

Metabolik Sendromda Endotel Disfonksiyonu ve Ateroskleroz Riski Arasındaki İlişkinin Oksidatif Stres Üzerinden Değerlendirilmesi

Evaluation of the Association Between Endothelial Dysfunction and Atherosclerosis Risk by Means of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome

Dr. Fatma ERDOĞMUŞ,^a
Dr. Cemile KOCA,^a
Dr. Yusuf SELÇOKİ,^b
Dr. Feridun KARAKURT,^c
Dr. Murat AYDIN,^a
Dr. Ayşe ÇARLIOĞLU,^c
Dr. Beyhan ERYONUÇU,^b
Dr. Ramazan YİĞİTOĞLU^a

^aBiyokimya AD,
^bKardiyoloji AD,
^cEndokrinoloji BD,
Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 15.08.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 27.11.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Yusuf SELÇOKİ
Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
yussel1971@hotmail.com

ÖZET Amaç: Metabolik sendrom hastalarında aterosklerozun başlangıç patolojisi olan endotel disfonksiyonunda oksidatif stres ile asimetrik dimetil arjinin (ADMA) arasındaki ilişkiyi incelemektedir. **Gereç ve Yöntemler:** Ulusal kolesterol eğitim programı uzman paneli III (NCEP ATP III) kriterlerine göre 40-60 yaşlarında 46 kişiden oluşan metabolik sendrom tanısı almış hasta grubu ve 39 kişiden oluşan aynı yaşta herhangi bir hastalığı ve ilaç kullanma öyküsü olmayan metabolik sendrom kriterlerini taşımayan sağlıklı kontrol grubu oluşturuldu. Çalışmada her iki grubun ADMA düzeyleri, antioksidan enzimlerden süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) aktiviteleri, endotel fonksiyonu ile ilişkili homosistein, nitrit, nitrat ve oksidatif stres göstergesi olan malondialdehid (MDA) düzeyleri ölçüldü. Buna ek olarak rutin biyokimyasal parametrelerden BUN, kreatinin, glukoz, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri incelendi. **Bulgular:** Hasta grubunda kontrol grubuna göre ADMA düzeyleri, homosistein ve MDA düzeyleri anlamlı olarak ($p < 0.05$) yüksek saptandı. Serum SOD aktiviteleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p < 0.05$). Serum nitrit düzeylerinde hasta grubunda anlamlı düşüklük saptandı. GPx aktiviteleri arasında iki grup arasında farklılık bulunmadı ($p = 0.123$). Korelasyon analizinde ADMA düzeyleri ile bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında pozitif korelasyon saptandı ($p = 0.042$, $p = 0.030$, $p = 0.004$). **Sonuç:** Metabolik sendromlu hastalarda endotel disfonksiyonunun serum ADMA düzeylerinin ölçülmesi ile değerlendirilmesi, gelecekte olacak kardiyovasküler olaylar hakkında önemli bilgiler sağlayabilir. Bu bilgi bize aterosklerotik hastalığın herhangi bir klinik bulgu vermeden erken tedavi edilmesine izin verebilir.

Anahtar Kelimeler: Metabolik sendrom; oksidatif stres; aterosklerozis

ABSTRACT Objective: To investigate the relation between asymmetric dimethylarginine (ADMA), and oxidative stress which cause endothelial dysfunction at the initial step of atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. **Material and Methods:** The patient group involves 46 patients aged between 40 to 60 years old with a diagnosis of metabolic syndrome according to the National Cholesterol Education Program (NCEP) ATP III criteria and the control group involves 39 healthy subjects with similar age group. ADMA, activities of antioxidant enzymes; superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPx), endothelial function indicators; homosistein, nitrite, nitrate and an oxidative stress parameter, malondialdehyde (MDA) levels were analyzed in both groups. In addition to these parameters, BUN, creatinin, glucose, total cholesterol, HDL cholesterol LDL cholesterol and triglyceride levels were analyzed. **Results:** In patient group serum ADMA, Hcy and MDA levels were found significantly higher than the control group ($p < 0.05$). Serum superoxide dismutase levels were significantly lower in patient group compared to the control group ($p < 0.05$). Serum nitrite levels were significantly lower in patient group. GPx activities were not significantly different between two groups ($p = 0.123$). Abdominal length, systolic and diastolic blood pressure were positively correlated with level of ADMA with Pearson's correlation analysis ($p = 0.042$, $p = 0.030$, $p = 0.004$). **Conclusion:** Evaluation of endothelial dysfunction in metabolic syndrome patients by analyzing serum ADMA level can provide us important data for potential cardiovascular events in the future. This data may allow early treatment of atherosclerotic disease before any clinical sign develops.

Key Words: Metabolic syndrome X; oxidative stress; atherosclerosis

Metabolik sendrom dünyada ve Türkiye’de giderek daha fazla sayıda insanı etkileyen önemli bir morbidite nedenidir. Hareketsiz hayat tarzının benimsenmesi ve beslenme alışkanlığında değişme gibi çevresel etmenler yanında, kalıtımla gelen bazı özellikler artışta rol oynamaktadır.¹ Metabolik sendrom birden fazla kardiyovasküler risk faktörünün bir araya gelmesi sonucu oluşur. Metabolik sendromun başlıca bileşenleri glukoz intoleransı, hipertansiyon, dislipidemi, visseral obezite ve hiperkoagülabilité olarak sıralanabilir.² Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (NCEP ATP III) raporunda metabolik sendrom tanısı için beş kriter belirlenmiştir. Bu kriterler hipertrigliseridemi, HDL kolesterol düşüklüğü, hipertansiyon, açlık serum glukozunun 110 mg/dL üzerinde olması ve abdominal obeziteden oluşmaktadır. Tanı için beş kriterden üçünün varlığı yeterli kabul edilmiştir.³

Genetik ve çevresel faktörler sonucu meydana geldiği düşünülen metabolik sendromun temelini insülin direnci oluşturmaktadır. Metabolik sendromda görülen insülin direnci ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkinin oksidatif stres üzerinden olduğu düşünülmektedir. Birikmiş yağda artmış oksidatif stres, obezite ile ilişkili metabolik sendromun en önemli patojenik mekanizmasını oluşturmaktadır.⁴ Artan oksidatif stresin endotel disfonksiyonuna neden olarak vasküler hasar ve ateroskleroz plağı oluşumunu tetiklediği düşünülmektedir. Serbest radikaller membran enzimlerine ve reseptörlerine kovalent bağlanarak onların antijenik özelliğini ve taşıma fonksiyonunu bozar, ploansatüre yağ asidi protein oranını değiştirirler. Serbest radikal oluşumu lipid peroksidasyonu ile başlar ve zar yapısında yer alan doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olur. Lipid peroksidasyonuna bağlı olarak organellerde fonksiyon bozukluğu oluşur, lizozomal frajilite artışı ile mikrozomal enzimlerde değişiklikler oluşur ve sonuçta hücre ölümü gerçekleşir. Serbest oksijen radikalleri özellikle hücre zarında hasara yol açarak lipid geçirgenliğini artırır ve lipoproteinlerin kana geçişine neden olur. Bu durum monosit ve makrofajların damar duvarına geçişini arttırarak aterogenezi hızlandırır.⁵

Vasküler yapının ve tonusunun devam ettirilmesinde endotel çok önemli rol oynar. Endotel fonksiyonu endotel kaynaklı vazodilatatör ve vasokonstriktör faktörler tarafından düzenlenmektedir. Bu faktörler arasında endotel fonksiyonunun düzenlenmesinde anahtar rolü olan molekülün nitrik oksit (NO) olduğu düşünülmektedir. Endotel disfonksiyonunun esas göstergesi, NO tarafından sağlanan endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasıdır. NO L-arjinin aminoasitinden NO sentaz (NOS) enzimi ile sentezlenir. Endotel disfonksiyonu aterosklerozun başlangıç lezyonu olarak kabul edilmektedir.

Asimetrik dimetil arjinin (ADMA), NOS enziminin endojen yarışmalı inhibitörüdür. Arjinin aminoasitinin posttranslasyonel modifiye formudur. L-arjininin hücre içi metiltransferaz enzimiyle metillenmesiyle üretilmektedir.⁶

Metabolik sendrom bileşenlerinden hiperkolesterolemi ve hipertansiyonda, arteriyel darlıklarda, hipertiroidizm, kronik renal yetmezlik, preeklampsi, tip 2 diyabet, gestasyonel diyabette ADMA seviyeleri yükselmiştir. Endotel disfonksiyonu aterosklerozun erken evresini gösterir. ADMA endotel disfonksiyonu belirteci olarak kardiyovasküler hastalık riskini tahmin etmede önemli bir parametredir.⁷

Hiperinsülinemi veya hiperlipidemi ya ADMA üretimini stimüle etmekte ya da ADMA’nın yıkım veya üretiminden sorumlu enzimlerin aktivite veya seviyesinde değişiklik oluşturmaktadır. Yakın zamanda hipergliseminin, ADMA yıkımını katalizleyen dimetilarjinin dimetil amino hidrolaz enzim seviyelerini azaltarak ADMA seviyelerinde artışa sebep olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında, yapılan çalışmalarda metabolik sendromun çeşitli metabolik anormalliklerini hedef alan önlemlerin alınması, insülin sensitize edici tedavilerin uygulanması ADMA seviyelerini azaltmıştır.⁸

Endotel disfonksiyonu, aşıkâr koroner aterosklerozu olan veya kardiyovasküler hastalık açısından riskli hasta grubunda bulunmaktadır. Endotelyal NOS sentezinde veya aktivitesinde azalma, oksijen türevi serbest radikallerin sentezinde artma endotel disfonksiyonuna neden olan faktör-

lerdir. ADMA ile oluşan endotel disfonksiyonu mekanizması; vasküler NO elde edilebilirliğinin azalması ve vasküler süperoksit seviyelerinin artması ile açıklanmaktadır.⁹

Bu çalışmada metabolik sendromda oluşan endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler risk artışı, kardiyovasküler hastalık risk belirteci olarak görülen serum ADMA seviyeleri ve oksidatif stres belirteçleri ile değerlendirildi. Çalışmanın amacı metabolik sendrom hastalarında ateroskleroz başlangıç patolojisi olan endotel disfonksiyonuna erken tanı koyabilmek, oksidatif stres ile ADMA ilişkisini incelemek ve serum ADMA düzeylerinin kardiyovasküler risk belirteci olarak kullanılabilirliğini göstermektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hasta grubu Fatih Üniversitesi Dahiliye, Endokrinoloji ve Kardiyoloji Polikliniklerine gelen metabolik sendrom özellikleri taşıyan obez kişilerden oluşturulmuştur. Hastaların her birinden işlemle ilgili onam için onay alınmıştır. Çalışma için hastanemizden etik kurul onayı alınmıştır (18 Nisan 2006 tarihli ve 8 no'lu etik kurul onayı). Hastalar NCEP ATP III kriterlerine göre seçilmiştir. Obezite göstergesi olarak bel çevresi kullanılmıştır. Bel çevresi kadında 88 cm, erkekte 102 cm üzeri, tansiyon 130/85 mmHg üzerinde, açlık kan şekeri > 110 mg/dL, trigliserid > 150 mg/dL, HDL kadında < 50 mg/dL, erkekte < 40 mg/dL kriterlerine sahip, metabolik sendrom komponentleri dışında hastalığı olmayan, 40-60 yaşları arasında 10 erkek ve 36 kadından oluşan 46 kişi hasta grubu olarak, yine aynı yaş grubunda herhangi bir hastalık ve ilaç kullanma öyküsü olmayan sağlıklı ve zayıf 28 kadın ve 11 erkekte oluşan 39 kişi kontrol grubu olarak seçilmiştir. Grupların fizik muayene esnasında en az 5 dakika dinlenme sonrasında sağ koldan kan basınçları ölçüldü ve bel çevreleri kaydedildi. Ortalama 14 saatlik açlık sonrası hasta ve kontrol grubundan kan örnekleri alındı. ADMA, glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz, homosistein, nitrit, nitrat ve malondialdehid (MDA) düzeyleri tüm hasta ve kontrol gruplarında çalışıldı. Rutin biyokimyasal parametrelerden BUN, kreatinin, glukoz, HDL, LDL, VLDL kolesterol, trigliserid düzeyleri ve tam kan sayımı parametreleri ölçüldü.

Serum MDA düzeyleri Uchiyama-Mihara'nın metoduna göre tayin edildi. Bu metot, lipid peroksidasyon ürünü olan MDA'nın tiyobarbütirik asit (TBA) ile verdiği reaksiyon sonucu oluşan pembe rengin şiddetinin ölçümü esasına dayanmaktadır.¹⁰ 250 µL serum üzerine 1.25 mL %20'lik TCA ve 0.5 mL %0.67'lik TBA eklendi. Vortekslenildikten sonra karışım 30 dakika kaynatıldı. Sonra hızlı bir şekilde soğutuldu. Üzerine 2 mL n-butanol eklenip 3000 g'de 5 dakika santrifüj edildi. Üstteki faz alınıp 523 nm'de spektrofotometrede n-butonole karşı okundu.

NO ürünleri olan nitrit ve nitrat Griess yöntemi ile çalışıldı.¹¹ Önce stok solüsyonlar hazırlandı. Standartlar total nitrat ve nitrit için hazırlandı. Çalışmada öncelikle 250 µL heparinli plazmaya 500 µL %96'lık etil alkol eklendi, vortekslenip 14.000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi.

Total nitrat tayini; 200 µL santrifüjlenen numuneden alınıp üzerine 200 µL VCl₃, 100 µL sülfanilamide 100 µL NEDD eklendi. 37°C'de 30-45 dakika bekletildi, 540 nm'de spektrofotometrede okutuldu.

Nitrit tayini; 200 µL numune üzerine 100 µL sülfaniamide, 100 µL NEDD eklenip, 37°C'de 30-45 dakika bekletildi, 540 nm'de spektrofotometrede okutuldu. Total nitratın nitrit çıkartılarak nitrat değeri bulundu.

Süperoksit dismutaz (SOD) ölçümü EDTA'lı plazmada Cayman Chemical'in süperoksit dismutase assay kiti ile ELISA yöntemi ile çalışılmıştır. Birimi units/mL'dir. Ölçüm aralığı 0.025-0.25 units/mL SOD bulunmuştur.

Glutatyon peroksidaz (GPx) heparinli tam kandan glutathione peroksidase kiti ile çalışıldı. Kit Hitachi 912 cihazı ile aplike edildi. Önce Drabkins solüsyonu hazırlandı. Drabkins solüsyonu hazırlarken 9.87 g potasyum ferrisiyanid, 2.47 g potasyum siyanid, 6.8 g mono potasyum fosfat ve 2.5 mL triton X eklendi. Çalışma solüsyonu 1 volüm konsantre Drabkin 49 volüm distile su ile hazırlandı. 1 mL dilüe edici ajan ile 0.05 mL heparinli tam kan eklendi. Üzerine 1 mL Drabkins solüsyonu koyularak 20 dakika içinde çalışıldı.

ADMA ölçümü serumda DLD firmasının AD-MA kiti ile ELISA yöntemi ile çalışıldı. Birimi $\mu\text{mol/l}$ dir. Ölçüm aralığı $0.4-0.75 \mu\text{mol/L}$ 'dir.

Homosistein ölçümü EDTA'lı plazmada Axis Shield firmasının homocysteine EIA kiti ile ELISA yöntemi ile çalışılmıştır. Birimi $\mu\text{mol/L}$ 'dir. Ölçüm aralığı $1-50 \mu\text{mol/L}$ bulunmuştur.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 13 istatistik programı ile yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında Student t-testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma (mean \pm SD) şeklinde verildi. Gruplar kendi içinde Pearson linear korelasyon analizi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Grupların genel demografik verileri ve rutin biyokimyasal parametreleri ort \pm SD şeklinde Tablo 1'de verilmiştir. Buna göre hasta grubu ve kontrol grubu yaş ortalamaları birbirine yakındır (49.7 ± 9.7 ve 49.1 ± 5.33 yıl). Metabolik sendrom hasta grubunda bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basınçları, açlık kan şekeri düzeyleri, trigliserid düzeyleri ve LDL kolesterol düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). HDL kolesterol düzeyleri kontrol grubunda metabolik sendromlu hasta grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($60.6 \pm 13.5 \text{ mg/dL}$ ve $40.1 \pm 10.06 \text{ mg/dL}$ $p < 0.05$).

Grupların ölçülen parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir. Buna göre metabolik sendromlu hasta grubunda serum ADMA düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak an-

TABLO 1: Grupların demografik ve rutin laboratuvar parametreleri.

Parametre	Kontrol	Metabolik Sendrom
	Aritmetik ort. \pm Standart sapma	Aritmetik ort. \pm Standart sapma
Yaş	49.7 \pm 9.7	49.1 \pm 5.33
Bel çevresi (cm)	82.5 \pm 6.1	113.4 \pm 14.7
SKB (mmHg)	107.3 \pm 12.4	141.9 \pm 14.7
DKB (mmHg)	57 \pm 7.67	90.6 \pm 7.9
AKŞ (mg/dL)	83.6 \pm 7.1	109 \pm 29.2
Trigliserid (mg/dL)	77.1 \pm 31.06	211.6 \pm 86.6
HDL kolesterol (mg/dL)	60.6 \pm 13.5	40.1 \pm 10.06

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, AKŞ: Açlık kan şekeri, HDL: High density lipoprotein.

TABLO 2: Grupların ölçülen parametrelerinin karşılaştırılması.

	Metabolik sendrom	Kontrol	p
	Aritmetik ort. \pm Standart sapma	Aritmetik ort. \pm Standart sapma	
ADMA ($\mu\text{mol/L}$)	0.80 \pm 0.39	0.62 \pm 0.34	0.032*
Homosistein ($\mu\text{mol/L}$)	19.18 \pm 4.05	12.18 \pm 3.99	0.020*
GPx (units/gm Hb)	44.99 \pm 9.19	47.50 \pm 5.45	0.123
MDA (nmol MDA/mL)	14.03 \pm 5.02	4.06 \pm 1.94	0.010*
SOD (U/mL)	8.96 \pm 4.9	12.28 \pm 8.8	0.033*
Nitrat ($\mu\text{mol/L}$)	43.6 \pm 12.82	45.2 \pm 17.7	0.600
Nitrit ($\mu\text{mol/L}$)	8.14 \pm 2.62	13.12 \pm 3.83	0.010*

* %5 önem seviyesinde istatistiksel olarak anlamlıdır.

ADMA: Asimetrik dimeril orijinin, GPx: Glutasyon peroksidaz, MDA: Malondialdehid, SOD: Süperoksit dismutaz.

lamalı derecede daha yüksek bulunmuştur ($0.80 \pm 0.39 \mu\text{mol/L}$; $0.62 \pm 0.34 \mu\text{mol/L}$, $p < 0.05$). Serum homosistein düzeyleri metabolik sendroma sahip hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($19.18 \pm 4.05 \mu\text{mol/L}$ ve $12.18 \pm 3.99 \mu\text{mol/L}$ $p < 0.05$). Serum GPx düzeyleri kontrol grubunda, hasta grubuna göre yüksektir, fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir (44.99 ± 9.19 units/gm Hb ve 47 ± 5.45 units/gm Hb, $p > 0.05$). Serum MDA düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (14.03 ± 5.02 nmol MDA/mL ve 4.06 ± 1.94 nmol MDA/mL, $p < 0.05$). Metabolik sendrom hastalarının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük serum SOD aktivitesine sahip oldukları görülmüştür (8.96 ± 4.9 U/mL ve 12.28 ± 8.8 U/mL, $p < 0.05$). Nitrat seviyeleri metabolik sendromlu hasta grubunda daha düşüktür ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir ($43.6 \pm 12.82 \mu\text{mol/L}$ ve $45.2 \pm 17.7 \mu\text{mol/L}$, $p > 0.05$). Nitrit seviyeleri ise metabolik sendrom hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük saptanmıştır ($8.14 \pm 2.62 \mu\text{mol/L}$ ve $13.12 \pm 3.83 \mu\text{mol/L}$ $p < 0.05$).

Grupların parametrelerin korelasyon analiz sonuçları Tablo 3'te verilmiştir. Buna göre ADMA düzeylerinin bel çevresi ($r = 0.222$), sistolik ($r = 0.236$) ve diyastolik ($r = 0.313$) kan basıncı ile pozitif yönde ancak zayıf bir korelasyon vardır. Homosistein düzeyleri ile bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, AKŞ ve trigliserid değerleri arasında pozitif korelasyon, HDL kolesterol ile negatif korelasyon saptandı. Homosistein ve sistolik kan basıncı için ($r = 0.525$), homosistein ile diyasto-

TABLO 3: Grupların korelasyon analizi sonuçları.

Parametre	ADMA		Homosistein		MDA		Nitrit		SOD		GPx	
	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r
Bel çevresi	0.042	0.222	0.01	0.691	0.01	0.671	0.01	-0.427	0.52	-0.07	0.068	-0.199
SKB	0.030	0.236	0.01	0.525	0.01	0.684	0.01	-0.509	0.16	-0.151	0.50	-0.074
DKB	0.004	0.333	0.01	0.519	0.01	0.590	0.01	-0.389	0.12	-0.166	0.37	-0.097
AKŞ	0.506	0.073	0.01	0.483	0.01	0.512	0.01	-0.385	0.05	-0.206	0.08	-0.189
TG	0.141	0.161	0.01	0.386	0.01	0.488	0.01	-0.448	0.01	-0.263	0.10	-0.178
HDL	0.096	-0.182	0.003	-0.322	0.01	-0.41	0.01	0.414	0.13	0.165	0.03	0.226
LDL	0.986	-0.002	0.945	-0.008	0.33	0.106	0.61	-0.055	0.72	0.038	0.29	0.116
ADMA			0.41	0.09	0.06	0.2	0.01	-0.254	0.27	-0.121	0.62	0.053
Homosistein	0.411	0.09			0.11	-0.171	0.01	0.48	0.07	-0.197	0.01	-0.255
SOD	0.270	-0.121	0.07	-0.197	0.13	-0.162	0.186	0.145			0.10	0.179
GPx	0.628	0.053	0.018	-0.255	0.57	-62.00	0.57	0.062	0.10	0.179		
MDA	0.705	0.042	0.21	0.135			0.14	-0.159	0.27	-0.121	0.98	0.002

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, AKŞ: Açlık kan şekeri, TG: Trigliserid, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, ADMA: Asimetrik dimetil ar-jinin, SOD: Süperoksit dismutaz, GPx: Glutasyon peroksidoz, MDA, Malondialdehid.

lik kan basıncı için ($r= 0.529$), homosistein ile bel çevresi arasında ($r= 0.691$), homosistein ile AKŞ arasında ($r= 0.483$) ve homosistein ile trigliserid arasında ($r= 0.386$), homosistein ile HDL arasında ($r= 0.322$) korelasyon değerleri bulunmuştur. Lipid peroksidasyon ürünü MDA ile sistolik kan basıncı ve AKŞ arasında pozitif korelasyon vardır. MDA ile sistolik kan basıncı için ($r= 0.226$), MDA ile AKŞ için ($r= 0.269$) korelasyon değerleri mevcuttur. Nitrit seviyesi ile bel çevresi ($r= 0.427$), sistolik ve diastolik kan basıncı ($r= 0.509$ ve $r= 0.389$), trigliserid ($r= 0.448$), ADMA ($r= 0.254$), homosistein ($r= 0.480$) ve AKŞ ($r= 0.385$) değerleri arasında negatif korelasyon mevcuttur. SOD düzeyleri trigliserid düzeyi ile negatif koreledir ($r= 0.263$). GPx ile HDL kolesterol arasında pozitif korelasyon ($r= 0.226$), homosistein arasında ise negatif korelasyon bulunmuştur ($r= 0.255$).

TARTIŞMA

Metabolik sendrom gittikçe daha fazla sayıda insanı etkileyen önemli bir morbitide nedenidir. İnsülin direncinin en fazla etkisi kardiyovasküler sistem üzerine olmaktadır. İnsülin direnci endotel fonksiyonunu bozmakta ve kardiyovasküler hastalıklara eğilim oluşturmaktadır. Endotele etki eden mediyatörler arasındaki dengenin vazokonstriksiyon yönünde bozulması nedeni ile oluşan endotele bağlı vazodilatasyon bozukluğu, endotel

disfonksiyonunun temelini oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda yaş, hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar açısından aile öyküsü ve hiperlipidemi gibi klasik risk faktörlerinin oksidatif stres üzerinden endotel disfonksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Endotel disfonksiyonuna oksidatif stres dışında L-arjinin analogu ADMA'nın yükselmesi de neden olmaktadır. ADMA, NO oluşumunu inhibe ederek vasküler fonksiyonu bozmaktadır.^{12,13}

Bu çalışmadaki amaç, kardiyovasküler hastalık risk belirteci olarak görülen serum ADMA seviyelerinin endotel disfonksiyonu ve artmış kardiyovasküler riskle seyreden metabolik sendrom hastalıklarındaki düzeylerini görmek, hastalarda olası endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler risk arasındaki bağlantı yollarını araştırmaktır. Bu nedenle kilit mekanizma olduğu düşünülen oksidatif stres ile ADMA arasındaki ilişki incelenmiştir.

Vallance ve ark. ilk kez endojen ADMA'nın endotele bağlı vazodilatasyonu antagonize ettiğini göstermiştir. Plazma ADMA konsantrasyonu endotel disfonksiyonu ve aterosklerozis için risk faktörleri taşıyan hastalarda yüksek saptanmıştır.¹⁴ Zoccali ve ark. plazma ADMA seviyelerini kardiyovasküler morbidite ve mortalite için güçlü bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlamıştır.¹⁵ ADMA, NO sentaz enzim inhibitörü olarak endo-

tel disfonksiyonunu tahmin etmede oldukça önemli bir role sahiptir. Bu nedenle yeni bir kardiyovasküler risk belirteci olarak değerlendirilmektedir.¹⁶

Çalışmamızda NCEP ATP III kriterlerine göre seçilen metabolik sendromlu abdominal obezitesi olan hasta grubunda ADMA konsantrasyonları istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı bulunmuştur. Buna ek olarak, metabolik sendromlu kişilerde ADMA seviyeleri ile sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu sonuçlara göre metabolik sendrom bileşenleri ile ADMA düzeyleri arasında pozitif korelasyonun varlığı, hasta grubundaki endotel disfonksiyonunda ADMA'nın rolü olabileceği görüşünü desteklemektedir.

NO'ya bağlı vazodilatasyon obez ve insülin direnci olan hastalarda bozulmuştur.¹³ Sistemik oksidatif stres abdominal obezite (visseral yağ birikmesi) ile orantılı olarak artmaktadır. Kültür ortamındaki adipositlerde yağ asitlerinin yükselmesi NADPH oksidaz aktivasyonu yolu ile oksidatif stresi arttırmakta, antioksidatif enzim sentezini azaltmaktadır.⁵

Membranda bulunan yağ asitleri (araşidonik asit) ve kolesterolün doymamış bağları serbest radikallerle reaksiyona girip peroksidasyona neden olabilir. Serbest radikallerin hücre zarlarındaki yağ asitleri ile reaksiyona girerek sonuçta zar bütünlüğünün bozulmasıyla sonuçlanan reaksiyon dizisine "lipid peroksidasyonu" denir. İlk önce yağ asidi hidrojen ve kendi üzerinde birer elektron kalacak şekilde parçalanır ve lipid radikalini oluşturur. Lipid radikali de oksijenle reaksiyona girerek lipid peroksil radikalini oluşturur. Lipid peroksil radikali de diğer doymamış yağ asitleriyle reaksiyona girer. Böylece zincirleme bir reaksiyon başlamış olur. Lipid peroksidler daha sonra MDA ve 4-hidroksi nonenal gibi yıkım ürünlerine dönüşürler. Lipid peroksidasyonunun başlıca son ürünlerinden MDA oksidan hasarı değerlendirmede sıklıkla kullanılmaktadır.¹⁷

Bu çalışmada, serbest radikallerin reaktif yapıları ve kısa ömürlü oluşları direkt tayinlerini güçleştirdiği için oksidatif stres belirteci olarak serum MDA değerleri incelendi. Metabolik sendromlu

hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde MDA seviyelerinin arttığı saptandı ($p < 0.05$).

Keaney ve ark.nın çalışmasında metabolik sendromlu abdominal obeziteye sahip kişilerde serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonunun arttığı gösterilmiş ve oksidatif stresin metabolik sendroma neden olduğu bildirilmiştir.⁵

Fujita ve ark.nın yaptığı bir araştırmada, metabolik sendromu olanlarda sistemik oksidatif stres markerleri kontrol grubuna göre önemli oranda yüksek bulunmuştur.⁴

Lteif ve ark.na göre oksidatif stres, endotel fonksiyonuna direkt zarar vererek aterogeneze etkili olmaktadır. Bunun yanı sıra NO'nun direkt tüketimine neden olarak da etki göstermektedir.¹⁸

Serbest radikallerin yol açtığı hücre hasarının derecesi hücre içindeki koruyucu sistemlerin etkinlik derecelerine bağlıdır. SOD, GPx ve katalaz gibi bazı antioksidan enzimler serbest radikallerin oluşmasını ve lipid peroksidasyonunun başlamasını önleyen enzimlerdir.¹⁹

Bu çalışmada, metabolik sendromlu hasta grubunda antioksidan kapasiteyi gösteren SOD aktivitesi istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. GPx aktivitesi de düşük bulunmuştur, ancak bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Antioksidan enzimler içinde SOD enzimi serbest oksijen radikallerine karşı savunmada ilk basamak olup, oksidatif stres ile karşılaşma sonucunda indüklenir. Çalışmamızda artmış lipid peroksidasyonuna ve ADMA düzeylerine karşı SOD ve GPx düzeylerinde azalma olduğu düşünülmektedir.

Metabolik sendrom ve aterosklerozis sonucunda gelişen doku hasarı nedeni ile antioksidan enzim sistemindeki yetersizliğe bağlı olarak serbest oksijen radikallerinin yüksek olması (MDA) bu hastaların belirgin oksidatif strese maruz kaldıklarını ortaya koymaktadır. Sonuçta meydana gelen endotel disfonksiyonu da serbest radikallerin neden olduğu hasarla ilişkilidir.

Yüksek homosistein konsantrasyonları bağımsız risk faktörüdür. Hiperhomosisteinemi endotel

hasarına yol açmaktadır. Homosistein çeşitli sitotoksik reaktif oksijen türlerinin oluşumunu arttırmaktadır. Bu lipid peroksidasyonunu uyararak düşük dansiteli lipoprotein oksitlenmesine ve trombositlerin kümelenmesine yol açmaktadır.²⁰ Çalışmamızda hasta grubunda homosistein düzeyleri kontrollere göre istatistiksel düzeyde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu lipid peroksidasyon artışının nedenlerinden biri olabilir.

Böger ve ark. metionin vererek akut hiperhomosisteinemi indüklemiş ve sağlıklı bireylerde ADMA seviyelerinin arttığını ve vazodilatasyonun bozulduğunu gözlemlemiştir.²¹

Oksidatif stres endotel disfonksiyonunda anahtar rol oynamaktadır. Endotel disfonksiyonu ise kardiyovasküler hastalıkların gelişiminin başlangıç basamağıdır. Metabolik sendromda artan oksidatif stres endotel disfonksiyonuna neden olmakta ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklara yol açmaktadır.^{22,23}

Çalışmamızda artmış lipid peroksidasyon ürünü MDA, azalmış antioksidan enzimler metabolik sendromda dengenin oksidatif stres yönünde bozulduğunu göstermektedir. Azalmış NO, artmış ADMA düzeyleri ile birlikte bu veriler metabolik

sendromlu hastalarda endotel disfonksiyonu ve artmış oksidatif stresin bir arada olduğunu işaret etmektedir.

Yapılan çalışmalar, metabolik sendromun hiperlipidemi, hiperglisemi gibi bileşenlerinin varlığında ADMA katabolizmasının yavaşlayıp serum ADMA düzeylerinin arttığını göstermektedir.^{14,24}

Bu çalışmada metabolik sendrom bileşenleri ile ADMA düzeyleri arasında pozitif korelasyon olması metabolik sendrom ciddiyeti ile ADMA düzeylerinin ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

SONUÇ

Çalışmamızın biyokimyasal sonuçları göz önüne alındığında metabolik sendrom hastalarında endotel disfonksiyonunun periferik sirkülasyondan serum ADMA düzeylerinin ölçülmesi ile değerlendirmesi gelecekte olacak kardiyovasküler olaylar hakkında önemli bilgiler sağlayabilir. Metabolik sendromlu hastalarda endotel disfonksiyonunun önceden tahmin edilmesi aterosklerotik sürecin klinik bulgu vermeden durdurulmasına yönelik tedbirlerin alınmasını kolaylaştıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Chan NN, Kong AP, Chan JC. Metabolic syndrome and type 2 diabetes: the Hong Kong perspective. *Clin Biochem Rev* 2005;26(3):51-7.
2. Arslan M. [Metabolic syndrome: diagnosis, pathogenesis, diagnostic criterias and components]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2(3):1-7.
3. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
4. Fujita K, Nishizawa H, Funahashi T, Shimomura I, Shimabukuro M. Systemic oxidative stress is associated with visceral fat accumulation and the metabolic syndrome. *Circ J* 2006;70(11):1437-42.
5. Keaney JF Jr, Larson MG, Vasan RS, Wilson PW, Lipinska I, Corey D, et al. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(3): 434-9.
6. Lüscher TF, Barton M. Biology of the endothelium. *Clin Cardiol* 1997;20 (11 Suppl 2): II-3-10.
7. Wang J, Sim AS, Wang XL, Salonikas C, Naidoo D, Wilcken DE. Relations between plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) and risk factors for coronary disease. *Atherosclerosis* 2006;184(2):383-8.
8. Altinova AE, Arslan M, Sepici-Dincel A, Akturk M, Altan N, Toruner FB. Uncomplicated type 1 diabetes is associated with increased asymmetric dimethylarginine concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(5):1881-5.
9. Sydow K, Münzel T. ADMA and oxidative stress. *Atheroscler Suppl* 2003;4(4):41-51.
10. Mihara M, Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem* 1978;86(1): 271-8.
11. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N]nitrate in biological fluids. *Anal Biochem* 1982;126(1):131-8.
12. Zsuga J, Gesztelyi R, Török J, Kéki S, Bereczki D. Asymmetric dimethylarginine: a molecule responsible for the coexistence of insulin resistance and atherosclerosis via dual nitric oxide synthase inhibition. *Med Hypotheses* 2005;65(6):1091-8.
13. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14(3):173-94.
14. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992;339(8793):572-5.
15. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Novel cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15 (Suppl 1):77-80.

16. Abbasi F, Brown BW Jr, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(5):937-43.
17. Mutlu-Türkoğlu U, Oztezcan S, Telci A, Orhan Y, Aykaç-Toker G, Sivas A, et al. An increase in lipoprotein oxidation and endogenous lipid peroxides in serum of obese women. *Clin Exp Med* 2003;2(4):171-4.
18. Lteif A, Mather K. Insulin resistance, metabolic syndrome and vascular diseases: update on mechanistic linkages. *Can J Cardiol* 2004;20 (Suppl B):66B-76B.
19. Sezgin N, Sezgin AT, Güllü H, Karabulut A, Ozyalin F, Topal E, et al. [The effects of cytokines, nitric oxide and superoxide dismutase on myocardial function]. *Turk J Bioc* 2004;29(2):178-82.
20. Kanani PM, Sinkey CA, Browning RL, Allaman M, Knapp HR, Haynes WG. Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocyst(e)inemia in humans. *Circulation* 1999;100(11): 1161-8.
21. Böger RH, Ron ES. L-Arginine improves vascular function by overcoming deleterious effects of ADMA, a novel cardiovascular risk factor. *Altern Med Rev* 2005;10(1):14-23.
22. Mohazzab KM, Kaminski PM, Wolin MS. NADH oxidoreductase is a major source of superoxide anion in bovine coronary artery endothelium. *Am J Physiol* 1994;266(6 Pt 2): H2568-72.
23. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, et al. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med* 1987;107(4): 526-45.
24. Ruiz-Gutiérrez V, Vázquez CM, Santa-Maria C. Liver lipid composition and antioxidant enzyme activities of spontaneously hypertensive rats after ingestion of dietary fats (fish, olive and high-oleic sunflower oils). *Biosci Rep* 2001;21(3):271-85.