hasta birey ve tanı almayan 60 birey oluşturmuştur. Araştırmaya katılan tüm bireylerin %76,6’sını (n:92) kadın bireyler ve %23,4’ünü ise (n:28) erkek bireyler oluşturmuştur. Hasta ve kontrol grubundaki bireyler ayrı ayrı değerlendirildiğinde; hasta bireylerin %30’unu (n:18) erkek bireyler oluştururken %70’ini (n:42) kadın bireyler oluşturmaktadır. Kontrol grubundaki bireylerin %16.6’sını (n:10) erkekler, %83.4’ünü (n:50) ise kadınlar oluşturmaktadır.

Bireyler yaş aralıklarına göre 3 gruba ayrılmıştır. 18-24 yaş aralığında 29 birey, 25-39 yaş aralığında 45 birey ve 40-65 yaş aralığında 46 birey bulunmaktadır. Hasta grupta bulunan bireylerin %13,3’ü (n:8) 18-24 yaş aralığında, %31.7’si (n:19) 25-39 yaş aralığında ve %55’i (n:33) 40-65 yaş aralığındadır. Sağlıklı grupta bulunan bireylerin ise %35’i (n:21) 18-24 yaş aralığında, %43.3’ü (n:26) 25-39 yaş aralığında ve %21.7’si (n:13) 40-65 yaş aralığındadır.

Bireylerin yaş aralığı arttıkça metabolik sendrom olma durumlarında da artış gözlemlenmiştir. Gruplar arasında bu farklılığın da istatistiksel açıdan anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p=0.000$).

Sağlıklı ve hasta bireylerin BKİ dağılımları karşılaştırılmıştır. Sağlıklı bireyler içerisinde hafif kilolu olanların oranı %51.7 (n:31), 1. derece obez olanların oranı %31.7 (n:19), 2. Derece obez olanların oranı %13.3 (n:8), 3. derece obez olanların oranı ise %3.3'dür (n:2). Hasta bireyler içerisinde ise hafif kilolu olanların oranı %23.3 (n:14), 1. derece obez olanların oranı %35 (n:21), 2. derece obez olanların oranı %23.3 (n:14) ve 3. derece obez olanların oranı ise %18.3'dür (n:11).

Hasta ve sağlıklı bireylerin sigara ve alkol kullanma durumları karşılaştırılmıştır. Bireylerin sigara kullanma durumları incelendiğinde; kontrol grubu içerisinde halen sigara kullanan bireylerin oranı %15 (n:9), hiç kullanmamış olan bireylerin oranı %80 (n:48) ve geçmişte kullanan bireylerin oranı ise %5 (n:3)'dir. Hasta grup incelendiğinde ise halen sigara kullanan bireylerin oranı %25 (n:15), hiç kullanmamış olan bireylerin oranı %61.7 (n:37) ve geçmişte kullanan bireylerin oranı ise %13.3 (n:8) olarak tespit edilmiştir. Bireylerin alkol kullanma durumları incelendiğinde ise; kontrol grubu içerisinde halen alkol kullanan bireylerin oranı %3.3 (n:2), geçmişte kullan bireylerin oranı %3.3 (n:2) ve alkol kullanmayan bireylerin oranı %93.3 (n:56) olarak tespit edilmiştir. Hasta grup incelendiğinde ise halen alkol kullanan bireylerin oranı %5 (n:3), geçmişte kullan bireylerin oranı %6.7 (n:4) ve alkol kullanmayan bireylerin oranı %88.3 (n:53) olarak tespit edilmiştir. Hasta ve sağlıklı bireylerin ilaç kullanma durumları karşılaştırılmıştır. Metabolik sendrom tanısı almayan yalnızca %18.3'ü (n:11) ilaç kullanmakta iken, hasta bireylerin %56.7'sinin (n:34) ilaç kullandığı belirlenmiştir.

Çizelge 4.2. Bireylerin ölçülen parametre düzeylerinin değerlendirilmesi

	Hasta (n:60) (Ort±SH)	Kontrol (n:60) (Ort±SH)	p
AGEs (ng/L)	248.8±25.0	182.5±9.8	0.016*
sRAGE (ng/mL)	1.12±0.02	1.15±0.02	0.221
4-HNE (ng/L)	145.8±20.2	99.4±8.2	0.036*
S-100B (ng/L)	103.0±11.9	59.6±6.2	0.002*
Total tiyol (µM)	740.0±18.7	762.7±25.7	0.477

Çizelge 4.2'de bireylerin metabolik sendrom olma durumuna göre serum AGEs, sRAGE, 4-HNE, S-100 ve tiyol düzeyleri karşılaştırılmıştır. Metabolik sendrom gelişen bireylerde anlamlı şekilde artmış serum AGEs, 4-HNE ve S-100 düzeyleri gözlemlenmiştir ($p<0.05$).

Metabolik sendrom olan bireylerde serum sRAGE ve total tiyol düzeylerinde ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$).

Çizelge 4.3. Hasta grubunun yaş aralıklarına göre ölçülen parametre düzeylerinin değerlendirilmesi

		n	Ort±SH	p
AGEs (ng/L)	18-24 yaş	21	239.6±15.8	$p<0,05$
	25-39 yaş	26	153.4±12.5	
	≥40 yaş	13	148.3±13.7	
sRAGE (ng/mL)	18-24 yaş	21	1.3±0.05	$p<0,05$
	25-39 yaş	26	1.1±0.01	
	≥40 yaş	13	1.1±0.02	
4-HNE (ng/L)	18-24 yaş	21	144.3±16.7	$p<0,05$
	25-39 yaş	26	78.7±8.3	
	≥40 yaş	13	68.4±7.8	
S-100 (ng/L)	18-24 yaş	21	88.9±13.01	$p<0,05$
	25-39 yaş	26	49.5±6.4	
	≥40 yaş	13	32.5±6.8	
Total tiyol (μM)	18-24 yaş	21	756.2±40.3	$p>0,05$
	25-39 yaş	26	726.9±26.0	
	≥40 yaş	13	844.5±84.0	

Çizelge 4.3’de metabolik sendrom tanısı olan hasta bireylerde yaşa göre yapılan değerlendirmede, yaş grupları arasında AGEs, sRAGE, 4-HNE ve S-100 serum düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılıklar bulunmuştur ($p<0,05$). Fakat serum total tiyol düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.4. Kontrol grubunun yaş aralıklarına göre ölçülen parametre düzeylerinin değerlendirilmesi

	Yaş Aralığı	n	Ort±SH	p
AGEs (ng/L)	18-24 yaş	8	431.8±86.6	$p<0,05$
	25-39 yaş	19	190.6±31.7	
	≥40 yaş	33	238.0±32.5	
sRAGE (ng/mL)	18-24 yaş	8	1.3±0.06	$p<0,05$
	25-39 yaş	19	1.1±0.02	
	≥40 yaş	33	1.1±0.02	
4-HNE (ng/L)	18-24 yaş	8	301.4±84.5	$p<0,05$
	25-39 yaş	19	107.4±27.2	
	≥40 yaş	33	130.3±23.0	
S-100 (ng/L)	18-24 yaş	8	173.6±45.2	$p>0,05$
	25-39 yaş	19	82.5±10.1	
	≥40 yaş	33	97.7±17.0	
Total tiyol (μM)	18-24 yaş	8	725.7±56.3	$p>0,05$
	25-39 yaş	19	739.8±30.2	
	≥40 yaş	33	743.5±26.6	

Çizelge 4.4’de metabolik sendrom tanısı olmayan sağlıklı bireylerde yaşa göre yapılan değerlendirmede, yaş grupları arasında AGEs, sRAGE ve 4-HNE serum düzeylerinde

istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). Fakat serum total tiyol ve S-100 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.5. Hasta grubunun cinsiyetlerine göre ölçülen parametre düzeylerinin değerlendirilmesi

		n	Ort±SH	p
AGEs (ng/L)	Kadın	42	262.8±32.8	$p>0,05$
	Erkek	18	216.3±33.3	
sRAGE (ng/mL)	Kadın	42	1.12±0.01	$p>0,05$
	Erkek	18	1.09±0.01	
4HNE (ng/L)	Kadın	42	155.6±25.6	$p>0,05$
	Erkek	18	123.1±31.2	
S-100 (ng/L)	Kadın	42	107.4±14.1	$p>0,05$
	Erkek	18	92.8±22.8	
Total tiyol (μ M)	Kadın	42	726.3±23.4	$p>0,05$
	Erkek	18	772.0±29.8	

Çizelge 4.5’de metabolik sendrom tanısı olan hasta bireylerde cinsiyete göre yapılan değerlendirmede, yaş grupları arasında serum AGEs, sRAGE, 4-HNE, S-100 ve total tiyol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.6. Kontrol grubunun cinsiyetlerine göre ölçülen parametre düzeylerinin değerlendirilmesi

		n	Ort±SH	p
AGEs (ng/L)	Kadın	50	183.5±10.5	$p>0,05$
	Erkek	10	177.3±27.8	
sRAGE (ng/mL)	Kadın	50	1.15±0.02	$p>0,05$
	Erkek	10	1.11±0.05	
4HNE (ng/L)	Kadın	50	102.5±9.2	$p>0,05$
	Erkek	10	84.1±17.0	
S-100 (ng/L)	Kadın	50	61.3±7.0	$p>0,05$
	Erkek	10	50.8±13.1	
Total tiyol (μ M)	Kadın	50	750.4±24.4	$p>0,05$
	Erkek	10	823.8±96.4	

Çizelge 4.6’da metabolik sendrom tanısı olmayan sağlıklı bireylerde cinsiyete göre yapılan değerlendirmede, yaş grupları arasında serum AGEs, sRAGE, 4-HNE, S-100 ve total tiyol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.7. Hasta grubunun BKİ aralıklarına göre ölçülen parametre düzeylerinin değerlendirilmesi

		n	Ort±SH	p
AGEs (ng/L)	Hafif Kilolu	14	275.7±57.8	p>0,05
	1.Derece Obez	21	270.2±46.9	
	2.Derece Obez	14	246.8±55.4	
	3.Derece Obez	11	176.5±21.3	
sRAGE (ng/mL)	Hafif Kilolu	14	1.12±0.04	p>0,05
	1.Derece Obez	21	1.13±0.03	
	2.Derece Obez	14	1.13±0.04	
	3.Derece Obez	11	1.1±0.01	
4-HNE (ng/L)	Hafif Kilolu	14	172.4±56.8	p>0,05
	1.Derece Obez	21	151.9±31.8	
	2.Derece Obez	14	155.1±45.0	
	3.Derece Obez	11	88.7±11.3	
S-100 (ng/L)	Hafif Kilolu	14	118.7±24.9	p>0,05
	1.Derece Obez	21	125.3±27.1	
	2.Derece Obez	14	78.5±11.3	
	3.Derece Obez	11	71.8±14.5	
Total tiyol (µM)	Hafif kilolu	14	738.8±34.2	p>0,05
	1.Derece Obez	21	740.7±31.1	
	2.Derece Obez	14	695.8±45.9	
	3.Derece Obez	11	796.5±39.7	

Çizelge 4.7’de hasta bireylerin BKİ aralıklarına göre serum AGEs, sRAGE, 4-HNE, S-100 ve total tiyol düzeyleri değerlendirilmiştir. BKİ ve parametreler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p>0,05).

Çizelge 4.8. Kontrol grubunun BKİ aralıklarına göre ölçülen parametre düzeylerinin değerlendirilmesi

		n	Ort±SH	p
AGEs (ng/L)	Hafif Kilolu	31	197.3±14.1	p>0,05
	1.Derece Obez	19	174.2±16.2	
	2.Derece Obez	8	153.2±29.7	
	3.Derece Obez	2	147.4±11.3	
sRAGE (ng/mL)	Hafif Kilolu	31	1.2±0.04	p>0,05
	1.Derece Obez	19	1.1±0.02	
	2.Derece Obez	8	1.1±0.01	
	3.Derece Obez	2	1.1±0.01	
4-HNE (ng/L)	Hafif Kilolu	31	106.2±12.0	p>0,05
	1.Derece Obez	19	96.0±15.0	
	2.Derece Obez	8	88.9±19.2	
	3.Derece Obez	2	69.6±0.4	
S-100 (ng/L)	Hafif Kilolu	31	67.2±9.7	p>0,05
	1.Derece Obez	19	53.7±8.1	
	2.Derece Obez	8	57.6±17.8	
	3.Derece Obez	2	5.4±0.4	
Total tiyol (µM)	Hafif kilolu	31	746.4±41.9	p>0,05
	1.Derece Obez	19	789.4±43.5	
	2.Derece Obez	8	746.9±20.5	
	3.Derece Obez	2	823.5±57.5	

Çizelge 4.8’de sağlıklı bireylerin BKİ aralıklarına göre serum AGEs, sRAGE, 4-HNE, S-100 ve total tiyol düzeyleri değerlendirilmiştir. BKİ ve parametreler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.9. Bireylerin sigara ve alkol kullanma durumlarına göre ölçülen parametre düzeylerinin değerlendirilmesi

SİĞARA KULLANIMI		N	AGEs (ng/L) (Ort±SH)	sRAGE (ng/ml) (Ort±SH)	4-HNE (ng/L) (Ort±SH)	S-100 (ng/L) (Ort±SH)	Tiyol (μM) (Ort±SH)
Kontrol	Kullanıyor	9	176.3±22.9	1.11±0.04	91.2±14.6	74.2±18.5	765.2±66.7
	Kullanmıyor	48	185.7±11.5	1.2±0.02	103.7±9.7	56.9±6.9	767.2±29.5
	Geçmişte kullanmış	3	149.6±3.8	1.1±0.00	55.2±2.1	58.5±4.1	681.8±82.6
	p değeri		0.710	0.403	0.405	0.618	0.777
Hasta	Kullanıyor	15	244.0±45.2	1.10±0.03	135.8±44.5	109.6±24.6	725.5±38.7
	Kullanmıyor	37	247.3±29.9	1.12±0.02	152.3±25.7	101.3±12.0	742.7±24.5
	Geçmişte kullanmış	8	264.8±103.3	1.1±0.04	134.6±50.6	98.8±56.8	754.8±46.1
	p değeri		0.969	0.828	0.923	0.951	0.888
ALKOL KULLANIMI			AGEs (ng/L) (Ort±SH)	sRAGE (ng/ml) (Ort±SH)	4-HNE (ng/L) (Ort±SH)	S-100 (ng/L) (Ort±SH)	Tiyol (μM) (Ort±SH)
Kontrol	Kullanıyor	2	245.2±62.8	1.34±1.2	119.3±19.9	144.6±11.0	643.5±40.0
	Kullanmıyor	56	181.7±10.2	1.14±0.02	99.9±8.7	57.5±6.2	771.0±27.2
	Geçmişte kullanmış	2	140.2±12.1	1.1±0.01	66.3±2.2	34.0±25.2	651.0±27.5
	p değeri		0.376	0.152	0.694	0.028	0.495
Hasta	Kullanıyor	3	241.2±93.9	1.10±0.03	110.2±40.3	185.3±113.5	900.2±16.2
	Kullanmıyor	53	243.3±26.6	1.11±0.02	142.5±20.8	100.7±11.9	737.3±20.1
	Geçmişte kullanmış	4	327.7±123.2	1.2±0.1	217.5±134.3	73.0±27.8	656.0±35.1
	p değeri		0.708	0.757	0.608	0.244	0.079

Çizelge 4.9’da hasta ve kontrol grubunda bulunan bireylerin sigara ve alkol kullanma durumlarına göre serum AGEs, sRAGE, 4-HNE, S-100 ve tiyol düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bireyler sigara kullanma durumlarına göre 3 gruba ayrıldığında; kontrol ve hasta grubunda bulunan bireylerin, gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p>0.05$). Hasta ve kontrol grubunda bulunan bireylerin alkol kullanımında S-100 serum seviyesi kontrol grubunu hasta grubuna göre yüksek çıkmıştır. Bu farklılık ise istatistiksel açıdan anlamlılık taşımaktadır ($p<0,05$).

Çizelge 4.10. Bireylerin antropometrik özelliklerinin değerlendirilmesi

	Hasta (n:60) (Ort±SH)	Kontrol (n:60) (Ort±SH)	Total (n:120) (Ort±SH)	p
Boy uzunluğu (cm)	164.6±1.2	164.1±1.1	164.3±0.8	0.755
Vücut Ağırlığı (kg)	95.4±2.8	82.0±1.9	88.7±1.8	0.000
BKİ (kg/m ²)	35.2±1.0	30.5±0.7	32.8±0.6	0.000
Bel Çevresi (cm)	117.4±2.1	101.7±2.3	109.6±1.7	0.000
Kalça Çevresi (cm)	121.0±1.9	113.7±1.5	117.3±1.2	0.003
Üst Orta Kol Çevresi (cm)	38.1±0.5	34.9±0.6	36.5±0.4	0.000

Çizelge 4.10’da bireylerin metabolik sendrom tanısı alıp almamasına göre bazı antropometrik ölçümleri karşılaştırılmıştır. Grupların boy uzunlukları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p>0,05$). Metabolik sendrom olan bireylerin bel ve kalça çevresi, vücut ağırlığı, BKİ ve üst orta kol çevresi ölçüm değerleri sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Çizelge 4.11. Bireylerin biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi

	Hasta (n:60) (Ort±SH)	Kontrol (n:60) (Ort±SH)	p	Referans Aralığı
HOMA-IR	4.2±0.3	2.9±0.2	0.001*	<2.5
Açlık Kan Glukozu (mg/dl)	119.4±6.7	90.5±1.1	0.000*	70-100
Trigliserit (mg/dl)	205.9±12.2	95.4±4.6	0.000*	<150
Total Kolesterol (mg/dl)	197.4±6.0	180.4±4.1	0.021*	130-200
LDL-K (mg/dl)	116.4±4.4	107.8±3.5	0.127	<130
HDL-K (mg/dl)	45.1±1.2	53.9±1.3	0.000*	40-60
ALT (U/L)	26.1±1.9	20.0±1.8	0.019*	0-55
Kreatinin (mg/dl)	0.74±0.03	0.68±0.02	0.113	0.7-1.1
Üre (mg/dl)	26.8±1.2	23.2±0.7	0.01*	19-44
B12 (ng/L)	300.9±18.6	305.7±16.6	0.848	191-663
İnsülin (mU/l)	17.2±1.5	12.5±1.0	0.008*	2-29.1
TSH (mU/l)	2.2±0.3	2.5±0.2	0.410	0.27-4.2

Çizelge 4.11’de hasta ve metabolik sendrom tanısı olmayan bireylerin biyokimyasal parametreleri karşılaştırılmıştır. Hasta grubunun kontrol grubuna göre; HOMA-IR, açlık kan glukozu, trigliserit, total kolesterol, ALT, üre, insülin düzeylerinin istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha yüksek, HDL-K düzeylerinde ise daha düşük olduğu bulunmuştur ($p<0.05$).

Çizelge 4.12. Bireylerin metabolik sendrom tanı kriterlerinin değerlendirilmesi

	Hasta (n:60) (Ort±SH)	Kontrol (n:60) (Ort±SH)	p
Açlık Kan Glukoz (mg/dl)	119.4±6.7	90.5±1.1	0.000*
Bel Çevresi (cm)	117.4±2.1	101.7±2.3	0.000*
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	130.1±2.8	112.2±1.9	0.000*
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	80.6±1.5	72.6±1.6	0.000*
Trigliserit (mg/dl)	205.9±12.2	95.4±4.6	0.000*
HDL-K (mg/dl)	45.1±1.2	53.9±1.3	0.000*

Çizelge 4.12’de bireylerin metabolik sendrom tanısı alma/almama durumlarına göre metabolik sendrom bileşen değerleri karşılaştırılmıştır. Metabolik sendromu olan bireylerin, sağlıklı bireylere göre bel çevresi kalınlıkları, sistolik ve diastolik kan basınçları, açlık kan glukozu, trigliserit değerlerinin daha yüksek, HDL-K değerinin ise istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha düşük olduğu belirlenmiştir ($p=0.000$).

Çizelge 4.13. Bireylerin metabolik sendrom bileşen sayıları

Bileşen Sayısı	n (%)
0 bileşen	10 (%8.3)
1 bileşen	23 (%19.2)
2 bileşen	27 (%22.5)
3 bileşen	40 (%33.3)
4 bileşen	14 (%11.7)
5 bileşen	6 (%5.0)

Çizelge 4.13’de araştırmaya katılan bireylerde bulunan metabolik sendrom bileşen sayıları değerlendirilmiştir. Bireylerin %8.3’ünde (n:10) hiçbir metabolik sendrom bileşeni bulunmazken, %19.2’sinde (n:23) 1 bileşen, %22.5’inde (n:27) 2 bileşen bulunmaktadır ve bu bireyler kontrol grubunu oluşturmuşlardır. Bireylerin %33.3’ünde (n:40) 3 bileşen, %11.7’sinde (n:14) 4 bileşen ve %5’sında (n:6) ise 5 bileşen mevcut olup bu bireyler hasta grubunu oluşturmuşlardır.

Çizelge 4.14. Bireylerin metabolik sendrom bileşen sayılarına göre ölçülen parametre düzeylerinin değerlendirilmesi

Metabolik sendrom Bileşen Sayısı	n	AGEs (ng/L) Ort±SH	sRAGE (ng/mL) Ort±SH	4-HNE (ng/L) Ort±SH	S-100 (ng/L) Ort±SH	Total tiyol (μM) Ort±SH
0	10	240.1±21.7	1.2±0.0	161.1±28.5	90.1±17.6	698.0±53.8
1	23	182.7±17.4	1.2±0.05	89.0±8.5	64.4±9.5	720.8±31.3
2	27	160.9±11.9	1.1±0.01	85.5±10.7	44.1±8.0	822.3±44.8
≥3	60	248.8±25.0	1.1±0.02	145.8±20.2	103.0±11.9	740.0±18.7
p		0.046*	0.006*	0.055	0.005*	0.092

Çizelge 4.14’de araştırmaya katılan tüm bireylerin metabolik sendrom bileşen sayılarına göre serum AGEs, sRAGE, 4-HNE, S-100 ve total tiyol düzeyleri incelenmiştir. Metabolik sendrom bileşen sayısı ile serum AGEs, sRAGE S-100 düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0.05$).

Çizelge 4.15. Bireylerin insülin direnci durumuna göre ölçülen parametre düzeylerinin değerlendirilmesi

	Evet (n=53) (Ort±SH)	Hayır (n=67) (Ort±SH)	p
AGEs (ng/L)	229.0±22.8	205.0±16.8	0.387
sRAGE (ng/mL)	1.12±0.02	1.14±0.02	0.285
4-HNE (ng/L)	136.6±20.5	111.6±11.4	0.288
S-100 (ng/L)	76.7±8.7	85.0±10.4	0.558
Total tiyol (µM)	748.2±21.4	753.8±23.0	0.864

Çizelge 4.15’de insülin direnci gelişen ve gelişmeyen bireylerin serum AGEs, sRAGE, 4-HNE, S-100 ve total tiyol düzeyleri karşılaştırılmıştır. İnsülin direnci gelişen bireylerde serum artmış AGEs ve 4-HNE, serum azalmış S-100, sRAGE ve total tiyol gözlemlense de gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ((p>0.05).

Çizelge 4.16. Bireylerin insülin direnci durumuna göre metabolik sendrom bileşenleri, biyokimyasal parametreler ve antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi

	Evet (n:53) (Ort±SH)	Hayır (n:67) (Ort±SH)	p
Vücut Ağırlığı (kg)	96.1±3.1	82.9±1.7	0.000 *
Boy Uzunluğu (cm)	162.5±1.3	165.8±1.0	0.037 *
BKİ (kg/m ²)	36.3±1.0	30.1±0.5	0.000 *
Bel Çevresi (cm)	118.4±2.5	102.6±1.9	0.000 *
Kalça Çevresi (cm)	123.0±2.1	112.8±1.2	0.000 *
Üst Orta Kol Çevresi (cm)	38.5±0.6	34.9±0.5	0.000 *
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	127.5±3.0	116.1±2.2	0.002 *
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	78.4±1.7	75.2±1.5	0.159
Açlık Kan Glukozu (mg/dl)	124.0±7.2	89.4±1.1	0.000 *
Trigliserit (mg/dl)	189.1±14.0	120.0±8.1	0.000 *
HDL-K (mg/dl)	47.2±1.4	51.3±1.3	0.037 *
Total Kolesterol (mg/dl)	190.1±6.5	187.9±4.3	0.768
LDL-K (mg/dl)	112.6±4.9	111.7±3.3	0.872
TSH (mU/l)	2.4±0.3	2.4±0.2	0.945
HOMA-IR	5.0±0.4	2.5±0.1	0.000 *
Üre (mg/dl)	26.6±1.1	23.7±0.8	0.038 *
B12 (ng/L)	290.8±15.1	310.4±17.1	0.453
İnsülin (mU/l)	21.3±2.1	11.2±0.5	0.000 *
ALT (U/L)	23.3±1.7	22.8±1.9	0.858

Çizelge 4.16’da insülin direnci gelişen ve gelişmeyen bireylerin antropometrik özellikleri, biyokimyasal parametreleri ve metabolik sendrom bileşen düzeyleri karşılaştırılmıştır. İnsülin direnci gelişen bireylerde gelişmeyen bireylere göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde artmış vücut ağırlığı, BKİ, bel ve kalça çevresi genişliği, üst orta kol çevresi, sistolik kan basıncı, açlık kan glukoz, serum trigliserit düzeyleri, HOMA-IR, üre ve insülin ayrıca azalmış HDL-K istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir (p<0.05). İnsülin direnci gelişen ve gelişmeyen bireylerin, diastolik kan basınçları, total kolesterol, LDL-K, TSH, kreatinin,

B₁₂ ve ALT düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (p>0.05).

Çizelge 4.17. Hasta grubunun ölçülen parametreleri arasındaki ilişki

	AGEs (ng/L)		sRAGE (ng/ml)		4-HNE (ng/L)		S-100 (ng/L)		Total tiyol (μM)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
AGE (ng/L)			0.949	0.000*	0.605	0.000*	0.908	0.000*	0.079	0.549
RAGE (ng/mL)	0.949	0.000 *			0.518	0.000*	0.955	0.000*	0.083	0.526
S-100 (ng/L)	0.605	0.000 *	0.518	0.000*			0.408	0.001*	0.095	0.472
4-HNE (ng/L)	0.908	0.000 *	0.955	0.000 *	0.408	0.001*			0.030	0.817
Total Tiyol (μM)	0.079	0.549	0.083	0.526	0.95	0.472	0.030	0.817		

Çizelge 4.17’de araştırmaya katılan hasta bireylerin, serum AGEs, sRAGE, S-100, 4-HNE ve total tiyol değerlerinin birbiri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Hasta grubundaki bireylerin serum AGEs ve total tiyol düzeyleri arasında (r=0.079, p=0.549) pozitif yönde bir ilişki tespit edilmiştir. Bu ilişkinin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı belirlenmiştir (p>0.05). Hasta grubu bireylerin serum AGEs, sRAGE, S-100 ve 4-HNE düzeylerinin arasında pozitif yönde ilişki tespit edilmiştir. Bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlılık gösterdiği saptanmıştır (p<0.05).

Çizelge 4.18. Kontrol grubunun ölçülen parametreleri arasındaki ilişki

	AGEs (ng/L)		sRAGE (ng/ml)		4-HNE (ng/L)		S-100 (ng/L)		Total tiyol (μM)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
AGEs (ng/L)			0.704	0.000*	0.624	0.000*	0.593	0.000*	0.081	0.538
sRAGE (ng/mL)	0.704	0.000*			0.550	0.000*	0.376	0.003*	0.019	0.884
S100 (ng/L)	0.624	0.000*	0.550	0.000*			0.359	0.005*	-0.057	0.668
4-HNE (ng/L)	0.593	0.000*	0.376	0.003*	0.359	0.005*			-0.012	0.928
Total tiyol (μM)	0.081	0.538	0.019	0.884	-0.057	0.668	-0.012	0.928		

Çizelge 4.18’de araştırmaya katılan kontrol grubundaki bireylerin, serum AGEs, sRAGE, S-100, 4-HNE ve total tiyol değerlerinin bir biri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Kontrol grubundaki bireylerin serum AGEs ve sRAGE’nin total tiyol düzeyleri arasında pozitif yönde bir ilişki tespit edilmiştir. Bu ilişkinin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı belirlenmiştir

($p>0.05$). Ayrıca kontrol bireylerinin serum S-100 ve 4-HNE'nin total tiyol düzeyleri arasında negatif yönde ilişkisi olduğu bulunmuştur. Bu ilişkinin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$). Kontrol grubundaki bireylerin serum AGEs, sRAGE, S-100 ve 4-HNE düzeyleri arasında pozitif yönde ilişki bulunmuştur. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir ($p<0.05$).

Çizelge 4.19. Hasta grubunun ölçülen parametreleri ile biyokimyasal parametreleri arasındaki ilişki

	AGEs (ng/L)		sRAGE (ng/ml)		4-HNE (ng/L)		S-100 (ng/L)		Total tiyol (μ M)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
HOMA-IR	-0.154	0.271	-0.152	0.277	-0.189	0.176	-0.115	0.410	-0.125	0.371
Açlık Kan Glukoz (mg/dl)	-0.210	0.110	-0.169	0.200	-0.231	0.078	-0.155	0.242	0.027	0.839
Trigliserit (mg/dl)	-0.114	0.388	-0.098	0.461	-0.076	0.566	-0.135	0.307	0.393	0.002*
Total Kolesterol (mg/dl)	-0.023	0.861	-0.034	0.795	-0.016	0.902	-0.036	0.782	0.020	0.881
LDL-K (mg/dl)	-0.061	0.666	-0.061	0.666	0.024	0.864	-0.067	0.631	0.177	0.205
HDL-K (mg/dl)	0.030	0.821	-0.001	0.992	-0.042	0.752	-0.019	0.883	-0.103	0.432
ALT (U/L)	-0.085	0.547	-0.099	0.482	-0.127	0.366	-0.087	0.534	0.122	0.383
Üre (mg/dl)	-0.042	0.764	-0.091	0.516	-0.138	0.325	-0.112	0.423	-0.222	0.111
B12 (ng/L)	-0.031	0.846	-0.053	0.742	-0.156	0.329	0.019	0.905	-0.100	0.533
İnsülin (mU/l)	-0.059	0.717	-0.072	0.659	-0.052	0.749	-0.043	0.794	-0.036	0.826
TSH (mU/l)	0.047	0.721	0.072	0.586	0.111	0.398	0.048	0.717	0.171	0.191

Çizelge 4.19'da hasta bireylerin biyokimyasal parametreler ile serum AGEs, sRAGE, S-100, 4-HNE ve total tiyol düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Hasta bireylerde serum total tiyol ve trigliserit düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlılık gösterdiği saptanmıştır ($p<0.05$).

Çizelge 4.20. Kontrol grubunun ölçülen parametreleri ile biyokimyasal parametreleri arasındaki ilişki

	AGEs (ng/L)		sRAGE (ng/ml)		4-HNE (ng/L)		S-100 (ng/L)		Total tiyol (μ M)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
HOMA-IR	-0.108	0.432	-0.174	0.205	-0.247	0.069	-0.092	0.503	0.248	0.067
Açlık Kan Glukoz (mg/dl)	-0.161	0.218	-0.188	0.150	-0.171	0.192	-0.098	0.457	0.111	0.397
Trigliserit (mg/dl)	-0.054	0.681	-0.052	0.693	-0.098	0.458	-0.133	0.310	0.474	0.000*
Total Kolesterol (mg/dl)	-0.149	0.255	-0.167	0.203	-0.139	0.291	-0.149	0.257	0.191	0.144
LDL-K (mg/dl)	-0.124	0.368	-0.157	0.253	-0.107	0.436	-0.100	0.467	0.184	0.179
HDL-K (mg/dl)	-0.047	0.719	-0.096	0.468	-0.033	0.803	-0.027	0.837	-0.107	0.416
ALT (U/L)	-0.084	0.542	-0.164	0.232	-0.103	0.456	-0.087	0.530	0.192	0.160
Üre (mg/dl)	-0.239	0.078	-0.346	0.010*	-0.220	0.107	-0.142	0.300	0.237	0.081
B12 (ng/L)	-0.020	0.881	-0.016	0.905	-0.054	0.686	-0.036	0.787	0.263	0.046*
İnsülin (mU/l)	-0.088	0.517	-0.116	0.394	-0.245	0.068	-0.081	0.554	0.287	0.032*
TSH (mU/l)	-0.003	0.983	-0.078	0.556	0.141	0.286	0.195	0.138	-0.127	0.337

Çizelge 4.20'de kontrol grubundaki bireylerin biyokimyasal parametreler ile serum AGEs, sRAGE, S-100, 4-HNE ve total tiyol düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Kontrol grubu

bireylerde serum total tiyol düzeyi ile insülin, B₁₂ ve trigliserit düzeyleri arasında pozitif korelasyon ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir ($p<0.05$). Kontrol grubundaki bireylerin serum AGEs, sRAGE, S-100 ve 4-HNE düzeyleri ve biyokimyasal değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır ($p>0.05$).

Çizelge 4.21. Hasta grubunun ölçülen parametreleri ile metabolik sendrom bileşenleri arasındaki ilişki

	AGEs (ng/L)		sRAGE (ng/ml)		4-HNE (ng/L)		S-100 (ng/L)		Total tiyol (μM)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Açlık Kan Glukoz (mg/dl)	-0.210	0.110	-0.169	0.200	-0.231	0.078	-0.155	0.242	0.027	0.839
Bel Çevresi (cm)	-0.116	0.379	-0.167	0.202	-0.191	0.144	-0.154	0.239	0.080	0.545
Sistolik Kan Basıncı (mm/Hg)	-0.147	0.263	-0.165	0.208	-0.114	0.387	-0.184	0.159	0.150	0.253
Diastolik Kan Basıncı (mm/Hg)	-0.197	0.131	-0.196	0.133	-0.008	0.950	-0.196	0.133	0.250	0.055
Trigliserit (mg/dl)	-0.114	0.388	-0.098	0.461	-0.076	0.566	-0.135	0.307	0.393	0.002*
HDL-K (mg/dl)	0.030	0.821	-0.001	0.992	-0.042	0.752	-0.019	0.883	-0.103	0.432

Çizelge 4.21’de hasta bireylerin serum AGEs, sRAGE, S-100, 4-HNE ve total tiyol değerleri ile metabolik sendrom bileşenleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Serum AGEs, sRAGE, S-100 ve 4-HNE düzeylerinin herhangi bir metabolik sendrom bileşeni ile ilişkisi olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$). Hasta serum total tiyol düzeyleri ile trigliserit düzeyleri ise pozitif korelasyon göstermiştir. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir ($p<0.05$).

Çizelge 4.22. Kontrol grubunun ölçülen parametreleri ile metabolik sendrom bileşenleri arasındaki ilişki

	AGEs (ng/L)		sRAGE (ng/ml)		4-HNE (ng/L)		S-100 (ng/L)		Total tiyol (μM)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Trigliserit (mg/dl)	-0.054	0.681	-0.052	0.693	-0.098	0.458	-0.133	0.310	0.474	0.000*
HDL-K (mg/dl)	-0.047	0.719	-0.096	0.468	-0.033	0.803	-0.027	0.837	-0.107	0.416
Açlık Kan Glukoz (mg/dl)	-0.161	0.218	-0.188	0.150	-0.171	0.192	-0.098	0.457	0.111	0.397
Bel Çevresi (cm)	-0.372	0.003*	-0.404	0.001*	-0.359	0.005*	-0.355	0.005*	0.164	0.210
SKB (mm/Hg)	0.010	0.942	-0.100	0.449	-0.165	0.207	-0.115	0.382	-0.042	0.748
DKB (mm/Hg)	-0.132	0.313	-0.119	0.367	-0.057	0.667	-0.271	0.036	-0.150	0.252

Çizelge 4.22’de sağlıklı bireylerin serum AGEs, sRAGE, S-100, 4-HNE ve total tiyol değerleri ile metabolik sendrom bileşenleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Serum AGEs, sRAGE, S-100 ve 4-HNE düzeyleriyle bel çevresi kalınlığının negatif yönde istatistiksel açıdan anlamlı şekilde ilişkili olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Sağlıklı bireylerin serum total tiyol düzeyi ile trigliserit düzeylerinin pozitif yönde bir atış gösterdiği ve artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0.05$).

Çizelge 4.23. Hasta grubunun HOMA-IR değerleri ile metabolik sendrom bileşenleri arasındaki ilişki

	HOMA-IR	
	r	p
Açlık Kan Glukoz (mg/dl)	0.243	0.080
Bel Çevresi (cm)	-0.009	0.951
Sistolik Kan Basıncı (mm/Hg)	-0.171	0.221
Diastolik Kan Basıncı (mm/Hg)	-0.278	0.044*
Serum Trigliserit (mg/dl)	0.179	0.200
HDL-K (mg/dl)	0.055	0.698

Çizelge 4.23’de hasta bireylerin HOMA-IR düzeyleri ile metabolik sendrom bileşenleri ilişkilendirilmiştir. Sadece diastolik kan basıncıyla HOMA-IR negatif yönde bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). HOMA-IR ile diğer metabolik sendrom bileşenleriyle istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0.05$).

Çizelge 4.24. Kontrol grubunun HOMA-IR değerleri ile metabolik sendrom bileşenleri arasındaki ilişki

	HOMA-IR	
	r	p
Açlık Kan Glukoz (mg/dl)	0.391	0.003*
Bel Çevresi (cm)	0.288	0.033*
Sistolik Kan Basıncı (mm/Hg)	0.064	0.643
Diastolik Kan Basıncı (mm/Hg)	-0.041	0.767
Trigliserit (mg/dl)	0.346	0.010*
HDL-K (mg/dl)	-0.103	0.452

Çizelge 4.24’de Metabolik sendrom tanısı almayan bireylerin HOMA-IR değerleri ile metabolik sendrom bileşenleri ilişkilendirilmiştir. Metabolik sendrom tanısı almayan bireylerin HOMA-IR düzeyleri açlık kan glukozu bel çevresi kalınlığı ve trigliserit düzeylerinde pozitif yönde bir ilişki gösterdiği ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0.05$).

5. TARTIŞMA

Metabolik sendrom büyük ölçüde obezite ve sedanter yaşam tarzlarıyla ilişkili olan dünya çapında artan bir prevalansa sahip yaygın bir halk sağlığı sorunudur (Alberti ve diğerleri, 2009). Obezite, temel olarak insülin direnci, tip 2 diyabet, ateroskleroz ve iskemik kalp hastalığı dahil olmak üzere yaşam süresini azaltan, çok büyük ekonomik ve sosyal sonuçları olan birtakım hastalıklarla güçlü bir şekilde ilişkili olduğu için dünya çapında önemli bir sağlık sorunu haline gelmektedir (Berg & Scherer, 2005; Ouchi ve diğerleri, 2011). Vague 1956'da abdominal obezitenin diyabet ve kardiyovasküler hastalığa yatkınlığa neden olabileceğini öne sürmüştür. Sonraki yıllarda Ruderman ve arkadaşları hiperinsülinemi ve muhtemelen artmış yağ hücresi büyüklüğü ile karakterize olabilen metabolik olarak obez, normal ağırlıklı bireylerin bulunduğu dikkat çekmiştir (Oda, 2012). Artan kanıtlar, şişmanlığın, nedensel olarak özellikle de metabolik işlev bozukluğu olmak üzere, buna bağlı hastalıkların gelişmesine sebep olan kronik, düşük dereceli inflamatuvar durumla ilgili olduğunu göstermektedir. Artık yağ dokusunun sadece enerji depolamasına dahil olmadığı, aynı zamanda çeşitli biyoaktif maddeleri salgılayan bir endokrin organ olarak da işlev gördüğü iyi bilinmektedir. Aşırı yağlanma ve adiposit fonksiyon bozukluğunun neden olduğu bu faktörler, değişmiş immün yanıtlarla, çeşitli hastalık süreçlerinin patogeneziyle ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle, yağ dokusunun immün düzenleyici fonksiyonlarının daha iyi anlaşılmasına çok dikkat edilmektedir (Berg & Scherer, 2005; Ouchi ve diğerleri, 2011).

Metabolik sendrom (MetS); hipertansiyon, obezite, insülin direnci ve aterojenik dislipidemi içeren bir grup metabolik anormallikle karakterize bir hastalıktır (Rochlani ve diğerleri, 2017) ve dünya genelinde yaygın olarak % 10 ile % 40 arasında değişen oranlarda görülmektedir (Alberti ve diğerleri, 2009). Metabolik sendrom, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASCVD) ve tip 2 diyabet için çoklu risk faktörüdür. ASCVD için riski ikiye katlamakta ve diyabeti olmayan hastalarda tip 2 diyabet riskini beş kat artırmaktadır (Grundy, 2016). Sendrom, en sık olarak aşırı besin alımı ve fiziksel hareketsizlik ile karakterize popülasyonlarda ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte altta yatan metabolik ve genetik duyarlılıklar da kritik faktörlerdir (Grundy, 2016). MetS'yi oluşturan bileşenler; artan bel çevresi (Campbell ve diğerleri, 2012), yüksek kan basıncı, artan serum trigliserit seviyeleri, düşük serum yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol seviyeleri ve bozulmuş açlık glukozudur (Alberti ve diğerleri, 2009). Son yarım asırda metabolik sendromun tanımı ve kriterleri hakkında birçok öneri ve açıklama yapılmıştır. En kapsamlı

tanım, içerik ve kriter bakımından 2001 yılında NCEP ATP III tarafından yapılmıştır. Bu tanım; artmış açlık kan glukoz ve trigliserit düzeyleri, bel çevresi, kan ve basıncı ve azalmış HDL-K düzeylerini içermektedir. Bel çevresi kalınlığının kadınlarda $>88\text{cm}$, erkeklerde ise $>102\text{ cm}$, trigliserit düzeyinin $\geq 150\text{ mg/dl}$ olması veya kan trigliserit düzeyini düşüren ilaç kullanımı, serum HDL-K düzeyinin erkeklerde $<40\text{ mg/dl}$, kadınlarda $<50\text{ mg/dl}$ olması veya serum HDL-K düzeyini artıran ilaç kullanımı, açlık kan glukoz düzeyinin $\geq 110\text{ mg/dl}$ olması veya kan glukoz düzeyini düşüren ilaç kullanımı, kan basıncının $\geq 130/85\text{ mmHg}$ olması gibi bileşenlerden en az üçünün bulunması halinde bireylere metabolik sendrom tanısı konmaktadır (Detection, 2001).

Metabolik sendrom, düşük HDL-kolesterol, yüksek kan basıncı, açlık kan glukozu, trigliserit ve karın obezitesi ayrıca bir dizi kardiyovasküler risk faktörü içermektedir. Birtakım kanıtlar oksidatif stres artışı ve kronik, düşük seviye inflamasyon durumunun; ateroskleroz, endotel disfonksiyonu, hipertansiyon ve T2DM gibi MetS ile ilişkili tezahürlerde önemli bir rol oynayabileceği kavramını desteklemektedir (Reaven, 2002; Sánchez-Rodríguez ve diğerleri, 2010). Yapılan çalışmalarda metabolik sendrom bileşen sayısının MetS hastalarında oksidatif stres derecesini etkilediği gösterilmektedir (Yubero-Serrano ve diğerleri, 2013) ; (Reaven, 2002; Sánchez-Rodríguez ve diğerleri, 2010). Bu hem MetS gelişimine hem de sonraki komplikasyonlarına katkıda bulunan yolları anlamak için bir başlangıç noktası sağlamaktadır (Yubero-Serrano ve diğerleri, 2013).

Çalışmamızda NCEP ATP III kriterlerine göre metabolik sendromlu olan ve olmayan, iki gruba ayrılan 120 bireyin serum AGEs, sRAGE, 4-HNE, S-100 ve total tiyol düzeyleri ölçülerek karşılaştırılmaktadır. Yürütülen bu araştırmada; bireylerin ölçülen parametrelerle demografik verileri, insülin direnci, oksidatif stres durumları ve metabolik sendrom kriterleri arasındaki ilişki değerlendirilmektedir.

RAGE ve ligandları, AGEs tarafından oluşan AGE-RAGE sinyal yolu, glukoz metabolizması bozukluklarının oluşumu ve gelişmesi ile yakından ilgilidir ve inflamatuvar reaksiyonlar ve oksidatif stresi aktive edebilmektedir. Dolaşımdaki yüksek AGE seviyelerinin oksidatif stres ve kronik inflamasyona neden olduğu ve insanlarda diyabet ve kalp hastalığı riski artışıyla ilişkili olduğu bildirilmektedir (Prasad ve diğerleri, 2012). Ayrıca yüksek AGEs içeriğine sahip diyetlere kronik maruziyet ile kronik inflamasyon ve insülin direnci arasında da bir ilişki olduğu rapor edilmektedir (Vlassara ve diğerleri, 2011).

Lopez-Moreno ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya metabolik sendrom tanısı konmuş 75 katılımcı dahil edilmiştir. 12 haftalık diyet AGEs komplikasyonlarını içeren ve içermeyen diyet grupları oluşturulmuştur. 12 haftalık diyet sonrasında serum AGEs düzeyleri ve AGEs gen ekspresyonuna bakılmış ve AGEs düzeylerinde metabolik sendrom tanısı konan hastalarda diğer diyet gruplarına göre anlamlı bir artış bulunmuştur ($p \leq 0.05$) (Lopez-Moreno ve diğerleri, 2017).

Mendoza-Herrera ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; metabolik sendrom tanısı konmuş 18-35 yaşları arasındaki 126 Meksikalı yetişkin bireyde metabolik sendrom tanı kriterlerine bakılmıştır. Makro besinler ve ileri glikasyon son ürünleri alımı, 24 saatlik dilimde üç kez diyet alımı yapılarak, metabolik sendrom ve ileri glikasyon son ürün alımı arasındaki ilişki cinsiyet, yaş, ailede kardiyometabolik hastalık öyküsü ve enerji alımına göre değerlendirilmiştir. Bu çalışmada AGEs ürünlü beslenen katılımcılarda açlık kan glukozu ve hipertansiyonun kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur (Mendoza-Herrera ve diğerleri, 2018). Uribarri ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; metabolik sendrom tanı kriterlerinden en az ikisini içeren ve içermeyen 130 birey, 3 gün boyunca diyet AGEs ürünleri içeren gıdalar almışlardır. Üç günün sonunda rutin kan testi yapılmıştır. Bu diyet sonrasında serum AGEs değerlerine bakıldığında; metabolik sendrom tanı kriteri bulunan bireylerde serum AGEs değerleri sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Uribarri ve diğerleri, 2015).

Kilhovd ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; tip 2 diyabetli 488 erkek ve 386 kadın olmak üzere toplam 874 hastada, 18 yıl boyunca kardiyovasküler ve kalp damar hastalıklarından hayatını kaybeden bireylerde serum AGEs seviyelerine bakılmıştır. Bu çalışma sonucunda erkek bireylerin kadın bireylere göre serum AGEs değerleri anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur (Kilhovd ve diğerleri, 2007).

Çalışmamızda hasta grubunun AGEs düzeyleri 248.8 ± 25.0 ng/L iken, kontrol grubunun AGEs düzeyleri 182.5 ± 9.8 ng/L olarak bulunmuştur. MetS'lu bireylerin kontrollere göre AGEs düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yukarıda bahsedilen literatürlerdeki AGEs seviyeleri, çalışmamızdaki serum AGEs seviyeleri ile benzerlik göstermektedir ($p < 0.05$).

İleri glikasyon son ürünleri reseptörü, immünoglobulin süper ailesine ait olan ve ileri glikasyon son ürünleri de dahil olmak üzere birçok ligandı bağlayan bir hücre yüzeyi molekülüdür. Ligand-RAGE etkileşimi, sinyal iletim basamakları ve nükleer faktör- κB gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu yoluyla proinflamatuvar sitokinlerin ve protrombotik türlerin oksidatif stres ve yukarı regülasyonunu uyarmaktadır (Yan ve diğerleri, 2010). Bu nedenle ligand-RAGE ekseni; sadece diyabetik değil, diyabetik olmayan durumlarda da vasküler hastalıkların gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır (Kalea ve diğerleri, 2009).

Momma ve ark. 2013 yılında yaptıkları bir araştırmada, metabolik sendrom tanısı konmamış, yaşları 30-83 arasında olan 426 Japon erkek bireyi 2 yıl süresince takip etmiş ve bu sürenin sonunda bireylerin %12.5'inin (n:55) metabolik sendromlu olduğunu gözlemlemişlerdir. Yapılan araştırmada dolaşımdaki yüksek esRAGE düzeyinin, Japon yetişkin erkeklerde düşük MetS insidansı ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Momma ve diğerleri, 2014).

Hudson ve arkadaşları, yüzde 42'sinin MetS'lu olduğu 1001 katılımcıyla gerçekleştirdikleri çalışmalarında tüm katılımcıların serum sRAGE düzeylerini ölçmüşlerdir. Yapılan bu çalışmada; sRAGE düzeylerinin temel olarak obezite, diyabet ve hipertansiyon gibi MetS faktörleriyle ilişkili olduğu ve birçok etnik gruptan oluşan bir popülasyonda değerleri ile etnik köken arasında farklılıklar gözlendiği sonucuna varılmıştır. Hudson bu çalışmasında metabolik sendrom bileşen artışının serum sRAGE düzeylerinde bir azalışa sebep olduğunu göstermiştir (Hudson ve diğerleri, 2014).

Metabolik sendrom risk faktörlerini içeren ve içermeyen toplam 437 bireyde yapılan bir araştırmada ise metabolik sendrom risk faktörleri sayısı arttıkça plazma sRAGE düzeylerinin azaldığı saptanmıştır (Šebeková ve diğerleri, 2014).

Çalışmamızda hasta grubunun sRAGE düzeyleri 1.12 ± 0.02 ng/mL iken, kontrol grubunun sRAGE düzeyleri 1.15 ± 0.02 ng/mL olarak bulunmuştur. Çalışmamızda MetS'lu bireylerin sRAGE düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Bahsedilen literatürlerdeki sRAGE seviyeleri, yaptığımız çalışmadaki serum sRAGE seviyeleri ile benzerlik göstermektedir ($p > 0.05$).

RAGE, AGE ligandlarına ek olarak AGE olmayan ligandlar için de bir sinyal reseptörüdür. S100/kalgranulin ailesindeki proinflamatuvar ve göçü uyaran moleküllerin bazı üyeleri RAGE'ye bağlanmakta, sinyalleşmeyi aktive etmekte ve hücrel gen ekspresyonu ve fonksiyonunu modüle etmektedir. Örneğin, S100A12 ve S100B, RAGE ligandları olarak tanımlanmaktadır. S100 kalsiyum bağlayıcı protein B (S100B), S-100 protein ailesine ait 21 kDa olan küçük bir hücre yüzeyi proteindir. İlk olarak astrositlerden elde edilmiştir ve çeşitli hücre içi ve hücre dışı biyolojik rollere sahiptir. Bununla birlikte, sonraki araştırmalar yağ dokusunun serum S-100B'nin ana kaynağı olduğunu göstermektedir (Gonçalves ve diğerleri, 2010). Obez hayvanların adipoz dokusunun plazma ve adiposit zenginleştirilmiş fraksiyonunda yüksek S-100B ekspresyonu bildirilmiştir (Buckman ve diğerleri, 2014). Serum S100B seviyelerinin kronik açlık sırasında azaldığı ve kilo alımı ile normalleştiği gösterilmiştir (Holtkamp ve diğerleri, 2008). Steiner ve arkadaşları, S100B serum seviyelerinin vücut kitle indeksi ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu ve aşırı adipoz doku kitlesinin S-100B seviyesini artırdığını göstermiştir (Steiner ve diğerleri, 2010).

Yamaoka ve arkadaşları obez bireylerde yaptıkları çalışmada; S100 ailesi periferik kan mRNA seviyelerinin insülin direnci ve inflamasyonla yakından ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (Yamaoka ve diğerleri, 2013). Çelikkilek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, tip 2 diabetes mellituslu 72 hasta ile 50 sağlıklı bireyden oluşan iki grupta serum S-100B düzeyleri ölçülmüştür. Çalışmanın sonucunda serum S-100B seviyelerinin hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olduğu gösterilmiştir (Celikkilek ve diğerleri, 2014). Kheirouri ve arkadaşları, metabolik sendrom tanısı konmuş ve sağlıklı bireylerden oluşan toplam 88 kişide yapmış oldukları çalışmalarında iki grup arasında serum S-100B seviyelerini karşılaştırmışlardır. MetS'lu hastalarda serum S-100B seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığını bulmuşlardır (Kheirouri ve diğerleri, 2018).

Çalışmamızda hasta grubunun S-100 düzeyleri 103.0 ± 11.9 ng/L iken, kontrol grubunun S-100 düzeyleri 59.6 ± 6.2 ng/L olarak bulunmuştur. MetS'lu bireylerin kontrollere göre S-100 düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yukarıda bahsi geçen çalışmalarda S-100 düzeylerinin metabolik sendrom, tip 2 diyabetes mellitus ve obezite ile birlikte düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızla yukarıda bahsi geçen literatürlerdeki çalışmalar istatistiksel olarak benzerlik göstermektedir ($p < 0.05$).

Metabolik sendromda oksitleyici türlerin oluşumundaki artış; mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, protein ve lipid oksidasyon ürünlerinin birikimi ve antioksidan sistemlerinin bozulmasında altta yatan başlıca mekanizmalardan biri olarak kabul edilmektedir (Vona ve diğerleri, 2019). Hidroksinonenal, lipid peroksidasyonunun kantitatif olarak en önemli ürünlerinden biridir (Castro ve diğerleri, 2017). Önceki raporlar, düşük mikromolar konsantrasyonlardaki HNE seviyelerinin, hücrelerde fizyolojik koşullar altında meydana geldiğini ve patofizyolojik koşullar altında 5 nM'a ulaştığını göstermektedir (Demozay ve diğerleri, 2008; Siems & Grune, 2003). Fakat araştırmalarda 4-HNE'nin insanda 10 nM ile 10 µM arasında değerler gösterdiği saptanmıştır (Syslová ve diğerleri, 2009). Yaşlanma, diyabet, obezite ve nörodejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere farklı klinik vakalarda artan HNE ve HNE modifiye protein seviyeleri rapor edilmiştir (Mattson, 2009; Mlinar & Marc, 2011; Shearn ve diğerleri, 2011).

Jankovic ve arkadaşları 50 premenopozal kadını vücut kitle indeksine göre normal kilolu ve obez olmak üzere iki gruba ayırmış ve bu grupları da insülin direncinin homeostaz modeli değerlendirmesine dayanarak metabolik olarak sağlıklı ve metabolik olarak obez (risk altında) şeklinde alt gruplara ayırmıştır. Bu bireylerde visceral yağ dokusu ve deri altı adipoz doku 4-HNE düzeyleri ölçülmüştür. Bu çalışma sonucunda obez kadınlardaki 4-HNE düzeyleri normal kilolulara göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur. Yapılan çalışmada 4-HNE'nin hem metabolik sendrom hem de oksidatif stresle ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (Jankovic ve diğerleri, 2014).

Praped ve arkadaşları tarafından 20 tip 2 diyabetli ve 20 sağlıklı bireyde serum 4-HNE düzeyleri ölçülmüştür. Bu çalışma sonucunda serum 4-HNE düzeylerinin hastalarda sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır (Pradeep ve diğerleri, 2013). Yaptığımız çalışmada hasta grubunun HNE düzeyleri 145.8 ± 20.2 ng/L iken, kontrol grubunun HNE düzeyleri 99.4 ± 8.2 ng/L olarak ölçülmüştür. MetS'lu bireylerin kontrol grubuna göre HNE düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yukarıda bahsi geçen çalışmalarda doku ve serum 4-HNE düzeylerine bakılmış ve oksidatif stresle 4-HNE düzeylerinde artış olduğu gözlenmiştir. Yaptığımız çalışma ile yapılan çalışmalar benzerlik göstermektedir ($p < 0.05$).

Tiyol grupları, oksidanların neden olduğu modifikasyonlara maruz kalmaktadır. Tiyol gruplarının seviyesindeki değişiklikler, membran proteinlerine oksidatif hasarın veya

proteinlerin yapısındaki değişikliklerin bir sonucudur. Ziobro ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında MetS'lu bireylerde kontrollere kıyasla lipid peroksidasyon düzeyinin anlamlı derecede yüksek olduğunu, buna karşın protein tiyol konsantrasyonunun düşük olduğunu bulmuşlardır (Ziobro ve diğerleri, 2013).

Farinha ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, metabolik sendromlu 23 kadında aerobik egzersiz eğitiminin oksidatif stres ve inflamatuvar parametreler üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada plazma ileri oksidasyon protein ürünleri (AOPP), tiyobarbitürik asit-reaktif maddeler (TBARS), toplam tiyol içeriği (T-SH) ve nitrit ve nitrat (NOx) seviyeleri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak metabolik sendromlu kadınlarda egzersizin TBARS ve AOPP serum seviyelerini azaltırken, NOx seviyelerini değiştirmediklerini, T-SH seviyelerinde ise bir artışa yol açtığını gözlemlemişlerdir (Farinha ve diğerleri, 2015).

Yokota ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; artan egzersiz testi yaparak 14 metabolik sendrom tanısı konmuş erkek birey ve 13 sağlıklı bireyde serum sistemik lipid peroksidasyonu, TBARS, sistemik antioksidan savunma kapasitesi, serum total tiyol ve süperoksit dismutazın (SOD) enzimatif aktivitesini değerlendirmiştir. Bu çalışma sonucunda hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında serum TBARS değerleri yükselirken total tiyol ve SOD değerlerinin azaldığını bulmuşlardır (Yokota ve diğerleri, 2013).

Elmas ve arkadaşları, ekzojen obeziteli 65 çocuk ve 64 sağlıklı çocuğun dahil edildiği çalışmalarında, tiyol/disülfid homeostaz parametreleri ve inflamatuvar (beyaz kan hücreleri, trombositler, ortalama korpüsküler hacim, nötrofil/lenfosit oranı ve yüksek hassasiyetli C-reaktif protein) ve kardiyovasküler (epikardiyal adipoz doku kalınlığı ve sol ventrikül kütle indeksi) belirteçlerini değerlendirmişlerdir. Bu çalışma sonucunda antioksidan seviyelerini gösteren doğal tiyol, total tiyol ve doğal tiyol/toplam tiyol oranlarının obezlerde kontrol grubuna göre daha düşük olduğu, oksidan parametreler olan disülfid/doğal tiyol ve disülfid/toplam tiyol oranlarının ise daha yüksek olduğu bulunmuştur (Elmas ve diğerleri, 2017).

Yukarıda bahsi geçen çalışmalarda total tiyol'un oksidatif stresle ve metabolik sendrom ile azaldığı gösterilmektedir. Yaptığımız çalışmada hasta grubunun total tiyol düzeyleri $740.0 \pm 18.7 \mu\text{M}$ iken, kontrol grubunda total tiyol düzeyleri $762.7 \pm 25.7 \mu\text{M}$ olarak

ölçülmüştür. Bizim çalışmamızda total tiyol açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ayrıca yukarıda bahsi geçen çalışmalarla istatistiksel olarak benzerlik bulunamamıştır. Bulgularımız yapılan çalışmalarla farklılık göstermektedir.

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada; üç veya daha fazla metabolik sendrom bileşeni içeren 60 hasta bireyin ve 60 metabolik sendrom tanısı almamış sağlıklı bireyin serum AGEs, sRAGE, S-100, 4-HNE ve total tiyol düzeyleri ölçülmüştür. Sonuçlarımıza göre; metabolik sendrom tanısı alan bireylerde serum AGEs, S-100 ve 4-HNE düzeylerinde metabolik sendrom tanısı almamış sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenirken, serum sRAGE ve total tiyol düzeyleri yönünden görünürde bir azalış olmakla birlikte istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunamamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Dünya genelinde kanser ve diyabet gibi kronik hastalıklar yılda yüzbinlerce insanın ya daha düşük standartta bir hayat sürmesi ya da ölümüyle sonuçlanmaktadır. Bu gibi kronik hastalıkların ardından metabolik sendrom gelmektedir. Metabolik sendrom gerek kardiyovasküler hastalıklar gerekse diyabet ve obeziteyle ilişkili olduğundan kronik hastalıklar arasına girmektedir. Metabolik sendrom bileşenleri olan dislipidemi, T2DM, hipertansiyon, artmış bel çevresi ve trigliserit düzeyleri birçok hastalıkla ilişkilendirilebilmektedir. Özellikle monoton bir hayat, azalan fiziksel hareket, artan vücut kitle indeksi, ve dengesiz beslenme gibi faktörler obezite ve metabolik sendromu arttırmaktadır. Çalışmamızda; NCEP ATP III metabolik sendrom tanı kriterlerine uyan hafif kilolu ve obez 60 metabolik sendromlu bireyde ve metabolik sendrom tanısı almayan kontrol grubunu oluşturan 60 bireyde serum AGEs, sRAGE, S-100, 4-HNE ve total tiyol düzeyleri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak; metabolik sendrom tanısı alan bireylerde serum AGEs, 4-HNE ve S-100 değerlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir.

Prevalansı her geçen gün dünyanın her kesiminde artan metabolik sendrom insan sağlığını önemli ölçüde etkilemekte ve ölümle de sonuçlanabilmektedir. Bu yüzden metabolik sendromla ilişkili olabilecek kriterler belirlenmelidir. AGEs, sRAGE, S-100, 4-HNE ve total tiyol seviyeleri insülin direnci, T2DM ve oksidatif stresle artış gösteren parametrelerdir. Metabolik sendromun gerek kronik hastalıklarla ilişkisi gerekse klinik araştırmalar açısından daha geniş popülasyon üzerinde yapılacak ve değerlendirilecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Adiels, M., Olofsson, S. O., Taskinen, M. R. and Borén, J. (2008). Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 28(7), 1225-1236.
- Aguilar, M., Bhuket, T., Torres, S., Liu, B. and Wong, R. J. (2015). Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012. *The Journal of the American Medical Association*, 313(19), 1973-1974.
- Alberti, K. G. M. M., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A. and Smith Jr, S. C. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation*, 120(16), 1640-1645.
- Alberti, K.G.M.M. and Zimmet P. Z. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabetic Medicine*, 15(7), 539-553.
- Altunoğlu, E. G. (2012). İnsülin Direnci. *İstanbul Tıp Dergisi-Istanbul Medical Journal*, 13(3), 137-140.
- Anderson, E. A., & Mark, A. L. (1993). The vasodilator action of insulin. Implications for the insulin hypothesis of hypertension. *Hypertension*, 21(2), 136-141.
- Appel, L. J., Moore, T. J., Obarzanek, E., Vollmer, W. M., Svetkey, L. P., Sacks, F. M. and Lin, P. H. (1997). A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *New England Journal of Medicine*, 336(16), 1117-1124.
- Areti, A., Yerra, V. G., Naidu, V. G. M. and Kumar, A. (2014). Oxidative stress and nerve damage: role in chemotherapy induced peripheral neuropathy. *Redox Biology*, 2, 289-295.
- Ärnlöv, J., Ingelsson, E., Sundström, J. and Lind, L. (2010). Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men. *Circulation*, 121(2), 230.
- Ashraf J. M., Ahmad S., Choi I., Ahmad N., Farhan M., Tatyana G. and Shahab U. (2015). Recent advances in detection of AGEs: Immunochemical, bioanalytical and biochemical approaches. *Journal of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology Life*, 67(12), 897-913.
- Azadbakht, L., Mirmiran, P., Esmailzadeh, A., Azizi, T. and Azizi, F. (2005). Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 28(12), 2823-2831.
- Babior, B. M. (2000). Phagocytes and oxidative stress. *The American Journal of Medicine*, 109(1), 33-44.

- Balkau B. and Charles M. A. (1999). Comment on the provisional report from theWHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetic Medicine*, 16(5), 442–443.
- Barthel, A. and Schmoll, D. (2003). Novel concepts in insulin regulation of hepatic gluconeogenesis. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 285(4), E685-E692.
- Baynes, J. W. (1991). Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes*, 40(4), 405-412.
- Baynes, J. W. and Thorpe, S. R. (1999). Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes*, 48(1), 1-9
- Belalcazar L. M., Merched A., Carr B., Oka K., Chen K. H., Pastore L. and Chan L. (2003). Long-term stable expression of human apolipoprotein A-I mediated by helper-dependent adenovirus gene transfer inhibits atherosclerosis progression and remodels atherosclerotic plaques in a mouse model of familial hypercholesterolemia. *Circulation*, 107(21), 2726-2732.
- Bennaars-Eiden, A., Higgins, L., Hertz, A. V., Kapphahn, R. J., Ferrington, D. A. and Bernlohr, D. A. (2002). Covalent Modification of Epithelial Fatty Acid-binding Protein by 4-Hydroxynonenal in Vitro and in Vivo Evidence For A Role In Antioxidant Biology. *Journal of Biological Chemistry*, 277(52), 50693-50702.
- Berg A. H. and Scherer P. E. (2005). Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circulation Research*, 96(9), 939-949.
- Bierhaus, A., Hofmann, M. A., Ziegler, R. and Nawroth, P. P. (1998). AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept. *Cardiovascular Research*, 37(3), 586-600.
- Blaak, E. E. (2005). Metabolic fluxes in skeletal muscle in relation to obesity and insulin resistance. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 19(3), 391-403.
- Bloomgarden, Z. T. (2004). Definitions of the insulin resistance syndrome: the 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care*, 27(3), 824-830.
- Bodiga, V. L., Eda, S. R. and Bodiga, S. (2014). Advanced glycation end products: role in pathology of diabetic cardiomyopathy. *Heart Failure Reviews*, 19(1), 49-63.
- Bogardus, C., Lillioja, S., Mott, D. M., Hollenbeck, C. and Reaven, G. (1985). Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 248(3), E286-E291.
- Boudewijn, M. T. and Coffey, P. J. (1995). Protein kinase B (c-Akt) in phosphatidylinositol-3-OH kinase signal transduction. *Nature*, 376(6541), 599.
- Boudreau, D. M., Malone, D. C., Raebel, M. A., Fishman, P. A., Nichols, G. A., Feldstein, A. C. and Okamoto, L. J. (2009). Health care utilization and costs by metabolic syndrome risk factors. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 7(4), 305-314.

- Bouschet, T. and Henley, J. M. (2005). Calcium as an extracellular signalling molecule: perspectives on the Calcium Sensing Receptor in the brain. *Comptes Rendus Biologies*, 328(8), 691-700.
- Brett, J., Schmidt, A. M., Du Yan, S., Zou, Y. S., Weidman, E., Pinsky, D. and Migheli, A. (1993). Survey of the distribution of a newly characterized receptor for advanced glycation end products in tissues. *The American Journal of Pathology*, 143(6), 1699.
- Bruce, K. D. and Byrne, C. D. (2009). The metabolic syndrome: common origins of a multifactorial disorder. *Postgraduate Medical Journal*, 85(1009), 614-621.
- Brunzell, Jd A. A. (2003). Dyslipidemia in the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus. *The American Journal Of Medicine*, 115(8A), 24-28.
- Bryan, S., Baregzay, B., Spicer, D., Singal, P. K. and Khaper, N. (2013). Redox-inflammatory synergy in the metabolic syndrome. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 91(1), 22-30.
- Bucciarelli, L. G., Wendt, T., Rong, L., Lalla, E., Hofmann, M. A., Goova, M. T. and Schmidt, A. M. (2002). RAGE is a multiligand receptor of the immunoglobulin superfamily: implications for homeostasis and chronic disease. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 59(7), 1117-1128.
- Buckman L. B., Anderson-Baucum E. K., Hasty A. H. and Ellacott K. L. (2014a). Regulation of S100B in white adipose tissue by obesity in mice. *Adipocyte*, 3(3), 215-220.
- Cai W., Ramdas M., Zhu L., Chen X., Striker G. E. and Vlassara H. (2012). Oral advanced glycation endproducts (AGEs) promote insulin resistance and diabetes by depleting the antioxidant defenses AGE receptor-1 and sirtuin 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(39), 15888-15893.
- Cameron, A. J., Shaw, J. E. and Zimmet, P. Z. (2004). The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 33(2), 351-375.
- Campbell, D. J., Somaratne, J. B., Jenkins, A. J., Prior, D. L., Yui, M., Kenny, J. F. and Kelly, D. J. (2012). Diastolic dysfunction of aging is independent of myocardial structure but associated with plasma advanced glycation end-product levels. *Journal Public Library of Science One*, 7(11), e49813.
- Cannizzaro, L., Rossoni, G., Savi, F., Altomare, A., Marinello, C., Saethang, T. and Leelahavanichkul, A. (2017). Regulatory landscape of AGE-RAGE-oxidative stress axis and its modulation by PPAR γ activation in high fructose diet-induced metabolic syndrome. *Nutrition & Metabolism*, 14(1), 5.
- Carr, M. C. and Brunzell, J. D. (2004). Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), 2601-2607.
- Castro, J. P., Jung, T., Grune, T. and Siems, W. (2017). 4-Hydroxynonenal (HNE) modified proteins in metabolic diseases. *Free Radical Biology and Medicine*, 111, 309-315.

- Celikbilek, A., Akyol, L., Sabah, S., Tanik, N., Adam, M., Celikbilek, M. ve Yilmaz, N. (2014). S100B as a glial cell marker in diabetic peripheral neuropathy. *Neuroscience Letters*, 558, 53-57.
- Charoonpatrapong, K., Shah, R., Robling, A. G., Alvarez, M., Clapp, D. W., Chen, S. and Bidwell, J. P. (2006). HMGB1 expression and release by bone cells. *Journal of Cellular Physiology*, 207(2), 480-490.
- Chavez, J., Chung, W. G., Miranda, C. L., Singhal, M., Stevens, J. F. and Maier, C. S. (2009). Site-specific protein adducts of 4-hydroxy-2 (E)-nonenal in human THP-1 monocytic cells: protein carbonylation is diminished by ascorbic acid. *Chemical Research in Toxicology*, 23(1), 37-47.
- Choi, J., Chandrasekaran, K., Inoue, T., Muragundla, A. and Russell, J. W. (2014). PGC-1 α regulation of mitochondrial degeneration in experimental diabetic neuropathy. *Neurobiology of Disease*, 64, 118-130.
- Chopra, M., Kaul, K., Tarr, J., Choudhury, R., Kohner, E. M. and Chibber, R. (2012). Oxidative stress in diabetic neuropathy: source of reactive oxygen species. *Endocrinology Studies*, 2(2), e6-e6.
- Christ, M., Iannello, C., Iannello, P. G. and Grimm, W. (2004). Effects of a weight reduction program with and without aerobic exercise in the metabolic syndrome. *International Journal of Cardiology*, 97(1), 115-122.
- Codreanu, S. G., Zhang, B., Sobecki, S. M., Billheimer, D. D. and Liebler, D. C. (2009). Global analysis of protein damage by the lipid electrophile 4-hydroxy-2-nonenal. *Molecular & Cellular Proteomics*, 8(4), 670-680.
- Crepaldi, G. M. S. (2006). The metabolic syndrome: a historical context. *Diabetes Voice*, 51(Special Issue, 3), 1-4.
- Sherling, D. H. and Perumareddi, P. (2017). Metabolic syndrome: clinical and policy implications of the new silent killer. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 22(4), 365-367.
- D'agati, V. and Schmidt, A. M. (2010). RAGE and the pathogenesis of chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, 6(6), 352.
- Dalle-Donne, I., Rossi, R., Giustarini, D., Milzani, A. and Colombo, R. (2003). Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clinica Chimica Acta*, 329(1-2), 23-38.
- De Boer, M. P., Meijer, R. I., Wijnstok, N. J., Jonk, A. M., Houben, A. J., Stehouwer, C. D. and Serne, E. H. (2012). Microvascular dysfunction: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity-associated insulin resistance and hypertension. *Microcirculation*, 19(1), 5-18.
- De Ferranti S. D., Gauvreau K., Ludwig D. S., Neufeld E. J., Newburger J. W. and Rifai N. (2004). Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*, 110(16), 2494-2497.

- de M Bandeira, S., da Fonseca, L., da S Guedes, G., Rabelo, L., Goulart, M., & Vasconcelos, S. (2013). Oxidative stress as an underlying contributor in the development of chronic complications in diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(2), 3265-3284.
- De Meyts, P. (2004). Insulin and its receptor: structure, function and evolution. *Bioessays*, 26(12), 1351-1362.
- Delavari, A., Forouzanfar, M. H., Alikhani, S., Sharifian, A. and Kelishadi, R. (2009). First nationwide study of the prevalence of the metabolic syndrome and optimal cutoff points of waist circumference in the Middle East: the national survey of risk factors for noncommunicable diseases of Iran. *Diabetes Care*, 32(6), 1092-1097.
- Demirel, Y. ve Yıldırım, H. (2018). İleri glikasyon son ürünleri ve böbrek hastalıkları. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(1), 210-217.
- Demozay, D., Mas, J.C., Rocchi, S. and Van Obberghen, E. (2008). FALDH reverses the deleterious action of oxidative stress induced by lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal on insulin signaling in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes*, 57(5), 1216-1226.
- Despres, J. P. and Lemieux, I. (2006). Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, 444(7121), 881-887.
- Detection, E. P. O. (2001). 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). *The Journal Of The American Medical Association*, 285, 2486-2497.
- Donath, M. Y., Gross, D. J., Cerasi, E. and Kaiser, N. (1999). Hyperglycemia-induced beta-cell apoptosis in pancreatic islets of Psammomys obesus during development of diabetes. *Diabetes*, 48(4), 738-744.
- Donato, R. (2003). Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microscopy Research and Technique*, 60(6), 540-551.
- Du Yan, S., Chen, X., Fu, J., Chen, M., Zhu, H., Roher, A. & Migheli, A. (1996). RAGE and amyloid- β peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature*, 382(6593), 685.
- Eckel, R. H., Grundy, S. M. and Zimmet, P. Z. (2005). The metabolic syndrome. *The lancet*, 365(9468), 1415-1428.
- Eckel, R., Alberti, H., Grundy, S. and Zimmeti, M. (2010). The metabolic syndrome. *The Lancet*, 375, 181-183.
- Elmas, B., Karacan M., Dervişoğlu, P., Kösecik, M., İşgüven, Ş. P. ve Bal C. (2017). Dynamic thiol/disulphide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress in obese children and its relationship with inflammatory-cardiovascular markers. *Anatolian Journal of Cardiology*, 18(5), 361.

- Emanuela, F., Grazia, M., Marco, D. R., Maria Paola, L., Giorgio, F. and Marco, B. (2012). Inflammation as a link between obesity and metabolic syndrome. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2012, 1-7
- Engin, A. (2017). The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. *Obesity and Lipotoxicity*, 960, 1-17
- Ervin, R. B. (2009). Prevalence of Metabolic Syndrome Among Adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index; United States, 2003-2006. *National Health Statistics Reports*, 13, 1-13.
- Esposito, K., Marfella, R., Ciotola, M., Di Palo, C., Giugliano, F., Giugliano, G. and Giugliano, D. (2004). Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: A randomized trial. *The Journal of the American Medical Association*, 292(12), 1440-1446.
- Ettehad, D., Emdin, C. A., Kiran, A., Anderson, S. G., Callender, T., Emberson, J. and Rahimi, K. (2016). Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 387(10022), 957-967.
- Expert Panel on Detection E., And Treatment of High Blood Cholesterol In, & Adults. (2001). 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). *Journal American Medical Association*, 285(19), 2486-2497.
- Farinha, J. B., Steckling, F. M., Stefanello, S. T., Cardoso, M. S., Nunes, L. S., Barcelos, R. P. and Bresciani, G. (2015). Response of oxidative stress and inflammatory biomarkers to a 12-week aerobic exercise training in women with metabolic syndrome. *Sports Medicine-Open*, 1(1), 19.
- Federation, I. D. (2006). The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. *IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome*, 28, 1-7.
- Ford, E. S., Giles, W. H. and Dietz, W. H. (2002). Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *The Journal of the American Medical Association*, 287(3), 356-359.
- Ford, E. S., Kohl III, H. W., Mokdad, A. H. and Ajani, U. A. (2005). Sedentary behavior, physical activity, and the metabolic syndrome among US adults. *Obesity Research*, 13(3), 608-614.
- Fritz, G. and Heizmann, C. W. (2006). 3 D Structures of the Calcium and Zinc Binding S 100 Proteins. *Handbook of Metalloproteins*, 2006,1-12
- Gibala, M. J., MacLean, D. A., Graham, T. E. and Saltin, B. (1998). Tricarboxylic acid cycle intermediate pool size and estimated cycle flux in human muscle during exercise. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 275(2), E235-E242.

- Gill, H., Mugo, M., Whaley-Connell, A., Stump, C. and Sowers, J. R. (2005). The key role of insulin resistance in the cardiometabolic syndrome. *The American journal of the Medical Sciences*, 330(6), 290-294.
- Go, Y. M. and Jones, D. P. (2011). Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 50(4), 495-509.
- Goldin, A., Beckman, J. A., Schmidt, A. M. and Creager, M. A. (2006). Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*, 114(6), 597-605.
- Gonçalves C. A., Leite M. C. and Guerra M. C. (2010). Adipocytes as an important source of serum S100B and possible roles of this protein in adipose tissue. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*, 2010, 1-7.
- Grundy, S. M. (2000). Metabolic complications of obesity. *Endocrine*, 13(2), 155-165.
- Grundy, S. M. (2004). Obesity, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), 2595-2600.
- Grundy, S. M. (2016). Metabolic syndrome update. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 26(4), 364-373.
- Grundy, S. M., Hansen, B., Smith, S. C., Jr., Cleeman, J. I., Kahn, R. A., American Heart A. and American Diabetes A. (2004). Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation*, 109(4), 551-556.
- Gu, Q., Burt, V. L., Paulose-Ram, R., Yoon, S. and Gillum, R. F. (2008). High blood pressure and cardiovascular disease mortality risk among U.S. adults: the third National Health and Nutrition Examination Survey mortality follow-up study. *Ann Epidemiol*, 18(4), 302-309.
- Gual, P., Le Marchand-Brustel, Y., & Tanti, J. F. (2005). Positive and negative regulation of insulin signaling through IRS-1 phosphorylation. *Biochimie*, 87(1), 99-109.
- Han, J., Tan, P., Li, Z., Wu, Y., Li, C., Wang, Y. and Liu, Y. (2014). Fuzi attenuates diabetic neuropathy in rats and protects schwann cells from apoptosis induced by high glucose. *Journal Public Library of Science One*, 9(1), e86539.
- He, J., Zhang, F. and Han, Y. (2017). Effect of probiotics on lipid profiles and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of RCTs. *Medicine (Baltimore)*, 96(51), e9166.
- Hennekens, C. H. and Andreotti, F. (2013). Leading avoidable cause of premature deaths worldwide: case for obesity. *The American Journal of Medicine*, 126(2), 97-98.
- Henning, C. and Glomb, M. A. (2016). Pathways of the Maillard reaction under physiological conditions. *Glycoconjugate Journal*, 33(4), 499-512.

- Hinder, L. M., Vivekanandan-Giri, A., McLean, L. L., Pennathur, S. and Feldman, E. L. (2013). Decreased glycolytic and tricarboxylic acid cycle intermediates coincide with peripheral nervous system oxidative stress in a murine model of type 2 diabetes. *The Journal of Endocrinology*, 216(1), 1.
- Hofmann, M. A., Drury, S., Fu, C., Qu, W., Taguchi, A., Lu, Y. and Neurath, M. F. (1999). RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides. *Cell*, 97(7), 889-901..
- Holmay, M. J., Terpstra, M., Coles, L. D., Mishra, U., Ahlskog, M., Öz, G. and Tuite, P. J. (2013). N-acetylcysteine boosts brain and blood glutathione in gaucher and Parkinson's diseases. *Clinical Neuropharmacology*, 36(4), 103.
- Holtkamp, K., Bühren, K., Ponath, G., Von Eiff, C., Herpertz-Dahlmann, B., Hebebrand, J. and Rothermundt, M. (2008). Serum levels of S100B are decreased in chronic starvation and normalize with weight gain. *Journal of Neural Transmission*, 115(6), 937-940.
- Houslay, M. D. (1991). 'Crosstalk': a pivotal role for protein kinase C in modulating relationships between signal transduction pathways. *European Journal of Biochemistry*, 195(1), 9-27
- Hsieh, H. L., Schäfer, B. W., Sasaki, N. and Heizmann, C. W. (2003). Expression analysis of S100 proteins and RAGE in human tumors using tissue microarrays. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 307(2), 375-381.
- Huang, P. L. (2009). A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Disease Models & Mechanisms*, 2(5-6), 231-237.
- Hudson B. I., Dong C., Gardener H., Elkind M. S., Wright C. B., Goldberg R. and Rundek T. (2014). Serum levels of soluble receptor for advanced glycation end-products and metabolic syndrome: the Northern Manhattan Study. *Metabolism*, 63(9), 1125-1130.
- Huebschmann, A. G., Regensteiner, J. G., Vlassara, H. and Reusch, J. E. (2006). Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes Care*, 29(6), 1420-1432.
- Huttunen, H. J., Kuja-Panula, J., Sorci, G., Agneletti, A. L., Donato, R. and Rauvala, H. (2000). Coregulation of neurite outgrowth and cell survival by amphotericin and S100 proteins through receptor for advanced glycation end products (RAGE) activation. *Journal of Biological Chemistry*, 275(51), 40096-40105.
- Ingelsson, E., Pencina, M. J., Tofler, G. H., Benjamin, E. J., Lanier, K. J., Jacques, P. F. and Selhub, J. (2007). Multimarker approach to evaluate the incidence of the metabolic syndrome and longitudinal changes in metabolic risk factors. *Circulation*, 116(9), 984-92.
- Jacobs, M., Van Greevenbroek, M. M. J., Van Der Kallen, C. J. H., Ferreira, I., Blaak, E. E., Feskens, E. J. M. and Stehouwer, C. D. A. (2009). Low-grade inflammation can partly explain the association between the metabolic syndrome and either coronary artery disease or severity of peripheral arterial disease: the CODAM study. *European Journal of Clinical Investigation*, 39(6), 437-444.

- Jankovic, A., Korac, A., Srdic-Galic, B., Buzadzic, B., Otasevic, V., Stancic, A. and Golic, I. (2014). Differences in the redox status of human visceral and subcutaneous adipose tissues–relationships to obesity and metabolic risk. *Metabolism*, 63(5), 661-671.
- Jia, X., Chang, T., Wilson, T. W. and Wu, L. (2012). Methylglyoxal mediates adipocyte proliferation by increasing phosphorylation of Akt1. *Journal Public Library of Science One*, 7(5), e36610.
- Jones, D. P. (2002). Redox potential of GSH/GSSG couple: Assay and biological significance. In *Methods in Enzymology*, 348, 93-112.
- Jones, D. W. and Hall, J. E. (2004). Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and evidence from new hypertension trials. *Hypertension*, 43, 1-3.
- Jung, T., Engels, M., Kaiser, B. and Grune, T. (2005). Distribution of oxidized and HNE-modified proteins in U87 cells. *Biofactors*, 24(1-4), 165-170.
- Jung, U. and Choi, M. S. (2014). Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(4), 6184-6223.
- Kalan, I. ve Yeşil, Y. (2010). Obezite ile ilişkili kronik hastalıklar. *Diyabet ve obezite*, 78, 1-4.
- Kalea, A. Z., Schmidt, A. M. and Hudson, B. I. (2009a). RAGE: a novel biological and genetic marker for vascular disease. *Clinical Science*, 116(8), 621-637.
- Kassi, E., Pervanidou, P., Kaltsas, G., & Chrousos, G. (2011). Metabolic syndrome: definitions and controversies. *Biomedicine Central*, 9(1), 48.
- Kathiresan, S., Otvos, J. D., Sullivan, L. M., Keyes, M. J., Schaefer, E. J., Wilson, P. W. and Robins, S. J. (2006). Increased small low-density lipoprotein particle number. *Circulation*, 113(1), 20-9.
- Kennedy, G., Spence, V. A., McLaren, M., Hill, A., Underwood, C. and Belch, J. J. (2005). Oxidative stress levels are raised in chronic fatigue syndrome and are associated with clinical symptoms. *Free Radical Biology and Medicine*, 39(5), 584-589.
- Keren, G. and Epstein, Y. (1980). The effect of high dosage vitamin C intake on aerobic and anaerobic capacity. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 20(2), 145-148.
- Kheirouri, S., Ebrahimi, E. and Alizadeh, M. (2018). Association of S100B Serum Levels with Metabolic Syndrome and its Components. *Acta Medica Portuguesa*, 31(4), 201-206.
- Kilhovd, B., Juutilainen, A., Lehto, S., Rönnekaa, T., Torjesen, P., Hanssen, K. and Laakso, M. (2007). Increased serum levels of advanced glycation endproducts predict total, cardiovascular and coronary mortality in women with type 2 diabetes: a population-based 18 year follow-up study. *Diabetologia*, 50(7), 1409-1417.

- Kirlin, W. G., Cai, J., Thompson, S. A., Diaz, D., Kavanagh, T. J. and Jones, D. P. (1999). Glutathione redox potential in response to differentiation and enzyme inducers. *Free Radical Biology and Medicine*, 27(11-12), 1208-1218.
- Kontush, A., Chantepie, S. and Chapman, M. J. (2003). Small, dense HDL particles exert potent protection of atherogenic LDL against oxidative stress. *Arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology*, 23(10), 1881-1888.
- Koyama, H. and Yamamoto, T. (2012). AGE/RAGE as a mediator of insulin resistance or metabolic syndrome: another aspect of metabolic memory. *Biomedical Science, Engineering and Technology*. 4, 91-122.
- Krauss, R. M. (2004). Lipids and Lipoproteins in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 27, 1496-1504.
- Lewis, G. F. and Rader, D. J. (2005). New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circulation Research*, 96(12), 1221-1232.
- Li, J., Li, W., Jiang, Z. G. and Ghanbari, H. (2013). Oxidative stress and neurodegenerative disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(12), 24438-24475.
- Lin, R. Y., Choudhury, R. P., Cai, W., Lu, M., Fallon, J. T., Fisher, E. A. and Vlassara, H. (2003). Dietary glycotoxins promote diabetic atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis*, 168(2), 213-220.
- Liu, H. H. and Li, J. J. (2015). Aging and dyslipidemia: a review of potential mechanisms. *Ageing Research Reviews*, 19, 43-52.
- Liu, J., Yeo, H. C., Overvik-Douki, E., Hagen, T., Doniger, S. J., Chu, D. W. and Ames, B. N. (2000). Chronically and acutely exercised rats: biomarkers of oxidative stress and endogenous antioxidants. *Journal of Applied Physiology*, 89(1), 21-28.
- Liu, Q., Ullery, J., Zhu, J., Liebler, D. C., Marnett, L. J and Zhang, B. (2013). RNA-seq data analysis at the gene and CDS levels provides a comprehensive view of transcriptome responses induced by 4-hydroxynonenal. *Molecular Biosystems*, 9(12), 3036-3046.
- Lopez-Moreno, J., Quintana-Navarro, G. M., Camargo, A., Jimenez-Lucena, R., Delgado-Lista, J., Marin, C. and Perez-Martinez, P. (2017). Dietary fat quantity and quality modifies advanced glycation end products metabolism in patients with metabolic syndrome. *Molecular Nutrition & Food Research*, 61(8), 1601029.
- Ma, F., Kong, G., Wu, K., Deng, Z. and Wang, H. (2014). Zinc supplementation alleviates diabetic peripheral neuropathy by inhibiting oxidative stress and upregulating metallothionein in peripheral nerves of diabetic rats. *Biological Trace Element Research*, 158(2), 211-218.
- Malhotra, A., Kang, B. P., Cheung, S., Opawumi, D. and Meggs, L. G. (2001). Angiotensin II promotes glucose-induced activation of cardiac protein kinase C isozymes and phosphorylation of troponin I. *Diabetes*, 50(8), 1918-1926.

- Marenholz, I., Heizmann, C. W. and Fritz, G. (2004). S100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature). *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 322(4), 1111-1122.
- Maslov, L. N., Naryzhnaya, N. V., Boshchenko, A. A., Popov, S. V., Ivanov, V. V. and Oeltgen, P. R. (2018). Is oxidative stress of adipocytes a cause or a consequence of the metabolic syndrome?”. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*, 15, 1-9.
- Mateos, R., Lecumberri, E., Ramos, S., Goya, L. and Bravo, L. (2005). Determination of malondialdehyde (MDA) by high-performance liquid chromatography in serum and liver as a biomarker for oxidative stress: Application to a rat model for hypercholesterolemia and evaluation of the effect of diets rich in phenolic antioxidants from fruits. *Journal of Chromatography B*, 827(1), 76-82.
- Matough, F. A., Budin, S. B., Hamid, Z. A., Alwahaibi, N. and Mohamed, J. (2012). The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic complications. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 12(1), 5.
- Mattson, M. P. (2008). Hormesis defined. *Ageing Research Reviews*, 7(1), 1-7.
- Mattson, M. P. (2009). Roles of the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal in obesity, the metabolic syndrome, and associated vascular and neurodegenerative disorders. *Experimental Gerontology*, 44(10), 625-633.
- McLeay, Y., Stannard, S., Houltham, S. and Starck, C. (2017). Dietary thiols in exercise: oxidative stress defence, exercise performance, and adaptation. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 14(1), 12.
- Medved, I., Brown, M. J., Bjorksten, A. R., Murphy, K. T., Petersen, A. C., Sostaric, S. and McKenna, M. J. (2004). N-acetylcysteine enhances muscle cysteine and glutathione availability and attenuates fatigue during prolonged exercise in endurance-trained individuals. *Journal of Applied Physiology*, 97(4), 1477-1485.
- Mendoza, J. A., Drewnowski, A., & Christakis, D. A. (2007). Dietary energy density is associated with obesity and the metabolic syndrome in US adults. *Diabetes Care*, 30(4), 974-979.
- Mendoza-Herrera, K., Aradillas-García, C., Mejía-Díaz, M., Alegría-Torres, J., Garay-Sevilla, M., & Luevano-Contreras, C. (2018). Association of Dietary Advanced Glycation End Products with Metabolic Syndrome in Young Mexican Adults. *Medicines*, 5(4), 128.
- Merhi, Z., Irani, M., Doswell, A. D. and Ambroggio, J. (2014). Follicular fluid soluble receptor for advanced glycation end-products (sRAGE): a potential indicator of ovarian reserve. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(2), E226-E233.

- Michailidis, Y., Karagounis, L. G., Terzis, G., Jamurtas, A. Z., Spengos, K., Tsoukas, D. and Athanasopoulos, S. (2013). Thiol-based antioxidant supplementation alters human skeletal muscle signaling and attenuates its inflammatory response and recovery after intense eccentric exercise. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 98(1), 233-245.
- Miller, G.A., Zhu, T. and L Wilkinson-Berka, J. (2013). The renin-angiotensin system and advanced glycation end-products in diabetic retinopathy: impacts and synergies. *Current Clinical Pharmacology*, 8(4), 285-296.
- Milici, N. (2010). A short history of the metabolic syndrome definitions. In *Proceedings of the Romanian Academy*, 1, 13-20.
- Mlinar, B. and Marc, J. (2011). New insights into adipose tissue dysfunction in insulin resistance. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 49(12), 1925-1935.
- Momma, H., Niu, K., Kobayashi, Y., Huang, C., Chujo, M., Otomo, A. and Nagatomi, R. (2014). Lower serum endogenous secretory receptor for advanced glycation end product level as a risk factor of metabolic syndrome among Japanese adult men: a 2-year longitudinal study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(2), 587-593.
- Moore, B. W. (1965). A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 19(6), 739-744.
- Moreau, R., Nguyen, B. T., Doneanu, C. E. and Hagen, T. M. (2005). Reversal by aminoguanidine of the age-related increase in glycoxidation and lipoxidation in the cardiovascular system of Fischer 344 rats. *Biochemical Pharmacology*, 69(1), 29-40.
- Mozumdar, A. and Liguori, G. (2011). Persistent increase of prevalence of metabolic syndrome among US adults: NHANES III to NHANES 1999–2006. *Diabetes Care*, 34(1), 216-219.
- Munaron, L., Antoniotti, S., Pla, A. F. and Lovisolo, D. (2004). Blocking Ca^{2+} entry: a way to control cell proliferation. *Current Medicinal Chemistry*, 11(12), 1533-1543.
- Muniyappa, R. and Sowers, J. R. (2013). Role of insulin resistance in endothelial dysfunction. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 14(1), 5-12.
- Narayan, K. V., Boyle, J. P., Thompson, T. J., Sorensen, S. W. and Williamson, D. F. (2003). Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *The Journal of the American Medical Association*, 290(14), 1884-1890.
- Neeper, M., Schmidt, A. M., Brett, J., Yan, S. D., Wang, F. E. N. G., Pan, Y. C. and Shaw, A. (1992). Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. *Journal of Biological Chemistry*, 267(21), 14998-15004.
- Negre-Salvayre, A., Dousset, N., Ferretti, G., Bacchetti, T., Curatola, G. and Salvayre, R. (2006). Antioxidant and cytoprotective properties of high-density lipoproteins in vascular cells. *Free Radical Biology and Medicine*, 41(7), 1031-1040.

- Negre-Salvayre, A., Salvayre, R., Auge, N., Pamplona, R. and Portero-Otin, M. (2009). Hyperglycemia and glycation in diabetic complications. *Antioxidants & Redox Signaling*, 11(12), 3071-3109.
- Netto, C. B., Conte, S., Leite, M. C., Pires, C., Martins, T. L., Vidal, P. and Gonçalves, C. A. (2006). Serum S100B protein is increased in fasting rats. *Archives of Medical Research*, 37(5), 683-686.
- Newton, R. A. and Hogg, N. (1998). The human S100 protein MRP-14 is a novel activator of the $\beta 2$ integrin Mac-1 on neutrophils. *The Journal of Immunology*, 160(3), 1427-1435.
- Orchard, T. J., Temprosa, M., Goldberg, R., Haffner, S., Ratner, R., Marcovina, S. and Fowler, S. (2005). The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 142(8), 611-619.
- Ordovas, J. M. (2007). Genetic links between diabetes mellitus and coronary atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports*, 9(3), 204-210.
- Orlova, V. V., Choi, E. Y., Xie, C., Chavakis, E., Bierhaus, A., Ihanus, E. and Chavakis, T. (2007). A novel pathway of HMGB1-mediated inflammatory cell recruitment that requires Mac-1-integrin. *The European Molecular Biology Organization Journal*, 26(4), 1129-1139.
- Ott, C., Jacobs, K., Haucke, E., Santos, A. N., Grune, T. and Simm, A. (2014). Role of advanced glycation end products in cellular signaling. *Redox Biology*, 2, 411-429.
- Ottavio-Bosello, M.P.D. and Massimo, C. (2016). Obesity or obesities? Controversies on the association between body mass index and premature mortality. *Eat Weight Disord*, 21(2), 165-174.
- Ouchi, N., Parker, J. L., Lugus, J. J. and Walsh, K. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Reviews Immunology*, 11(2), 85.
- Park, Y. W., Zhu, S., Palaniappan, L., Heshka, S., Carnethon, M. R. and Heymsfield, S. B. (2003). The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Archives of Internal Medicine*, 163(4), 427-436.
- Peters, H. W., Westendorp, I. C. D., Hak, A. E., Grobbee, D. E., Stehouwer, C. D. A., Hofman, A. and Witteman, J. C. M. (1999). Menopausal status and risk factors for cardiovascular disease. *Journal of Internal Medicine*, 246(6), 521-528.
- Petersen, D. R. and Doorn, J. A. (2004). Reactions of 4-hydroxynonenal with proteins and cellular targets. *Free Radical Biology and Medicine*, 37(7), 937-945.
- Petersen, K. F. and Shulman, G. I. (2006). Etiology of insulin resistance. *The American Journal of Medicine*, 119(5), S10-S16.
- Peyroux, J. and Sternberg, M. (2006). Advanced glycation endproducts (AGEs): pharmacological inhibition in diabetes. *Pathologie Biologie*, 54(7), 405-419.

- Pitocco, D., Zaccardi, F., Di Stasio, E., Romitelli, F., Santini, S. A., Zuppi, C. and Ghirlanda, G. (2010). Oxidative stress, nitric oxide, and diabetes. *The Journal of Society for Biomedical Diabetes Research*, 7(1), 15.
- Pradeep, A., Agarwal, E., Bajaj, P. and Rao, N. S. (2013). 4-Hydroxy-2-nonenal, an oxidative stress marker in crevicular fluid and serum in type 2 diabetes with chronic periodontitis. *Contemporary Clinical Dentistry*, 4(3), 281.
- Prasad, A., Bekker, P. and Tsimikas, S. (2012). Advanced glycation end products and diabetic cardiovascular disease. *Cardiology in Review*, 20(4), 177-183.
- Premkumar, L. S. and Pabbidi, R. M. (2013). Diabetic peripheral neuropathy: role of reactive oxygen and nitrogen species. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 67(2), 373-383.
- Puntmann, V. O., Hussain, M. B., Mayr, M., Xu, Q. and Singer, D. R. (2005). Role of oxidative stress in angiotensin-II mediated contraction of human conduit arteries in patients with cardiovascular disease. *Vascul Pharmacol*, 43(4), 277-282.
- Ramsey, A. M. and Martin, R. C. (2011). Body mass index and outcomes from pancreatic resection: a review and meta-analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 15(9), 1633.
- Reaven, G. (2002). Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation*, 106(3), 286-288.
- Reaven, G. M. (1988). Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37(12), 1595-1607.
- Reilly, M. P. and Rader, D. J. (2003). The metabolic syndrome: More than the sum of its parts? *Circulation*, 108(13), 1546-1551.
- Renner, A., Sagstetter, M. R., Harms, H., Lange, V., Götz, M. E. and Elert, O. (2005). Formation of 4-hydroxy-2-nonenal protein adducts in the ischemic rat heart after transplantation. *The Journal of Heart and lung Transplantation*, 24(6), 730-736.
- Riccardi, G. and Rivellese, A. A. (2000). Dietary treatment of the metabolic syndrome-the optimal diet. *British Journal of Nutrition*, 83(1), S143-S148
- Roberts, L. A., Beattie, K., Close, G. L. and Morton, J. P. (2011). Vitamin C consumption does not impair training-induced improvements in exercise performance. *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 6(1), 58-69.
- Rodriguez, A., Muller, D. C., Metter, E. J., Maggio, M., Harman, S. M., Blackman, M. R., and Andres, R. (2007). Aging, androgens, and the metabolic syndrome in a longitudinal study of aging. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(9), 3568-3572.
- Romano-Ely, B. C., Todd, M. K., Saunders, M. J. and Laurent, T. S. (2006). Effect of an isocaloric carbohydrate-protein-antioxidant drink on cycling performance. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 38(9), 1608-1616.

- Rosenson, R. S. O. J. and Freedman, D. (2002). Relations of lipoprotein subclass levels and low-density lipoprotein size to progression of coronary artery disease in the Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries (PLAC-I) trial. *The American Journal of Cardiology*, 90(2), 89-94.
- Rösen, P., Nawroth, P. P., King, G., Möller, W., Tritschler, H. J. and Packer, L. (2001). The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: a summary of a Congress Series sponsored by UNESCO-MCBN, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 17(3), 189-212.
- Ruderman, N. B., Carling, D., Prentki, M. and Cacicedo, J. M. (2013). AMPK, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*, 123(7), 2764-2772.
- Samson, S. L. & Garber, A. J. (2014). Metabolic syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 43(1), 1-23.
- Sánchez-Rodríguez, M. A., Martínez-Cruz, M., Correa-Muñoz, E. and Mendoza-Núñez V. M. (2010). Relationship between metabolic syndrome components and oxidative stress in elderly community-dwelling Mexicans. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 56(4), 302-307.
- Santilli, F., Vazzana, N., Bucciarelli, L. G. and Davi, G. (2009). Soluble forms of RAGE in human diseases: clinical and therapeutical implications. *Current Medicinal Chemistry*, 16(8), 940-952.
- Sarafidis, P. A. and Bakris, G. L. (2007). Non-esterified fatty acids and blood pressure elevation: a mechanism for hypertension in subjects with obesity/insulin resistance?. *Journal of Human Hypertension*, 21(1), 12.
- Sarafidis, P. A. & Nilsson, P. M., (2006). The metabolic syndrome: a glance at its history. *Journal of hypertension*, 24(4), 621-626
- Savaş, H. B. Ve Gültekin, F. (2017). İnsülin direnci ve klinik önemi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 24(3), 116-125.
- Schaur, R., Siems, W., Bresgen, N. and Eckl, P. (2015). 4-Hydroxy-nonenal-a bioactive lipid peroxidation product. *Biomolecules*, 5(4), 2247-2337.
- Schiffrin, E. L. (2001). Role of Endothelin-1 in Hypertension and Vascular Disease. *American Journal of Hypertension*, 14, 83-89.
- Schnell, O., Cappuccio, F., Genovese, S., Standl, E., Valensi, P. and Ceriello, A. (2013). Type 1 diabetes and cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology*, 12(1), 156.
- Schoenaker, D. A. M., Toeller, M., Chaturvedi, N., Fuller, J. H., Soedamah-Muthu, S. S. and EURODIAB Prospective Complications Study Group. (2012). Dietary saturated fat and fibre and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality among type 1 diabetic patients: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia*, 55(8), 2132-2141.

- Schreier, S. M., Muellner, M. K., Steinkellner, H., Hermann, M., Esterbauer, H., Exner, M., and Laggner, H. (2010). Hydrogen sulfide scavenges the cytotoxic lipid oxidation product 4-HNE. *Neurotoxicity Research*, 17(3), 249-256.
- Schulman, I. H., Zhou, M. S. and Raij, L. (2006). Interaction between nitric oxide and angiotensin II in the endothelium: role in atherosclerosis and hypertension. *Journal of Hypertension*, 24, 45-50.
- Šebeková, K., Krivošíková, Z. and Gajdoš, M. (2014). Total plasma Nε-(carboxymethyl) lysine and sRAGE levels are inversely associated with a number of metabolic syndrome risk factors in non-diabetic young-to-middle-aged medication-free subjects. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 52(1), 139-149.
- Sen, S. and Chakraborty, R. (2015). Treatment and Diagnosis of Diyabtes mellitusand Its Complication: Advanced Approaches. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 15(14), 1132-1133.
- Senatus, L. M. and Schmidt, A. M. (2017). The AGE-RAGE Axis: Implications for Age-Associated Arterial Diseases. *Front Genet*, 8, 187.
- Sharman, I. M., Down, M. G. and Sen, R. N. (1971). The effects of vitamin E and training on physiological function and athletic performance in adolescent swimmers. *British Journal of Nutrition*, 26(2), 265-276.
- Shashank, R. Joshi, R. M. P. and Das, A. K. (2007). Insulin-history, biochemistry, physiology and pharmacology. *Journal Assoc Physicians India*, 55, 19-25.
- Shearn, C., Fritz, K., Reigan, P. and Petersen, D. R. (2011). Modification of Akt2 by 4-hydroxynonenal inhibits insulin-dependent Akt signaling in HepG2 cells. *Biochemistry*, 50(19), 3984-3996.
- Sherling, D. H., Perumareddi, P. and Hennekens, C. H. (2017). Metabolic Syndrome. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 22(4), 365-367.
- Siems, W., Voss, P., Bresgen, N., Eckl, P. and Grune, T. (2009). HNE (4-hidroksinonenal) Metabolizması ve Yaşlanmayla İlişkisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 29(5), 7-10.
- Siems, W. and Grune, T. (2003). Intracellular metabolism of 4-hydroxynonenal. *Molecular Aspects of Medicine*, 24(4-5), 167-175.
- Singh, R., Barden, A., Mori, T. and Beilin, L. (2001). Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia*, 44(2), 129-146.
- Singh, R., Kishore, L. and Kaur, N. (2014). Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions. *Pharmacological Research*, 80, 21-35.
- Singh, Y., Garg, M., Tandon, N. and Marwaha, R. K. (2013). A study of insulin resistance by HOMA-IR and its cut-off value to identify metabolic syndrome in urban Indian adolescents. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 5(4), 245.

- Spickett, C. M. (2013). The lipid peroxidation product 4-hydroxy-2-nonenal: advances in chemistry and analysis. *Redox Biology*, 1(1), 145-152.
- Steiner, J., Myint, A. M., Schiltz, K., Westphal, S., Bernstein, H. G., Walter, M. and Bogerts, B. (2010). S100B serum levels in schizophrenia are presumably related to visceral obesity and insulin resistance. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*, 2010, 1-11.
- Steiner, J., Schiltz, K., Walter, M., Wunderlich, M. T., Keilhoff, G., Brisch, R. and Schroeter, M. L. (2010). S100B serum levels are closely correlated with body mass index: an important caveat in neuropsychiatric research. *Psychoneuroendocrinology*, 35(2), 321-324.
- Steiner, J., Walter, M., Guest, P., Myint, A. M., Schiltz, K., Panteli, B. and Schroeter, M. L. (2010). Elevated S100B levels in schizophrenia are associated with insulin resistance. *Molecular Psychiatry*, 15(1), 3.
- Sterenczak, K. A., Nolte, I. and Escobar, H. M. (2013). RAGE splicing variants in mammals. In Calcium-Binding Proteins and RAGE, *Journal of springer Link*, 963, 265-276
- Stern, D., Du Yan, S., Yan, S. F. and Schmidt, A. M. (2002). Receptor for advanced glycation endproducts: a multiligand receptor magnifying cell stress in diverse pathologic settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54(12), 1615-1625.
- Stern, M. P., Williams, K., González-Villalpando, C., Hunt, K. J. and Haffner, S. M. (2004). Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease?. *Diabetes Care*, 27(11), 2676-2681.
- Syslová, K., Kačer, P., Kuzma, M., Najmanová, V., Fenclová, Z., Vlčková, Š. and Pelclová, D. (2009). Rapid and easy method for monitoring oxidative stress markers in body fluids of patients with asbestos or silica-induced lung diseases. *Journal of Chromatography*, 877(24), 2477-2486.
- Taddei, S. G. L., Viridis, A., Versari, D. and Salvetti, A. (2003). Mechanisms of endothelial dysfunction: clinical significance and preventive non-pharmacological therapeutic strategies. *Current Pharmaceutical Design*, 9, 2385-2402.
- Tam, A. ve Çakır, B. (2012). Birinci basamakta obeziteye yaklaşım. *Ankara Medical Journal*, 12(1), 37-41.
- Tang, Q., Liu, Z., Tang, Y., Tan, A., Gao, Y., Lu, Z. and Yang, X. (2015). High serum ferritin level is an independent risk factor for metabolic syndrome in a Chinese male cohort population. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 7(1), 1-11.
- Tang, S. C., Yeh, S. J., Tsai, L. K., Hu, C. J., Lien, L. M., Peng, G. S. and Jeng, J. S. (2016). Cleaved but not endogenous secretory RAGE is associated with outcome in acute ischemic stroke. *Neurology*, 86(3), 270-276.
- Tao, Z., Shi, A. and Zhao, J. (2015). Epidemiological Perspectives of Diabetes. *Cell Biochem Biophys*, 73(1), 181-185.

- Terrill, J. R., Pinniger, G. J., Graves, J. A., Grounds, M. D. and Arthur, P. G. (2016). Increasing taurine intake and taurine synthesis improves skeletal muscle function in the mdx mouse model for Duchenne muscular dystrophy. *The Journal of Physiology*, 594(11), 3095-3110.
- Tso, C., Martinic, G., Fan, W. H., Rogers, C., Rye, K. A. and Barter, P. J. (2006). High-density lipoproteins enhance progenitor-mediated endothelium repair in mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 26(5), 1144-1149.
- Turk, Z. (2010). Glycotoxines, carbonyl stress and relevance to diabetes and its complications. *Physiological Research*, 59(2), 147-156
- Ulu, M. S. ve Yüksel, Ş. (2015). İnsülin direnci. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 16(3), 238-243.
- Urbina, E. M., Gidding, S. S., Bao, W., Elkasabany, A. and Berenson, G. S. (1999). Association of fasting blood sugar level, insulin level, and obesity with left ventricular mass in healthy children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *American Heart Journal*, 138(1), 122-127
- Uribarri, J., Cai, W., Woodward, M., Tripp, E., Goldberg, L., Pyzik, R. and Mani, V. (2015). Elevated serum advanced glycation endproducts in obese indicate risk for the metabolic syndrome: a link between healthy and unhealthy obesity? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(5), 1957-1966.
- Van Gaal, L. F., Rissanen, A. M., Scheen, A. J., Ziegler, O., Rössner, S. and RIO-Europe Study Group. (2005). Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *The Lancet*, 365(9468), 1389-1397.
- Vazdar, M., Jurkiewicz, P., Hof, M., Jungwirth, P. and Cwiklik, L. (2012). Behavior of 4-hydroxynonenal in phospholipid membranes. *The Journal of Physical Chemistry Biology*, 116(22), 6411-6415.
- Vaziri, N. D. and Rodríguez-Iturbe, B. (2006). Mechanisms of Disease: oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of hypertension. *Nature Clinical Practice Nephrology*, 2(10), 582-593.
- Vila, A., Tallman, K. A., Jacobs, A. T., Liebler, D. C., Porter, N. A. and Marnett, L. J. (2008). Identification of protein targets of 4-hydroxynonenal using click chemistry for ex vivo biotinylation of azido and alkynyl derivatives. *Chemical Research in Toxicology*, 21(2), 432-444.
- Vincent, A. M., Russell, J. W., Low, P. and Feldman, E. L. (2004). Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocrine reviews*, 25(4), 612-628.
- Vinik A. (2005). The Metabolic Basis of Atherogenic Dyslipidemia. *Clinical Cornerstone*, 7(2/3), 27-35.
- Vinik, A. I. (2005). The Metabolic Basis of Atherogenic Dyslipidemia. *Clinical Cornerstone*, 7(2/3), 27-32.
- Vlassara, H. and Striker, G. E. (2011). AGE restriction in diabetes mellitus: a paradigm shift. *Nature Reviews Endocrinology*, 7(9), 526-537.

- Vlassara, H. and Uribarri, J. (2014). Advanced glycation end products (AGE) and diabetes: cause, effect, or both? *Current Diabetes Reports*, 14(1), 1-10.
- Vlassara, H., Cai, W., Tripp, E., Pyzik, R., Yee, K., Goldberg, L. and Uribarri, J. (2016). Oral AGE restriction ameliorates insulin resistance in obese individuals with the metabolic syndrome: a randomised controlled trial. *Diabetologia*, 59(10), 2181-2192.
- Vona, R., Gambardella, L., Cittadini, C., Straface, E. and Pietraforte, D. (2019). Biomarkers of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome and Associated Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019,1-19
- Wang, H., Schumacher, A. E., Levitz, C. E., Mokdad, A. H and Murray, C. J. (2013). Left behind: widening disparities for males and females in US county life expectancy, 1985–2010. *Population Health Metrics*, 11(1), 1-8.
- Wang, S. T., Chen, H. W., Sheen, L. Y. and Lii, C. K. (1997). Methionine and cysteine affect glutathione level, glutathione-related enzyme activities and the expression of glutathione S-transferase isozymes in rat hepatocytes. *The Journal of Nutrition*, 127(11), 2135-2141.
- Whelton, P. K., Appel, L. J., Espeland, M. A., Applegate, W. B., Ettinger Jr, W. H., Kostis, J. B. and Cutler, J. A. (1998). Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). *The Journal of the American Medical Association*, 279(11), 839-846.
- Whelton, P. K., He, J., Appel, L. J., Cutler, J. A., Havas, S., Kotchen, T. A. and Karimbakas, J. (2002). Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *The Journal of the American Medical Association*, 288(15), 1882-1888.
- Wilson, P. W., Kannel, W. B., Silbershatz, H. and D'Agostino, R. B. (1999). Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Archives of Internal Medicine*, 159(10), 1104-1109.
- Yamaoka, M., Maeda, N., Nakamura, S., Mori, T., Inoue, K., Matsuda, K. and Tsushima, Y. (2013). Gene expression levels of S100 protein family in blood cells are associated with insulin resistance and inflammation (Peripheral blood S100 mRNAs and metabolic syndrome). *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 433(4), 450-455.
- Yan, S. F., Ramasamy, R. and Schmidt, A. M. (2010). The RAGE axis: a fundamental mechanism signaling danger to the vulnerable vasculature. *Circulation Research*, 106(5), 842-853.
- Yfanti, C., Akerström, T., Nielsen, S., Nielsen, A. R., Mounier, R., Mortensen, O. H. and Pedersen, B. K. (2010). Antioxidant supplementation does not alter endurance training adaptation. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 42(7), 1388-1395.

- Yokota, T., Kinugawa, S., Yamato, M., Hirabayashi, K., Suga, T., Takada, S. and Kikuchi, Y. (2013). Systemic oxidative stress is associated with lower aerobic capacity and impaired skeletal muscle energy metabolism in patients with metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 36(5), 1341-1346.
- Yosmaoğlu, H. B., Baltacı, G. ve Derman, O. (2010). Obez adolesanlarda vücut yağı ölçüm yöntemlerinin etkinliği. *Fizyoterapi Rehabilitasyon*, 21(3), 125-131.
- Yubero-Serrano, E. M., Delgado-Lista, J., Pena-Orihuela, P., Perez-Martinez, P., Fuentes, F., Marin, C. and Roche, H. M. (2013). Oxidative stress is associated with the number of components of metabolic syndrome: LIPGENE study. *Experimental & Molecular Medicine*, 45(6), e28.
- Zeng, G., Nystrom, F. H., Ravichandran, L. V., Cong, L. N., Kirby, M., Mostowski, H. and Quon, M. J. (2000). Roles for insulin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells. *Circulation*, 101(13), 1539-1545.
- Zhang, H. and Forman, H. J. (2017). 4-hydroxynonenal-mediated signaling and aging. *Free Radical Biology and Medicine*, 111, 219-225.
- Zhang, H., Forman, H. J. and Choi, J. (2005). γ -Glutamyl transpeptidase in glutathione biosynthesis. *Methods in Enzymology*, 401, 468-483.
- Zhao, Z., Zhao, C., Zhang, X. H., Zheng, F., Cai, W., Vlassara, H. and Ma, Z. A. (2009). Advanced glycation end products inhibit glucose-stimulated insulin secretion through nitric oxide-dependent inhibition of cytochrome c oxidase and adenosine triphosphate synthesis. *Endocrinology*, 150(6), 2569-2576.
- Zimmer, D. B., Wright Sadosky, P. and Weber, D. J. (2003). Molecular mechanisms of S100-target protein interactions. *Microscopy Research and Technique*, 60(6), 552-559.
- Ziobro, A., Duchnowicz, P., Mulik, A., Koter-Michalak, M. and Broncel, M. (2013). Oxidative damages in erythrocytes of patients with metabolic syndrome. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 378(1-2), 267-273.

EKLER

EK-1. Etik Kurul İzin Yazısı

Evrak Tarih ve Sayısı: 30/10/2018-E.25291 4a	
	T.C. SELÇUK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı
Sayı : -050.01.04/ Konu : Kararlar	
Sayın Doç.Dr.Aysun HACİŞEVKİ	
04.10.2018 Tarihli "Metabolik Sendrom ve İnsülin Rezistansında AGE-RAGE Oksidatif Stres Eksenindeki Moleküler Parametrelerin Patofizyolojik Rollerini" başlıklı araştırma projeniz, 24.10.2018 tarihli Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Toplantısı'nda görüşülmüş olup; kurulun konu ile ilgili 2018/368 sayılı kararı ekte sunulmuştur. Bilgilerinizi rica ederim.	
e-imzalıdır Prof. Dr. Hüsnü ALPTEKİN Başkan	
NOT: 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu Ek 10.madde hükümleri uyarınca; bazı çalışmalar için etik kurul onayı alındıktan sonra, Sağlık Bakanlığı veya bağlı kuruluşlarından izin alınması zorunlu olduğundan araştırmacıların bu hususa dikkat etmeleri gerekmektedir.	
Ek :Karar sureti	
Evrak Doğrulamak İçin : http://253.255.244.181/en/Vislon-Sorgula/Validate_Doc.aspx?V=SEBASR1K Akademi Mah. Yeni İstanbul Cad. No:513 Selçuk Üniversitesi Alaeddin Kayıtabad Yerleşkesi Selçuklu - Konya 42250 Türkiye Bilgi İçin: Samiye Selcen ÇELİK Tel:03322243963 Faks:3322412184 e-Posta :dekanlik@selcuk.edu.tr Elektronik Ağ :www.selcuk.edu.tr selcukuniversitesi@hs01.kep.tr	

EK-1. (devam) Etik Kurul İzin Yazısı



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Sayısı: 2018/20

Toplantı Tarihi : 24.10.2018

Karar Sayısı 2018/368 Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim dalı öğretim üyesi Doç.Dr.Aysun HACIŞEVKİ'nin "Metabolik Sendrom ve İnsülin Rezistansında AGE-RAGE Oksidatif Stres Eksenindeki Moleküler Parametrelerin Patofizyolojik Rollerini" başlıklı araştırmasının değerlendirilme talebi ile ilgili 04.10.2018 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü.

Yapılan inceleme ve görüşmelerden sonra; Doç.Dr.Aysun HACIŞEVKİ'nin "Metabolik Sendrom ve İnsülin Rezistansında AGE-RAGE Oksidatif Stres Eksenindeki Moleküler Parametrelerin Patofizyolojik Rollerini" adlı araştırmasının kabulüne oy birliği ile karar verildi.

ASL GİBİDİR
24/10/2018

S.Selcen ÇELİK
Sekreteryas

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, Adı : KAYA, Turgut
 Uyuğu : T.C
 Doğum tarihi ve yeri : 02/01/1989 Samsun
 Medeni hali : Evli
 Telefon : 05418515886
 e-posta : trgtkaya15@gmail.com



Eğitim

Derecesi	Okul/Program	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi/ Biyokimya (ECZ) Anabilim Dalı	Devam ediyor
Lisans	Atatürk Üniversitesi/ Kimya Bölümü	2013
Lise	Vezirköprü Y.D.A. Lisesi	2007

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2015-devam ediyor	Giresun Üniversitesi	Araştırma Görevlisi

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

Bilimsel Toplantılarda Sunulan Bildiri Kitabında Basılan Bildiriler

Kaya, T., Seçinti, H. ve Seçen, H. (16-19.03.2015). *Synthesis of 7-(4-hydroxyphenyl)-1-phenylhept-3-one, a natural diarylheptanoid*. Anatolian Synthetic Organic Chemistry Conference, Antalya.

Kaya, T., Seçinti, H. ve Seçen, H. (20-22.03.2015). *Doğal Ürün 1-(3,4-dihidroksifenil)-7-(4-hidroksifenil)heptan-3-on Bileşiğinin Sentezi*. 3.İlaç Kimyası,Üretimi,Teknolojisi Standardizasyon Kongresi, Antalya.



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..