

# Metabolik Sendromda Deneysel Hayvan Modelleri

## Experimental Animal Models in Metabolic Syndrome

Metin Yusuf Gelmez<sup>1</sup>, Pınar Kasapoğlu<sup>1</sup>, Çağdaş Uğur Adaş<sup>1</sup>, İlhan Tahralı<sup>1</sup>,  
Sema Bilgiç Gazioğlu<sup>1</sup>, Aydın Çevik<sup>2</sup>, Günnur Deniz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>İstanbul üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul

<sup>2</sup>İstanbul üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Deneysel Hayvanları  
Biyolojisi ve Biyomedikal Uygulama Teknikleri Anabilim Dalı, İstanbul

### ÖZET

Günümüz modern toplumlarında gittikçe artan sıklıkta görülen sağlık problemlerinden biri olan metabolik sendrom (MS); insülin direnci, obezite, dislipidemi ve hipertansiyon sorunlarının bir arada gelişmesiyle ortaya çıkmaktadır. Bu hastalık tablosunun ortaya çıkışında genetik yatkınlığa ilaveten çevresel etmenler, hareketsiz yaşam tarzı ve sağlıksız beslenme de rol oynamaktadır. Metabolik sendrom gelişiminin sonucu olarak kardiyovasküler hastalıklar, yağlı karaciğer ve polikistik over sendromu gibi pek çok hastalık tablosu ortaya çıkabilmektedir. İnsan yaşamını ciddi olarak tehdit etmekte olan metabolik sendromun gelişimsel kökeni ve fizyolojik mekanizmasını aydınlatmaya yönelik olarak dünya genelinde geniş çapta araştırmalar yapılmakta ve bu amaçla deneysel hayvan modelleri sıklıkla kullanılmaktadır. Metabolik sendrom çalışmalarında fare, sıçan, Yeni Gine kobayı, hamster ve koyun en çok tercih edilen deneysel hayvan türleri arasındadır. Bu hayvan modelleri içerisinde genetik olarak obez/diyabetik olan ve/veya diyetle hastalığın indüklendiği obezite/diyabete yatkın modeller kullanılmaktadır. Bu makalede metabolik sendrom ile ilgili genel bilgiye ilaveten, çalışmalarda sıklıkla kullanılmakta olan deneysel hayvan modelleri hakkında bilgi verilmesi amaçlanmaktadır.

### ABSTRACT

One of the common health problems seen with increasing frequency in today's modern societies, the metabolic syndrome (MS), occurs with co-development of insulin resistance, obesity, dyslipidemia and hypertension problems. Environmental factors, sedentary lifestyle and unhealthy diet together with a genetic predisposition also play a role in the emergence of the disease. Many diseases such as cardiovascular diseases, fatty liver, polycystic ovary syndrome may occur as a result of the metabolic syndrome development. Research is being done throughout the world and experimental animal models are commonly utilized for this purpose. Mouse, rat, New Guinea pig, hamster and sheep are the most preferred experimental animal species in research of metabolic syndrome. Genetically obese/diabetic and/or diet induced obesity/diabetes diseases models have been used in this animal models.

This review aims to give general information about metabolic syndrome and experimental animal studies which are often used in metabolic syndrome studies, additionally.

## Giriş

İMetabolik Sendrom (MS), insülin direnci ile başlayan abdominal obezite, dislipidemi ve hipertansiyonun eşlik ettiği yaygın bir sağlık sorunudur. Günümüzde erişkin yaş grubunun yam sıra çocuk ve adölesan yaş grubunu da etkisine alması ile birlikte metabolik sendrom insidansında artışlar görülmektedir (1). İlk kez 1988 yılında Reaven tarafından insülin direnci, glukoz intoleransı, hiperinsülinemi, dislipidemi ve hipertansiyonun bir arada görüldüğü bu tablo "Sendrom X" olarak adlandırılmıştır (2, 3). İnsülin direnci sendromu, polimetabolik sendrom, ölümcül dördü ve uygarlık sendromu gibi farklı terimlerle de tanımlanan metabolik sendrom ölümcül bir endokrinopatidir (4).

Son yıllarda yaşam şartlarının değişmesi, hareketsizlik ve aşırı yağlı gıdalar ile beslenme sonucu tüm dünyada olgu sayısı hızla artmaktadır (5). 2004 yılında Cameron ve ark. dünyanın farklı yerlerinde yaptıkları çalışma metabolik sendrom prevalansının erkeklerde %7,5 - %43,6, kadınlarda ise %7 - %56,8 olduğunu ortaya koymaktadır (6). Özşahin ve ark. yaptıkları çalışmada metabolik sendrom prevalansının ülkemizde erkeklerde %23,7 - %27, kadınlarda ise %38,6 - %39,1 olarak belirlemişlerdir (7).

Metabolik sendromun tüm bileşenlerinin etiyopatogenezini açıklayabilecek tek bir genetik, enfeksiyöz yada çevresel faktör henüz tanımlanamamıştır. Metabolik sendrom, insülin direnci zemininde gelişen heterojen bir hastalıktır. Poligenik yatkınlık söz konusu olsa da, modern kent hayatının getirdiği sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme sendromun seyrini alevlendirmektedir. Obezite, vücut yağ dağılım bozukluğu ve insülin direnci en önemli üç faktördür. Yaş, proenflamatuvar durum ve hormonal değişiklikler de hastalığın patogenezinde sorumlu faktörler olarak belirtilmiştir (8 - 10).

Son 15-20 yılda Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) olmak üzere farklı kuruluşlar tarafından farklı tanı kriterleri geliştirilmiştir. Ülkemizde Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği'nin de savunduğu metabolik sendromun en yaygın kabul gören tanımlama kriteri şu şekildedir (11, 12);

- Diabetes mellitus
- Bozulmuş glukoz tolereansı
- İnsülin direnci

Bunlardan en az biri ve

- Hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130, diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya antihipertansif kullanmak)
  - Dislipidemi (trigliserid >150 mg/dl veya HDL <40 mg/dl, kadında <50 mg/dl)
  - Abdominal obezite; bel çevresi erkeklerde > 94 cm, kadınlarda >80 cm
- kriterlerinden en az ikisinin bir arada görülmesi gerekmektedir.

İnsülin rezistansı ve bunun sonucunda ortaya çıkan hiperinsülinemi tablosu metabolik sendromda görülen kardiyovasküler hastalıkların ana nedenidir (13). Hiperinsülinemi endotel hücreleri üzerine direkt etki göstererek ateroskleroz plakların oluşmasına neden olmaktadır (8). Metabolik sendromlu hastalarda kardiyovasküler hastalıkların gözlenme riski bu nedenle üç kat daha yüksektir. İnsülin rezistansı ve eşlik eden hiperinsülinemi diğer metabolik risk faktörlerinin de ana nedenidir. İnsülin rezistansı sonucu plazma lipoprotein lipaz aktivitesinde azalma gözlenir, plazma trigliseridleri artar ve bir yandan da HDL yıkımı artar. Hepatik glukoneogenez artışı ile karaciğer ve kaslarda glukoz intoleransına yatkınlık ortaya çıkar. Yine insülin rezistansında artmış plazma serbest yağ asidi (FFA) konsantrasyonu gözlenir ve FFA de karaciğerde trigliserid birikimini uyarır. FFA düzeylerindeki artışa bağlı olarak Toll Like Reseptörler üzerinden doğal immün sistem uyarılarak TNF-? ve CRP düzeylerinde karakteristik biçimde bir artış görülmektedir. Metabolik sendrom ile ilişkili bozukluklar Tablo 1'de gösterilmiştir (3, 8, 9, 11).

### METABOLİK SENDROM İLİŞKİLİ BOZUKLUKLAR

1. İnsülin direnci
2. Hiperinsülinemi
3. Abdominal obezite
4. Dislipidemi; yüksek trigliserid, düşük HDL
5. Yağlı karaciğer; alkolik olmayan steatohepatoz, steatohepatit
6. Tip 2 diyabet
7. Hipertansiyon
8. Adiposit disfonksiyonu
9. Endotel disfonksiyonu
10. Uyku-apne sendromu
11. Kronik inflamasyon
12. Polikistik over sendromu
13. Hiperkoagülabilité

Tablo 1. Metabolik sendrom ilişkili bozukluklar

## Metabolik Sendromda Kullanılan Deneysel Hayvan Modelleri

Hastalıkların gelişimsel orijininin ve fizyolojik prensiplerinin ortaya konulmasında hayvan modelleri kullanımı oldukça yaygındır. Bir hastalığın hayvan modeli, o hastalığın patofizyolojik karakteristiklerinin çoğunu temsil ettiği durumda iyi bir model olarak kabul edilmektedir. Metabolik sendrom çalışmalarında fare, sıçan, Yeni Gine kobayı, hamster, koyun gibi çeşitli türler kullanılarak oluşturulan modeller kullanılmaktadır. Başta fareler olmak üzere kemirgenler, gen haritalarının iyi bilinmesi, genlerinin modifiye edilmelerinin kolaylığı ve mevcut birçok mutant soyun olması nedeniyle sıklıkla tercih edilirler (14).

### 1. Genetik Modeller:

Genetik modeller, laboratuvar hayvanlarında obezite ve metabolik sendromun gelişimi ile ilişkili moleküler mekanizmaların değerlendirilmesine olanak sağlarlar. Bununla birlikte insanlarda görülen metabolik sendrom kemirgenlerdeki gibi monogenik özellik taşımaz. Örneğin bazı modellerde leptin geni ve/veya reseptörlerinde mutasyon mevcuttur. İnsanda ise bugüne kadar yalnız dört mutasyon bildirilmiş olup çok nadir görülen resesif genetik bozukluk söz konusudur (15).

#### a. ob/ob (C57BL/6J-ob/ob) Fare:

Diyabet çalışmalarında kullanılan ilk genetik modeldir. 6. kromozom üzerindeki leptin geninde otozomal resesif mutasyon taşırlar. Leptin genindeki mutasyon sonucu hayvanlarda obezite, hiperinsülinemi ve hiperglisemi tablosu 4 hafta sonra gelişmeye başlar, 12. haftanın sonuna doğru glukoz toleransı kazanırlar. İlerleyen haftalar da artan kardiyak fonksiyon sonucu sol ventriküler hipertrofi gelişimi, kardiyak fibrozis, enflamasyon ve hepatik yağlanma görülür. Yine bu hayvanlarda artmış vücut ağırlığı gözlenir (15, 16).

#### b. db/db (C57BL/KsJ-db/db) Fare:

db/db farelerde 4. kromozom üzerindeki leptin reseptöründe mutasyon vardır. Mutasyon nedeniyle reseptör işlevini yerine getiremez ve leptine yanıt oluşmaz. Kan glukoz konsantrasyonlarında artış gözlenir. İnsülin direnci hiperglisemi öncesinde saptanabilir. 13. haftada plazma trigliserid ve total kolesterol değerleri artmış olarak gözlenir. 12. haftada vasküler endotel fonksiyon bozukluğu görülür (15, 17).

#### c. ZDF (Zucker Diabetic Fatty) Sıçan:

Leptin reseptör geninde mutasyon taşırlar. Açlık glukoz düzeyleri oldukça yükselmiştir fakat diyabetik düzeylerde değildir. İnsülin düzeyleri normalden 10-20 kat daha yüksektir. Hipertrigliseridemi, diastolik ve sistolik fonksiyon bozukluğu görülür. Kolesterol miktarı, TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  gibi inflamasyon belirteçleri serumda artmıştır (15, 18).

#### d. Diğer Modeller:

Diyabet ve obezite hayvan modellerinde kullanılan model hayvanlardan biri de Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) modelidir. Bu modelde 18. haftada yüksek kan glukoz düzeyleri gözlemlenirken glukoz toleransı genellikle 24. haftada başlar. 8. haftadan itibaren kolesterol düzeyleri artmaya başlarken kardiyak hipertrofi ve diastolik-sistolik kan basıncı fonksiyon bozukluğu da görülmektedir. Goto-Kakizaki sıçanları ise non-obez ve spontan diyabetik modellerdir. Glukoz intoleransı, uzun süre orta derecede hiperinsülinemi ve insülin direnci bulunan bu model stabil olduğu için deneysel avantaj taşır. Bu modelde  $\beta$  hücresi glukozu tanıyamaz ve glukozu bir yanıtsızlık gösterir. Kardiyak hipertrofi, plazma ve karaciğer lipid konsantrasyonlarında artış görülür. Genetik hayvan modellerinde görülen semptomlar Tablo 2'de gösterilmiştir (15, 19).

Tablo 2. Genetik modellerde yaşa bağlı olarak metabolik sendrom belirtileri

Kemirici model	Yaş (hafta)	Obezite	Hipertansiyon	Dislipidemi	Kardiyovasküler Bozukluklar	Bozulmuş Glukoz Toleransı	Yağlı Karaciğer	Böbrek Bozuklukları
Ob/ob fareler	4	+	-	-	-	-	-	Ø
	12	+	-	-	-	+	+	Ø
	24	+	-	-	+	+	+	Ø
Db/db fareler	6	+	-	-	-	-	-	Ø
	12-13	+	-	+	+	+	-	Ø
	20	+	-	+	+	+	+	Ø
ZDF sıçanlar	12-15	+	+	+	+	-	-	-
	20	+	+	+	+	-	+	-
	31-47	+	+	+	+	-	+	+
OLETF sıçanlar	8	-	-	+	-	-	-	-
	14	-	+	+	-	-	-	-
	20	+	+	+	-	-	-	-
	24	+	+	+	-	+	-	-
	34	+	+	+	-	+	+	-
	40	+	+	+	-	+	+	+
60-66	+	+	+	+	+	+	+	
Goto - Kakizaki sıçanlar	4	-	-	-	-	+	-	-
	8	-	-	+	-	+	+	-
	20	-	-	+	+	+	+	-
	60	-	-	+	+	+	+	+

**Tablo 3. Yüksek yağlı diyet ile indüklenen deneysel hayvan modelleri****2. Diyetle İndüklenen Modeller:****a. Yüksek Yağlı Diyetle İndüklenen Metabolik Sendrom:**

İnsanda yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmalar yağlı diyet miktarı ile vücut ağırlığı artışı arasında pozitif ilişki olduğunu göstermektedir. Ayrıca diyetle yağın azaltılması ile kilo kaybı arasında da benzer ilişki gösterilmiştir. İnsanda gösterilen bu ilişki hayvan çalışmaları ile desteklenmiştir. Genel olarak total enerjinin %30'undan fazlasında yağ içeren diyetler obezite gelişimine neden olurlar. Yüksek yağlı diyetle indüklenen hayvan modelleri insülin rezistansı, dislipidemi ve obezite oluşturmak için kullanılan en etkili yöntemdir (20- 22).

Yüksek yağlı diyetle geliştirilen hayvan modellerinde metabolik sendrom ve komplikasyonlarına benzer tablolar oluşturulmaktadır. Yüksek yağlı diyet ile beslenme sonucunda vücut ağırlığında, plazma insülin miktarında, plazma trigliserid ve serbest yağ asidi konsantrasyonunda artış, karaciğerde trigliserid birikimi ve adiponektin miktarında azalış gözlenir ve buna bağlı olarak artmış sistolik kan basıncı, kardiyak hipertrofi, myokardial nekroz, endotel fonksiyon bozukluğu, albüminüri, böbreklerde lipid depolanması ve renal medullada makrofaj infiltrasyonunda artış gözlenmektedir (15, 23, 24).

Deney hayvanlarında metabolik sendrom oluşturmak için kullanılan farklı yüksek yağlı diyet kompozisyonları bulunmaktadır. Bu farklı tipteki protokollerde enerjinin %20-%60'ı hayvansal veya bitkisel yağlardan elde edilir. Tablo 3'de yüksek yağlı diyet ile oluşturulan metabolik sendromda kullanılan bazı protokoller verilmiştir (21).

Referans	Tür	Çalışma Grubu (gr/100gr)	Yağ miktarı gr/100gr	Total Enerji %'sinde yağ oranı	Kontrol Grubu (gr/100gr)	Yağ miktarı gr/100gr	Total Enerji %'sinde yağ oranı	Zaman (hafta)
Roland ve ark. (26)	Siçan Zucker	17.1 tereyağı 54.37 karbonhidrat 20.4 protein 2 selüloz 5 mineral karışımı 1 vitamin karışımı 0.15 metionin	17.1	30	-	-	Bilgi yok	11
Roland ve ark. (26)	Siçan Zucker	14.1 soya yağı 56.5 nişasta 21.2 kazein 2 selüloz 5 mineral karışımı 1 vitamin karışımı 0.15 metionin	14.1	27	-	-	Bilgi yok	11
Wang ve ark (27)	Fare C57BL/6J	16.9 sığır yağı 16.9 mısır nişastası 8.5 sükröz 25.4 kazein 1.9 jelatin 5.1 kepek 6.7 mineral karışımı 1.3 vitamin karışımı 0.3 metionin	16.9	58	4.1 safran tohum yağı 43.8 mısır nişastası 23.9 sükröz 18.8 kazein 1.4 jelatin 3.8 kepek 5 mineral karışımı 0.97 vitamin karışımı 0.23 metionin	4.1	10	7
Wang ve ark (27)	Fare C57BL/6J	16.9 safran tohum yağı 16.9 mısır nişastası 8.5 sükröz 25.4 kazein 1.6 jelatin 5.1 kepek 6.7 mineral karışımı 1.3 vitamin karışımı 0.3 metionin	16.9	58	4.1 safran tohum yağı 43.8 mısır nişastası 23.9 sükröz 18.8 kazein 1.4 jelatin 3.8 kepek 5 mineral karışımı 0.97 vitamin karışımı 0.23 metionin	4.1	10	7
Woods ve ark. (28)	Siçan Long-Evans	19 tereyağı 1 soya fasulyesi yağı 16.4 kazein 30.3 mısır nişastası 11.5 dekstoz 8.9 sükröz 5.8 selüloz	20	40	3 tereyağı 1 soya fasulyesi yağı 14 kazein 45.5 mısır nişastası 15.5 dekstoz	4	8	10
Silva ve ark. (29)	Siçan Wistar	7 soya fasulyesi yağı 15 kazein 67.9 mısır nişastası 5 selüloz 3.5 mineral karışımı 1 vitamin karışımı 1.8 L-sistin 0.25 kolin	7	16	-	-	Bilgi yok	3-4
Silva ve ark. (29)	Siçan Wistar	5 palmye yağı 2 soya fasulyesi yağı 15 kazein 67.9 mısır nişastası 5 selüloz 3.5 mineral karışımı 1 vitamin karışımı 1.8 L-sistin 0.25 kolin	7	16	-	-	Bilgi yok	3-4

### b. Fruktoz İle İndüklenen Metabolik Sendrom

Diyetteki fruktozun ana kaynağı sükröz, yüksek-fruktozlu mısır şurubu (HFCS), meyveler ve baldır. Fruktöz, bazı sinyal faktörlerinin disregülasyonuna yol açarak metabolik sendrom riskini arttırmaktadır. Son yıllarda fruktozun diyetisel tüketimindeki artış ile obezite insidansındaki artış paralellik göstermektedir. Diyetisel fruktoz fosfofruktokinaz aracılığıyla karaciğer lipid metabolizmasına direk etki etmektedir. Aşırı fruktoz tüketimi, metabolik hormon değişimleri, enflamasyon, plazma ürik asit düzeyine etki etmesinden dolayı metabolik sendrom modeli olarak kullanılmaktadır. Sprague-Dawley ve Wistar türü sıçanlar 2 hafta içinde metabolik sendrom oluşturabilirler (25). Kalp ve hepatik steatozda, ventriküler dilatasyon, ventriküler hipertrofi, azalmış ventriküler kasılma fonksiyonu, enflamatuvar hücrelerin infiltrasyonunu indüklemektedir. Fruktöz alımı glukoz aksine insülin sekresyonunu uyarır. Karaciğerde de novo lipogenezi aktive etmesine rağmen, leptin sekresyonunu uyarma özelliğini kaybeder (15). Fruktözla beslenme sıçanlarda; hipertansiyon ve hiperinsülinemiye, hamsterlarda; insülin direnci, hipertrigliseridemi, hepatik VLDL'nin aşırı üretimine, obezite ve hiperglisemiye neden olur. Glukozun aksine kemirgenlerde diyetle aşırı fruktoz tüketimi; hipertansiyon, insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı ve dislipidemi gibi metabolik sendrom belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. (30).

### c. Sükröz İle İndüklenen Metabolik Sendrom

Fruktozun diyet kaynağı olan sükröz ile besleme, deney hayvanlarında insanda oluşan metabolik sendroma benzer yapıyı oluşturmak için kullanılır. Fruktöz gibi sükrözla beslenme obeziteye neden olur. Sükröz, bozulmuş glukoz toleransı ile beraber plazmada artmış insülin, leptin, trigliserid, glukoz ve FFA ile sıçanlarda lipogenezi indükler. Yüksek-sükrözla beslenme sıçanlarda hepatik steatozun gelişmesine neden olur (15).

### d. Yüksek Karbonhidrat – Yüksek Yağ İle İndüklenen Metabolik Sendrom

Yağ ile birlikte karbonhidrat oranı yüksek bir diyet (hayvansal ya da bitkisel), insan diyetine en yakın olanıdır. Bu diyet kombinasyonu kemirgenlerde metabolik sendromu indüklemektedir.

Farklı çalışmalarda, farklı oranlarda karbonhidratlar ve yağ kombinasyonları kullanılmıştır. Kullanılan temel karbonhidratlar sükröz ve fruktoz iken, yağlar değişkenlik göstermektedir; sükröz içeriği %10 ile %30 arasında değişkenlik gösterirken, yağ içeriği %20 ile %40 arasında değişmiştir. Yüksek sükröz – yüksek yağ diyetiyle beslenen kemirgenlerde vücut ağırlığı, abdominal yağ depozisyonu, hiperinsülinemi, hiperglisemi ve hiperleptinemi gösterilmiştir. Aynı zamanda bu kombinasyon steatozise yol açmış ve hepatik lipojenik enzimler arttırmıştır.

Metabolik sendromu indüklemek için fruktoz ve yağ kombinasyonunun kullanıldığı bir başka çalışmada, diyetdeki, içme suyundaki veya her ikisindeki fruktoz içeriği %10 - %60 arasındayken, yağ içeriği %20 ile %60 arasında değiştirilmiştir. Fruktöz ve yağ kombinasyonu, vücut ağırlığını ve trigliseridlerin, kolesterolün, FFA ve leptinin plazma konsantrasyonlarını arttırmıştır. Aynı zamanda hiperinsülinemi, insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı, artmış abdominal yağ depozisyonu, hepatik steatoz ve enflamasyona yol açmıştır. Yüksek fruktoz-yüksek yağ diyetiyle beslenen sıçanlar da kardiyak hipertrofi, artmış ventriküler sertlik, ventriküler dilatasyon, kardiyak enflamasyon ve fibrosis, hipertansiyon; ılımlı renal hasar ve pankreatik adacık kitlesinde artmayla birlikte azalmış kardiyak ve endotelial fonksiyonlarda bozulmalar gösterilmiştir (15).

Yüksek karbonhidrat – yüksek yağ diyetiyle beslenen kemirgenler de insan metabolik sendromunda var olan bütün komplikasyonların ortaya çıkması ve bu kombinasyonun insan diyetlerine benzerliğinden (kafeterya diyeti) dolayı bu modelin insan metabolik sendromu için en iyi model olduğu öne sürülmektedir (15).

Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, düşük proteinli-yüksek karbonhidrat diyetinin karınzarı altındaki beyaz adipoz dokudaki lipid artışının mekanizması araştırılmış ve bu yağ dokusundaki artışın, gliserol fosforilasyonundaki ve dolaşımdaki lipoproteinlerden yağ asidi almındaki artıştan ve aynı zamanda norepinefrin indüklü lipolizdeki azalmadan kaynaklandığı sonucuna varılmıştır (31).

**Tablo 4.** Yüksek karbonhidrat (HCD) ve yüksek yağ (HFD) diyetlerinin besin kompozisyonu

	HCD	HFD
	MIKTAR (g)	
Süt proteini	140.0	170.0
Mısır nişastası	622.4	436.6
Sakaroz	100.3	71.1
Soya yağı	40.0	225.0
Mineral karışımı	35.0	35.0
Vitamin karışımı	10.0	10.0
Selüloz	50.0	50.0
Kolin	2.3	2.3
Total	1000	1000
	ENERJİ (%)	
Süt proteini	14.7	14.4
Mısır nişastası	65.3	36.9
Sakaroz	10.5	6.0
Soya yağı	9.4	42.8
Total	100	100
Enerji (kJ/g)	15.95	19.82
Besin oranı	0.946	0.847

2011 yılında yapılan başka bir çalışmada, obeziteye yakınlık için yüksek yağ diyetinin şart olmadığı, yüksek karbonhidrat diyetiyle de obeziteye yakınlık kazandırılabilceği ve sabit vücut ağırlığıyla birlikte adipoz dokuda bir değişim olabildiği gösterilmiştir (Tablo 4) (32).

#### **d) Diğer modeller:**

Diyet ile indüklenmiş obez sıçanlar ve DR (diyetsel indüklemeye dirençli) sıçanlar ile yapılan çalışmalar da metabolik sendromun aydınlatılmasında önemli modellerdir. DR sıçanlar, yüksek yağlı diyet ile beslenmelerine rağmen metabolik sendrom uyarısı vermezken diyet ile indüklenmiş obez sıçanlarda vücut ağırlığı ve yağ artışına bağlı olarak glukoz toleransında azalma oluşmakta ve metabolik sendroma ait komplikasyonlar görülmektedir (15).

Nile Grass sıçanları *Arvicanthis niloticus*, Afrika da yaşayan otçul kemirgen sıçanlardır. Diğer kemirgenlerden farklı olarak yalnız gece değil tüm gün boyunca aktif yaşam

sürerler. Bu yüzden sirkadiyen ritim çalışmalarında hayvan modeli olarak kullanılırlar. Normal diyetle beslendiklerinde insan metabolik sendromuna benzer bir şekilde kendiliğinden obezite, hiperglisemi ve hipertansiyon geliştirirler (33).

#### **Sonuç:**

Patogenezi henüz tam olarak açıklanamayan metabolik sendrom gibi kronik hastalıklarda iyi hayvan modellerinin varlığı çok önemlidir. Metabolik sendromun mortalite ve morbidite risklerinin azaltılması amacıyla geliştirilen farmasötik ve nutrisötik ürünlerin etkilerini değerlendirilmesi için başta kemirgenler olmak üzere birçok hayvan modeli geliştirilmektedir. Tam olarak insandaki metabolik sendroma benzeyen bir hayvan modeli bulunmamakla birlikte hastalığın moleküler mekanizmalarının anlaşılması ve potansiyel terapötik girişimlerin test edilmeleri konusunda bilim dünyasına büyük katkılar yaptıkları ve yapacakları yadsınamayacak bir gerçektir.

## Kaynaklar

1. Monteiro R and Azevedo I. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Mediators of Inflammation*, doi:10.1155/2010/289645, 2010.
2. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37(12):1595-1607.
3. Emanuela F, Grazia M, Marco DR et al. Inflammation as a link between obesity and metabolic syndrome. *Journal of Nutrition and Metabolism* 2012; doi:10.1155/2012/476380.
4. Demir D, Bucaktepe GE, Kara İH. Metabolik sendrom, Tip2 Diyabetes Mellitus ve sağlıklı bireylerin sosyodemografik, antropometrik ve biyokimyasal özelliklerinin karşılaştırılması. *Konuralp Tıp Dergisi* 2010; 2(1):12-19.
5. Hekimoğlu A. Metabolik sendromda adiponektin. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2007; 4(2):61-68.
6. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004; 33: 351-375
7. Özşahin AK, Gökçel A, Sezgin N, Akbaba M, Güvener N, Özışık L, Karademir BM. Prevalence of the metabolic syndrome in a Turkish adult population. *Diyabetes Nutr. Metab.* 2004; 17(4):230-234.
8. İslamoğlu Y, Koplay M, Sunay S, Açikel M. Obezite ve metabolik sendrom. *Tıp Araştırmaları Dergisi*; 2008; 6(3):168 -174.
9. Robinson K, Krueger P, Prins J, Vankatesh B. The metabolic syndrome in critically ill patients. *Best Pract.&Res. Clinical End.&Metab.* 2011; 25:835-845
10. Wang Y, Zheng Y, Nishina PM and Naggert JK. A new mouse model of metabolic syndrome and associated Complications. *Journal of Endocrinology* 2009; 202:17-28.
11. Fulop T, Tessier D and Carpentier A. The metabolic syndrome. *pathologie biologie* 2006; 54:375-386
12. <http://www.metsend.org/soru-ve-cevaplara-metabolik-sendrom.php>. *Metabolik Sendrom Derneği* (10 Nisan 2012).
13. Chiu FH, Chuang CH, Cheng Li W. et al. The association of leptin and C-reactive protein with the cardiovascular risk factors and metabolic syndrome score in Taiwanese adults. *Cardiovascular Diyabetology* 2012; 11:40.
14. Caroline E Bertram and Mark A Hanson. Animal models and programming of the metabolic syndrome. *British Medical Bulletin* 2001; 60:103-121.
15. Panchal SK and Brown L. Rodent models for metabolic syndrome research. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, doi:10.1155/2011/351982, 2011.
16. Polotsky V.Y. Mouse model of the metabolic syndrome: the quest continues. *J Appl Physiol* 2007; 12:2088-2089.
17. Sharma K, McCue P, and Dunn SR. Diabetic kidney disease in the db/db Mouse. *AJP-Renal Physiol.* 2003; 284:1138-1144.
18. Shafrir E and Ziv E. A useful list of spontaneously arising animal models of obesity and diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;296:1450-1452.
19. Desrois M, Sidell RJ, Gauguier D, King LM, Radda GK, Clarke K. Initial steps of insulin signaling and glucose transport are defective in the type 2 diabetic rat heart. *Cardiovascular Research* 2004; 61:288- 296.
20. Silva AP, Guimarães DE, Mizurini DM, Maia IC, Ortiz-Costa S, Sardinha FL, do Carmo MG. Dietary fatty acids early in life affect lipid metabolism and adiposity in young rats. *Lipids.* 2006;41(6):535-541.
21. Hariri N and Thibault L. High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutrition Research Reviews* 2010; 23:270-299.
22. Akagiri S, Naito Y, and Yoshikawa T. Diet and Metabolic Syndrome. *J. Biol. Macromol.* 2009; 9(2):39-48.
23. Ghibaudi L, Cook J, Farley C, van Heek M, Hwa JJ. Fat intake affects adiposity, comorbidity factors, and energy metabolism of sprague-dawley rats. *Obes Res.* 2002;10(9): 956-63.
24. Bell RR, Spencer MJ and Sherriff JL. Voluntary exercise and monounsaturated canola oil reduce fat gain in mice fed Diets high in fat. *The Journal of Nutrition* 1997;127(10):2006-2010.
25. Basciano H, Federico L, Adeli K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutr.Metab (Lond)*, doi: 10.1186/1743-7075-2-5, 2005.
26. Valérie Rolland V, Roseau S, Fromentin G, Nicolaidis S, Tom D, and Even PC. Body weight, body composition, and energy metabolism in lean and obese Zucker rats fed soybean oil or butter. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2002; 75:21-30.
27. Wang H, Len H, Storlien LH and Hunag XF. Effects of dietary fat types on body fatness, leptin, and ARC leptin receptor, NPY, and AgRP mRNA expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282:1359-2002
28. Woods SC, Seeley RJ, Rushing PA, D'Alessio D and Tso P. A Controlled high-fat diet induces an obese syndrome in rats. *The Journal of Nutrition* 2003; 133:1081-1087
29. Tucker LA and KanoMJ. Dietary fat and body fat: a multivariate study of 205 adult females. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1992; 56:616-622.
30. Miller A and Adeli K. Dietary fructose and the metabolic syndrome. *Current Opinion in Gastroenterology* 2008; 24:204-209.?
31. Santos MP, França SA, Santos JT, Buzelle SL, Bertolini GL, Garófalo MA, Kettelhut IC, Frasson D, Kawashita NH. A low-protein, high-carbohydrate diet increases fatty acid uptake and reduces norepinephrine-induced lipolysis in rat retroperitoneal white adipose tissue. *Lipids.* 2012 ; 47(3):279-289.
32. Even PC, Nadkarni NA, Chaumontet C, Azzout-Marniche D, Fromentin G, Tomé D. Identification of behavioral and metabolic factors predicting adiposity sensitivity to both high fat and high carbohydrate diets in rats. *Front Physiol.* 2011; 2:96.
33. Noda K, Melhorn MI, Zandi S, Frimmel S et al. An animal model of spontaneous metabolic syndrome: Nile grass rat. 2010; 4:1-11