

Metabolik Sendromlu Hastalarda Oksidatif Durumun İncelenmesi

Investigation of Oxidative Status in Patients with Metabolic Syndrome

İlgin Ozturk¹, Orhan Deger², Ertugrul Yigit^{2,3*}

¹Private Imperial Hospitals, Department of Biochemistry, 61080 Trabzon, Turkey.

²Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, 61080 Trabzon, Turkey.

³Karadeniz Technical University, Graduate School of Health Sciences, Department of Medical Biochemistry, 61080 Trabzon, Turkey.

*Corresponding author e-mail: ertugrulyigit@ktu.edu.tr

¹<https://orcid.org/0000-0001-7999-8392>, ²<https://orcid.org/0000-0003-3584-6324>, ³<https://orcid.org/0000-0001-9780-2808>

ÖZET

Metabolik sendrom (MS) obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve insülin direnci gibi kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörlerini içeren kriterlerin bir araya gelmesi olarak tanımlanmıştır. MS prevalansı obezite ve sedanter yaşama bağlı olarak tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de giderek artmaktadır. Bu çalışmada MS'de lipid profilini tespit etmek amacıyla Trabzon il merkezinde toplam 2017 kişi tarandı ve MS tespit edilen 355 (231 kadın ve 124 erkek) kişi çalışmaya dahil edildi. National Cholesterol Education Program (NCEP) 2001 ATP III raporunda yer alan beş MS tanı kriterinden en az üçüne sahip olan hastalara MS tanısı konuldu. Kontrol grubu aynı örneklem grubu içindeki 100 (64 kadın, 36 erkek) kişiden oluşturuldu. MS tespit edilen 355 kişiden, 224'ü üç kriter, 11'i dört kriter, 20'si beş kriterle sahip olmak üzere üç gruba ayrıldı. Hastalardan alınan serum örneklerinde rutin biyokimya laboratuvarında yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL-K), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL-K), C reaktif protein (CRP), lipoprotein a [Lp(a)], apolipoprotein A-I (apo A-I), apolipoprotein B100 (apo B-100), insülin, total kolesterol (TK), trigliserid (TG) ölçüldü. Ayrıca serum örneklerinde okside LDL (oksLDL), malondialdehit (MDA) ve total antioksidan kapasitesi (TAK) ticari kitler kullanılarak ölçüldü. OksLDL ve MDA seviyeleri hasta gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken, TAK ise istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Bunun yanı sıra hasta gruplarında kontrol grubuna kıyasla apo B-100, Lp(a), CRP, insülin, TK, glukoz, TG, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken, apo A-I ve HDL-K seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. MS'de oksidatif stres dolayısıyla lipid oksidasyonunun arttığı, buna karşılık antioksidan sistemin zayıfladığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: İnflamasyon, Metabolik sendrom, Oksidatif stres

ABSTRACT

Metabolic syndrome (MS) has been defined as a combination of criteria including risk factors for cardiovascular diseases such as obesity, dyslipidemia, hypertension and insulin resistance. The prevalence of MS is increasing due to obesity and sedentary life in Turkey as well as all over the world. In this study, a total of 2017 people were screened in Trabzon city center to determine the lipid profile in MS, and 355 (231 female and 124 male) individuals with MS were included in the study. MS was diagnosed in patients who had at least three of the five MS diagnostic criteria included in the 2001 ATP III report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). The control group consisted of 100 (64 female, 36 male) individuals in the same sample group. Of the 355 people with MS, were divided into three groups, including 224 having three criteria, 11 having four criteria, and 20 having five criteria. In serum samples taken from patients, high-density lipoprotein (HDL-C), low-density lipoprotein (LDL-C), C reactive protein (CRP), lipoprotein a [Lp(a)], apolipoprotein A-I (apo A-I), apolipoprotein B100 (apo B-100), insulin, total cholesterol (TK), triglyceride (TG) were measured. In addition, oxidized LDL (oxLDL), Malondialdehyde (MDA) and total antioxidant capacity (TAC) in serum samples were measured using commercial kits. While oxLDL and MDA levels were found to be statistically significantly higher in the patient groups compared to the control group, TAC was found to be statistically significantly lower. In addition, apo B-100, Lp(a), CRP, insulin, TK, glucose, TG, waist circumference, systolic and diastolic blood pressure were found to be statistically significantly higher in the patient groups compared to the control group, while apo A-I and HDL-C levels were found to be statistically significantly lower. It was concluded that lipid oxidation increased due to oxidative stress in MS, while the antioxidant system was weakened.

Keywords: Inflammation, Metabolic syndrome, Oxidative stress

GİRİŞ

Günümüzde tanı kriterleri daha iyi belirlenmiş olan MS ilk olarak 1960'lı yıllarda tanımlanmış olup patogenezinde insülin direnci sorumlu tutulmuştur. İlk kez Reaven (1988), abdominal obezite, insülin direnci, hipertansiyon, hipertrigliseridemi ve düşük HDL kolesterol düzeyi, bozulmuş glukoz toleransı ve/veya tip 2 diyabetes mellitus ile karakterize semptomlar kompleksini tanımlamış ve patogenezi tam açıklanamayan bu tabloyu "Sendrom X" olarak adlandırmıştır. Ayrıca Reaven insülin direncinin tip 2 diyabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığının etiolojisinde önemli bir rol oynadığını ileri sürmüştür.¹ Bir yıl sonra, Kaplan yayınladığı çalışma ile obezite, hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci veya tip 2 diyabetes mellitus'tan oluşan benzer bulguları taşıyan hastalardaki bu klinik durumu "Öldüren Dörtlü" veya orijinal adıyla "Deadly Quartet" olarak tanımlamışlardır.² İlerleyen yıllarda sendromun nedenleri daha iyi anlaşıldıkça, bilinmeyen belirtmek üzere ilk tanımlamada kullanılan "X" terk edilmiş ve günümüzde artık metabolik sendrom, polimetabolik sendrom, insülin rezistans sendromu gibi isimlerle adlandırılmaya başlanmıştır.³ MS'deki başlıca kriterler arasında insülin direnci sonucu oluşan glukoz tolerans bozukluğu, dislipidemi, hipertansiyon, abdominal obezite sayılabilir. Bu ana tanı kriterlerin yanında yağ dokusu disfonksiyonu, plazminojen aktivatör inhibitör 1'in artması ve hiperfibrinojenemi sonucu görülen hiperkoagülabilité, endotel fonksiyon bozuklukları, nefropati, hiperürisemi, mikroalbüminüri, polikistik over sendromu, leptin artışı, inflamasyon, hücrelerde iyon değişimindeki anormallikler gibi durumlar da hastalığa eşlik edebilir.⁴ Yağ, kas, karaciğer ve pankreas hücrelerinde oluşan disfonksiyonlar MS'de klinik tabloyu ağırlaştırır. Cinsiyet, ırk, genetik ve çevresel faktörler de insülin direncini etkileyerek sendromun gelişiminde rol oynar. MS prevalansı obezite ve sedanter yaşam nedeniyle tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de giderek artmaktadır. Türkiye'de yapılan bir çalışmada 30 yaş ve üzerindeki erkeklerin %27'sinde, kadınların %38'inde MS tespit edilmiştir. MS görülme yaşı hızla düşmekte olup, çocuklar da risk altındadır. Bilindiği gibi koroner kalp hastalığı tüm

dünyada ve Türkiye'de çok önemli morbidite ve mortaliteye sahip bir hastalıktır. Onat ve arkadaşları yaptıkları çalışmada koroner kalp hastaları arasında MS oranını erkeklerde %43, kadınlarda %64 olarak tespit etmişlerdir.⁵ NCEP 2001 Erişkin Tedavi Paneli (ATP) III'de MS'nin kardiyovasküler hastalıklarla ilgili altı bileşeni tanımlanmıştır: Abdominal obezite, aterosklerotik dislipidemi, kan basıncı artışı, insülin direnci veya glukoz intoleransı, proinflamatuvar durum, protrombotik

durum.⁶ Koroner kalp hastalığı için belirlenmiş risk faktörlerinden korunma ve bu risk faktörlerinin tedavi edilmesi büyük önem taşımaktadır. Hastalar tüm risk faktörleri açısından detaylı bir şekilde değerlendirilmelidir. MS koroner kalp hastalığı için majör bir risk faktördür ve birbiriyle bağlantılı bir çok risk faktörünü içeren kompleks bir hastalıktır. Son zamanlarda elde edilen veriler oksidatif stresin MS'nin etiopatogenezinde rol oynadığı yönündedir. Canlı sistemde oksidan ve antioksidan arasındaki dengenin oksidanlar lehine kaymasıyla oksidatif stres artar. Oksidatif stres şartları ise MS kriterleri ile bir çok açıdan ilişkilidir.⁷ MS'de oksidatif durumun laboratuvar incelenmesindeki amaç, bu doğrultuda ne tür önlemler alınabileceği ve tedavi hedeflerinin ne olması gerektiği hususunda yeni bilgiler elde etmektir. Elde edilen sonuçlar bu konudaki süregelen çalışmalarını etkileyebileceği gibi konuyla ilgili daha ileri araştırmalara yön vereceği öngörülmektedir. MS tedavisiyle ilgili girişimlere dayanak sağlayan bilgilerin elde edilmesiyle, ekonomik, sosyal, psikolojik ve tıbbi sorunları fazla olan bu yüzyılın hastalığıyla ilgili risk faktörleri öğrenilip neler yapılabileceği konusunda daha doğru kararlar alınabilecektir.⁸

YÖNTEM

Deney gruplarının oluşturulması ve numunelerin toplanması

MS'li hastalarda oksidatif durumu incelemek amacıyla planlanmış olan bu çalışmaya dahil edilen hastalar Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma hastalıkları Bilim Dalı tarafından yürütülen "Trabzon İlinde Metabolik Sendrom Prevalansı ve Prevalansı Etkileyen Risk Faktörleri" adlı epidemiyolojik çalışmadan seçildi. MS için beklenen prevalans $p = \%30$ olduğunda, $\%95$ güven aralığında $\%2$ sapma ile çalışmaya dahil edilmesi gereken birey sayısı 2017 olarak hesaplandı.⁹ Bu örneklem Trabzon il merkezinde 10 sağlık ocağı bölgesindeki kayıtlar kullanılarak yaşa ve cinsiyete göre gruplandırıldı. Yaş grupları 20 yaştan itibaren 75 yaşına kadar on yıllık gruplar halinde sınıflandırıldı. Basit rastgele örnekleme yöntemi ile her evden bir kişi alınacak şekilde kişiler seçildi. Bu şekilde taranan 2017 kişiden MS'li tespit edilen 20-59 yaş arasındaki 355 kişi (231 kadın, 124 erkek) çalışmaya dahil edildi. MS tanısı; NCEP 2001 Erişkin Tedavi Paneli (ATP) III raporuna göre olan 5 metabolik sendrom tanı kriterlerinden en az üçünün mevcut olması ile konuldu.⁶

MS grubu 3 kriter (n=224), 4 kriter (n=111) ve 5 kriter (n=20) olanlar şeklinde 3 alt gruba ayrıldı. Kontrol grubu MS kriterlerini taşımayan ve herhangi bir sistemik hastalığı olmayan sağlıklı kişiler örneklem grubu içinden toplam 100 kişi (64 kadın, 36 erkek) seçerek oluşturuldu. Bütün bireylere çalışma hakkında bilgi verilerek izinleri alındı. Taranan kişiler anketörler tarafından ev ev dolaşarak yapılan anketi takiben bir gün sonra aç karnına bulunduğu bölgeye dahil olan sağlık ocağına davet edildi. Kan örnekleri 12 saatlik açlık dönemini takiben sabah saat 8:00-10:00 arasında, brakıyal venden venopunktur yöntemi ile alındı. Serum elde etmek için antikoagülsüz vakuteinerli tüpler kullanıldı. Serum örnekleri 3000 rpm'de 15 dk'lık santrifüjü takiben elde edildi. Günlük analizler dışında kullanılacak numuneler ependorf tüplere pipetlenerek -80°C'de saklandı.

Serum örneklerinde biyokimyasal parametrelerin çalışılması

Alınan serum örneklerinde açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserid, HDL-K, LDL-K, CRP Roche otoanalizöründe, Lp(a), apo A-I, apo B-100 seviyeleri Behring Nephelometre (BN II) otoanalizöründe, insulin seviyeleri ise IMMULITE 1000 otoanalizörü kullanılarak KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hatanesi Klinik Biyokimya laboratuvarında ölçüldü. Ayrıca serumda oksLDL(IMMCO Diagnostics, Cat No:1158) seviyeleri ise ticari kitler kullanılarak ELISA yöntemiyle ölçülürken, MDA (İmmun Diagnostik, Cat No: KC5100) ve total antioksidan kapasite (İmmun Diagnostik, Cat No: KC5200) seviyeleri ise ticari kitler kullanılarak enzimatik kolorimetrik yöntemle ölçüldü.

İstatistiksel analizler

Elde edilen veriler SPSS paket istatistik programına girilerek, metabolik sendromu olmayan kişilerden elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldı. Elde edilen değerler aritmetik ortalama ve standart sapma olarak ifade edilmiştir. Her iki gruptaki parametrelerin normal

dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Simimov testi ile değerlendirildikten sonra parametrik ya da nonparametrik karşılaştırma testleri kullanıldı. Varyans analizi (parametrik olanlar için ANOVA ve mütakiben post-hoc Tukey testi, parametrik olmayanlar için Kruskal Wallis ve mütakiben Mann-Whitney U testi) yapıldı. İki grup arasındaki fark için t testi veya Mann-Whitney U kullanıldı. Ayrıca parametreler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analizi ile incelendi.¹⁰

BULGULAR

20-59 yaşları arasındaki 355 metabolik sendromlu ve 100 sağlıklı kişide rutin biyokimya parametrelerinin yanısıra lipid oksidasyon parametrelerinden oksLDL MDA seviyeleri ile total antioksidan kapasite çalışıldı. Metabolik sendromlu kişilerde sağlıklı kişilere göre oksLDL ve MDA seviyeleri anlamlı yüksek, total antioksidan kapasite anlamlı düşük bulundu. Metabolik sendrom kriterlerinden (yüksek trigliserid düzeyi, düşük HDL düzeyi, hipertansiyon, abdominal obezite ve hiperglisemi) 3, 4 ve 5 kriter taşıyanlar alt gruba ayrıldığında parametreler yönünden anlamlı fark bulundu. Elde edilen sonuçlar tablo 1'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

MS, tip 2 diyabetes mellitus gelişimi için öncül olarak kabul edilir. Bu da kardiyovasküler hastalıklarda risk artışı ile ilişkilidir.¹¹ Yapılan çalışmalar MS'nin kardiyovasküler hastalık riskini ve mortaliteyi arttırdığını göstermiştir. MS'de kardiyovasküler hastalık riski artışında yer alan mekanizmaların bir kısmını da antioksidan savunma ile serbest radikal üretimi arasındaki dengenin bozulması oluşturur. Karbohidrat ve lipid metabolizmasındaki bozukluklar bilinmeyen bir çok mekanizma ile oksidatif stresi indüklemektedir.¹² Sendromun özelliklerini oluşturan kriterlerden obezite, hiperglisemi, hipertansiyon ve

Tablo 1. Biyokimyasal analiz sonuçları [x (±SD)]

Grup	n	Apo A I mg/dL	Apo B 100 mg/dL	Lp(a) mg/dL	CRP mg/dL	İnsülin µEU/mL	OksLDL EU/mL	MDA µmol/L	IMA µmol/L
3 Kriter	224	112.09 ^a (18.32)	102.78 ^a (27.57)	15.75 ^a (11.29)	0.452 ^{a,d} (0.484)	11.00 ^{a,c,d} (17.41)	31.83 ^a (20.67)	546.26 ^a (345.4)	250.03 ^a (74.43)
4 Kriter	111	107.27 ^a (19.62)	107.18 ^a (29.52)	16.92 ^a (12.59)	0.486 ^{a,d} (0.388)	10.21 ^{a,b,d} (6.48)	30.67 ^{a,d} (19.47)	482.60 ^a (323.1)	260.66 ^a (72.53)
5 Kriter	20	107.24 ^a (12.70)	114.16 ^a (28.60)	19.30 (13.80)	0.85 ^{a,b,c} (0.41)	19.85 ^{a,b,c} (18.69)	31.95 ^{a,c} (16.17)	548.94 ^a (230.3)	246.13 ^a (53.88)
Toplam vaka	355	110.31 ^a (18.58)	104.79 ^a (28.30)	16.31 ^a (11.86)	0.485 ^a (0.460)	1.25 ^a (15.08)	31.47 ^a (20.03)	526.51 ^a (333.6)	253.14 ^a (72.85)
Kontrol	100	130.19 (19.44)	73.71 (19.83)	11.79 (3.51)	0.129 (0.114)	5.19 (2.94)	8.51 (5.72)	152.15 (55.3)	332.12 (29.51)
Anova F		31.192	37.03						37.414
Anova P		0.01	0.01						0.01
Kruskal Wallis X²				7.168	154.90	78.916	179.22	161.99	
Kruskal Wallis P				0.067	0.01	0.01	0.01	0.01	

a kontrol grubuna göre anlamlı farklı (p<0.05), b 3 kriter grubundan anlamlı farklı (p<0.05), c 4 kriter grubundan anlamlı farklı (p<0.05) d 5 kriter grubundan anlamlı farklı (p<0.05) (Apo A I: apolipoprotein A I, Apo B 100: apolipoprotein B 100, Lp(a): lipoprotein a, CRP: C reaktif protein, OksLDL: okside LDL, MDA: malondialdehit, IMA: iskemi modifiye albumin.)

Tablo 1. (Devam)

Grup	n	Total Kolesterol mg/dL	Glukoz mg/dL	HDL-K mg/dL	Trigliserid mg/dL	LDL-K mg/dL	Bel çevresi cm	Diastolik kan basıncı mmHg	Sistolik kan basıncı mmHg
3 Kriter	224	204.28 ^a (41.89)	91.09 ^{c,d} (32.80)	43.49 ^{a,c,d} (8.90)	186.55 ^{a,c,d} (108.3)	139.33 ^a (39.01)	100.76 ^{a,c,d} (8.12)	88.45 ^{a,c,d} (13.15)	136.22 ^{a,c,d} (19.10)
4 Kriter	111	207.85 ^a (43.53)	101.93 ^{a,b,d} (45.12)	39.28 ^{a,b} (7.41)	227.67 ^{a,b} (104.1)	142.52 ^a (39.74)	104.76 ^{a,b,d} (8.26)	93.51 ^{a,b} (13.15)	142.88 ^{a,b} (19.66)
5 Kriter	20	207.05 ^a (37.75)	150.75 ^{a,b,c} (60.11)	36.70 ^{a,b} (5.41)	247.15 ^{a,b} (81.27)	138.50 ^a (36.09)	112.50 ^{a,b,c} (11.40)	98.25 ^{a,b} (13.69)	149.25 ^{a,b} (22.02)
Toplam vaka	355	205.55 ^a (42.11)	97.84 ^a (41.19)	41.79 ^a (8.59)	202.82 ^a (107.6)	140.28 ^a (39.01)	102.67 ^a (8.88)	90.59 ^a (13.48)	139.11 ^a (19.77)
Kontrol	100	173.65 (21.37)	82.34 (8.34)	65.13 (10.48)	81.69 (31.30)	103.64 (19.99)	86.62 (8.49)	74.90 (6.39)	119.65 (8.47)
Anova F		17.984	24.187	189.89		27.477	110.21	51.504	37.42
Anova P		0.01	0.01	0.01		0.01	0.01	0.01	0.01
Kruskal Wallis X²					182.78				
Kruskal Wallis P					0.01				

a kontrol grubuna göre anlamlı farklı (p<0.05), b 3 kriter grubundan anlamlı farklı (p<0.05), c 4 kriter grubundan anlamlı farklı (p<0.05), d 5 kriter grubundan anlamlı farklı (p<0.05) (HDL-K: yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol, LDL-K: düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol.)

hipertrigliseridemi yüksek oksidatif stres ile karakterizedir.⁸ Furukawa ve arkadaşları ratlarda obezite ile metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada, adipoz dokuda biriken yağdaki artan oksidatif stresin metabolik sendromun erken başlatıcısı olduğunu ve adipoz dokudaki redoks durumunun obezite ile ilişkili MS için faydalı bir terapötik hedef olduğunu ileri sürmüşlerdir.¹³ Bu çalışmadaki temel nokta MS'nin oksidatif durumunun değerlendirilmesidir. Bunun için okside LDL ve MDA seviyeleri ve total antioksidan kapasite çalışıldı. Literatürlerde MS'de lipid oksidasyon durumunu gösteren çeşitli belirteçlerin bir arada olduğunu bir çalışmaya rastlanmamıştır. Okside LDL antikoru metabolik sendromlu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. 3, 4 ve 5 kritere sahip hastalar arasında değerlendirildiğinde ise 5 kritere sahip hastalarda oksLDL, 4 kritere sahip olan hastalara göre anlamlı yüksek bulundu. Klinik olarak sağlıklı 391 erkek hastada yapılan bir çalışmada oksLDL'ye karşı IgG antikorları ile plazma insülini, BMI, bel kalça oranı ve sigara arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir.¹⁴ MDA seviyeleri MS'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı farklı bulundu. 3, 4 ve 5 kritere sahip hastalar arasında değerlendirildiğinde ise kriterler arasında anlamlı farklılık bulunmadı. MS'li hastalarda MDA seviyeleri ile apo A-I, CRP ve HDL-K düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunurken, total antioksidan kapasite ve trigliserid düzeyleri arasında negatif korelasyon bulundu. Kontrol grubunda apo B-100, okside LDL antikorları, total kolesterol ve LDL-K düzeyleri arasında pozitif korelasyon, total antioksidan kapasite ve HDL-K düzeyleri arasında negatif korelasyon bulundu. Kontrol grubunda bulunan korelasyonlar beklenen düzeyde iken, metabolik sendrom grubunda bu korelasyonlar saptanmıştır. Dolayısıyla MS'li hastalarda lipid statüsünün sadece parametrelerin düzeyinde yükselme ile ilişkili olmayıp, birbirini etkileyerek düzensizliğe uğradığı söylenebilir. Senti ve arkadaşlarının¹⁵ yaptığı 25-74 yaş arasında 285 MS'li hastayı içeren bir çalışmada MDA sonuçlarına göre kontrol grubuna kıyasla MS'li hastalarda anlamlı olarak artmış bulunmuştur. Lee¹⁶ 40-99 yaş grubu arası 70 metabolik sendromlu kişide plazma MDA seviyesine bakarak oksidatif durumu değerlendirmiş ve MDA düzeylerinin MS'li bireylerde kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek ve trigliserid düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmiştir. Sığurdardottir ve arkadaşları¹⁷ tarafından yapılan bir

çalışmada 58 yaş üzeri metabolik sendromlu erkeklerde sirkülasyondaki okside LDL düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. OksLDL düzeyleri trigliserid, LDL-K, apoB-100, insülin, BKI ve bel/kalça oranı ile pozitif korele bulunurken, HDL-K ve apo A-I ile negatif korelasyon göstermiştir. Bu çalışmada okside LDL düzeyleri özellikle küçük ve yoğun LDL partikül büyüklüğü ile de ilişki saptanmıştır. Rolvoet ve arkadaşlarının¹⁸ 70-79 yaş grubu arasında yaptığı bir çalışmada ise yine okside LDL antikorları açısından MS'li hastalar ile kontrol grubu kıyaslandığı zaman anlamlı farklı bulunmuş, okside LDL'nin koroner kalp hastalığı riskinin bağımsız bir belirteci olmadığı, ancak yüksek okside LDL düzeylerine sahip olanların miyokard infarktüsüne daha yatkın oldukları sonucuna varılmıştır. Yapılan başka bir çalışmada ise plazma 8-isoprostan düzeyi ile değerlendirilen oksidatif stres MS'li hastalarda (n=10) kontrol grubuna (n=11) kıyasla anlamlı olarak artmış bulunmuştur.¹⁹ OksLDL düzeylerinde ve MDA'daki artışın lipid peroksidasyonundaki artışla korele olduğu göz önüne alınacak olursa bizim bulduğumuz sonuçlarla literatürdeki çalışmaların sonuçları uyum göstermektedir. Bizim çalışmamızda total antioksidan kapasite MS'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu. 3, 4 ve 5 kritere sahip hastalar arasında değerlendirildiğinde ise kriterler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı. MS'li hastalarda total antioksidan kapasite ile glukoz düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunurken, MDA seviyeleri ile negatif korelasyon bulundu. Kontrol grubunda oksLDL seviyeleri ve MDA seviyeleri arasında negatif korelasyon bulundu. Hem MS hem de kontrol grubunda beklenen korelasyona ulaşıldı. Ford ve arkadaşlarının⁸ yaptığı bir çalışmada 20 yaşından büyük 2250 metabolik sendromlu kişilerde vitamin C, E, retinol, likopen ve selenyum gibi antioksidanların miktarı ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bu kişilerde vitamin C, E, retinol ve karoten miktarlarında kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma bulunmuştur ve bu azalma antioksidanların alımının düşük olması, antioksidanların kullanımında artma veya her ikisine birden bağlanmıştır. MS'li hastaların meyve ve sebze tüketiminin daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Senti ve arkadaşlarının¹⁵ yaptığı 25-74 yaş arasında 285 MS'li hastayı içeren bir çalışmada antioksidan özellik olarak HDL'deki paraoksonaz aktivitesi ölçülmüş kontrol grubu ile kıyaslandığı zaman metabolik

sendromlu hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Andreeva-Gateva ve arkadaşlarının¹² yaptığı bir çalışmada MS'li hastalara ve sağlıklı kişilere oral glukoz tolerans testi uygulandıktan sonra total antioksidan durum ve süperoksit dismutaz ile glutatyon peroksidaz düzeyleri değerlendirilmiştir. Enzim düzeylerinde anlamlı bir azalma gözlenirken, total antioksidan kapasitede artışa rastlanmıştır, bu da antioksidan enzim kapasitesinde azalma sonucu total antioksidan durumun kompensatuvar olarak artmasına bağlanmıştır. MS'nin oluşumunda insülin direnci temel olarak düşünülebilir. Deneysel ve klinik çalışmalarda artan kanıtlar oksidatif stresin ve eş zamanlı olarak antioksidan korunma mekanizmalarının azalmasını, hücrel organel ve enzimlerin hasarına, lipid peroksidasyonunun artışına ve insülin rezistansının gelişmesine yol açtığını gösterir. Serbest radikaller kronik hiperglisemi ve dislipidemi gibi bir çok metabolik anormallikte artar ve DNA, proteinler ve lipidlerin oksidasyonuna neden olur. Bunun sonucu bir çok hücrel strese duyarlı mekanizmaların aktivasyonu ile indirekt olarak dokuların hasarını uyarır. İlave olarak hiperglisemi sonucu artan radikaller pankreatik hücrelerde fonksiyon bozukluğuna ve glukoz indüklü insülin sekresyonunun azalmasına neden olur. Oksidatif stresin uzaması adipositlerde insülin ile uyarılan GLUT4 translokasyonunu bozar ve insülin direncini şiddetlendirir. Sonuç olarak insülin direnci endotelial süperoksit anyon üretimini artırarak, oksidatif stresin şiddetini artırır¹⁵. Bütün bunlar göz önüne alındığı zaman oksidatif stres metabolik sendromun anahtar bileşenlerinden olup, sendromu oluşturan bileşenlerin arasındaki karmaşık ilişkilerin araştırılması anlaşılmasına ışık tutacaktır. Nitekim son yıllarda MS'deki oksidatif stresi düzeltmeye yönelik antioksidan tedavi yöntemleri de incelenmektedir. Khan ve arkadaşları²⁰ anjiyotensin konvertan enzim (ACE) inhibitörü olan quinaprilin MS'li 40 hastada plasebo olanlara göre serum 8-izoprostan değerlerini %12 azaltırken, eritrosit SOD aktivitesini %35 ve LDL oksidasyonu lag zamanını (oksidatif stres belirteci) %48 artırdığını kaydetmişlerdir. Bu sonuç metabolik sendromda görülen patofizyolojinin ilerlemesini durduran diğer ilaçların da gündeme geleceğini göstermektedir.

SONUÇ

Metabolik sendromlularda oksidatif stres nedeniyle lipid oksidasyonunun arttığı, buna karşılık antioksidan sistemin zayıfladığı sonucuna varıldı.

Yazarlık katkı beyanı

Konsept ve dizayn: OD

Verilerin eldesinde: OD, IO

Verilerin analizinde ve yorumlanmasında: OD, IO, EY

Makale yazımında: OD, EY

Makale revizyonu ve entelektüel katkı: OD

Gözetiminde: OD

Yazar çıkar çatışması

Yazarların arasında potansiyel çıkar çatışması yoktur.

Etik kurul onayı

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Destek

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2003.114.003.5).

KAYNAKLAR

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37(12): 1595-1607. DOI:10.2337/diab.37.12.1595
2. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*. 1989; 149(7): 1514-1520. DOI:10.1001/archinte.149.7.1514.
3. Tabel Y, Mir S. Obez ve hipertansiyonlu çocukları bekleyen önemli bir sorun: Metabolik sendrom. *Nefroloji Dergisi*. 2004; 13: 140-143.
4. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J*. 2005; 149(1): 33-45. DOI:10.1016/j.ahj.2004.07.013.
5. Onat A, Sansoy V. Halkımızda Koroner Hastalığın Başuçlusu Metabolik Sendrom: Sıklığı, Unsurları, Koroner Risk ile İlişkisi ve Yüksek Risk Kriterleri. *Türk Kardiyol Dem Arş*. 2002; 30: 8-15.
6. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. *Circulation*. 2002; 106(25): 3143-3421.
7. Rani V, Deep G, Singh RK, Palle K, Yadav UC. Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. *Life Sci*. 2016; 148: 183-193. DOI:10.1016/j.lfs.2016.02.002.
8. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH, Brown DW. The metabolic syndrome and antioxidant concentrations: findings from the Third National Health and Nutrition

- Examination Survey. *Diabetes*. 2003; 52(9): 2346-2352. DOI:10.2337/diabetes.52.9.2346.
9. Lemeshow S, Hosmer Jr DW, Klar J, Lwanga SK: Sağlık Araştırmalarında Örneklem Büyüklüğünün Yeterliliği (Çev. Kayaalp SO) Hacettepe Taş Yayınevi. 2000, s.14210.
 10. Akgül A. Tıbbi Araştırmalarda İstatiksel Analiz Teknikleri "SPSS Uygulamaları". Yükseköğretim Kurulu Matbaası, Ankara, 1997, s.209-237.
 11. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001; 24(4): 683-689. DOI:10.2337/diacare.24.4.683.
 12. Andreeva-Gateva P, Popova D, Orbetsova V. Antioxidant parameters in metabolic syndrome -a dynamic evaluation during oral glucose tolerance test. *Vutr Boles*. 2001; 33(2-3): 48-53.
 13. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004; 114(12): 1752-1761. DOI:10.1172/JCI21625.
 14. Fagerberg B, Bokemark L, Hulthe J. The metabolic syndrome, smoking, and antibodies to oxidized LDL in 58-year-old clinically healthy men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2001; 11(4): 227-235.
 15. Sentí M, Tomás M, Fitó M, et al. Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(11): 5422-5426. DOI:10.1210/jc.2003-030648.
 16. Lee KU. Oxidative stress markers in Korean subjects with insulin resistance syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2001; 54: 33. DOI:10.1016/s0168-8227(01)00332-1.
 17. Sigurdardottir V, Fagerberg B, Hulthe J. Circulating oxidized low-density lipoprotein (LDL) is associated with risk factors of the metabolic syndrome and LDL size in clinically healthy 58-year-old men (AIR study). *J Intern Med*. 2002; 252(5): 440-447. DOI:10.1046/j.1365-2796.2002.01054.x.
 18. Holvoet P, Kritchevsky SB, Tracy RP, et al. The metabolic syndrome, circulating oxidized LDL, and risk of myocardial infarction in well-functioning elderly people in the health, aging, and body composition cohort. *Diabetes*. 2004; 53(4): 1068-1073. DOI:10.2337/diabetes.53.4.1068.
 19. Hansel B, Giral P, Nobecourt E, et al. Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(10): 4963-4971. DOI:10.1210/jc.2004-0305.
 20. Khan BV, Sola S, Lauten WB, et al. Quinapril, an ACE inhibitor, reduces markers of oxidative stress in the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2004; 27(7): 1712-1715. DOI:10.2337/diacare.27.7.1712.

To Cite: Ozturk I, Deger O, Yigit E. Investigation of oxidative status in patients with metabolic syndrome. *Farabi Med J*. 2022; 1(1): 8-14.