MARMARA ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DİSLİPİDEMİDE ANGİOTENSİN ÇEVİRİCİ ENZİM İNSERSİYON/DELESYON POLİMORFİZMİNİN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

EMİNE YEŞİLÇİMEN DURNA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Biyoloji Anabilim Dalı

Biyoloji Programı

DANIŞMAN

Prof. Dr. Belgin SÜSLEYİCİ DUMAN

İSTANBUL, 2013

MARMARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DİSLİPİDEMİDE ANGİOTENSİN ÇEVİRİCİ ENZİM İNSERSİYON/DELESYON POLİMORFİZMİNİN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

EMİNE YEŞİLÇİMEN DURNA
(520110016)

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Biyoloji Anabilim Dalı
Biyoloji Programı

DANIŞMAN
Prof. Dr. Belgin SÜSLEYİCİ DUMAN

İSTANBUL, 2013

MARMARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Öğrencisi Emine YEŞİLÇİMEN DURNA'nın "**Dislipidemide angiotensin çevirici enzim insersiyon/delesyon polimorfizminin etkilerinin incelenmesi**" başlıklı tez çalışması, 08.05.2013 tarihinde savunulmuş ve jüri üyeleri tarafından başarılı bulunmuştur.

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Belgin SÜSLEYİCİ DUMAN (Danışman) .....
Marmara Üniversitesi

Prof. Dr. Nazlı ARDA (Üye) .....
İstanbul Üniversitesi

Prof. Dr. İlhan ONARAN (Üye) .....
İstanbul Üniversitesi

ONAY

Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun / /2013 tarih ve ..... sayılı kararı ile Emine YEŞİLÇİMEN DURNA'nın Biyoloji Anabilim Dalı Biyoloji Programında Yüksek Lisans (MSc.) derecesi alması onanmıştır.

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü
Prof. Dr. Abdülkerim KAR

İSTANBUL, 2013

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimde ve bu tezi ortaya çıkarmak için gerekli bilgi birikimini sağlamamda büyük emeği olan, anlayışını ve sevgisini benden hiçbir zaman esirgemeyen değerli danışman hocam Sn. Prof. Dr. Belgin SÜSLEYİCİ DUMAN'a bana kazandırdığı her şey için çok teşekkür ederim.

Tezimin yürütülmesi esnasında göstermiş olduğu yapıcı, yönlendirici destekten ve paylaştığı yaşam deneyiminden dolayı Sn. Doç. Dr. Figen Esin KAYHAN'a, çalışmaya dahil edilmiş olan hasta ve kontrollere ait kan örnekleri ve bilgilerin sağlanmasındaki yardımlarından dolayı Sn. Prof. Dr. Mustafa TAŞKIN'a, çalışma verilerinin istatistiksel analizlerini ve değerlendirmelerini yapan Sn. Yrd. Doç. Dr. Penbe ÇAĞATAY'a çalışma sürem içerisinde göstermiş oldukları destek ve hoşgörüden dolayı başta Dekanlık görevini yürüten Sn. Prof. Dr. Meral ÜNAL ile bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Sn. Prof. Dr. Engin ÖZHATAY'a ve tüm Bilim Dallarında çalışan öğretim üyesi hocalarıma, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum çalışma arkadaşlarım Uzm. Bio. Meliha KOLDEMİR GÜNDÜZ, Bio. Öğrt. Nur BAKIR, , Bio. Hasan Mert BOZKUŞ'a ve beni benden çok düşünen değerli insan Sn. Nermin ASLAN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Sevgili eşim tez çalışmam süresince beni hiç yalnız bırakmadığın, başaracağıma inandığın, her işinde olduğu gibi aynı zamanda mükemmel bir eş olduğun için teşekkür ederim.

Sevgili ailem, hayatım boyunca bana her türlü desteği verdiğiniz, benimle mutlu olup, hüzünlendiğiniz, her zaman yanımda olarak yılmadan, inancımı kaybetmeden hedeflerime ulaşmamı sağladığınız ve en önemlisi beni ben olarak sevdiğiniz için size sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum asla hakkınızı ödeyemeyecek olsam da sizi mutlu etmeye yetecek bu tez çalışmamı size atfediyorum.

Mayıs, 2013 **Emine YEŞİLÇİMEN DURNA**

İÇİNDEKİLER

SAYFA

TEŞEKKÜR **i**

İÇİNDEKİLER **iii**

ÖZET **v**

ABSTRACT **vii**

SEMBOLLER **ix**

KISALTMALAR **xi**

ŞEKİL LİSTESİ **xiii**

TABLO LİSTESİ **xvii**

1. GİRİŞ **1**

1.1. Tezin Amacı 1

1.2. Dislipideminin Tanımı 1

1.2.1. Dislipidemi Tanı Kriterleri 2

1.3. Dislipidemi İle İlişkili Hastalıklar 4

1.3.1. Dislipidemi Ve Metabolik Sendrom İlişkisi 4

1.3.2. Dislipidemi Ve Obezite İlişkisi 5

1.3.3. Dislipidemi Ve Tip 2 Diyabet İlişkisi 6

1.3.4. Dislipidemi Ve Hipertansiyon İlişkisi 8

1.3.5. Dislipidemi ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi 9

1.4. Dislipidemi ve Lipoprotein Metabolizması 11

1.4.1. Dislipidemide Anormal HDL Metabolizması 14

1.4.2. Dislipidemide Anormal LDL Metabolizması 16

1.4.3. Dislipidemide Anormal IDL Metabolizması 18

1.4.4. Dislipidemide Anormal VLDL Metabolizması 18

1.4.5. Dislipidemide Anormal Trigliserid Metabolizması 19

1.4.6. Dislipidemide Anormal Şilomikron Metabolizması 20

1.4.7. Dislipidemide Anormal Kolesterol Metabolizması 20

1.5. Angiotensin Çevirici Enzim (ACE) Geni, Protein Yapısı ve Fonksiyonu 22

1.6. Angiotensin Çevirici Enzim Geni İnsersiyon/Delesyon Polimorfizmi 24

1.7. Angiotensin Çevirici Enzim İnsersiyon/Delesyon Polimorfizmi ve Dislipidemi İlişkili Hastalıklar 26

1.8. Angiotensin Çevirici Enzim'in Biyolojik Fonksiyonu 28

1.9. Allel Spesifik Polimeraz Zincir Reaksiyonu 29
2. MATERYAL VE YÖNTEM 31
2.1. Materyal 31
2.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözeltiler 31
2.1.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler 31
2.1.1.2. Kullanılan Çözeltiler 31
2.1.2. Araç ve Gereçler 32
2.1.3. Çalışma Grubu 33
2.1.3.1. Dislipidemili ve Dislipidemili Olmayan Gruplara Ait Klinik Veriler 33
2.1.4. Vücut Yağı Ölçümü 34
2.2. Kullanılan İnceleme Yöntemleri 34
2.2.1. Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanma Koşulları 34
2.2.2. Uygulanan Biyokimyasal Laboratuvar Analizleri 34
2.2.3. Kandan Genomik DNA İzolasyonu 34
2.2.3.1. High Pure PCR Template Preparation Kit Protokolü ile Genomik DNA İzolasyonu 34
2.2.3.2. İzole Edilen DNA miktarının Ölçülmesi 36
2.2.4. Angiotensin Çevirici Enzim Geninin Çoğaltılması ve İnsersiyon/Delesyon Polimorfizminin Tespiti ile İlgili Yöntemler 37
2.2.4.1. Allel Spesifik Polimeraz Zincir Reaksiyonu İle İnsersiyon/ Delesyon Polimorfizminin Belirlenmesi 37
2.2.4.2. ACE Geni İnsersiyon/Delesyon Polimorfizminin Belirlenmesinde Kullanılan Polimeraz Zincir Reaksiyon Protokolü 38
2.2.5. Agaroz Jel Elektroforezi 39
2.2.6. İstatistiksel Analizler 40
3. BULGULAR VE TARTIŞMA 41
3.1. Deneysel Sonuçlar 41
3.2. Tartışma 51
4. SONUÇLAR 71
KAYNAKLAR 75
ÖZGEÇMİŞ 101

ÖZET

DİSLİPİDEMİDE ANGİOTENSİN-ÇEVİRİCİ ENZİM İNSERSİYON/DELESYON POLİMORFİZMİNİN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Metabolik hastalıkların patogenezinde renin-angiotensin sistemi (RAS) önemli rol oynar. Angiotensin-çevirici enzim (ACE) geni polimorfizmleri lipoprotein metabolizmasını düzenler. Araştırmamızın amaçlarından biri ACE geni ID polimorfizminin etiyolojik risk faktörü olarak dislipidemili ve dislipidemili olmayan kontrol bireylerdeki genotip sıklıklarının saptanmasıdır. ACE geni II, ID ve DD genotiplerinin demografik (boy, kilo), şişmanlık (beden kütle indeksi (BKİ), vücut yağı (VY), serum lipidleri), hipertansiyon (sistolik/ diastolik kan basıncı (SKB/ DKB)) ve açlık kan şekeri üzerindeki etkilerinin belirlenmesi çalışmanın diğer amaçlarındandır. Çalışmaya dislipidemi tanısı konmuş 97 dislipidemili ve 70 dislipidemili olmayan sağlıklı birey dahil edilmiştir. ACE geni ID polimorfizmi allel spesifik PCR yöntemi ile saptandı. ACE geni ID polimorfizmi genotip sıklıkları dislipidemililerde II, ID ve DD genotipleri için sırasıyla %14.4, %52.6, %33.0 ve normolipidemik grupta ise %15.7, %61.4, %22.9 olarak tespit edilmiştir. Dislipidemili grupta ACE geni II genotipine sahip bireylerde açlık kan şekeri düzeyleri diğer genotiplere kıyasla daha yüksek, ID genotipli bireylerde ise yağsız vücut kütlesi (YVK) diğer genotiplere kıyasla daha düşük olarak tespit edilmiştir. Dislipidemik ve normolipidemik çalışma gruplarında ACE ID genotip sıklıklarının benzer olduğu ve ACE geni ID polimorfizminin dislipidemili kişilerde plazma lipid-lipoprotein düzeylerine etkisinin olmadığı belirlenmiştir.

Mayıs, 2013 **Emine YEŞİLÇİMEN DURNA**

ABSTRACT

ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME GENE INSERTION/DELETION POLYMORPHISM IN DYSLIPIDEMIA

The renin–angiotensin system (RAS) plays an important role in the pathogenesis of metabolic diseases. Polymorphisms in the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene modulates lipoprotein metabolism. One of the aims of this study was to determine the ACE gene ID polymorphism genotype frequencies in dyslipidemic and normolipidemic control individuals as an etiological risk factor. Other aim of the study was to evaluate the effects of ACE gene II, ID and DD genotypes on demographic (height, weight), obesity (body mass index (BMI), body fat (BF), serum lipids), hypertension (systolic/ diastolic blood pressure (SBP/ DBP) and fasting plasma glucose). 97 dyslipidemic and 70 normo-lipidemic healthy individuals were included to the study. ACE ID polymorphism was determined by allele specific PCR. The II, ID and DD genotype frequencies were as 14.4%, 52.6% and 33.0% for the dyslipidemic subjects and 15.7%, 61.4% and 22.9% for the normolipidemic subjects, respectively. In dyslipidemics, glucose levels were significantly higher in II subjects when compared to ID and DD individuals and free fat mass was lower in ID subjects when compared to II and DD individuals. The allelic frequencies of ACE II, ID and DD were similar in dyslipidemic and normolipidemic subjects and ACE ID polymorphism was not found to be affective on plasma lipid-lipoprotein levels.

Mayıs, 2013 **Emine YEŞİLÇİMEN DURNA**

SEMBOLLER

A **:** Adenin

C **:** Sitozin

^{o}C **:** Santigrat derece

cm **:** Santimetre

dk **:** Dakika

dl **:** Desilitre

G **:** Guanin

kb **:** Kilo baz (1000 nükleotid)

KCl **:** Potasyum klorür

kg **:** Kilogram

$KHCO_3$: Potasyum bikarbonat

M **:** Molar

m^2 **:** Metrekare

ml **:** Mililitre

mg **:** Miligram

mm **:** Milimetre

mM **:** Milimolar

NaCl **:** Sodyum klorür

NaOH : Sodyum hidroksit

ng **:** Nanogram (Gram'ın milyarda biri)

NH_4Cl : Amonyum klorür

Nm **:** Nanomol

nm **:** Nanometre

$MgCl_2$: Magnezyum klorür

rpm **:** Dakikada dönme hızı (devir/dk)

T **:** Timin

µg **:** Mikrogram

µl **:** Mikrolitre

µM **:** Mikromolar

KISALTMALAR

ACE : Angiotensin Çevirici Enzim

ADA : Amerikan Diyabet Birliği

Ang I : Angiotensin I

Ang II : Angiotensin II

ApoB : Apolipoprotein B

BKİ : Beden Kütle İndeksi

BKO : Bel Kalça Oranı

bç : Baz Çifti

D : Delesyon

DNA : Deoksiribonükleik Asit

dATP : Deoksi Adenozin Trifosfat

dCTP : Deoksi Sitozin Trifosfat

dGTP : Deoksi Guanin Trifosfat

dNTP : Deoksi Nükleotid Trifosfat

dTTP : Deoksi Timin Trifosfat

EDTA : Etilen Diamin Tetra Asetik Asit

IDF : Uluslararası Diyabet Federasyonu

I : İnsersiyon

II : ACE İnsersiyon/İnsersiyon Genotipi

ID : ACE İnsersiyon/Delesyon Genotipi

IDL-K : Orta Dansiteli Lipoprotein Kolesterol

IL-6 : İnterlökin 6

DD : ACE Delesyon/Delesyon Genotipi

HbA1c : Glikozile hemoglobin

HDL-K : Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol

İD : İnsülin Direnci

KAH : Koroner Arter Hastalığı

KKH : Koroner Kalp Hastalığı

KVH : Kardiyovasküler Hastalık

LDL-K : Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol

LPL : Lipoprotein Lipaz

MS : Metabolik Sendrom

RNA : Ribonükleik Asit

NCEP : Ulusal Kolesterol Eğitim Programı

NHANES : Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması

ATP III : Yetişkin Eğitim Paneli III

PZR : Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Taq : DNA polimeraz Enzimi

TBE : Tris Borat EDTA

TEKHARF : Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Çalışması

TG : Trigliserid

TK : Total Kolesterol

TNF-α : Tümör Nekroz Faktör Alfa

TURDEP : Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi

UV : Ultraviyole

VLDL-K : Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol

ŞEKİL LİSTESİ

SAYFA

Şekil 1.1. Metabolik Sendrom'un dislipidemi ve diğer hastalıklarla ilişkisi 4

Şekil 1.2. Abdominal obezite ve dislipidemi ilişkisi 6

Şekil 1.3. Tip 2 diyabet hastalarında yaygın dislipidemi modeli 7

Şekil 1.4. Dislipidemi ve insülin direnci ilişkisi 8

Şekil 1.5. Dislipidemi ve kardiyovasküler hastalık ilişkisi 9

Şekil 1.6. Arter duvarında aterosklerotik plak oluşumunda HDL-K ve LDL-K rolleri 11

Şekil 1.7. Lipoprotein yapısı 11

Şekil 1.8. Friedewald formülü 13

Şekil 1.9. HDL molekülünün yapısı 15

Şekil 1.10. LDL-K molekülünün yapısı 16

Şekil 1.11. VLDL molekülünün yapısı 18

Şekil 1.12. Trigliserid molülünün yapısı 19

Şekil 1.13. Şilomikron molekülünün yapısı 20

Şekil 1.14. Kolesterol molekülünün yapısı 21

Şekil 1.15. Angiotensin çevirici enzim geninin yapısı 22

Şekil 1.16. Angiotensin çevirici enzim geninin yapısı ve ID polimorfizmi 25

Şekil 1.17. Angiotensin çevirici enzim geni insersiyon/delesyon polimorfizmi ve plazma ACE seviyesi 25

Şekil 1.18. Endojen Ang II formunun ve farmakolojik RAS blokajının etkisiyle Ang II'nin inhibisyonunun adipogenez ve insülin direncine etkileri 26

Şekil 1.19. ACE geni ve hastalık ilişkileri 28

Şekil 1.20. Allel spesifik polimeraz zincir reaksiyonu 30

Şekil 2.1. Angiotensin çevirici enzim II, ID ve DD genotiplerinin belirlenmesi 37

Şekil 2.2. Angiotensin çevirici enzim ID ve DD genotiplerinin insersiyon spesifik primerler ile doğrulanması 38

Şekil 3.1 Dislipidemili ve dislipidemisi bulunmayan çalışma gruplarında ACE geni ID polimorfizmi genotip dağılımlarının grafik ile gösterilmesi 42

Şekil 3.2. Dislipidemli ve dislipidemli olmayan çalışma gruplarında kan yağları ve glikoz düzeylerinin gösterilmesi 44

Şekil 3.3. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalara göre ACE geni ID polimorfizmi genotip sıklıkları 53
Şekil 3.4. Farklı çalışmalardaki ACE geni ID polimorfizmi genotip dağılımına göre total kolesterol değerleri 54
Şekil 3.5. Farklı çalışmalardaki ACE geni ID polimorfizmi genotip dağılımına göre LDL kolesterol değerleri 55
Şekil 3.6. Farklı çalışmalardaki ACE geni ID polimorfizmi genotip dağılımına göre HDL kolesterol değerleri 56
Şekil 3.7. Farklı çalışmalardaki ACE geni ID polimorfizmi genotip dağılımına göre TG değerleri 57
Şekil 3.8. Farklı çalışmalardaki tip 2 diyabetli kişilerde ACE geni ıd polimorfizmi genotip dağılımları 58
Şekil 3.9. Farklı çalışmalardaki Tip 2 diyabetli olmayan kişilerde ACE geni ID polimorfizmi genotip dağılımları 59
Şekil 3.10. Farklı çalışmalardaki ACE geni ID polimorfizmi genotip dağılımına göre serum açlık kan şekeri değerleri 60
Şekil 3.11. Farklı çalışmalardaki hipertansif kişilerde ACE geni ID polimorfizmi genotip dağılımları 61
Şekil 3.12. Farklı çalışmalardaki normotansif kişilerde ACE geni ID polimorfizmi genotip dağılımları 62
Şekil 3.13. Farklı çalışmalardaki ACE geni ID polimorfizmi genotip dağılımına göre SKB değerleri 63
Şekil 3.14. Farklı çalışmalardaki ACE geni ID polimorfizmi genotip dağılımına göre DKB değerleri 64
Şekil 3.15. Farklı çalışmalardaki şişman ve şişman olmayan kişilerde ACE geni ID polimorfizmi genotip dağılımları 65
Şekil 3.16. Farklı çalışmalardaki ACE geni ID polimorfizmi genotip dağılımına göre BKİ değerleri 66
Şekil 3.17. Farklı çalışmalardaki ACE geni ID polimorfizmi genotip dağılımına göre ağırlık (kg) değerleri 67
Şekil 3.18. Farklı çalışmalardaki ACE geni ID polimorfizmi genotip dağılımına göre boy uzunluğu (cm) değerleri 68

Şekil 3.19. Farklı çalışmalardaki MS'lu kişilerde ACE geni ID polimorfizmi genotip dağılımları 69
Şekil 3.20. Farklı çalışmalardaki MS'lu olmayan kişilerde ACE geni ID polimorfizmi genotip dağılımları 70

TABLO LİSTESİ

SAYFA

Tablo 1.1. Amerikan Diyabet Birliği'ne göre dislipidemi tipleri 3

Tablo 1.2. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III'e göre dislipidemi sınıflandırması 3

Tablo 1.3. Metabolik sendrom risk faktörleri 5

Tablo 1.4. Elektroforetik mobilitelerine, dansitelerine ve fiziksel büyüklüklerine göre lipoprotein grupları 12

Tablo 1.5. Primer lipid ve lipoprotein bozuklukları 13

Tablo 1.6. Sekonder lipid ve lipoprotein bozuklukları 14

Tablo 1.7. ATP III kriterlerine göre hiperlipidemi ile koroner kalp hastalığı oluşum risk ilişkisi 14

Tablo 1.8. NCEP ATP III kriterlerine göre HDL-K düzeylerinin sınıflandırılması 16

Tablo 1.9. NCEP ATP III kriterlerine göre LDL-K düzeylerinin sınıflandırılması 17

Tablo 1.10. LDL kolesterol hedefinin belirlenmesinde etkili risk faktörleri 17

Tablo1.11. NCEP ATP III kriterlerine göre TG düzeylerinin sınıflandırılması 19

Tablo 1.12. NCEP ATP III kriterlerine göre TK düzeylerinin sınıflandırılması 22

Tablo 2.1. Kullanılan kimyasal maddeler 31

Tablo 2.2. Kullanılan çözeltiler 31

Tablo 2.3. Araç ve gereçler 32

Tablo 2.4. High Pure PCR Template Preparation Kit Protokolü ile genomik DNA izolasyonu 34

Tablo 2.5. ACE insersiyon allel varlığının tespiti için kullanılan PCR reaksiyonu karışımı 38

Tablo 2.6. ACE I ve D allelleri için PCR döngü programı 39

Tablo 2.7. ACE I alleli için PCR döngü programı 39

Tablo 2.8. %1'lik Agaroz jelin hazırlanması ve elektroforez yöntemi 40

Tablo 3.1. Dislipidemili ve dislipidemili olmayan çalışma gruplarında angiotensin çevirici enzim geni insersiyon/delesyon genotip sıklıkları ve allel frekansları 41

Tablo 3.2. Dislipidemili ve dislipidemili olmayan çalışma gruplarında demografik özellikler, tip 2 diyabet, şişmanlık, obezite ve hipertansiyon ile ilişkili göstergelerin karşılaştırılması 43

Tablo 3.3. Dislipidemili ve dislipidemili olmayan çalışma gruplarına ait hastalık dağılımı 45

Tablo 3.4. Dislipidemili ve dislipidemili olmayan çalışma gruplarına cinsiyete bağlı hastalık dağılımı 45

Tablo 3.5. Dislipidemili ve dislipidemili olmayan çalışma gruplarındaki kişilere ait ACE geni ID genotiplerinin hastalıklara bağlı dağılımları 46

Tablo 3.6. Dislipidemili grupta çeşitli hastalıklarda cinsiyete bağlı ACE geni ID polimorfizmi genotip dağılımları 47

Tablo 3.7. Dislipidemili olmayan çalışma grubunda angiotensin çevirici enzim geni ID polimorfizmi II, ID ve DD genotiplerinin, hipertansiyon, şişmanlık, tip 2 diyabet ve MS ilişkili göstergeler ve demografik özellikler ile ilişkisi 48

Tablo 3.8. Dislipidemili çalışma grubunda angiotensin çevirici enzim geni ID polimorfizmi II, ID ve DD genotiplerinin, hipertansiyon, şişmanlık, tip 2 diyabet ve MS ilişkili göstergeler ve demografik özellikler ile ilişkisi 49

Tablo 3.9. Çalışma grubundaki bireylerde angiotensin çevirici enzim geni ID polimorfizmi II, ID ve DD genotiplerinin, hipertansiyon, şişmanlık, tip 2 diyabet, MS ile ilişkili göstergeler ve demografik özellikler üzerine etkileri 50

1. GİRİŞ

1.1. Tezin Amacı

Angiotensin çevirici enzim (ACE) gen insersiyon/delesyon (ID) polimorfizmi ACE aktivitesini, kardiyovasküler riski, kan basıncını, lipid bozukluklarını ve obeziteyi etkilemektedir. ACE, angiotensin I'i (Ang I) bir potent vazokonstriktör ve aldosteron uyarıcı peptid olan angiotensin II'ye (Ang II) dönüştürerek, kan basıncını ve elektrolit dengesini düzenlemektedir. ACE aynı zamanda vazodilatör olan bradikinin ve angiotensin 1-7'yi (Ang 1-7) inaktive edebilmektedir. ACE inhibitörlerinin hipertansiyondaki yararlı etkilerinin tespiti ile, enzimin kan basıncı üzerindeki düzenleyici etkisi anlaşılmıştır. ACE geninin ID polimorfizmi (intron 16), dolaşımdaki ACE plazma aktivitesiyle ilişkilidir. Şöyle ki, ACE ID polimorfizminin D allelini taşıyan kişilerde daha yüksek plazma ACE aktivitesi görülmektedir. Plazma ACE aktivitesindeki yükselme kan basıncını Ang II üretimindeki artış yoluyla hızlandırabilir veya Ang 1-7'nin parçalanmasındaki artış aynı etkiyi meydana getirebilir. Ang II seviyeleri ACE ID genotipleri arasında farklılık göstermezken, DD genotipine [1-2] sahip vakalarda Ang 1-7 konsantrasyonunun daha yüksek, bradikinin yarı ömrünün daha kısa olduğu bildirilmektedir. Birçok çalışma DD genotipi ile hipertansiyon [3-4] veya kardiyovasküler hastalık (KVH) [5-6] arasında bir ilişki olduğunu bildirse de bu sonuçları doğrulamayan çalışmalar da bulunmaktadır [7-11]. ACE DD genotipi ve tip 2 diyabet arasında bir korelasyonun varlığı öne sürülmüştür [12]. Dislipidemi, lipid değişikliklerinin meydana getirdiği, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi ve diyabetik dislipidemi gibi hastalıkların neden olduğu metabolik sendrom, diabetes mellitus, obezite, nefrotik sendrom ve gut gibi hastalıkların beraberinde bulunduğu bir semptomdur. Birçok hastalıkla ortak ilişkisi tespit edilmiş olan ACE ID polimorfizminin literatür taramalarımız sonucunda dislipidemi ile ilişkisi hakkında ülkemizde yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır.

1.2. Dislipideminin Tanımı

Plazma lipid fraksiyonlarının diyete veya diğer hastalıklara bağlı olarak sağlığı bozacak düzeyde normal aralıkları dışında bulunduğu global öneme sahip bir semptomdur. Dislipidemi yüksek düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K), düşük yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) ve yüksek trigliserid (TG) olarak tanımlanır ve en yaygın görülen durum yüksek LDL-K ve düşük HDL-K'dir.

Kadınlarda sıklıkla düşük HDL-K, erkeklerde ise yüksek LDL-K metabolik sendrom ve ilişkili hastalıklar için tehdit oluşturmaktadır [13-15]. Dislipidemi diyabetli hastaların çoğunluğunda görülen ve insülin direnciyle ilişkili bir metabolik sendrom (MS) tanı kriteridir. Hiperkolesterolemi her yıl dünya genelinde 4.3 milyon kişinin ölümüne neden olmaktadır [16]. Plazma lipid seviyeleri pek çok faktörden etkilenebilir. HDL-K, bel kalça oranı (BKO) [17] ve beden kütle indeksiyle (BKİ) [18-19] ters orantılı ancak TG düzeyi BKO [17] ve alkol tüketimiyle [20] doğru orantılı ilişki göstermektedir. Total kolesterol (TK) de alkol tüketimi, [20] yaş ve sigara tüketimi ile ilişkilidir [18,21]. LDL-K seviyelerinin ise alkol, BKİ, BKO, yaş ve sigara tüketimi gibi faktörlerle bir ilişkisi rapor edilmemiştir [22]. Ayrıca az yağlı ve çok karbonhidratlı besin tüketimi sonucunda fiziksel aktivite noksanlığı ile beraber kilo artışı durumunda TG konsantrasyonunun arttığı bildirilmiştir [23-24].

Amerikan Diyabet Birliği (ADA) serum TG seviyelerinin 150 mg/dl'nin altında, LDL-K 100 mg/dl'nin altında ve HDL-K seviyesinin erkeklerde 40 mg/dl'den ve kadınlarda 50 mg/dl'den daha fazla olmasını önermektedir [25].

Kadınların ortalama HDL-K seviyeleri erkeklerden yaklaşık olarak 10 mg/dl daha yüksektir [26]. *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES) verilerine göre, ABD'de HDL-K seviyesi 40 mg/dl'den düşük olan erkeklerin oranı yaklaşık olarak %35 ve 50 mg/dl'den düşük olan kadınların oranı ise %39'dur [27]. TEKHARF ve Türk Kalp çalışmalarının sonuçlarına göre ise Türk toplumun yarısından fazlasında HDL-K seviyesi 40 mg/dl'den düşüktür, bu durum HDL-K düzeyi en düşük toplumlardan biri olduğumuzun göstergesidir, öyle ki Batı Avrupa ülkeleri ve ABD ortalamalarına göre HDL-K seviyesinin 10-15 mg/dl daha düşük olduğu saptanmıştır [28]. Düzenli aralıklarla açlık lipid seviyelerinin kontrolü ilişkili hastalıkların risklerinin belirlenmesinde etkilidir. Dislipidemi tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık (KVH) [29-32], ilerlemiş böbrek hastalıkları [33], ateroskleroz [34], insülin direnci (İD), ve MS için ciddi bir risk faktörüdür.

1.2.1. Dislipidemi Tanı Kriterleri

Amerikan Diabet Birliği (ADA) [25] ve Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III (NCEP-ATPIII) [35] serum TG seviyesinin 150 mg/dl ve LDL-K'nın 100 mg/dl'nin altında HDL-K'nın ise erkeklerde 40 mg/dl, kadınlarda 50

mg/dl'nin üzerinde tutulmasını önermektedir. ADA kriterlerine göre dislipidemi 3 temel başlık altında incelenebilir (Tablo1.1.).

Tablo 1.1. Amerikan Diyabet Birliği'ne göre dislipidemi tipleri.

Karışık Dislipidemi	Düşük HDL, yüksek LDL, TG tamamının bildirilen kriterlerin dışında olmasıdır.
Kombine Dislipidemi	Yüksek LDL, düşük HDL ve TG değerlerinden ikisinin referans aralığının dışında, birinin referans aralığı içinde (yüksek TG ve düşük HDL; yüksek TG ve yüksek LDL; yüksek LDL ve düşük HDL) olmasıdır.
Tek Parametreli Dislipidemi	Tek bir parametrenin tavsiye edilen değerler dışında olmasıdır.

Dislipidemi NCEP-ATP III kriterlerine göre ise dört fenotipte sınıflandırılmıştır (Tablo 1.2.).

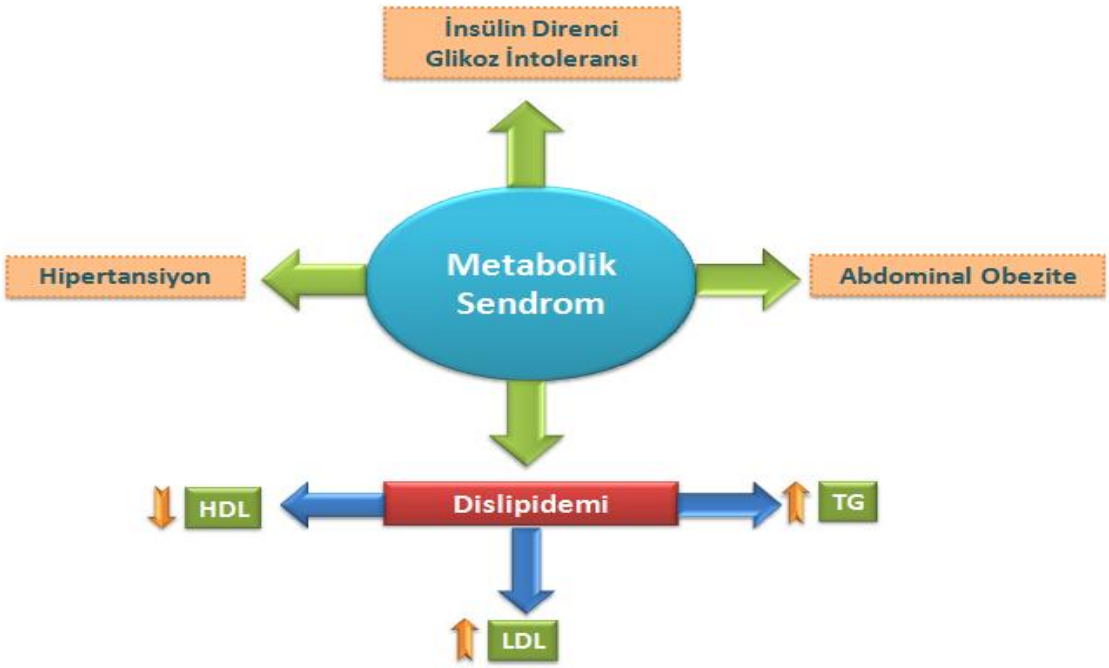
Tablo 1.2. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III'e göre dislipidemi sınıflandırması.

Hipertrigliseridemi	TG seviyesinin yüksek olduğu durumlar: serum TG'i $\geq$ 1.7 mmol/l ve TK < 6.2 mmol/l' dır.
Hiperkolesterolemi	TK seviyesinin yüksek olduğu durumlar : TK $\geq$ 6.2 mmol/l ve TG < 1.7 mmol/l' dır.
Kombine Hiperlipidemi	TK ve TG seviyelerinin birlikte yüksek olduğu durumlardır : TG $\geq$ 1.7 mmol/l ve TK $\geq$ 6.2 mmol/l'dır.
Düşük HDL-K	Hiperkolesterolemi ya da hipertrigliseridemi olmadan HDL-K'nın düşük olması durumudur: HDL-K $\leq$ 1.03 mmol/l (erkek) ve $\leq$ 1.29 mmol/l (kadın)' dır.

1.3. Dislipidemi ile İlişkili Hastalıklar

1.3.1. Dislipidemi ve Metabolik Sendrom İlişkisi

Metabolik sendrom (MS) bir kişinin kardiyovasküler morbidite ve mortalite oranını artıran tip 2 diyabet, kardiyovasküler, nörolojik, immünolojik, renal ve endokrin hastalıkların bir arada bulunduğu çok faktörlü bir endokrin bozukluktur [36-39] (Şekil 1.1.).



Şekil 1.1. Metabolik Sendrom'un dislipidemi ve diğer hastalıklarla ilişkisi.

Dünya Sağlık Örgütü ve Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubunun MS tanı kriterleri arasında en önemli patolojik etki yapan unsur olarak insülin direnci belirlenmiştir [40-45]. Uluslararası diyabet federasyonu (IDF) bel çevre genişliğini (BÇG) MS için en önemli bileşen olarak belirlerken [36,46], NCEP 5 adet MS risk faktöründen (abdominal obezite (erkekte > 102 cm, kadında >88 cm); 100-125 mg/dl'nin üzerinde açlık plazma glikozu ya da daha önceden teşhis edilmiş tip 2 diyabet varlığı; yüksek kan basıncı değerleri (>130/85mmHg ya da daha önceden teşhis ve tedavi edilmiş hipertansiyon varlığı; dislipidemi (düşük HDL-K seviyeleri (erkekte <40mg/dl, kadında <50mg/dl) ve yüksek TG (≥ 150 mg/dl)) [35] bel çevreside dahil olmak üzere en az üç tanesinin varlığının gerekliliğini rapor etmişlerdir (Tablo 1.3.).

Tablo 1.3. Metabolik sendrom risk faktörleri.

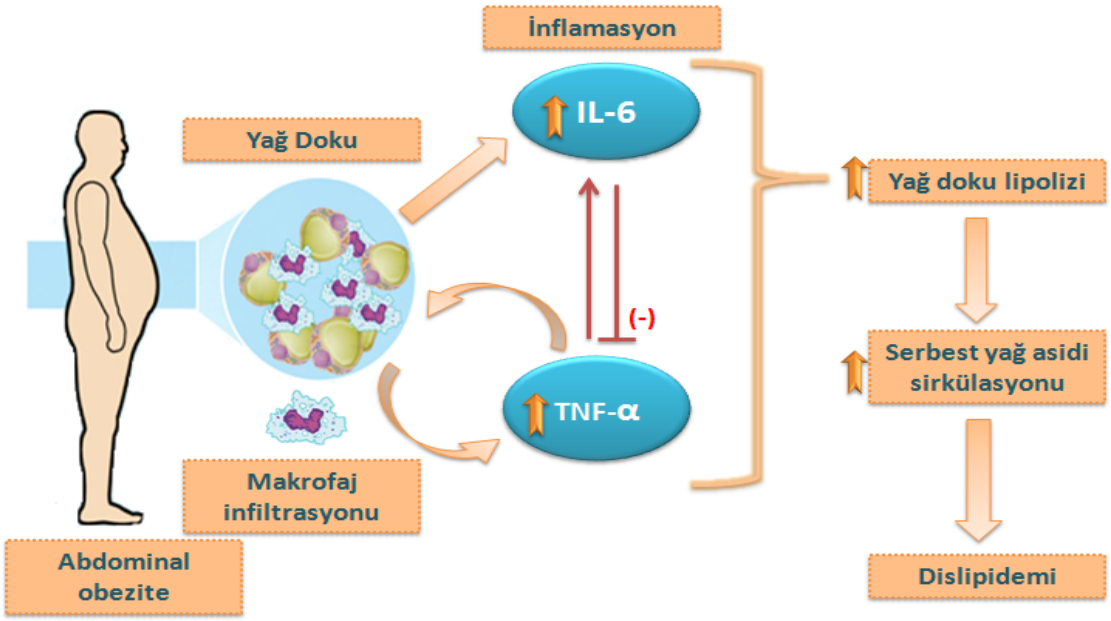
METABOLİK SENDROM	
Erkek	**Kadın**
♦Bel çevresi > 102 cm ♦Trigliserid ≥ 150 mg/dl ♦HDL-K < 40 mg/dl ♦Kan Basıncı > 130/85 mm Hg ♦Açlık Glikozu > 100 mg/dl	♦Bel çevresi > 88 cm ♦Trigliserid ≥ 150 mg/dl ♦HDL-K < 50 mg/dl ♦Kan Basıncı > 130/85 mm Hg ♦Açlık Glikozu > 100 mg/dl

MS sıklığı kadınlarda erkeklere kıyasla daha fazla olup Afro-Amerikalı erkeklerde %37, Afro-Amerikalı kadınlarda ise %57 olarak gözlenmiştir [27]. Ülkemiz kadınlarında MS sıklığı %40 olup, yaş ile birlikte de değişiklik göstermektedir. Şöyleki, 20-29 yaş arasındaki kişilerde MS sıklığı %6.7 iken 70 yaş üzeri kişilerde %42'dir [47]. Metabolik sendrom hastalarında oldukça yüksek TK/HDL-K oranı Framingham Kalp Çalışması ve Quebec Kardiyovasküler Çalışması gibi araştırmalarda kullanılmış ve kardiyovasküler olayların tahmininde en iyi lipid göstergesi olarak belirlenmiştir [48].

1.3.2. Dislipidemi ve Obezite İlişkisi

Modern teknolojinin hayatımıza girmesiyle birlikte sedanter yaşam tarzının benimsenmesi sonucu obezitenin sıklığında artış ve ortaya çıkma yaşında düşüş çok belirgin olarak gözlenmektedir. 1976-1980 arasında obez ABD'li yetişkinlerin oranı %15, 1988-1994 arasında %23, son yıllarda ise %31 olarak bildirilmektedir [49]. Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi (TURDEP) tarafından 2004 yılında yapılan çalışma verilerine göre ülkemizde obezite (BKİ $\geq$ 30kg/m^2) oranı %22.3 olarak bulunmuştur [50]. Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının sonuçlarına göre ise kadınlarda obezite sıklığı erkeklere oranla daha yüksektir [28]. Sıklığı giderek artan ve birçok hastalığa yol açan obezite, dislipideminin oluşumunda önemli bir etkendir. Vücut kütlesinde meydana gelen her %10'luk artış

serum TK seviyelerini 10-15 mg/dl artırmaktadır [51]. Yüksek BKO ve BÇG oranları cinsiyet, yaş, BKİ ve sigara içiminden bağımsız olarak yüksek TG/HDL-K ile ilgilidir bu durum abdominal obezite ve dislipidemi arasında istikrarlı bir ilişkinin olduğunu göstermektedir (Şekil 1.2.) [52].



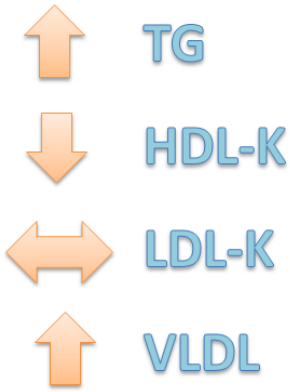
Şekil 1.2. Abdominal obezite ve dislipidemi ilişkisi [53].

Tüm yaş gruplarında obezite, dislipidemi ve diabet riskini artırmaktadır. Dislipidemi hastalarının %34'ü obez bireylerden oluşmakta olup, toplam tıbbi giderlerin %52'sinden sorumludur [54]. Genç obez erkeklerde serum LDL-K konsantrasyonları normal kilolulara göre daha yüksek seyretmektedir, ancak bu oran orta yaşlı ve yaşlı bireylerde sadece minimal farklılıklar göstermektedir [55]. TK düzeyi eşit olsa bile ilginç olarak obez bireylerin LDL-K yapısı daha küçük ve daha yoğun olduğundan geniş LDL-K yapısına sahip bireylere göre daha yüksek KVH riski taşımaktadır [56]. Abdominal obezitenin varlığı yüksek BKİ'ne oranla metabolik risk faktörleriyle daha yakın ilişkilidir.

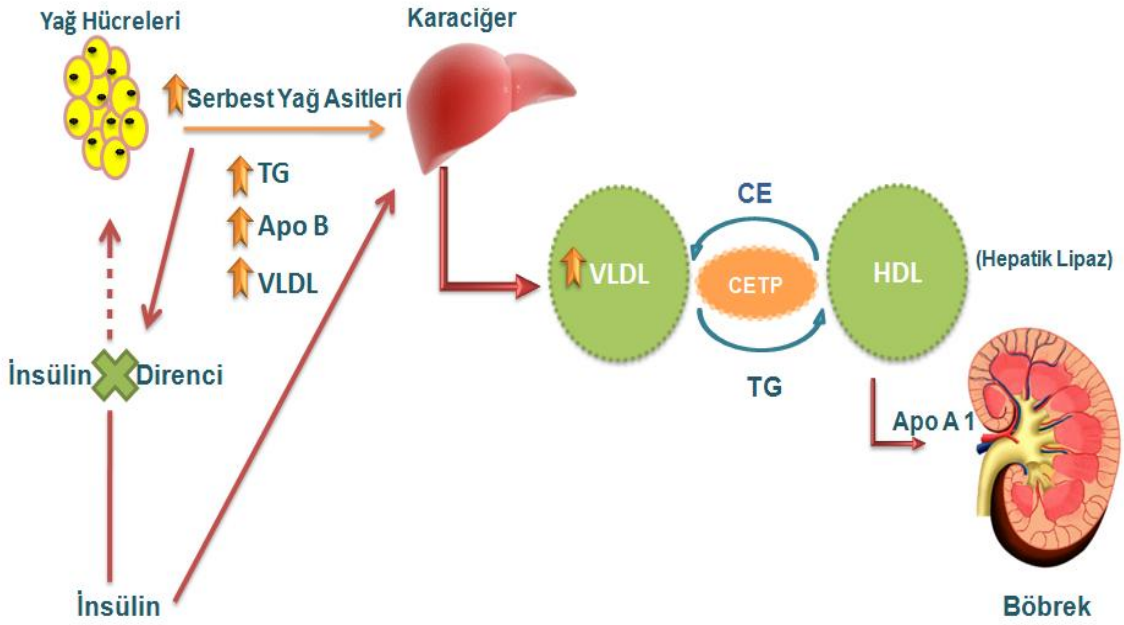
1.3.3. Dislipidemi ve Tip 2 Diyabet İlişkisi

Günümüz yaşam koşullarındaki değişiklikler tip 2 diabetin dünya genelinde yaygın bir sağlık problemi olmasında etkili olmaktadır [57]. Tip 2 diyabet dislipidemi ile ilişkilidir [29]. Dislipidemi, tip 2 diabetin patogenezinde çok etkili olduğu için bazı araştırmacılar tarafından "Diabetes mellitus" terimi yerine ''diabetes lipidus''

kullanılması önerilmiştir [58]. Tip 2 diabetli hastalar serum TG düzeyleri çok yüksek, LDL-K düzeyleri normal ya da biraz yüksek,VLDL molekülleri yüksek, HDL-K düzeyleri ise düşük olarak bilinir [15] (Şekil 1.3.). Hindistan'da yapılan bir çalışmada Tip 2 diabetli erkek hastaların %85.5'i, kadın hastaların ise %97.8'i dislipidemili olarak bildirilmiştir. Dislipidemili erkekler arasında karışık, kombine ve tek parametreli dislipidemik hastalar sırasıyla %14.1, %44.9 ve %41 oranındadır. Dislipidemili kadınlar arasında karışık, kombine ve tek parametreli dislipidemik hastalar sırasıyla %24.6, %47.8 ve %27.7'dir. Her iki cinsiyet için de kombine dislipidemi en yaygın olandır, Tip 2 diabetli erkeklerin %22.7 si kadınların %33'ü kombine dislipidemi'lidir. Tip 2 diabetlilerde en yaygın ikinci dislipidemi tipi ise erkeklerde %21.3 ile yüksek LDL-K kadınlarda ise %13.4 ile düşük HDL-K'dır [59]. Azalan serbest yağ asidi ve TG seviyelerinin glikoz üretiminin baskılanması ve kullanımının artırılmasıyla birlikte tip 2 diabetlilerde hiperglisemiyi düşürdüğü gösterilmiştir [60]. Amerikan Diyabet Derneği lipid düşürücü ajanlarla tedavi olmayan tip 2 diyabet hastalarının her yıl plazma lipid seviyelerini ölçtürmelerini önermektedir [61]. Tip 2 diyabet hastalarının çoğunda İnsülin direncine (İD) rastlanmaktadır. İD yağ, iskelet kası, karaciğer ve kalp kası gibi dokularda insülin sinyal yolundaki yetersizliktir [62]. Obezite, kombine dislipidemi (yüksek TG, yüksek yoğun ve küçük LDL-K ve düşük HDL-K) İD ile ilişkilidir (Şekil 1.4.). Abdominal obezite İD'ne neden olmaktadır.



Şekil 1.3. Tip 2 Diyabet Hastalarında Yaygın Dislipidemi Modeli



Şekil 1.4. Dislipidemi ve insülin direnci ilişkisi.

Çoğunluğu TG'lerden oluşan viseral yerleşimli yağlanma özellikle karaciğerde ve kaslarda oluşan fazla yağ miktarı İD'ni artırmaktadır [63]. İD karaciğerde lipoprotein lipazın (LPL) aktivitesinin artmasıyla HDL-K düzeyinde azalmayı, plazma LPL aktivitesinin azalmasıyla TG düzeyinde artışı tetikler. İD, TG düzeyinde artış ve HDL-K düzeyindeki azalma ile birlikte seyreder [64]. Dislipidemi ve İD birlikte sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeyleriyle ilişkili bulunmuştur [65]. VLDL metabolizmasında İD'nin LDL molekülü boyutlarını serum TG düzeyi ile birlikte etkilediği bildirilmiştir [66].

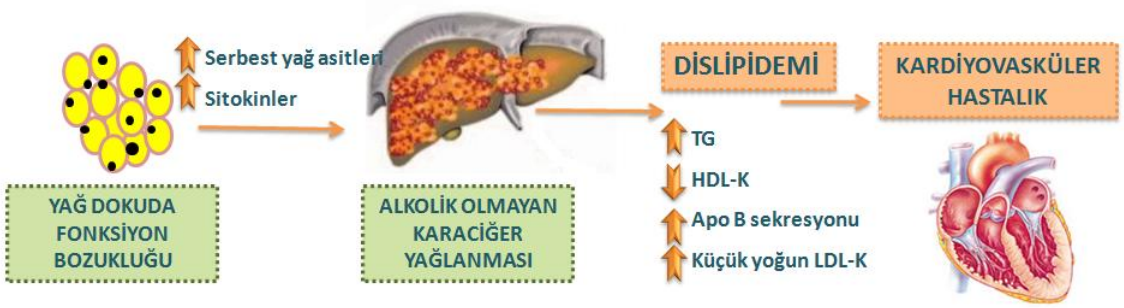
1.3.4. Dislipidemi ve Hipertansiyon İlişkisi

Hipertansiyon ekonomik olarak gelişmekte olan ülkelerde 639 milyon olmak üzere dünya genelinde 972 milyon insanı etkileyen yaygın bir sağlık problemidir [67]. TEKHARF çalışmasına göre [68] 30 yaş ve üzeri nüfusumuzun %38.6'sında hiperkolesterolemi ve %19'unda kontrol edilemeyen hipertansiyon hastası vardır. Erkeklerin %6,3'ünde, kadınların ise %10,9'unda hiperkolesterolemi ve hipertansiyon birlikte görülmektedir. Hiperkolesterolemi düzeyi >200 mg/dl olan her 100 erişkinin 75'inde LDL-K düzeyi >130 mg/dl bulunmuşken, hipertansiyonla birlikte aynı seviyeyi barındıran her 100 erişkinden 86'sının LDL-K düzeyinin >130 mg/dl bulunması TK düzeyi yüksek olan kişilerde hipertansiyonun eşlik etmesiyle birlikte daha büyük oranda LDL-K düzeyinin kanıtıdır. 30 yaş üstü bireylerin %10'unda hipertansiyonla birlikte

yüksek LDL-K seviyeleri gözlenmekte olup, sağlıklı bireylere oranla 2 kat daha fazla KVH riski taşımaktadırlar [68].

1.3.5. Dislipidemi ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi

Kardiovasküler hastalıklar ölümle sonuçlanabilen ciddi hastalıklardır [69]. Dislipidemi kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için önemli bir risk faktörüdür [70,71] (Şekil 1.5.).



Şekil 1.5. Dislipidemi ve kardiyovasküler hastalık ilişkisi.

Kardiovasküler hastalık ve düşük HDL-K düzeyleri arasında güçlü bir ilişkinin varlığı çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır [72,73]. Tip 2 diyabetli hastaların yüzde onunda TK ve LDL-K seviyeleri kardiyovasküler riskle ilişkisiz bulunurken, yüksek TG ve düşük HDL-K konsantrasyonları kardiyovasküler olayların güçlü habercileridir [74]. İD olan hastalarda abdominal obeziteninde varlığı kardiyovasküler hastalığın oluşmasında güçlü bir risk faktörüdür [75-78]. Dislipidemi tedavisinde hastaların risk profillerinin tespiti ve hedeflenen kolesterol değerlerine ulaşılması kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından çok önemlidir [68].

TEKHARF çalışmasının 2011 yılı tarama verilerine göre; 45-74 yaş aralığında 21 yıl boyunca koroner kaynaklı ölümler 1000 kişi için yılda erkeklerde 7.3, kadında 3.7 dir [79]. Diyabetik hastaların en yaygın ölüm nedeni olan koroner arter hastalığı, artan serum LDL-K oranlarıyla güçlü bir korelasyon göstermektedir [80]. Kalp hastalıklarının tedavisinde kullanılan yöntemlerin arasında yer alan statin tedavisinin, LDL-K seviyelerini düşürerek kalp hastalıklarını ve buna dayalı ölüm oranlarını azalttığı, ancak diabetik hastaların kardiyovasküler ölüm oranlarını diabetik olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak azaltmadığı gösterilmiştir [81].

Erkeklerde 35 mg/dl ve kadınlarda 45 mg/dl'nin altındaki HDL-K seviyeleri koroner arter hastalığı ile koreledir ve anjiyografiyle kadınlarda hastalığın daha fazla ilerlediği

kanıtlanmıştır. Bu nedenle kadınlarda HDL-K düzeyinin artması erkeklere kıyasla daha fazla kardiyoprotektif etkiye sahiptir [26].

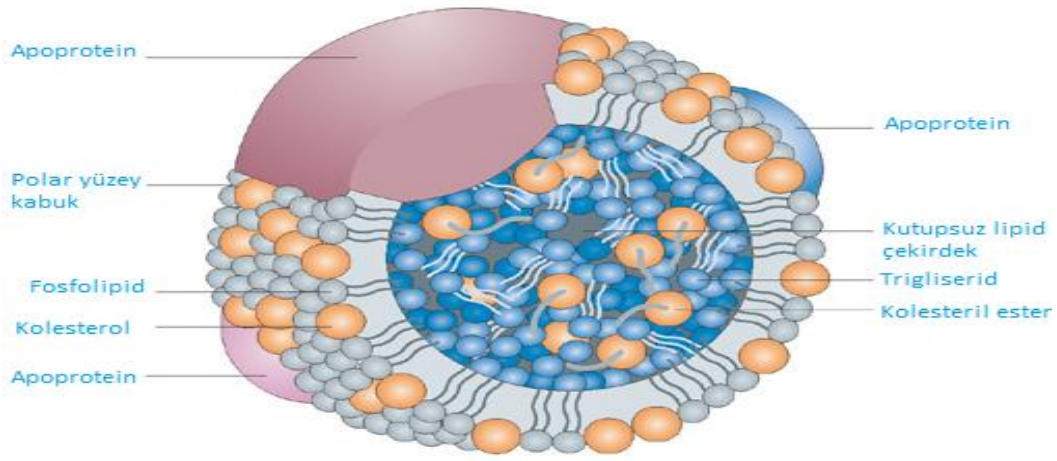
En sık rastlanan ölüm ve hastalık nedeni olan ateroskleroz ve klinik oluşumları kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde önemli rol oynar [82]. Aterosklerozun oluşumu lipidlerin ve endotel geçirgenliğini etkileyen diğer komponentlerin damar duvarında birikmesiyle başlayan karakteristik bir süreçtir. Hiperkolesterolemi endotel fonksiyon bozukluğunun en büyük belirleyicisi olarak aterosklerozun oluşumunda büyük rol oynar [83]. Dislipidemi hipertansiyon ve hiperglisemi ile birlikte diyabetik hastalardaki ateroskleroz için değiştirilebilir risk faktörüdür [80]. Ateroskleroz oluşan bölgede kan akımı azalır, besin maddeleri ve oksijen taşınımı sınırlanır ve sonuçta iskemi ya da infarktüs meydana gelir. Plazmada yüksek düzeyde kolesterol, LDL-K ve TG ile, düşük orandaki HDL-K, sigara, hipertansiyon, diyabet, sedanter yaşam tarzı, obezite ve stres, ateroskleroz için ciddi risk faktörleridir [84]. Arter duvarında lipid depozisyonu kolesterolün giriş ve çıkışından sorumlu mekanizmaların doğru işleyişini bozar. Epidemiyolojik çalışmalar da artan LDL-K, non-HDL-K (TK-HDL-K) ve apoB düzeyleri yanısıra azalan HDL-K düzeylerinin diabetik hastalarda ateroskleroz için risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır [80, 85, 86]. LDL-K ateroskleroz için ciddi bir problemdir [87]. LDL-K çoğunlukla yağların karaciğere girişinden sorumluyken aksine HDL-K fazla yağların katabolizması ile atılmasını sağlar ve çevrilebilir kolesterol taşınımı "Reverse Cholesterol Transport" olarak adlandırılır [88]. Küçük LDL molekülleri ile HDL-K' nın düşük seviyesi endotel fonksiyon bozukluğunu LDL-K plazma konsantrasyonundan bağımsız olarak uyarır [89] (Şekil 1.6.). Serumda TG zengin lipoprotein moleküllerinin artan seviyelerinin koroner olayın şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir [91]. Hiperlipideminin tedavisi sonucunda aterosklerozun ve endotelyal fonksiyonun düzelmesiyle dislipidemi, endotel fonksiyon bozukluğu ve kardiyovasküler hastalık arasındaki bağlantı gösterilmiştir [34].



Şekil 1.6. Arter duvarında aterosklerotik plak oluşumunda HDL-K ve LDL-K'nın rolleri [90].

1.4. Dislipidemi ve Lipoprotein Metabolizması

Lipidler plazmada serbest değillerdir, plazmada taşınabilmeleri için bağlandıkları hidrofilik yapıdaki apoproteinler (Apo) ile lipoproteinleri oluştururlar. Lipidlerin çoğu iki büyük protein olan α ve β polipeptidleriyle (apoproteinler) birleşerek genellikle globüler yapıda büyük ve yoğun lipoprotein formunu oluştururlar. Lipid ve proteinlerin çeşitli kombinasyonları farklı dansitelerde lipoprotein moleküllerini oluşturur (Şekil 1.7.).



Şekil 1.7. Lipoprotein yapısı [92].

Lipoproteinlerin lipid miktarı ne kadar yüksekse dansitesi o kadar düşüktür. Hidrofobik triaçilgliserol ve ester kolesterolden oluşan bir lipid çekirdek ve dış kısmında amfipatik yapıya sahip fosfolipid ve serbest kolesterolden oluşan dış tabaka yer alır [93-98]. Birçok durumda lipoprotein anormalliklerinin biyokimyasal defektlerin

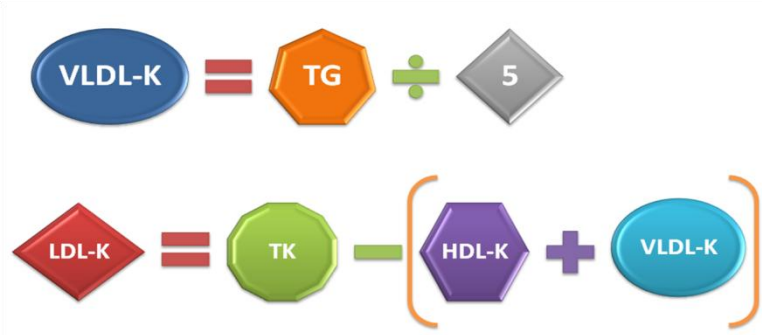
temel kaynağı olduğu görülmektedir. Bu düzensizlikler genellikle ailesel ve nispeten yaygın olmakla birlikte koroner kalp hastalığı ve aterogenezle ilişkilidir. Çözünebilen α ve β lipoproteinleri ve bunların iki grubu transport molekülleri ekzojen gliseridler, şilomikronlar, endojen gliseridler ve karaciğer kökenli primer β lipoproteinlerdir. Diyet yağı kökenli şilomikronlar, endojen kökenli (karaciğer) düşük yoğunluklu lipoprotein (β lipoprotein ya da LDL), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (Pre-β lipoprotein ya da VLDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (α lipoprotein ya da HDL) olarak elektroforetik mobiliteleri farklı olduğu için elektroforezde farklı yüksekliklerde bant oluştururlar ve bu şekilde sınıflandırılırlar. Lipoproteinler elektroforetik mobilitelerine göre altı gruba ayrılırlar (Tablo 1.4.).

Tablo 1.4. Elektroforetik mobilitelerine, dansitelerine ve fiziksel büyüklüklerine göre lipoprotein grupları.

Fiziksel Büyüklük	İsim, Boyut ve Dansite
	• Şilomikronlar • 750-12000 Å • <0.96 g/ml
	• Çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL) • 300-800 Å • 0.95-1.006 g/ml
	• Ara dansiteli lipoproteinler (IDL) • 250-350 Å • 1.006-1.019 g/ml
	• Düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) • 180-250 Å • 1.019-1.063 g/ml
	• Yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) • 50-120 Å • 1.063-1.21 g/ml

Her bir lipoprotein sınıfının özel bir fonksiyonu vardır. Bunu sentez yeri, lipid bileşimi ve apoprotein içeriği belirler. Apoproteinler lipoproteinlerin hücre reseptörleri tarafından tanınarak hücre içine alınmasında ve polar yapılarıyla lipoproteinlerin suda çözünmesinde, enzim kofaktörü ve lipid transfer proteinleri olarak rol oynarlar. Lipoproteinler plazmada hormon ya da safra asit öncüsü olan hidrofobik yapıdaki kolesterolü (serbest ya da esterleşmiş) dokulara, önemli bir enerji kaynağı olan TG'leri kalp kası ve iskelet kasına taşımakla görevli kompleks amfipatik moleküllerdir.

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III (NCEP ATP III) 20 yaş ve üzeri kişilerde en azından her 5 yılda bir tam plazma lipid profilinin ölçülmesini tavsiye etmektedir [99]. Rutin uygulamada TG <400 mg/dL olanlarda Friedewald formülü ile hesaplama tercih edilebilir. TK, HDL-K ve TG ölçüldükten sonra Friedewald formülü ile LDL-K hesaplanır (Şekil 1.8.).



Şekil 1.8. Friedewald formülü.

Ancak >400 mg/dl arasında TG düzeyleri olan bireylerde, Friedewald formülü yerine direkt LDL kolesterol ölçümü yapmak gerekir [100].

Klinik bir sebebe bağlı olmayıp genetik geçiş gösteren lipid bozuklukları primer lipid ve lipoprotein bozuklukları olarak adlandırılırlar [101] (Tablo 1.5.).

Tablo 1.5. Primer lipid ve lipoprotein bozuklukları.

♦Ailesel LPL eksikliği	**♦Ailesel Apo C-II eksikliği**	**♦Ailesel HL eksikliği**	**♦Ailesel hipertrigliseridemi**
♦Ailesel disbetalipoproteinemi	**♦Ailesel hiperkolesterolemi**	**♦Ailesel defektif ApoB**	**♦Ailesel kombine hiperlipidemi**
♦Poligenik hiperkolesterolemi	**♦Ailesel ApoA-I defekti**	**♦Ailesel hipoalfalipoproteinemi**	**♦Ailesel hiperalfalipoproteinemi**
♦Tangier hastalığı	**♦Ailesel LCAT eksikliği**	**♦Kedi gözü hastalığı**	**♦Ailesel CETP eksikliği**

Klinik bir sebebe bağlı olarak tedavi edilebilir lipid bozuklukları sekonder lipid ve lipoprotein bozuklukları olarak adlandırılır [101] (Tablo 1.6.).

Tablo 1.6. Sekonder lipid ve lipoprotein bozuklukları.

♦Obezite	**♦İnsulin direnci / tip 2 diyabet**	**♦Tip 1 diyabet**	**♦Alkol**	**♦Hipotiroidizm**
♦Gebelik	**♦Nefrotik sendrom**	**♦Kronik böbrek yetmezliği**	**♦Obstruktif karaciğer hastalığı**	**♦Akromegali**
♦Glikojen depo hastalığı	**♦Anoreksiya nevroza**	**♦Lipodistrofiler**	**♦Akut intermittant porfiria**	**♦Östrojenler, progestinler**
♦Androjenler	**♦Glukokortikoidler**	**♦Tiazid diuretikler**	**♦Beta blokerler**	**♦Siklosporin**

ATP III kriterlerine göre hiperlipidemi ile koroner kalp hastalığı oluşum risk ilişkisi Tablo 1.7'de verilmiştir.

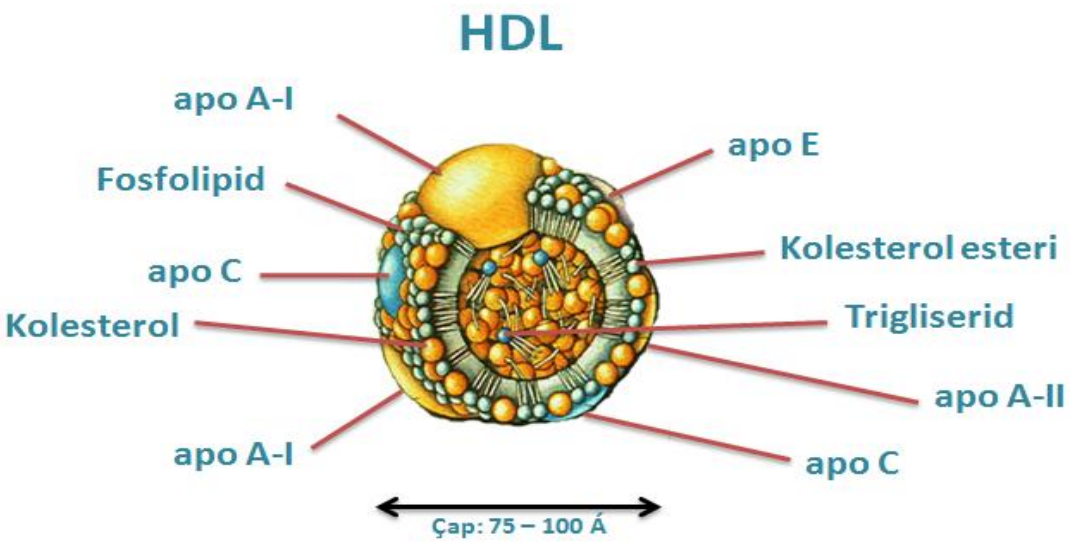
Tablo 1.7. ATP III kriterlerine göre hiperlipidemi ile koroner kalp hastalığı oluşum risk ilişkisi [35].

KKH Risk Kategorisi	**Önerilen Hedefler**	**Opsiyonel Hedefler**	**İlaç Tedavisi için LDL Kolesterol Eşiği**
	LDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	Önerilen LDL (mg/dl)
Yüksek risk: KKH veya KKH eşdeğeri varlığı	< 100	< 70	≥ 100
Hafifçe yüksek risk: ≥2 risk faktörü ve 10 yıllık KKH riski %10-20	<130	<100	≥130
Orta derecede risk: ≥2 risk faktörü ve 10 yıllık KKH riski <%10	<130		≥160
Düşük risk: 0-1 risk faktörü varlığı	<160		≥190

1.4.1. Dislipidemide Anormal HDL Metabolizması

Yüksek dansiteli lipoproteinler içinde en küçük ve protein içeriği yönünden en zengin olanıdır. HDL'lerin dansitesi 1.063-1.21 g/ml'dir. HDL lipoproteinleri ağırlıkça

%55 ApoA-I, ApoA-II, ApoC-I, ApoC-II, ApoC-III, ApoD ve ApoE apolipoproteinlerini, %2 oranında serbest kolesterol, %24 oranında fosfolipid, %4 oranında TG ve %15 oranında kolesterol esteri içerir (Şekil 1.9.) [94,97]. HDL'nin



Şekil 1.9. HDL molekülünün yapısı

başlıca apoproteinleri ApoA-I ve ApoA-II'dir ve en az TG içeriğine sahip lipoproteindir. HDL'nin fonksiyonu kolesterolün karaciğer dışı dokulardan karaciğere nakledilmesi ile şilomikron ve VLDL yıkımı sırasında oluşan artıkları taşımaktır. HDL, elektroforezde α lipoprotein fraksiyonunda gözlenir [94,97]. Karaciğer ve ince barsak duvarlarında sentezlenerek ekzositozla dolaşıma verilir. Dolaşım sırasında diğer lipoproteinlerden kolesterol esterlerini alır ve yapısındaki kolesterol açil transferaz serbest kolesterol ve lesitinden kolesterol esteri ve lizolesitin oluşturur. Disk şekilli proteince zengin sentezlenen HDL yapısındaki kolesterol esterlerini artırarak küre şeklinde olgun HDL'ye (HDL_3) dönüşür. ApoE'nin katılımı ve kolesterol esterlerinin daha da artmasıyla HDL_2 ve daha sonra HDL_1'e dönüşür. Damar endotelinden ve ekstra hepatik dokulardan kolesterolü toplayan HDL bu özelliğinden dolayı ateroskleroza karşı koruyucudur [94]. HDL karaciğere dönünce kolesterolü burada bırakır [102].

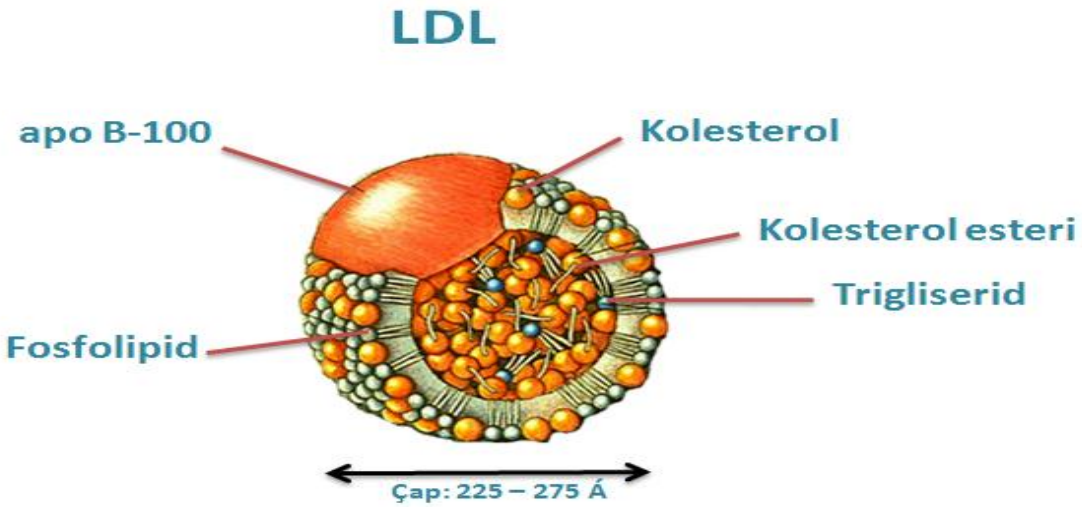
NCEP ATP III kriterlerine göre HDL-K düzeylerinin sınıflandırılması Tablo 1.8.'de verilmiştir.

Tablo 1.8. NCEP ATP III kriterlerine göre HDL-K düzeylerinin sınıflandırılması [35].

HDL Düzeyi (mg/dl)	Sınıflandırma
<40 mg/dL:	Düşük
≥60 mg/dL:	Yüksek

1.4.2. Dislipidemide Anormal LDL Metabolizması

VLDL lipoprotein lipaz enziminin etkisiyle TG'lerini kaybederek kolesterol içeriğini artırarak önce IDL'ye sonra da LDL'ye dönüşür. VLDL'nin TG içeriğini kaybetmesi nedeniyle dansitesi artar. LDL'nin başlıca apolipoproteini VLDL kaynaklı ApoB100 ve apoE'dir [103]. Toplam plazma ApoB100 miktarının %90-95'ini içerir (Şekil 1.10.) [94]. LDL, endojen ester kolesterolü tüm dokulara taşıyan



Şekil 1.10. LDL-K molekülünün yapısı [92].

en önemli lipoproteindir. Ekstrahepatik dokularda ve karaciğerde hücre membranının iç kısmında klatrin kaplı küçük çukurlarda LDL reseptörleri bulunur. Apo B-100 vasıtasıyla LDL reseptörlerine bağlanarak endositozla hücre içine girer ve lizozomun hidrolitik enzimleriyle ve kolesterol esteraz ile parçalanarak serbest kolesterol hücreye katılmış olur. Ayrıca makrofajlar tarafından da katabolize edilir. Yeryüzünde LDL kolesterolü >80 mg/dl üzerinde olan tek memeli insandır. LDL elektroforezde β lipoprotein fraksiyonunda gözlenir. LDL içeriği %20 protein ve %80 lipid'den oluşur (%47 kolesterol, %23 fosfolipid ve %9 TG). LDL partikülü, kolesterolden en zengin lipoprotein molekülü olup başlıca fonksiyonu kolesterolü

çevre dokulara taşımaktır. Hücrenin sterol miktarının ihtiyacı karşılayacak düzeyde olması durumunda reseptörün transkripsiyonu yavaşlatılarak LDL alımı azaltılır. Hücrenin kolesterol düzeyi azaldığında ise reseptör anlatımı artarak, LDL'nin hücre içine alımı arttırılır. Plazmada LDL'nin arttığı durumlarda makrofajlar fazla miktarda kolesterol alır ve ateroskleroz oluşumuna yol açar bu nedenle yüksek LDL düzeyi organizma için zararlıdır.

NCEP ATP III kriterlerine göre LDL-K düzeylerinin sınıflandırılması Tablo 1.9.'da verilmiştir.

Tablo 1.9. NCEP ATP III kriterlerine göre LDL-K düzeylerinin sınıflandırılması [35].

LDL Düzeyi (mg/dl)	Sınıflandırma
<100 mg/dL:	Optimal
100-129 mg/dL:	Optimal üzeri
130-159 mg/dL:	Sınırda yüksek
160-189 mg/dL:	Yüksek
>190 mg/dL:	Çok yüksek

LDL kolesterol hedefinin belirlenmesi için NCEP ATP III kılavuzunda [35] 6 önemli risk faktörü belirlenmiştir (Tablo 1.10.).

Tablo 1.10. LDL kolesterol hedefinin belirlenmesinde etkili risk faktörleri.

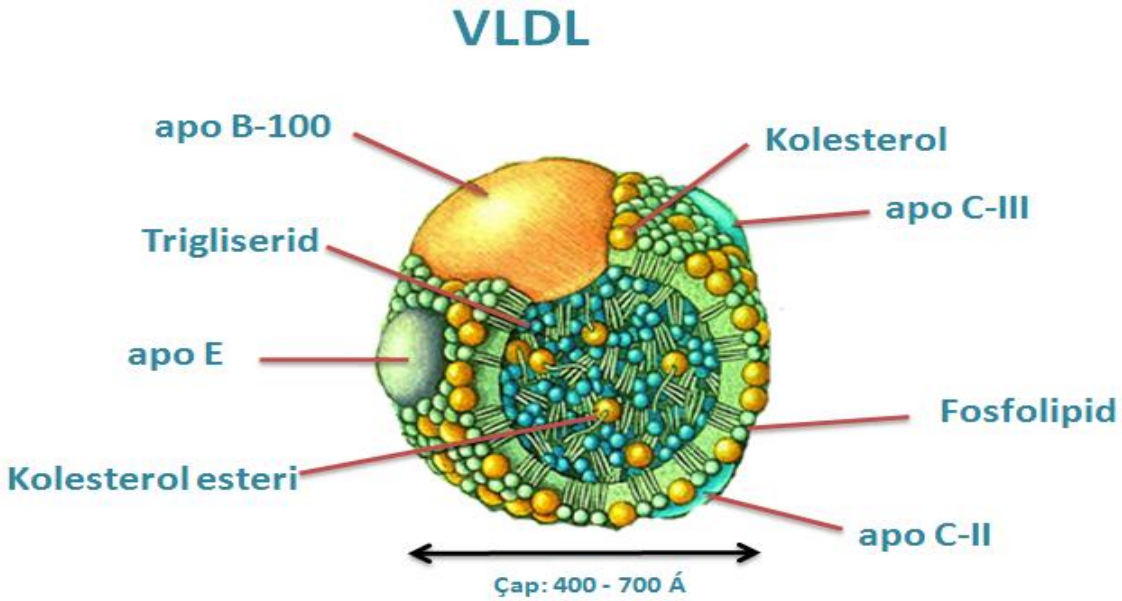
Yaş (erkek ≥ 45 yaş; kadın ≥ 55 yaş),
Hipertansiyon (kan basıncı ≥ 140 / 90 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı,
Düşük HDL-K düzeyi (erkekte < 40 mg/dl; kadında < 45 mg/dl),
Ailede erken KKH öyküsü (erkekte < 55 yaş; kadında < 65 yaş),
Sigara kullanımı,
HDL ≥ 60 mg/dl ise yukarıdaki risk faktörlerinden biri eksilmiş kabul edilir.

1.4.3. Dislipidemide Anormal IDL Metabolizması

IDL dansitesi 1.006-1.019 g/ml arasındadır. VLDL plazmada hepatik lipaz ve LPL enzimlerinin etkisiyle triaçilgliserol ve ApoC'yi kaybederek kısa ömürlü IDL partiküllerini meydana getirir. Yapısındaki TG ve kolesterol eşit orandadır. IDL'nin başlıca apoproteinleri ApoB100 ve ApoE'dir. Hepatik lipaz ve LPL enzimlerinin IDL'nin yıkımına devam etmesiyle yapısındaki ApoE ve TG'lerini de kaybederek LDL'ye dönüşür. LDL yapısında sadece ApoB100 apolipoproteini kalır ve ApoB100 apolipoproteininin üzerindeki reseptörler tarafından tanınarak hepatosit içerisine alınır [104].

1.4.4. Dislipidemide Anormal VLDL Metabolizması

VLDL dansitesi 0.95-1.006 g/ml'dir. Endojen triaçilgliserolleri taşır. Karaciğerde şilomikron kalıntılarından VLDL'ler oluşur, çok azı da barsakta sentezlenir [104]. İhtiyaçtan fazla yağ asidi ve karbonhidrat olduğunda karaciğerde yağ asidi ve karbonhidratlardan sentezlenen endojen TG'lerden de VLDL üretilerek kana verilir. Elektroforezde pre-β lipoprotein fraksiyonunda gözlenir. VLDL triaçilgliserollere ek olarak kolesterol, kolesterol esterleri fosfolipid, Apo B-100, ApoC-I, ApoC-II, ApoC-III ve ApoE apolipoproteinlerini de içerir. Başlıca apolipoproteini Apo B100 dür. %90 lipid ve %10 protein içerir. %55 TG, %20 kolesterol ve %15 fosfolipid ve %10 protein içerir (Şekil 1.11.).

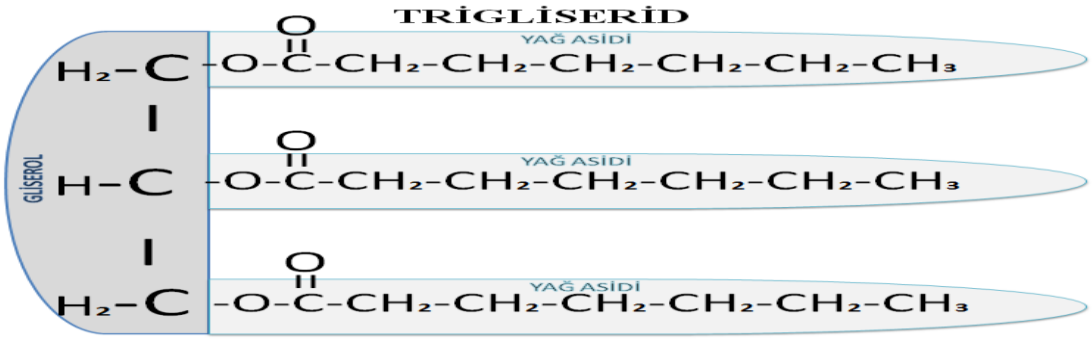


Şekil 1.11. VLDL molekülünün yapısı [92].

Karaciğerde sentezlenen TG ve kolesterolü ekstrahepatik dokulara taşır. Yapısında bulunan TG'i lipoprotein lipaz parçalar ve meydana gelen yağ asitlerini yağ ve kas dokusu tarafından kullanılır [103,104]. VLDL'nin %50 veya daha fazlası lipolitik yolla IDL'ye çevrilir.

1.4.5. Dislipidemide Anormal Trigliserid Metabolizması

Trigliseridler üç yağ asidi ve bir adet gliserol molekülünden meydana gelen bir ester olup (Şekil 1.12.) bitkisel ve hayvansal yağların ana bileşenidir. Trigliseridlerin biyosentezi yağ doku ve karaciğerde gerçekleşmektedir.



Şekil 1.12. Trigliserid molekülünün yapısı.

Diyetle alınan TG'ler ince barsakta lipaz enzimi ve safranın etkisiyle gliserol ve yağ asitlerine ayrılarak kana geçer kanda dehidrasyon senteziyle yeni TG molekülü oluştururlar ve lipoproteinlerin yapısına katılırlar. TG absorbansında sınırlama olmaz ve fazla TG'ler yağ dokuda birikir. Serumda TG zengin lipoprotein moleküllerinin artan seviyelerinin koroner olayların şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir [91]. Plazmada yüksek düzeyde TG, kolesterol ve LDL-K ile, düşük orandaki HDL-K düzeyleri ile birlikte ateroskleroz için ciddi risk faktörleridir [84].

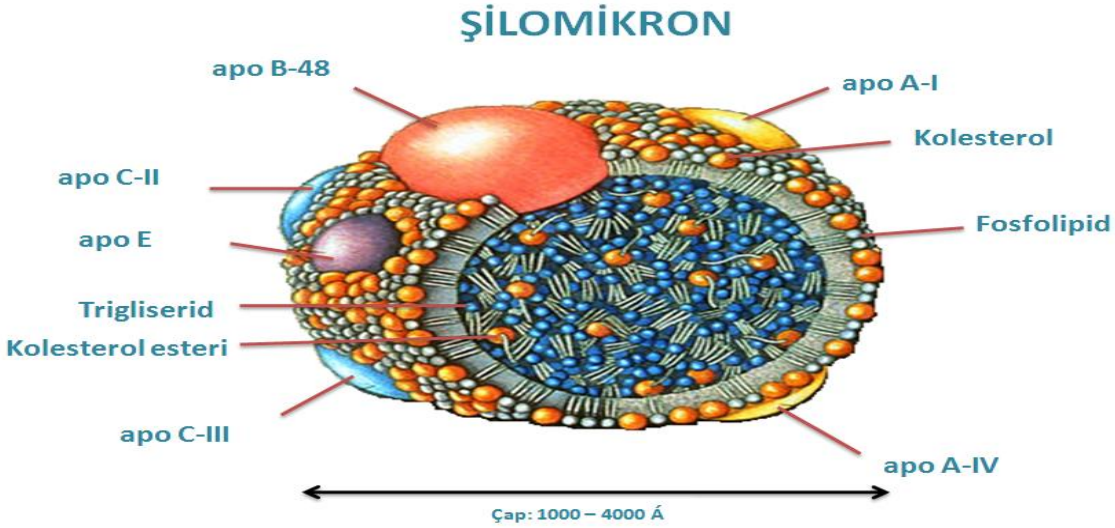
NCEP ATP III kriterlerine göre TG düzeylerinin sınıflandırılması Tablo 1.11.'de verilmiştir.

Tablo1.11. NCEP ATP III kriterlerine göre TG düzeylerinin sınıflandırılması [35].

TG Düzeyi (mg/dl)	Sınıflandırma
<150 mg/dL:	Normal
150-199 mg/dL:	Sınırda yüksek
200-499 mg/dL:	Yüksek
≥500 mg/dL:	Çok yüksek

1.4.6. Dislipidemide Anormal Şilomikron Metabolizması

Şilomikronların yapısında %98-99 lipid, %1-2 protein bulunmaktadır. Şilomikronlar lipid/protein oranı en yüksek ve düşük dansiteli <0.96 g/ml lipoproteinlerdir [94]. Şilomikronlarda ağırlıkça %2 oranında protein, %1 oranında serbest kolesterol, %3 oranında kolesterol esteri, %9 oranında fosfolipid ve %85 oranında TG bulunur (Şekil 1.13.).



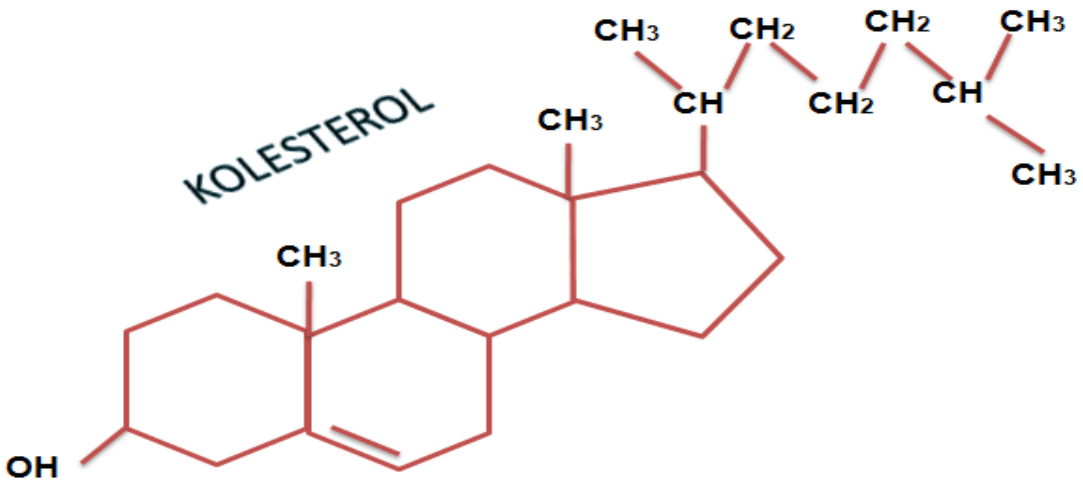
Şekil 1.13. Şilomikron molekülünün yapısı [92].

Şilomikronların genellikle serum TK seviyelerine bir katkıları yoktur. Şilomikronlar diyetle alınan lipidlerin intestinal absorbsiyonu ile oluşur ve lenf sistemi yoluyla dolaşıma katılırlar. Taşıdıkları başlıca lipid intestinal eksojen triaçilgliserollerdir ayrıca diyet ile alınan kolesterolü karaciğere getirirler [103]. Şilomikronlar dolaşıma girmeden önce ApoB-48 ve ApoA içerirler. Dolaşım sürecinde ise HDL ile etkileşme sonucunda ApoE ve lipoprotein lipazı aktive eden ApoC-II apolipoproteinleri şilomikronlara katılır. Aktif lipoprotein lipazın etkisiyle trigliserid içeriğinin çoğunu kaybederek şilomikron kalıntılarına dönüşürler. TG, kolesterol, apoE ve apo B-48 içeren ŞM kalıntıları karaciğere ulaşırlar ve apo B-48 ile apo E reseptörü aracılığı ile hepatositler tarafından tanınarak hücre içine alınır ve yıkıma uğrarlar [95,105].

1.4.7. Dislipidemide Anormal Kolesterol Metabolizması

Kolesterol safra asitlerinin ve steroid hormonların sentezinde öncü bir molekül olmasının yanı sıra membran yapısında da rol alan son derece önemli bir biyolojik moleküldür (Şekil 1.14.).

Vücuttaki kolesterolün yarıya yakını sentezle, geri kalanı ise diyetten sağlanır. Her gün üretilen kolesterol miktarının %15'inden barsaklar ve %10'undan karaciğer sorumludur. Karaciğer vücudun kolesterol dengesinin düzenlenmesinde merkezi bir role sahiptir. Kolesterol sentezi hem endoplazmik retikulum (ER) hem de sitoplazmada bulunan enzimlerle birlikte sitoplazmada gerçekleşir. Asetil koenzim-A kolesterol biyosentezi için mitokondride oksidasyon reaksiyonundan türevlenen ve aynı yolla



Şekil 1.14. Kolesterol molekülünün yapısı.

sitoplazmaya taşınımını sağlayan yağ asidi sentezini kullanır. Asetil-koA sitoplazmik alkol dehidrojenaz yardımıyla ilk olarak etanolun oksidasyonundan türevlenen sitozolik asetat tarafından sentezlenir. Kolesterolün biyosentezinde tüm indirgenme reaksiyonları kofaktör olarak NADPH kullanır. Amfipatik yapısından dolayı hem diyetle alınan hem de endojen kaynaklı kolesterol lipoprotein molekülleriyle taşınır. Kolesterol esterleri kolesterolün hücrelerdeki depo halidir. Kolesterolün sentezi ve kullanımı vücutta yanlış konumlanmasını ve yığılmaları önlemek amacıyla çok sıkı düzenlenmiştir. Diyetle alınan lipidlerin absorbansında sınırlama olmaz ve kolesterol damar duvarlarında birikir. Koroner arterlerde kolesterolce zengin lipoproteinlerin ve kolesterolün anormal konumlanması klinik olarak önemli olmakla birlikte ateroskleroz ve KAH'na neden olmaktadır.

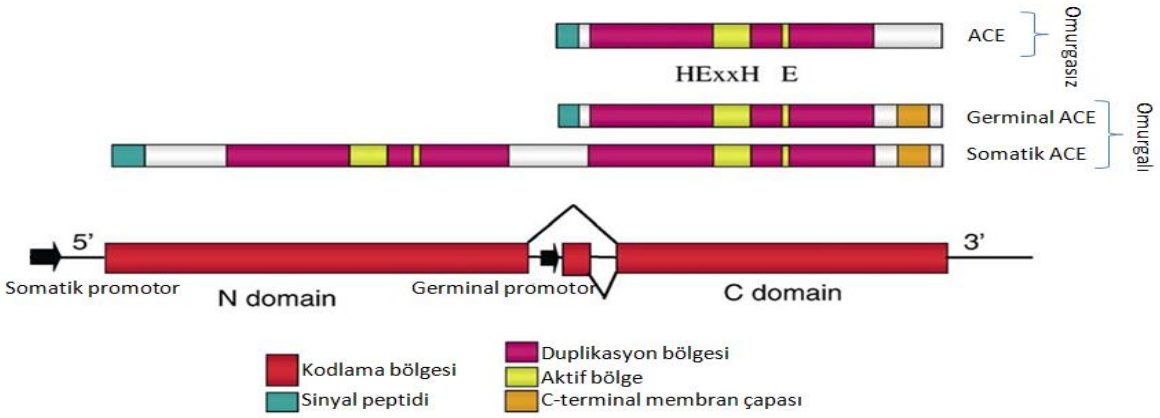
NCEP ATP III kriterlerine göre TK düzeylerinin sınıflandırılması Tablo 1.12.'de verilmiştir.

Tablo 1.12. NCEP ATP III kriterlerine göre TK düzeylerinin sınıflandırılması [35].

TK Düzeyi (mg/dl)	Sınıflandırma
<200 mg/dL:	Normal
200-239 mg/dL:	Sınırda yüksek
≥240 mg/dL:	Yüksek

1.5. Angiotensin Çevirici Enzim (ACE) Geni, Protein Yapısı ve Fonksiyonu

İnsan germinal ve somatik hücrelerine ait angiotensin çevirici enzim (ACE) geninin cDNA dizisi 1989 yılında, genomik dizisi ise 1991 yılında aydınlatılmıştır [106]. 21 kb büyüklüğündeki ACE geni, 17q23'e lokalize olup 26 ekson içerir. Somatik dokularda (sACE) ve testislerin germinal hücrelerinde (gACE) olmak üzere iki adet ACE izoformu mevcuttur (Şekil 1.15.).



Şekil 1.15. Angiotensin çevirici enzim geninin yapısı [107].

gACE'nin tek bir aktif bölgesi, sACE'nin ise iki tane aktif bölgesi bulunur. Somatik ACE proteini tandem duplikasyonu olarak oluşur. ACE izoformları iki farklı promotor aktivitesi sonucunda meydana gelir. sACE duplikasyonun üst tarafındaki promotör bölgesinin transkripsiyonu sonucunda oluşurken, gACE 12. intronun promotorunun transkripsiyonu sonucunda meydana gelir. Bu şekilde üretilen duplike ACE proteininin N- ve C-bölgeleri bulunur. ACE proteininin her iki izoformu da membrana C-terminal olarak bağlıdır. Her iki izoformun N-terminalinde endoplazmik retikulumdan geçişi sağlayan sinyal dizisi yer alır. gACE'nin sinyal peptidi ilave bir ekson (ekson 13) tarafından kodlanıp, sACE'nin mRNA'sından uzaklaştırılır. ACE'de

ki bu aktif bölgeler çinko metallopeptidaz motif yapısında olup, peptidaz katalitik aktivitesi için çinko iyonuna kofaktör olarak ihtiyaç duyar. Somatik hücrelerde ki ACE aktivitelerinin gerçekleştirilebilmesi için enzimdeki her iki bölge de aktif olmalıdır. ACE enzim aktivitesinin verimli olarak sürdürülebilmesi C-bölgesindeki spesifik aktivitenin optimal klor iyonlarının bulunmasına bağlıdır. İnsanlarda ACE2, ACE homoloğu olup kalp fonksiyonlarının düzenlenmesinde görev yapar [108]. ACE2'nin ACE'den fonksiyonel farklılığı, ACE'nin spesifik inhibitörleri tarafından etkilenmemesidir. Angiotensin II ACE_2 substratı iken bradikinin değildir [109].

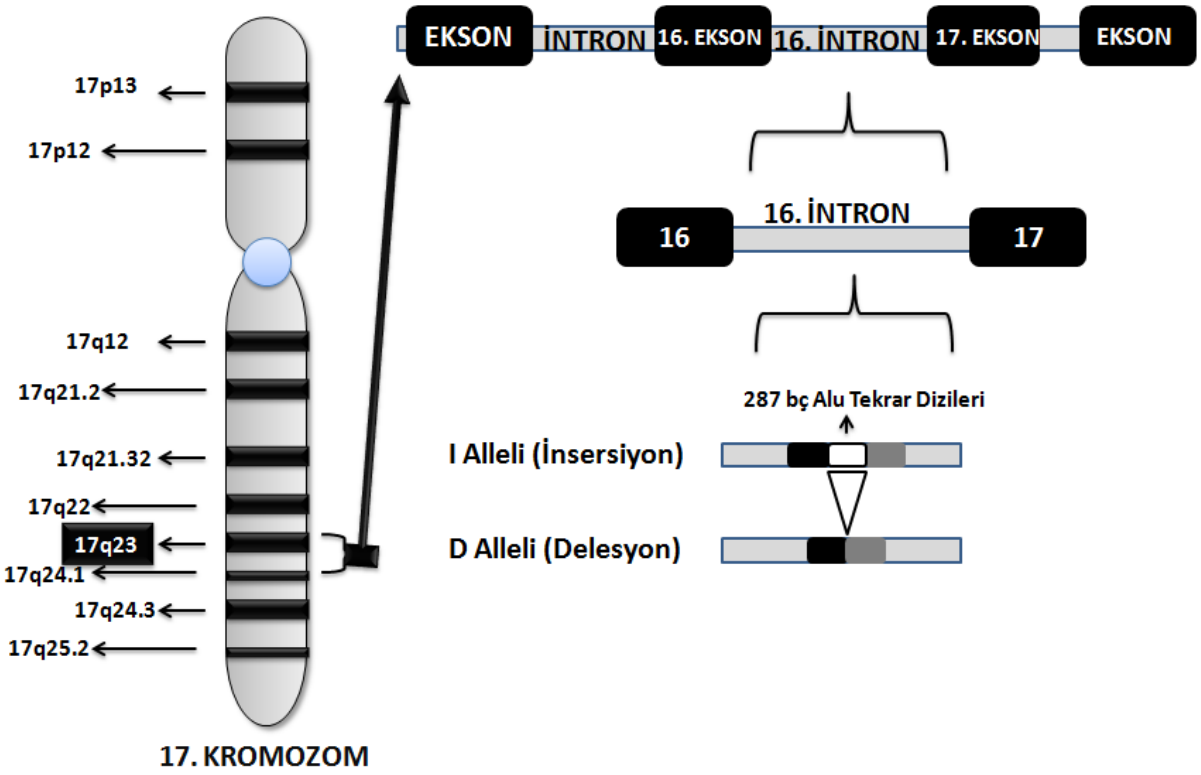
Angiotensin çevirici enzimin tespit edilmiş tüm formlarının sinyal peptidi bulunur ve endomembran sistemi içerisinde hareket ederken hücre membranına gönderilmeden önce glikozillenirler. ACE izoformlarının C-terminal bölgeleri proteinin membrana tutunmasını, aktif bölgeler ise ekstrasellüler alanlara yönelmeyi sağlar. Dolaşımdaki çözünmüş ACE C-uç transmembran bölgenin sekretaz aracılığıyla parçalanması sonucu meydana gelir [109]. DNA mikrodizin çalışmaları ile ACE mRNA'sının tüm dokularda mevcut olduğu gösterilmiştir. gACE izoformunun ekspresyonu farklılaşmakta olan erkek germinal hücrelerinde meydana gelmektedir.
Angiotensin çevirici enzim I (ACE, peptidil-dipeptidaz A, peptidil-dipeptidaz I, dipeptidil karboksipeptidaz I, kininaz II, peptidaz P, karboksi katepsin) renin-angiotensin (RAS) sisteminin temel yapı taşı olarak görev yapmaktadır. ACE'nin temel fonksiyonu angiotensin I'i angiotensin II'ye çevirmek ve bradikinini parçalamaktır. ACE pro-oksidan ve pro-inflamatuar özellikleri nedeni ile hücre toksisitesi ve programlı hücre ölümünde de fonksiyon görür. Renin ile birlikte ACE, normal kan basıncı seviyelerinin ve elektrolit seviyesinin korunmasından sorumlu tutulmaktadır. RAS temel efektör peptid olarak vazokonstriktör özellikteki angiotensin II'yi içerir [110]. Ang II nin fizyolojik etkilerinin göze çarpan dizisi reseptör tip 1 (AT1) ile etkileşimi sayesinde oluşur [111]. Geleneksel olarak RAS renal ve kardiyovasküler sisteme bağımlı olarak fizyolojik ve patofizyolojik süreçle ilişkilidir. Ayrıca AngII adipositlerde yağ depolanması ve sentezi sayesinde total vücut yağını kontrol eder. RAS ile metabolik sendrom ilişkisinin varlığı rapor edilmiştir [112]. Tip 2 diyabetin gelişmesine artan AngII'nin neden olabileceği ileri sürülmüştür [113]. ACE inhibitörleri (ACEi) kininlerin inaktivasyonunu ve ACE aracılı AngI in AngII ye dönüşümünü engeller. Böylece ACE inhibitörlerinin yüksek tansiyon düşürücü etkisinin kininlerin

birikmesinin ve vazokonstriktör peptid AngII nin azalan seviyelerinin birlikte sonucu olduğunu gösterir [114].

Metabolik sendrom komponentlerinin %40-60 oranında genetik faktörler tarafından etkilendiği öngörülmektedir [115-118]. Metabolik sendromda etkili sistemlerden; kan basıncı düzenlenmesi (renin angiotensin sistem- RAS genleri vb.), lipid metabolizması (apoE, apoC3, apoB, adiponektin, FTO, 11βOH-steroid dehidrogenaz, açilasyon stimüle edici protein gibi), obezite (adiponektin, adrenerjik reseptör tipleri, dopamin reseptörü, leptin, leptin reseptörü, nüklear reseptör ailesi, PPAR-γ, TNF-α hormon sensitif lipaz vb.), tip 2 diyabet (açil gliserol fosfat-açil transferaz, PPAR-γ KCNJ11, IRS1, GLUT2, PGC1A, CPN10 vb.) genleri rol almaktadır [119-122]. RAS sisteminde rol alan proteinleri kodlayan genler hipertansiyon ve insülin direnci gelişiminde rol aldıklarından metabolik sendrom patogenezinde önemlidirler. RAS genlerinden angiotensinojen (AGT), angiotensin çevirici enzim (ACE), angiotensin II tip 1 reseptör (AGTR1)'in hipertansiyon ile ilişkisinin varlığını gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır [123-127]. RAS komponentlerine ait gen anlatımlarının böbrek, kalp, beyin ve yağ dokularında görülmesi, bu genlerin obezite ilişkili hipertansiyon dislipidemi ve diyabet gibi hastalıkların ortaya çıkmasında iş gördüğünü göstermektedir [128-132].

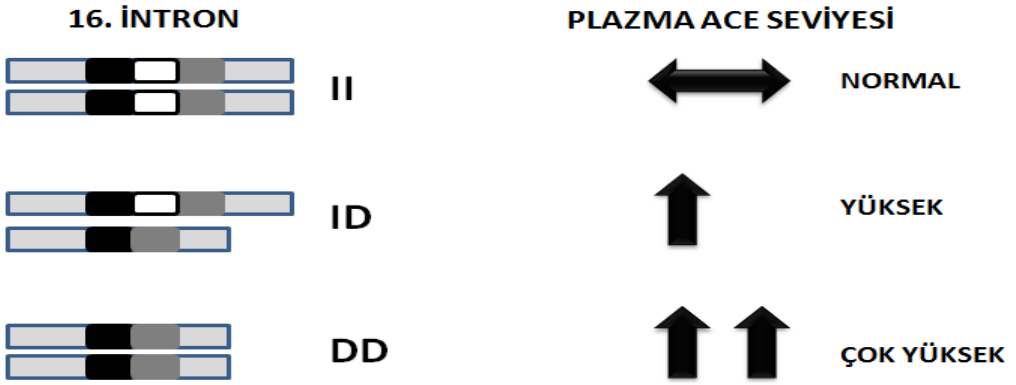
1.6. Angiotensin Çevirici Enzim Geni İnsersiyon/Delesyon Polimorfizmi

Akrabalık ilişkisi bulunan bireylerde plazma ACE aktivitesinin benzerlik gösterdiği bilinmektedir. ACE seviyelerinin belirlenmesinde genetik olarak farklı büyüklükte iki ACE allelinin etkisi bulunmaktadır. Angiotensin çevirici enzime ait genetik polimorfizmlerin tanımlanmasına dair çalışmalar devam etmektedir. ACE gen polimorfizmi ACE geninin 16. intronu içerisine 287 bç DNA dizisinin (Alu elementi) dahil edilmesi insersiyon (I), yokluğu ise delesyon (D) allelinin varlığını göstermektedir (Şekil1.16.).



Şekil 1.16 Angiotensin çevirici enzim geninin yapısı ve ID polimorfizmi.

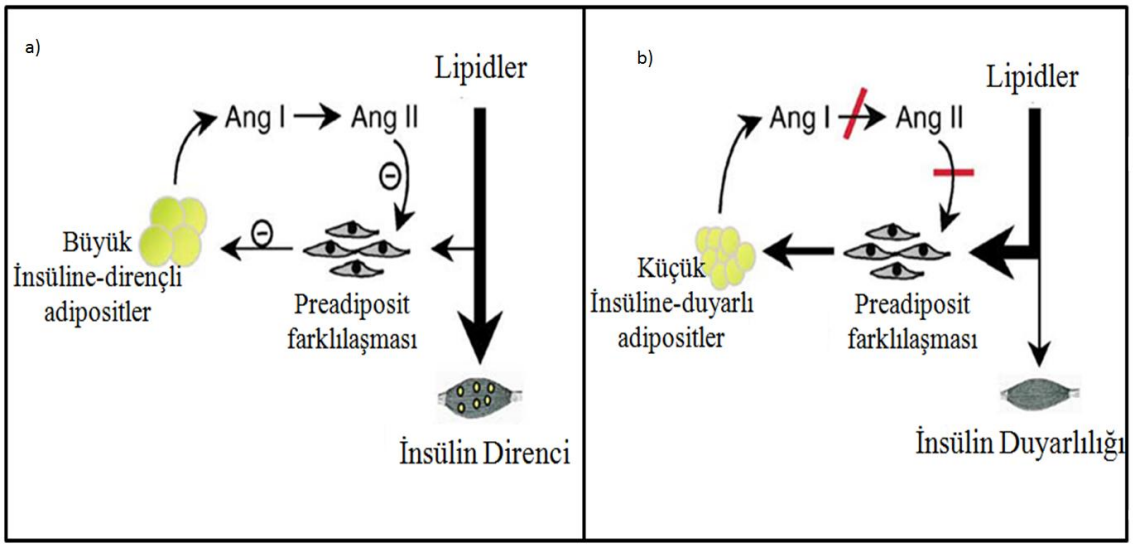
Alu insersiyonunun her iki allelde varlığı (Alu+/+), II (insersiyon homozigot) genotipi, bir allelde insersiyon diğer allelde delesyon varlığı (Alu+/-) ID (heterozigot) genotipi, ve her iki alleldede delesyon varlığı (Alu-/-) DD (delesyon homozigot) genotipinin meydana gelmesine neden olur. ACE geninde 16. intronda yer alan Alu tekrar dizilerinin insersiyon/delesyon (ID) polimorfizmi, kalp hastalığı, hipertansiyon, diyabet ve diyabetik nefropati gibi hastalıkların oluşumunda yatkınlığa neden olmaktadır [1,133-136]. Diyabetik komplikasyonların bir araya gelmesini kolaylaştıran ACE'nin yüksek plazma seviyesi ile D alleli arasında bir ilişki olduğuna dair veriler bulunmaktadır [133,136] (Şekil1.17.).



Şekil 1.17. Angiotensin çevirici enzim geni insersiyon/delesyon polimorfizmi ve plazma ACE seviyesi.

1.7. Angiotensin Çevirici Enzim İnsersiyon/Delesyon Polimorfizmi ve Dislipidemi İlişkili Hastalıklar

Yerleşimi 17q23 üzerinde olan ve üç genotipi bulunan (II, ID ve DD) ACE geni birçok dokuda ifade edilir [137-139]. ACE geninin ID polimorfizminin kan dolaşımında ACE seviyesinin kişiler arası farklılıkların yarısından sorumlu olduğu gösterilmiştir [1,140]. ACE gen anlatımındaki artış kalp yetmezliği ve ateroskleroz gibi patolojik durumların alt bileşenlerinden birini oluşturur [141-143]. ACE gen polimorfizmi tip 2 diyabet hastalarında lipoproteinleri ve lipid metabolizmasını etkiler [144]. Endojen Ang II formunun ve farmakolojik RAS blokajının etkisiyle Ang II'nin inhibisyonunun adipogenez ve İD'ne etkileri şekil 1.18'de gösterilmiştir. Ang II'nin antiadipojenik etkileri yeni ve insüline duyarlı adipositlerin oluşumunu baskılayarak İD'nin gelişmesine yol açar [145].

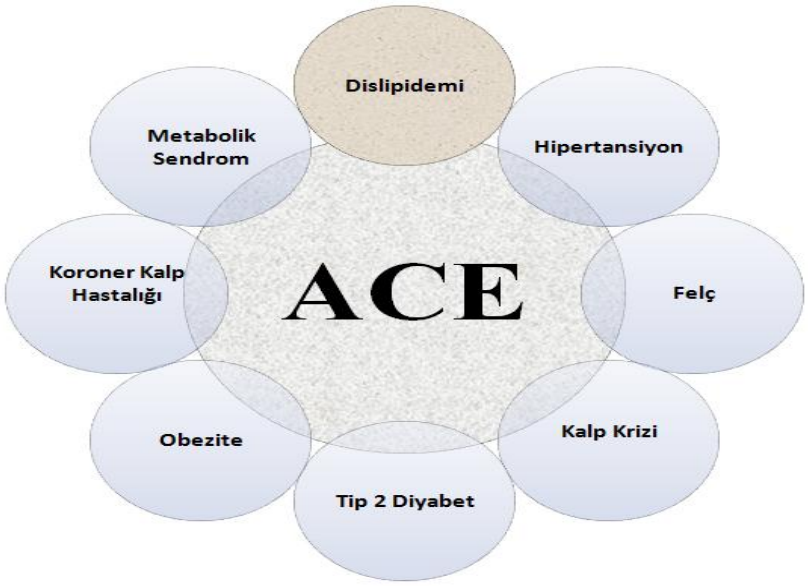


Şekil 1.18. Endojen Ang II formunun ve farmakolojik RAS blokajının etkisiyle Ang II'nin inhibisyonunun adipogenez ve insülin direncine etkileri [145].

ACE, hücresel toksisite ve programlı hücre ölümüne neden olan pro-oksidan ve pro-inflamatuar özellik gösterir. Bazı çalışmalar sistemik inflamasyonun tip 2 diyabet ve bozulmuş glikoz toleransı riskini önceden haber verdiğini göstermiştir [146]. ACE inhibitörlerinin tip 2 diyabetin gelişme riskini azalttığı farmakogenetik çalışmalar ile gösterilmiştir [147]. Tip 2 diyabet gelişiminde yüksek AngII seviyelerinin rolü olduğu öngörülmektedir. ACE ID polimorfizmi kalp hastalığı, hipertansiyon, tip 2 diyabet ve diyabetik nefropati gibi bir çok hastalık için moleküler belirteç olarak incelenmiş [1,133-136] ve yetişkinlerde ACE ID polimorfizminin DD genotipinin kardiyovasküler

hastalık ve hipertansiyona duyarlı olduğu kanıtlanmıştır [148,149]. Diyabetik komplikasyonların bir araya gelmesini kolaylaştıran ACE'nin yüksek plazma seviyesi ve D alleli arasında bir ilişki olduğu ileri sürülse de [133,136] bu ilişkinin temelindeki biyolojik mekanizmalar hala aydınlatılmamıştır. ACE ID polimorfizmi, BKİ, diyet ve fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte değerlendirildiğinde hastalığa yatkınlık ile ilgili veriler sunabilir [150]. Angiotensin çevirici enzim ile ID polimorfizmi ile postnatal gelişim süreci arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir. 1-2 yaşındaki II genotipli çocuklarda DD genotiplilere kıyasla daha yüksek vücut ağırlığı, BKİ ve orta kol çevresi seviyeleri belirlenmiştir [151,152]. Bununla beraber, 3 yaşındaki çocuklarda farklı ACE genotiplerinde antropometrik farklılıklara rastlanmamıştır [153]. Yağ dokuda ACE ve RAS'ın var olması ACE genotipi ile obezite ve kan basıncı arasındaki ilişkiyi destekler. Kan basıncı ve ACE polimorfizmi arasındaki ilişki doğum sonrası gelişme döneminde ortaya çıkmakla birlikte, II ve DD taşıyıcıları arasında kan basıncı farklılığı aşırı yağlı grupta normal yağlı çocuklardan daha fazladır [153]. ACE genotipi obez çoçuklarda ACE aktivitesi ile birlikte kan basıncını etkiler. RAS renal ve kardiyovasküler sisteme bağlı olup fizyolojik ve patofizyolojik süreçle ilişkilidir. Renin – angiotensin sistemi (RAS) temel efektör peptid olarak potent bir vazokonstriktör olan angiotensin II'ye sahiptir [110]. AngII üretimi renin, angiotensinojen ve ACE'ye bağlıdır. Ayrıca AngII adipositlerde yağ depolanması ve sentezi sayesinde şişmanlığın kontrolünü de etkilemektedir. Leung ve ark. RAS ve MS arasında ilişkinin varlığını göstermişlerdir [112]. Serum ACE aktivitesinin farklı populasyonlardaki farklılığından ACE polimorfizmi sorumlu tutulmaktadır [150,154]. II genotipine sahip kişilerin kan ve dokularındaki ACE aktivitelerinin diğer genotiplere kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiştir. [1]. DD genotipi ise kalp ve böbrek hastalığına olan genetik yatkınlığı artırmaktadır [155-156]. Kaptopril kullanılarak ACE aktivitesi düşürüldüğünde vasküler endotel hücrelerinin programlı hücre ölümüne girmedikleri kanıtlanmıştır [157]. Bu bilgiler ışığında ACE II hücrelerinin düşük ACE enzim aktivitesine sahip olmaları nedeniyle kardiyak olay gelişiminden korundukları tahmin edilmektedir. Düşük ACE aktivitesi preadipositlerin adipositlere farklılaşmasını etkinleştirebilir böylece II genotipli çocuklarda ve yetişkinlerde obezitenin oluşma ihtimali artar [158,159]. AngII adipositler gibi çoğu hücre tipinin büyümesini uyarır [160] ve yağ dokunun morfo-fonksiyonel gelişimini etkiler [161]. Yine AngII mitotik hücrelerin sayısının artmasını

ve preadipositlerin çoğalmasını uyarır [162]. ACE inhibitörleri (ACEi) kininlerin inaktivasyonunu ve ACE aracılı AngI in AngII ye dönüşümünü engeller. Böylece ACE inhibitörlerinin yüksek tansiyon düşürücü etkisinin kininlerin birikmesinin ve vazokonstriktör peptid AngII nin azalan seviyelerinin birlikte sonucu olduğunu gösterir [114]. ACE inhibitörü olan enalaprilin genç ve yetişkin farelerde vücut yağını ve ağırlığını düşürebildiği [163,164], insanlarda ise vücut ağırlığını düşürdüğü [165] ve kardiyovasküler hastalık ile ölüm riskini azaltabildiği gösterilmiştir [166,167]. Bir çalışmada ACE'siz farelerin daha düşük vücut kütlesine ve ağırlığına sahip olduğu bulunmuştur [168]. Enalaprilin koruyucu rollerinin insanlarda ve farelerde böbrekleri [169,170] ve kardiyovasküler sistemi [163] korumakla ilişkili olduğu gösterilmiştir. ACE inhibitörleri kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde geniş çaplı kullanılmaktadır ancak tüm hastalar ACE inhibitörlerine cevap vermediği için [171] genetik çeşitlilik bu ilaçların tedavi edici etkisini kestirmede önemli bir etkendir.



Şekil 1.19. ACE geni ve hastalık ilişkileri

1.8. Angiotensin Çevirici Enzim'in Biyolojik Fonksiyonu

Angiotensin çevirici enzim, AngI'i AngII'ye çevirmesi ya da bradikinini parçalaması gibi temel görevlerinin yanında, bir endopeptidaz gibi davranarak C-ucunda amid grubu bulunan peptidlerden dipeptid uzaklaştırılmasını hidrolize ederek parçalanmalarına aracılık eder. RAS sisteminin temel bileşenlerinden olan ACE'in organizmada diğer başka fonksiyonlara da aracılık ediyor olmasının nedenlerinden biri ACE geninin kompleks oluşu ve RAS sistemi bulunmayan türlerde ACE gen ürünün

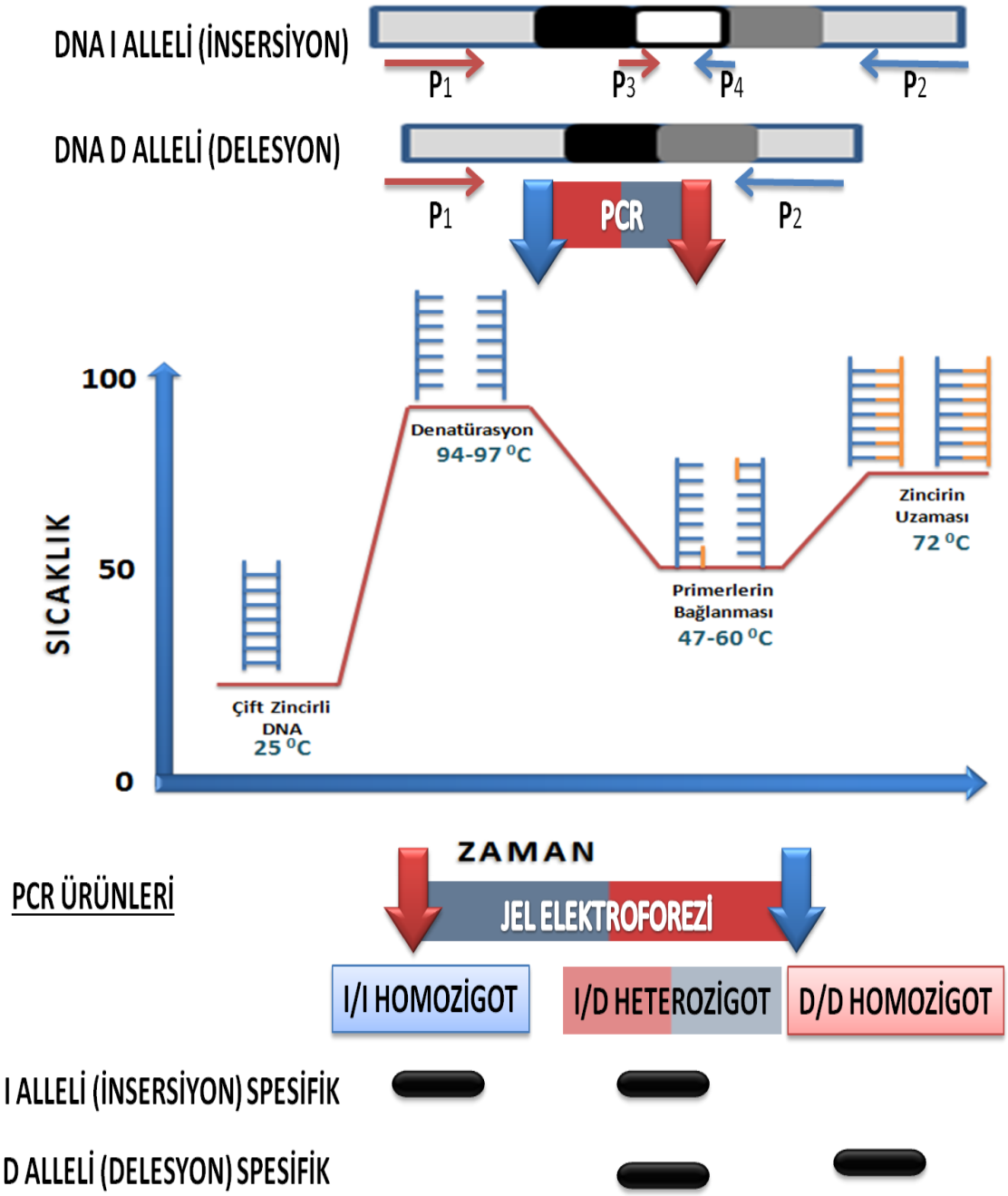
mevcudiyetidir. ACE geninin tamamen inaktive edilmesi ile fertilizasyonda azalma, spontan hipotansiyon ve böbrek yetmezliği meydana geldiği gösterilmiştir [157]. ACE gen promotörünün albumin promotörü ile değiştirildiği bir gen modifikasyon çalışmasında, ACE' nin endotelden çok karaciğerde ifade edildiği izlenmiştir. Bu çalışmanın uygulandığı farelerde kan basıncı değerleri ve böbrek fonksiyonları değişime uğramamıştır. Kan basıncı değerleri ve böbrek fonksiyonlarının değişime uğramaması, ACE' nin ekstrasellüler konumunun bazal metabolik fonksiyonlar için önemli olmadığını göstermektedir [163].

1.9. Allel Spesifik Polimeraz Zincir Reaksiyonu

1980'li yıllarda Kary Mullis tarafından in vitro koşullarda DNA replikasyonunun geliştirilmesiye polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) moleküler genetik çalışmalarının ivmesini artırmış ve önemli teknikler arasında yerini almıştır. Allel spesifik PZR allelleri arasında farklılıklar içeren hedef DNA dizilerine tamamlaycı şekilde sentezlenen her bir allele özel farklı primer setleri kullanılarak, doğal replikasyon sürecinin taklit edilmesiyle doğrudan milyar katı kadar çoğaltılması şeklinde gerçekleşir (Şekil 1.20.) [172]. PZR prensip olarak tekrarlanan üç temel basamağa dayanır, her tekrar bir döngüyü oluşturur (n) ve döngü sayısı çoğaltılan ürün sayını belirler (2^n).

1. **Denatürasyon:** Çoğaltılacak DNA 94^0C-97^0C'da denatüre edilerek tek zincirli hale getirilir.
2. **Primerlerin bağlanması:** DNA sarmalının ayrılmasıyla 47^0C-60^0C'da primerler her bir DNA zinciri üzerine DNA polimerazın çalışmasına uygun olarak (5′→3′) bağlanırlar.
3. **Zincirin uzaması:** TaqDNA polimeraz enzimi, 5′→3′ yönünde olmak üzere, ortamdaki nükleotidleri kullanarak, primerlerin 3′ ucuna nükleotidleri yerleştirir ve böylece hedef DNA dizisinin bir kopyası elde edilir.

Termal döngü cihazlarındaki programlara önceden döngü sayısı ve sıcaklık değerleri girilerek PZR'nin otomatik olarak gerçekleşmesi sağlanır.



Şekil 1.20. Allel spesifik polimeraz zincir reaksiyonu (P1-4 = Primerler).

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Materyal

2.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözeltiler

2.1.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Tablo 2.1. Kullanılan kimyasal maddeler.

1. High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche, 11796828002)
2. ACE ID için Primer-probe set;1 Nm (TıbMolBiol)
3. Tris baz (Roche, 10708976001)
4. Magnezyum klorür ($MgCl_2$), (Merck)
5. Potasyum klorür (KCl), (Merck)
6. Borik asit, (MBG, A-2940)
7. Proteinaz K (Roche, 03 115 879)
8. Sodyum klorür (NaCl), (MBG, A-2942)
9. Sodyum hidroksit (NaOH), (MBG, A-6829)
10. Amonyum klorür (NH_4CI), (MBG, A-3260)
11. Potasyum bi karbonat ($KHCO_3$), (BDH)
12. Etanol, (MBG, A-3678)
13. Saf etanol, (Merck, 100986)
14. EDTA, (MBG, A-5097)
15. Fenol/Kloroform/İzoamil alkol (SİGMA, 25:24:1)

2.1.1.2. Kullanılan Çözeltiler

Tablo 2.2. Kullanılan çözeltiler.

Proteinaz K: çift distile suda 20mg/ ml
TE : Tris 1M, EDTA 0.5 M
Nükleaz Tamponu Tris baz 10mM, NaCl 400 mM, EDTA 2 mM
Lizis Tamponu NH_4Cl 155 mM, $KHCO_3$ 10 mM, EDTA 0.1 Mm
1 M EDTA (ph: 8) Na_2EDTA X $2H_2O$ 37.2 g, NaOH 10 M, H_2O 0.1 lt
1 M KCl KCl 74.6 g, H_2O 1 lt
5M NaCl

2.1.2. Araç ve Gereçler

Tablo 2.3. Araç ve gereçler.

	Agaroz Jel Elektroforez Güç Kaynağı, (Thermo Scientific, EC300XL2)
	Agaroz Jel Tankı ve Düzeneği, (Thermo Scientific OWL EASYCAST B2)
	Otoklav (ALP)
	Etüv (Elektro-mag M3025BP)
	Elektronik Hassas Terazi (Precisa XT 320M)
	Isıtıcılı Manyetik Karıştırıcı (Stuart SB162)
	Mikrosantrifüj (Beckman Coulter)
	Çeker Ocak (Tezsan)
	UV Kabin (Tezsan)
	Eş Zamanlı Termal Döngü Cihazı (Multigene Labnet)
	DNA Görüntüleme Cihazı (Quantum ST4)
	+4^{0}C Buzdolabı (Beko)
	-20^{0}C Derin Dondurucu (Vestel)
	Elektronik Pipet Seti (2µl, 10 µl, 15 µl, 100 µl, 200 µl, 1000 µl) (Thermo Scientific)

2.1.3. Çalışma Grubu

Çalışmaya 23-79 yaş aralığında olan 97 adet dislipidemili (tip 2 diyabetli, hipertansif, metabolik sendromlu veya obez) (58 kadın, 39 erkek) yatan yada ayaktan tedavi alan hasta ve 18-82 yaş aralığında olan dislipidemik olmayan (tip 2 diyabetli, hipertansif, metabolik sendromlu, obez veya sağlıklı) (44 kadın, 26 erkek) ayakta tedavi gören 70 adet kişi dahil edilmiştir. Dislipidemili hastalar ve dislipidemik olmayan kontrol kişiler, Aralık 2011 - Aralık 2012 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi anabilim dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Mustafa Taşkın tarafından seçilmiştir.

Dislipidemi kriterleri: LDL-K'nin ≥130 mg/dl olup aynı zamanda HDL-K, TG, veya TK belirtilen sınırları aşmış ise (HDL-K'nin erkekler için <40 mg/dl ve kadınlar için <50 mg/dl, TG ≥150 mg/dl ve TK ≥200 mg/dl) dislipidemi tanısı konulmaktadır [35].

2.1.3.1. Dislipidemili ve Dislipidemili Olmayan Gruplara Ait Klinik Veriler

Yaş ortalaması 56,28 ± 1,239 (minimum, 23 – maksimum, 79 yaş) olan 97 adet dislipidemik (Düşük dansiteli lipoprotein kolesterolün (LDL-K) ≥130 mg/dl, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolün (HDL-K) erkekler için <40 mg/dl ve kadınlar için <50 mg/dl, trigliserid (TG) ≥150 mg/dl ve total kolesterolün (TK) ≥200 mg/dl olan) hasta ve yaş ortalaması 51,60 ± 1,916 (minimum, 18- maksimum, 82 yaş) olan 70 adet dislipidemik olmayan (LDL-K'nın <100 mg/dl, HDL-K'nın ≥60 mg/dl, TG <150 mg/dl ve TK <200 mg/dl) kontrol kişi ile çalışıldı. Hasta (dislipidemili) ve kontrol (dislipidemili olmayan) grupları arasında istatistiksel anlamlı bir yaş farklılığı bulunmamaktadır. Dislipidemik grupta 58 kadın 39 erkek, dislipidemik olmayan grupta ise 44 kadın 26 erkek birey bulunmaktaydı. Dislipidemili hastalar Aralık 2011 – Aralık 2012 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Polikliniğinde yatan yada ayaktan tedavi görmekte olan hastalar arasından seçildi. Tip 2 diyabet, açlık plazma glikozu ≥ 140 mg/dl ve/veya 75 g oral glikoz yüklemesinden 2 saat sonra plazma glikozu ≥ 200 mg/dl olarak IDF kriterlerine [173] uygun olarak İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesinin Uzman Endokrinologlar tarafından teşhis edildi. Kontrol grubu Aralık 2011 - Aralık 2012 tarihleri arasında dislipidemisi bulunmayan, sağlıklı, hipertansif, obez, tip 2 diyabetli ve metabolik sendromlu olan ve/veya olmayan kişilerden oluşturuldu. Çalışma gruplarındaki kişiler

arasında 1. ve 2. derece akrabalık ilişkisi bulunmamaktadır. Hastaların hepatik ve endokrin fonksiyonları normal idi. Hasta ve kontrol gruplarındaki tüm kişilere çalışmanın amacı açıklanarak imzalı izinleri alındı. Çalışma grubundaki tüm kişilere ait hastalık bilgileride hastane kayıtlarındaki dosyalarından temin edilmiş olup kaydedilmiştir.

2.1.4. Vücut Yağı Ölçümü

Yağsız beden kütle (YBK) ölçüm formülü [174], erkekler için; YBK (kg)= 0,32810 x ağırlık (kg) + 0,33929 x boy (cm) – 29,5336, kadınlar için; YBK (kg)= 0,29569 x ağırlık (kg) + 0,41893 x boy (cm) – 43,2933. vücut yağı ölçümü, mevcut vücut ağırlığından (MVA) yağsız beden kütlesinin çıkarılmasıyla hesaplanmıştır.

2.2. Kullanılan İnceleme Yöntemleri

2.2.1. Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanma Koşulları

Çalışma gruplarına ait açlık periferik kan örnekleri 5 ml'lik vakumlu steril K_3-EDTA'lı steril tüplere alınmıştır. K_3- EDTA'lı kanlar alındıkları andan itibaren ilk 1 hafta içerisinde genomik DNA'ları izole edilene kadar $+4^0$C'de saklanmıştır.

2.2.2. Uygulanan Biyokimyasal Laboratuar Analizleri

Çalışma örneklerine ait İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesinde yapılan biyokimyasal analiz sonuçları [açlık kan şekeri, kan yağları (TK, TG, LDL-K, HDL-K)] kayıtlardan temin edilmiştir. Dislipidemi, NCEP ATPIII [35] kriterlerine göre kan yağları temel alınarak değerlendirildi. LDL-K'nın ≥130 mg/dl, HDL-K'nın erkekler için <40 mg/dl ve kadınlar için <50 mg/dl, TG ≥150 mg/dl ve TK ≥200 mg/dl olan hastalar dislipidemik gruba, LDL-K'nın <130, HDL-K'nın ≥50, TG <150 ve TK <200 kişiler dislipidemik olmayan çalışma grubuna dahil edilmiştir.

2.2.3. Kandan Genomik DNA İzolasyonu

Hasta ve kontrol grubuna ait kişilerden K_3-EDTA'lı tüplere alınan venöz kan örneklerinden "High Pure PCR Template Preparation Kit, Roche" protokolü ile genomik DNA'lar izole edilmiştir.

2.2.3.1. High Pure PCR Template Preparation Kit Protokolü ile Genomik DNA İzolasyonu

Tablo 2.4. High Pure PCR Template Preparation Kit protokolü ile genomik DNA izolasyonu.



1. Steril bir ependorf tüpteki 200 µl K_3-EDTA'lı kan üzerine 200 µl bağlama tamponu ilave edilir.



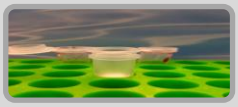
2. 40 µl proteinaz K eklenerek karıştırırlır.



3. 70^0C de 10 dk inkübe edilir.



4. Tüpe 100 µl izopropanol eklenerek iyice karıştırılır.



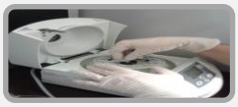
5. Kit içinde bulunan filtreli tüp, toplayıcı tüpe geçirilip, ependorf tüpteki karışım filtreli tüpe aktarılır.



6. 8000xg de 1 dk santrifüj edilir.



7. Filtreli tüp yeni bir toplayıcı tüp ile birleştirilip üzerine 500 µl inhibitör uzaklaştırıcı tampon eklenir.



8. 8000xg de 1 dk santrifüj edilir.



9. Filtreli tüp yeni bir toplayıcı tüp ile birleştirilip üzerine 500 µl yıkama tamponu eklenir.



10. 8. ve 9. basamaklar bir kez daha tekrar edilir.



11. Filtreli tüp steril bir ependorf tüp üzerine alınarak üzerine 200 µl 70^0C'ye ısıtılmış toplayıcı tampon ilave edilir.



12. 8000g'de 1 dk santrifüj edilir.



13. Ependorf tüpe süzülmüş olan DNA saflık ve miktar tayinleri yapıldıktan sonra -20 ^{0}C'de muhafaza edilir.

2.2.3.2. İzole Edilen DNA miktarının Ölçülmesi

İzole edilen DNA miktarları Optik Dansite (OD) değeri hesaplanarak belirlenir. Belirli dalga boyundaki ışığa 1ml sıvı içerisinde 1cm yol aldıran madde miktarına "1 OD" denir. DNA 260 nm'de, RNA ve proteinler ise 280 nm'de maksimum absorbans gösterirler. Çift iplikli DNA için 1 OD 50µg/ml'dır. DNA miktarını ve saflığını belirlemek için spektrofotometrede 260 nm dalga boyunda ölçüm gerçekleştirildi.

1 OD	50µg/ml
Okunan OD değeri	X µg/ml

X= DNA(µg/ml) = Okunan OD değeri x 50µg/ml

İzole edilen DNA içerisinde RNA ya da protein kontaminasyonu olup olmadığını anlayabilmek için spektrofotometrede 280 nm dalga boyunda bir ölçüm daha yapılarak aşağıda verilen orantıya göre DNA saflık tayini yapıldı.

$$\frac{\text{260 nm'de okunan OD değeri}}{\text{280 nm'de okunan OD değeri}} = X$$

OD değerinin 2,0'nin üzerinde olması protein kontaminasyonu ve 1,8'in altında olması RNA kontaminasyonu varlığını göstereceğinden güvenilir bir polimeraz zincir reaksiyonu için X değeri (OD_{260} / OD_{280}) 1,8 ile 2,0 arasında olan DNA'lar saf kabul edildi.

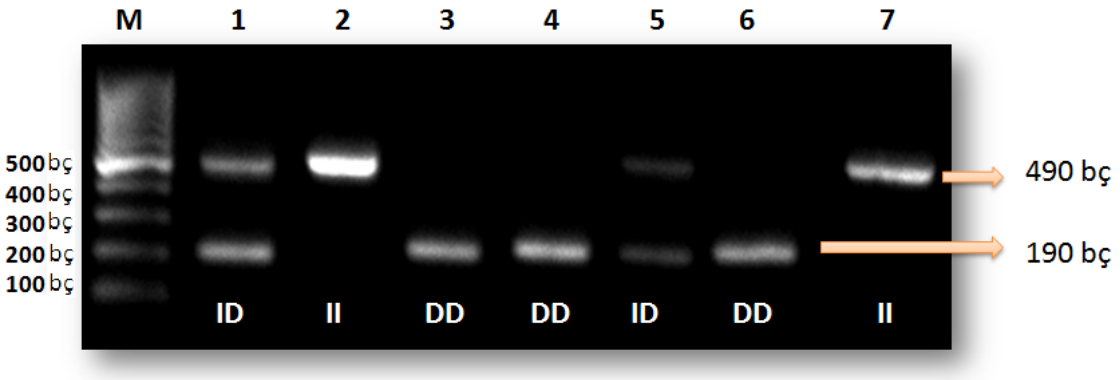
İzole edilen DNA'ların Marmara Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Enstrümental Analiz Araştırma Laboratuarındaki Shimadzu/ UV-1800 model spektrofotometre ile ölçmek üzere 2 µl DNA solüsyonu 1698µl suya ilave edilerek 1/850 oranında seyreltildi ve DNA'ların absorbans degerleri 260 ve 280 nm dalga boylarında okundu. DNA'ların optik dansitesi ölçüldü. Genomik DNA'lara ait OD_{260} / OD_{280} nm oranları 1.8-2.0 arasında olan DNA örnekleri direkt olarak PZR reaksiyonuna alındı. Ancak OD_{260} / OD_{280} nm oranı 1.8'in altındaki ve 2.0'ın üzerindeki örneklerde ACE geni ID polimorfizminin belirleneceği PZR ürünlerinin çoğaltımında başarılı olunamadığından bu örneklere Fenol/ Kloroform yöntemi uygulanarak saflaştırma işlemi gerçekleştirildi. Saflaştırılan DNA örneklerinde ölçülen OD_{260} / OD_{280} nm oranı 1.8-2.0 arasında olan örneklere PZR işlemi uygulanarak II, ID ve DD genotipleri belirlendi.

2.2.4. Angiotensin Çevirici Enzim Geninin Çoğaltılması ve İnsersiyon/Delesyon Polimorfizminin Tespiti ile İlgili Yöntemler

ACE geni intron 16 bölgesinde 287 baz çiftlik Alu dizilerinin varlığı (insersiyon, I) ya da yokluğu (delesyon D) periferik kan örneklerinden izole edilen DNA kullanılarak PZR yöntemiyle belirlendi [175]. Agaroz jel, UV ışık altında floresans ışıma yapan etidyum bromür boyası ile boyanarak PZR ürünlerine elektroforez uygulanarak ACE geni ID polimorfizmi belirlendi.

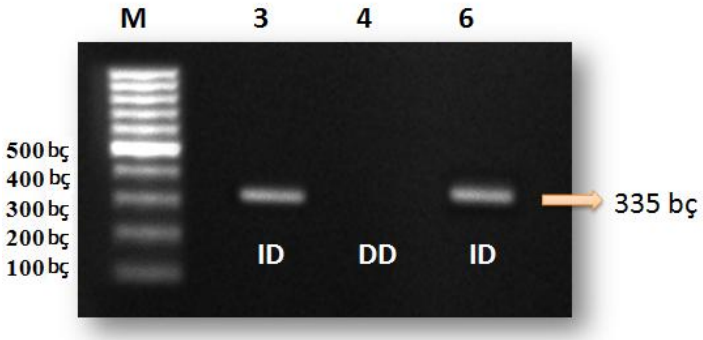
2.2.4.1. Allel Spesifik Polimeraz Zincir Reaksiyonu İle İnsersiyon/Delesyon Polimorfizminin Belirlenmesi

High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche) yöntemiyle genomik DNA'lar izole edilmiştir. Çalışmamızda ID genotiplerini belirlemek amacıyla ileri 5′-CTG GAG AGC CAC TCC C -3′ ve geri 5′- GAC GTG GCC ATC ACA TTC -3′ primerler [176-178] kullanılarak PZR ile çoğaltılıp 490 baz çiftlik insersiyon allel ürünü ya da 190 baz çiftlik delesyon alleline ait ürün elde edilmiştir (Şekil 2.1.).



Şekil 2.1. Angiotensin çevirici enzim II, ID ve DD genotiplerinin belirlenmesi (M; moleküler ağırlık merdiveni, 1-7; örnekler).

Heterozigot örneklerdeki ID genotipindeki örneklerin DD genotipte olarak yanlış yorumlanmasını önlemek amacıyla, DD genotipine sahip örnekler ikinci bir PCR reaksiyonuna tabi tutulmuştur. İkinci PCR reaksiyonunda kullanılan insersiyon alleline spesifik primer dizileri: ileri: 5′ – TGG GAC CAC AGC GCC CGC CAC TAC – 3′ ve geri 5′- TCG CCA GCC CTC CCA TGC CCA TAA -3′ şeklindedir [176-178]. İnsersiyon (I) allel varlığında 335 bç uzunluğunda PZR ürünü elde edilmiştir **(**Şekil 2.2.).



Şekil 2.2. Angiotensin çevirici enzim ID ve DD genotiplerinin insersiyon spesifik primerler ile doğrulanması (M; moleküler ağırlık merdiveni, 3-6; örnekler).

2.2.4.2. ACE Geni İnsersiyon/Delesyon Polimorfizminin Belirlenmesinde Kullanılan Polimeraz Zincir Reaksiyon Protokolü

Tablo 2.5. ACE insersiyon allel varlığının tespiti için kullanılan PCR reaksiyonu karışımı [176].

MADDE	MİKTARI
Taq DNA polimeraz enzimi	2 ünite
$MgCl_2$	1.5 mmol/l
dNTP karışımı	0.3 mmol/l
KCl	50 mmol/l
Tris–HCl	10 mmol/l
jelatin	pH 9.0 %0.1
Triton X-100	%1
ACE ileri primer	0,5 µM
ACE geri primer	0,5 µM
10 x PZR tamponu	1,5 µl
Çift distile su	Total volüm 25 µl olacak şekilde.

Ependorf tüpe alınan PCR karışımına 1 µg'lik DNA örneği eklenerek PCR cihazına yerleştirildi. Amplifikasyon şartları optimize edilen ACE geni PCR döngü programı cihaza girilerek reaksiyon başlatıldı.

Tablo 2.6. ACE I ve D allelleri için PZR programı.

		35 DÖNGÜ				
SICAKLIK (°C)	94.0	94.0	59.5	72.0	72.0	4.0
ZAMAN (dk)	3:00	1:00	1:00	2:00	7:00	∞
		Denatürasyon	Bağlanma	Sentez		

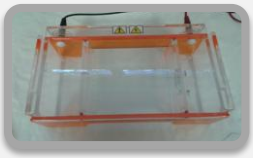
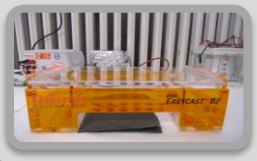
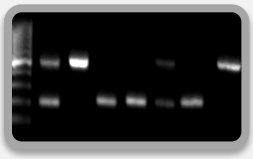
Tablo 2.7. ACE I alleli için PZR programı.

		35 DÖNGÜ				
SICAKLIK (°C)	94.0	94.0	57.6	72.0	72.0	4.0
ZAMAN (dk)	3:00	1:00	1:00	2:00	7:00	∞
		Denatürasyon	Bağlanma	Sentez		

2.2.5. Agaroz Jel Elektroforezi

DNA parçalarını tanımlayabilmek için agaroz jel elektroforezinden yararlanılır. Agaroz jel floresans etidyum bromür boyası ile boyanarak PZR ürünlerinin UV ışık altında belirlenmesi sağlandı.

Tablo 2.8. %1'lik Agaroz jelin hazırlanması ve elektroforez yöntemi.

	0,5 gr agaroz tartılarak erlen içerisine 5 ml TBE buffer ve 45 ml distile su ilave edildi.
	Erlen içerisindeki karışım manyetik karıştırıcılı bir ısıtıcıda kaynatılarak karışım berraklaşana kadar çözülmesi sağlandı.
	Çeker ocakta 60°C'a kadar ılıması beklendi ve üzerine 2 µl etidyum bromür ilave edilerek önceden temizlenen ve kurutulan tarakları yerleştirilmiş elektroforez tankına tek bir noktadan hava kabarcığı oluşturmaması için yavaşça döküldü. Tank hafifçe sallanarak jelin eşit dağılması sağlandı.
	Jel donduktan sonra taraklar dikkatlice çıkarılarak tankın içi 1xTBE tamponuyla jelin üzerini 3-4 mm geçecek kadar doldurudu.
	5 µl PCR ürünü 3 µl yükleme boyası ile parafin film üzerinde boyanarak kuyucuklara yüklendi.
	Her jeldeki kuyuların ilkine amplifikasyon bantları için moleküler ağırlık merdiveni (100 bç DNA Ladder) yüklendi.
	Yükleme işlemi tamamlanınca tankın üstü kapatılıp elektrotlar takılarak 90 voltta 40 amperde 60 dakika yürütüldü.
	Elektroforez tamamlanınca jel CCD kamera yardımıyla görüntülenerek amplifikasyon bantları (II genotipine sahip örneklerde 490 bç, DD genotipine sahip örneklerde 190 bç ve ID genotipine sahip örneklerde 190 ve 490 bç) etiketlenip fotoğraf kaydedildi.

2.2.6. İstatistiksel Analizler

İstatistik analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 17.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ölçümlü değişkenler için ortalama ± standart hata (SH) ve medyan (minimum – maksimum) olarak verildi.

Kategorik değişkenler gözlem sayısı ve (%) değer olarak gösterildi. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren değişkenler için Student's t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması en küçük beklenen değere göre Pearson Ki-kare testi, Ki-kare (düzeltilmiş) ve Fisher Ki-kare (kesin) olasılık testleriyle ile yapıldı. Angiotensin çevirici enzim geni ID polimorfizminin dislipidemi üstüne etkileri lojistik regresyon analizi yapılarak değerlendirildi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1. Deneysel Sonuçlar

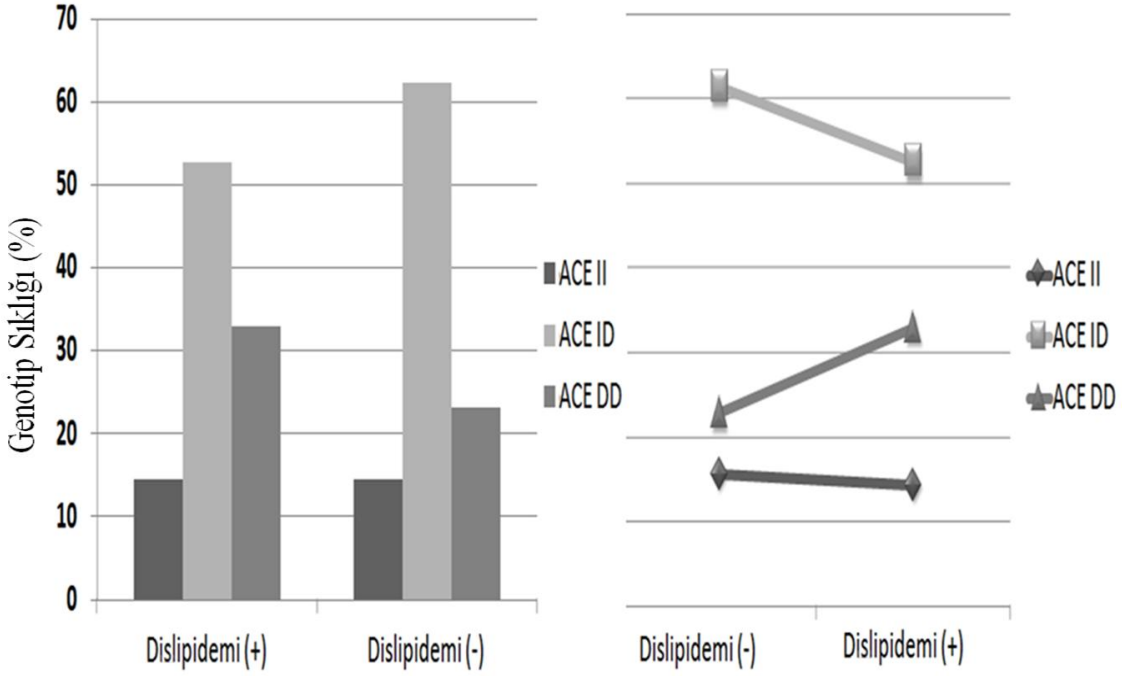
Çalışma grubumuzdaki dislipidemili ve dislipidemili olmayan çalışma gruplarına ait ACE geni ID polimorfizmi genotip sıklıkları ve allel frekansları Tablo 3.1'de verildi. ACE geni ID polimorfizmi için genotip sıklıkları dislipidemili grupta, II (Alu insersiyonunun her iki allelde varlığı), ID (bir allelde insersiyon diğer allelde delesyon varlığı) ve DD (her iki allelde delesyon varlığı) genotipler için sırasıyla %14.4, %52.6 ve %33.0; dislipidemili olmayan grupta ise %14.5, %62.3 ve %23.2 olarak tespit edildi. ACE geni ID genotip sıklıkları dislipidemili ve dislipidemili olmayan çalışma grupları arasında χ^2 testi ile istatistiksel olarak farklı bulunmadı ($p=0.4474$)($\chi^2 = 1.62968$) Hem dislipidemili hemde dislipidemili olmayan çalışma gruplarında heterozigot genotip sıklıkları (ID) en yüksek, insersiyon homozigot (II) genotip sıklıkları ise diğer genotiplere kıyasla en düşük seviyelerde saptandı (Tablo 3.1.).

Tablo 3.1. Dislipidemili ve dislipidemili olmayan çalışma gruplarında angiotensin çevirici enzim geni insersiyon/delesyon genotip ve allel sıklıkları.

GRUP	ACE GENİ ID GENOTİP SIKLIKLARI				
	İnsersiyon Homozigot (II), n(%)	İnsersiyon/Delesyon Heterozigot (ID), n(%)	Delesyon Homozigot (DD), n(%)	I n(%)	D n(%)
Dislipidemili	14 (14.4)	51 (52.6)	32 (33.0)	79(40.7)	115(59.3)
Dislipidemili olmayan	11 (15.7)	43 (61.4)	16 (22.9)	65(46.4)	75(53.6)
Toplam	25(15.0)	94(56.3)	48(28.7)	144(43.1)	190(56.9)

Sonuçlar sayı (%) değer olarak ifade edilmiştir. n: Kişi sayısı. Çalışma gruplarında gözlemlenen genotip sıklıkları ki-kare ($\chi 2$) testi ile karşılaştırıldı. $\chi 2=1.630$ $p=0.4474$

Dislipidemili (Dislipidemi (+)) ve dislipidemili olmayan (Dislipidemi (-)) çalışma gruplarında ACE geni ID polimorfizmi genotip dağılımları Şekil 3.1'de grafik ile ifade edilmiştir.



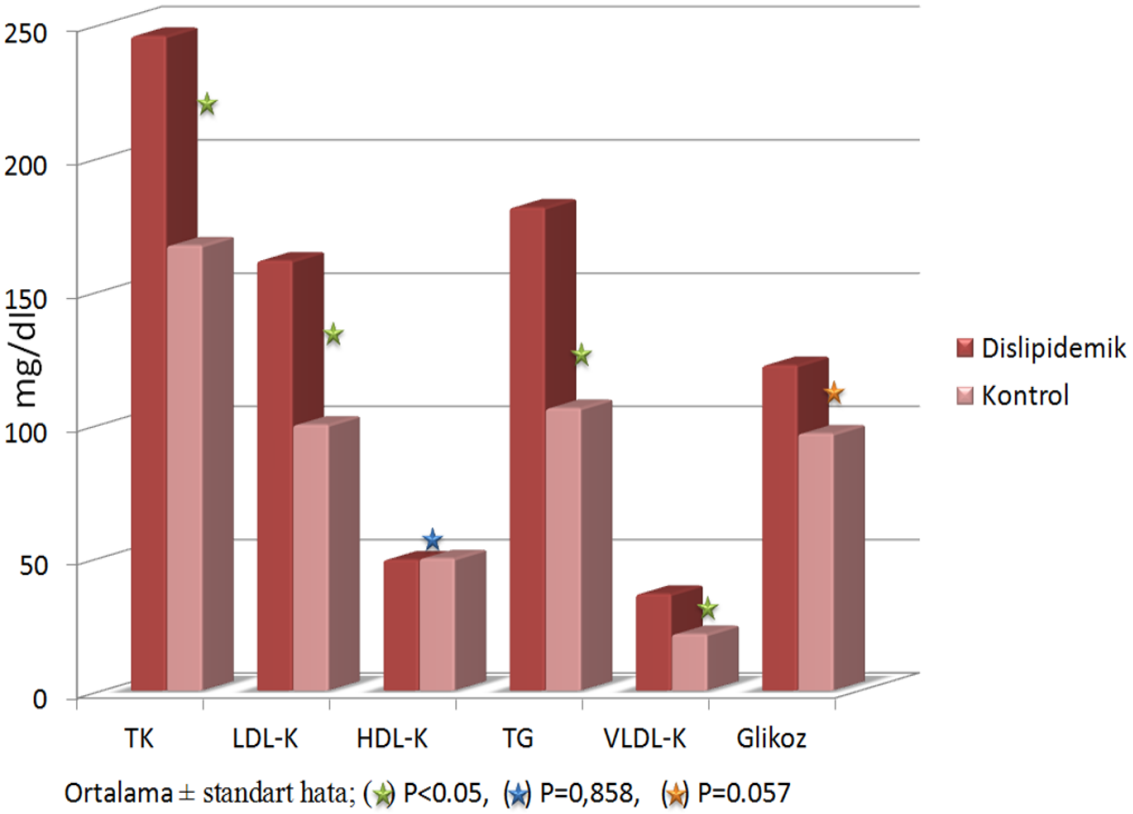
Şekil 3.1. Dislipidemili (Dislipidemi (+)) ve dislipidemili olmayan (Dislipidemi (-)) çalışma gruplarında ACE geni ID genotip dağılımlarının grafik ile gösterilmesi.

Dislipidemili ve dislipidemili olmayan çalışma gruplarına ait diyabet (açlık kan şekeri), şişmanlık [beden kütle indeksi (BKİ)], bel, kilo, boy, yağsız vücut kütlesi (YVK), total-kolesterol (TK), trigliserid (TG), yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-K), Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-K)], hipertansiyon ilişkili göstergeler [sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB)] ve temel bazı demografik özellikler Tablo 3.2 ve Şekil 3.2' de karşılaştırıldı. Çalışma grupları arasında istatistiksel anlamlı bir yaş farkı bulunmamakta idi (p=0.110). Boy (p=0.546), YVK (p=0.161), HDL-K (p=0.858) ve DKB (p=0.105) ölçümleri, dislipidemili ve dislipidemili olmayan gruplarda istatistiksel olarak farklılık göstermedi. BKİ (p=0.01), kilo (p=0.01), BÇG (p=0.0001), YK (p=0.0001), TK (p=0.0001), TG (p=0.0001), LDL-K (p=0.0001), VLDL-K (p=0.0001), TK/HDL-K (p=0.0001), Bel/Boy (p=0.0001), SKB (p=0.007) ve açlık kan şekeri (p=0.057, sınırda anlamlı) ölçümleri ise dislipidemili bireylerde, dislipidemili olmayan bireylere kıyasla daha yüksek bulundu (Tablo 3.2, Şekil 3.2.).

Tablo 3.2. Dislipidemili ve dislipidemili olmayan çalışma gruplarında demografik özellikler, tip 2 diyabet, şişmanlık, obezite ve hipertansiyon ile ilişkili göstergelerin karşılaştırılması

	Dislipidemili (n=97) Ort. ± SH; Medyan (Min-Max)	Dislipidemili Olmayan (n=70) Ort. ± SH; Medyan (Min-Max)	P
Yaş (yıl)	56.28 ± 1.24; 57.00 (23.0-79.0)	51.60 ± 1.92; 54.50 (18.0-82.0)	0.110
Kilo (kg)	76.53 ± 1.67; 75 (41.0-120.0)	68.21 ± 1.76; 67.00 (44.0-115.0)	0.01*
Boy (m)	1.64 ± 0.01; 1.62 (1.40-1.85)	1.63 ± 0.11; 1.62 (1.44-1.84)	0.546
BÇGl (cm)	97.71 ± 2.01; 99.00 (65.0-130.0)	85.59 ± 1.96; 80.00 (65.0-120.0)	0.0001***
BKİ (kg/m²)	28.74 ± 0.64; 28.09 (17.75-42.87)	25.80 ± 0.61; 25.52 (15.96-38.42)	0.01 *
YVK (kg)	39.54 ± 2.93; 47.12 (32.51-69.33)	44.77 ± 1.56; 44.46 (27.33-66.90)	0.161
YK (kg)	28.94 ± 1.12; 28.29 (7.18-51.06)	22.45 ± 1.14; 22.21 (4.67-48.11)	0.0001***
TK (mg/dl)	245.59 ± 5.69; 230.00 (194.0-350.0)	167.02±3.90; 167.50 (104.0-290.0)	0.0001***
TG (mg/dl)	181.22 ± 23.06; 137.50 (53.0-1065)	105.97 ± 3.90; 100.50 (33.0-194.0)	0.0001***
HDL- K (mg/dl)	49.09 ± 1.915; 48.00 (24.0-80.0)	49.58 ± 1.66; 47.14 (30.0-100.0)	0.858
LDL-K (mg/dl)	161.31 ± 4.58; 153.50 (116.0-280.0)	99.75 ± 2.90; 102.00 (42.0-160.0)	0.0001***
VLDL-K (mg/dl)	36.24 ± 4.61; 27.5 (10.6-213.0)	21.19 ± 0.78; 20.10 (6.6-38.8)	0.0001*
TK/HDL-K (mg/dl)	5.26 ± 0.22; 4.94 (3.34-11.10)	3.53 ± 0.10; 3.35 (2.38-5.53)	0.0001***
Açlık kan şekeri (mg/dl)	122.05 ± 10.05; 97.0 (46.0-352.0)	96.45 ± 7.23; 80.00 (40.0-289.0)	0.057*
SKB (mmHg)	137.69 ± 2.88; 130.0 (100.0-190.0)	127.45 ± 2.83; 120.00 (90.0-220.0)	0.007**
DKB (mmHg)	79.93 ± 1.64; 80.0 (50.0-110.0)	76.04 ± 1.33; 75.00 (50.0-110.0)	0.105
Bel/Boy oranı	0.60 ± 0.13; 0.61 (0.39-0.85)	0.53 ± 0.12; 0.50 (0.37-0.75)	0.0001***

Değerler ortalama ± standart hata; medyan (minumum-maksimum) olarak ifade edildi. n: Kişi sayısı. BÇG: Bel çevre genişliği, BKİ: Beden kütle indeksi, YVK: Yağsız vücut kütlesi, YK: Yağ kütlesi, TK: Total kolesterol, TG: Trigliserid, HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol, LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol, VLDL-K: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol, TK/HDL-K: Total kolesterol/ Yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.



Şekil 3.2. Dislipidemli ve dislipidemli olmayan çalışma gruplarında TK: Total kolesterol, TG: Trigliserid, HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol, LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol, VLDL-K: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol ve Glikoz: Açlık kan şekeri düzeylerinin grafik ile gösterilmesi.

Hasta ve kontrol çalışma gruplarımızdaki kişlerde bulunan diğer hastalıkların bulunma sıklıkları Tablo 3.3'te belirtildi. Dislipidemili grupta en sıklıkla rastlanan hastalıklar sırasıyla, MS (%80.3), hipertansiyon (%75.3), tip 2 diyabet (%72.4) ve obezite (%67.6) olarak saptanırken, dislipidemili olmayan grupta ise şişmanlık (%32.4), tip 2 diyabet (%27.6), hipertansiyon (%24.7) ve MS (%19.7) olarak belirlendi. Dislipidemili hastalarda gözlenen MS (p=0.0001), hipertansiyon (p=0.0001) tip 2 diyabet (p=0.001) ve obezite (p=0.002) gibi hastalıkların tümü dislipidemili olmayan gruptaki kişilere kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Tablo 3.3.).

Tablo 3.3. Dislipidemili ve dislipidemili olmayan çalışma gruplarına ait hastalık dağılımı.

	Dislipidemili n(%)	Dislipidemili olmayan n(%)	P	χ^2
Hipertansiyon	58(75.3)	19(24.7)	0.0001*	16.870
Obezite	69(67.6)	33(32.4)	0.002**	9.246
Tip 2 Diyabet	55(72.4)	21(27.6)	0.001*	11.206
MS	49(80.3)	12(19.7)	0.0001*	19.033

Çalışma gruplarında gözlemlenen hastalıkların sıklıkları Ki-kare (χ^2) testi ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlar sayı (%) olarak ifade edilmiştir, *($p<0.001$), **($p<0.01$).

Dislipidemili ve dislipidemili olmayan çalışma gruplarında cinsiyete bağlı hastalık dağılımları Tablo 3.4' de verildi. dislipidemili ve dislipidemili olmayan çalışma gruplarında en sıklıkla rastlanan hastalık obezite olarak belirlendi. Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyete bağlı obezite sıklığı kadınlarda sırasıyla, (%81.0), (%51.2); erkeklerde ise (%56.4), (%46.2) olarak belirlendi (Tablo 3.4). Dislipidemili ve dislipidemili olmayan kişlerde cinsiyete bağlı olarak hipertansiyon, obezite, tip 2 diyabet ve MS dağılımlarının anlamlı bir farklılık göstermediği belirlendi (Tablo 3.4).

Tablo 3.4. Dislipidemili ve dislipidemili olmayan çalışma gruplarına cinsiyete bağlı hastalık dağılımı

	Dislipidemili n(%)		Dislipidemili olmayan n(%)	
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
Hipertansiyon	38(65.5)	20(51.3)	12(27.9)	7(26.9)
Obezite	47(81.0)	22(56.4)	22(51.2)	12(46.2)
Tip 2 Diyabet	34(58.6)	21(53.9)	16(37.2)	5(19.2)
MS	33(56.9)	16(41.0)	9(20.9)	3(11.5)

Değerler sayı (%) olarak ifade edilmiştir. Çalışma gruplarında cinsiyete bağlı hastalık sıklıkları Ki-kare (χ^2) testi ile karşılaştırılmıştır. ($\chi2=0.108$ $p=0.750$)

Çalışma gruplarında yer alan kişilerin aynı zamanda hipertansiyon, şişmanlık, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom hastalıklarının varlıklarında sahip oldukları ACE geni ID polimorfizmi genotip dağılımları Tablo 3.5'te verildi. Hastalıklara bağlı genotip sıklıkları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır (Tablo 3.5.).

Tablo 3.5. Dislipidemili ve dislipidemili olmayan çalışma gruplarındaki kişilere ait ACE geni ID genotiplerinin hastalıklara bağlı dağılımları.

	ACE geni ID genotipleri				
	İnsersiyon Homozigot (II), n(%)	**İnsersiyon/Delesyon Heterozigot (ID), n(%)**	**Delesyon Homozigot (ID), n(%)**	χ^2	**P**
Hipertansiyon	12(15.6)	43(55.8)	22(28.6)	0.147	0.929
Şişmanlık	15(14.7)	56(54.9)	31(30.4)	0.350	0.840
Tip 2 Diyabet	11(14.5)	39(51.3)	26(34.2)	2.057	0.357
Metabolik Sendrom	12(19.7)	32(52,5)	17(27.9)	2.146	0.342

Veriler sayı (%) değer olarak ifade edilmiştir. Çalışma gruplarında gözlemlenen hastalıkların sıklıkları Ki-kare (χ^2) testi ile karşılaştırılmıştır.

Dislipidemili grupta T2DM, HT, obezite ve metabolik sendrom gibi çeşitli hastalıklarda, cinsiyete bağlı ACE geni ID genotip dağılımları Tablo 3.6'da verildi. Metabolik sendromu bulunan dislipidemi hastalarından erkeklerde DD genotip sıklığı diğer genotiplere oranla yüksek bulunmuştur (χ^2=8.219, p=0.016). Dislipideminin beraberinde T2DM, HT yada obezitesi olan kişilerde cinsiyete bağımlı istatistiksel anlamlı bir gen dağılım farklılığı bulunmadı (Tablo 3.6.).

Tablo 3.6. Dislipidemili grupta çeşitli hastalıklarda cinsiyete bağlı ACE geni ID genotip dağılımları.

	İnsersiyon Homozigot (II), n(%)		İnsersiyon/Delesyon Heterozigot (ID), n(%)		Delesyon Homozigot (ID), n(%)		χ^2	P
	K	E	K	E	K	E		
Hipertansif	8(21.1)	3(15.0)	21(55.3)	9(45.0)	9(23.7)	8(40.0)	2.665	0.264
Hipertansif değil	0(0.0)	3(15.8)	13(65.0)	8(42.1)	7(35.0)	8(42.1)		
Şişman	8(17.0)	4(18.1)	26(55.3)	8(36.4)	13(27.7)	10(45.5)	1.954	0.377
Şişman değil	0(0.0)	2(11.8)	8(72.7)	9(52.9)	3(27.3)	6(35.3)		
Tip 2 Diyabet	8(23.5)	3(14.3)	17(50.0)	8(38.1)	9(26.5)	10(47.6)	4.046	0.132
Tip 2 diyabetik değil	0(0.0)	3(16.7)	17(70.8)	9(50.0)	7(29.2)	6(33.3)		
Metabolik Sendrom	**8(24.2)**	**4(25.0)**	**17(51.6)**	**5(31.3)**	**8(24.2)**	**7(43.7)***	**8.219**	**0.016***
Metabolik sendromlu değil	0(0.0)	2(8.7)	17(68.0)	12(52.2)	8(32.0)	9(39.1)		

Veriler sayı (%) değer olarak ifade edilmiştir. Çalışma gruplarında gözlemlenen hastalıkların cinsiyete bağlı sıklıkları Ki-kare (χ^2) testi ile karşılaştırılmıştır, *($P<0.05$).

ACE geni ID polimorfizmi genotiplerinin dislipidemili olmayan çalışma grubunda diyabet, şişmanlık ve hipertansiyon ilişkili göstergeler üzerine olan mevcut etkileri Tablo 3.7'de verildi. II ve DD genotipine sahip kişilerin açlık kan şekeri ID genotipli bireylere kıyasla oldukça yüksek ($p = 0.055$, Kruskal-Wallis) bulundu (Tablo 3.7.).

Tablo 3.7. Dislipidemili olmayan çalışma grubunda angiotensin çevirici enzim geni ID polimorfizmi II, ID ve DD genotiplerinin, hipertansiyon, şişmanlık, tip 2 diyabet ve MS ilişkili göstergeler ve demografik özellikler ile ilişkisi.

ACE GENİ ID GENOTİPLERİ

	İnsersiyon Homozigot (II), n=11 Ort. ± SH; Medyan (Min-Max)	İnsersiyon/Delesyon Heterozigot (ID), n=43 Ort. ± SH; Medyan (Min-Max)	Delesyon Homozigot (DD), n=16 Ort. ± SH; Medyan (Min-Max)	Kruskal-Wallis Test	
				P	χ^2
Yaş (yıl)	46.00 ± 6.27; 49.00 (18-72)	51.81 ± 2.41; 54.0 (18-82)	56.40 ± 2.74; 56.0 (28-75)	0.495	1.407
Kilo (kg)	70.68 ± 6.40; 68.00 (45-115)	68.4 ± 2.21; 68.0 (44-95)	67.93 ± 2.87; 66.0 (50-95)	0.975	0.052
Boy (m)	1.64 ± 0.03; 1.67 (1.51-1.80)	1.63 ± 0.01; 1.61 (1.44-1.84)	1.61 ± 0.02; 1,60 (1.50-1.76)	0.775	0.509
Bel (cm)	86.80 ± 5.86; 80.00 (69-114)	86.36 ± 2.34; 82.5 (67-109)	84.38 ± 4.59; 80.0 (65-120)	0.893	0.226
BKİ (kg/m²)	26.25 ± 2.29; 23.46 (15.96-42.29)	25.85 ± 0.76; 26.17 (18,34-35.21)	26.44 ± 1.30; 25.56 (19.05-37.11)	0.743	0.594
YVK (kg)	47.92 ± 2.65; 47.96 (38.43-66.90)	46.03 ± 1.15; 44.48 (27.33-63.74)	39.57 ± 5.64; 44.33 (34.33-53.01)	0.794	0.462
YK (kg)	22.77 ± 4.22; 18.91 (4.67-48.92)	22.37 ± 1.37; 22.73 (9.40-41.08)	24.12 ± 2.45; 21.11 (9.41-43.29)	0.711	0.682
TK (mg/dl)	163.25 ± 3.66; 159.00 (157-187)	170.25 ± 5.69; 175.0 (110-290)	161.25 ± 6.52; 168.0 (104-196)	0.533	1.259
TG (mg/dl)	118.88 ± 10.20; 112.50 (80-171)	103.95 ± 4.22; 100.5 (55-160)	104.31 ± 10.22; 92.0 (33-194)	0.387	1.896
HDL- K (mg/dl)	44.73 ± 2.91; 45.0 (34-59)	51.21 ± 2.47; 51.50 (30-100)	48.25 ± 2.33; 48.0 (35-68)	0.523	1.296
LDL-K (mg/dl)	99.86 ± 1.53; 101.00 (95-106)	102.57 ± 3.787; 106.0 (53-160)	93.71 ± 6.37; 98.0 (42-128)	0.538	1.241
VLDL-K (mg/dl)	23.78 ± 2.04; 22.50 (16-34.20)	20.79 ± 0.84; 20.1 (11-32)	20.86 ± 2.05; 18.4 (6.6-38.8)	0.387	1.896
TK/HDL-K (mg/dl)	3.75 ± 0.24; 3.93 (2.66-4.68)	3.54 ± 0.14; 3.33 (2.38-5.53)	3.42 ± 0.18; 3.25 (2.42-4.69)	0.519	1.312
Açlık kan şekeri (mg/dl)	**117.55 ± 47.75; 77.0 (40-352)**	**90.53 ± 9.31; 79.0 (48-289)**	**121.98 ± 13.23; 115.0 (59-191)**	**0.055***	**5.819**
SKB (mmHg)	124.55 ± 6.92; 120.0 (90-180)	128.51 ± 4.05; 120.0 (90-220)	130.0 ± 4.92; 127.5 (100-170)	0.727	0.637
DKB (mmHg)	74.09 ± 3.43; 70.0 (60-100)	76.59 ± 1.84; 75.0 (50-110)	77.5 ± 2.46; 80.0 (60-90)	0.532	1.262
Bel/Boy oranı	0.53 ± 0.35; 0.47 (0.43-0.72)	0.532 ± 0.015; 0.516 (0.407-0.736)	0.528 ± 0.032; 0.497 (0.369-0.753)	0.896	0.221

Değerler ortalama ± standart hata; medyan (minumum-maksimum) olarak ifade edildi. Demografik özellikler ve hastalık ilişkili göstergeler üzerinde gözlemlenen genotiplerin sıklıkları Ki-kare (χ^2) testi ile karşılaştırılmıştır. n: Kişi sayısı. BKİ: Beden kütle indeksi, YVK: Yağsız vücut kütlesi, YK: Yağ kütlesi, TK: Total kolesterol, TG: Trigliserid, HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, *($p<0.05$).

ACE geni ID polimorfizmi genotiplerinin dislipidemili çalışma grubunda diyabet, şişmanlık ve hipertansiyon ilişkili göstergeler üzerine olan mevcut etkileri Tablo 3.8'de verildi. ACE geni ID polimorfizmi II genotipli bireylerde açlık kan şekeri düzeyi ID genotipli ($p = 0.004$) ve DD genotipli ($p = 0.004$) bireylere göre yüksek bulundu. ID genotipli ve DD genotipli bireyler arasında bir farklılığa rastlanmadı ($p = 0.60$) . Yağsız vücut kütlesi DD genotipli bireylerde ID genotipli ($p = 0.018$) bireylere göre yüksek bulundu.

Tablo 3.8. Dislipidemili çalışma grubunda angiotensin çevirici enzim geni ID polimorfizmi II, ID ve DD genotiplerinin, hipertansiyon, şişmanlık, tip 2 diyabet ve MS ilişkili göstergeler ve demografik özellikler ile ilişkisi

ACE GENİ ID GENOTİPLERİ

	İnsersiyon Homozigot (II), n=14 Ort. ± SH; Medyan (Min-Max)	**İnsersiyon/Delesyon Heterozigot (ID), n=51 Ort. ± SH; Medyan (Min-Max)**	**Delesyon Homozigot (DD), n=32 Ort. ± SH; Medyan (Min-Max)**	**Kruskal-Wallis Test & Mann-Whitney Test***	
				P	**χ^2**
Yaş (yıl)	59.83 ± 3.29; 64.0 (33-71)	56.05 ± 1.79; 57.0 (23-79)	55.20 ± 2.01; 56.5 (27-78)	0.272	2.605
Kilo (kg)	79.17 ± 4.25; 77.5 (63-105)	73.21 ± 2.07; 73.0 (41-103)	80.23 ± 3.20; 77.5 (50-120)	0.204	3.183
Boy (m)	1.62 ± 0.02; 1.60 (1.53-1.70)	1.62 ± 0.01; 1.60 (1.45-1.82)	1.66 ± 0.02; 1.66 (1.40-1.85)	0.190	3.317
Bel (cm)	98.17 ± 7.13; 102.0 (72-116)	97.22 ± 2.52; 98.0 (70-125)	98.17 ± 3.58; 100 (65-130)	0.911	0.187
BKİ (kg/m²)	30.56 ± 1,95; 28.31 (22.60-42.29)	27.99 ± 0.87; 27.34 (17.75-42.87)	29.08 ± 1.06; 28.97 (21.08-42.72)	0.609	0.993
YVK (kg)	**48.70 ± 1.31; 48.73 (41.40-55.71)**	**33.57 ± 4.56; 46.14 (32,51-60.02)**	**45.61 ± 4.41; 50.46 (34.33-69.33)**	**0.031***	**6.922**
YK (kg)	30.46 ± 3.45; 27.15 (15.20-51.06)	28.16 ± 1.53; 27.63 (7.18-50.90)	29.61 ± 1.90; 29.81 (11.86-50.79)	0.849	0.326
TK (mg/dl)	Veri sayısı yetersiz	241.1 ± 6.90; 232.4 (201-340)	248.88 ± 9.23; 228.0 (194-337)	0.789	219.00
TG (mg/dl)	Veri sayısı yetersiz	152.57 ± 13.63; 131.0 (80-383)	216.85 ± 50.17; 137.0 (53-1065)	0.584	207.50
HDL- K (mg/dl)	Veri sayısı yetersiz	45.61 ± 2.51; 43.0 (24-74)	52.46 ± 3.15; 47.5 (29-80)	0.134	168.50
LDL-K (mg/dl)	Veri sayısı yetersiz	166.57 ± 6.58; 168.0 (127-280)	159.16 ± 6.92; 153.5 (116-221)	0.446	178.00
VLDL-K (mg/dl)	Veri sayısı yetersiz	30.51 ± 2.73; 26.2 (16-76.6)	43.37 ± 10.03; 27.4 (10.6-213)	0.584	207.50
TK/HDL-K (mg/dl)	Veri sayısı yetersiz	5.60 ± 0.30; 5.55 (3.34-9.58)	5.02 ± 0.36; 4.91 (3.35-11.10)	0.068	155.00
Açlık kan şekeri (mg/dl)	**225.80 ± 36.96; 220.0 (134-352)**	**108.33 ± 13.89; 88.5 (46-299)**	**110.95 ± 11.17; 96.5 (51-242)**	**0.013***	**8.619**
SKB (mmHg)	144.38 ± 9.89; 145.0 (110-1180)	139.19 ± 4.63; 140.0 (100-190)	134.11 ± 3.74; 130.0 (100-170)	0.649	0.866
DKB (mmHg)	84.38 ± 4.58; 87.5 (70-100)	80.32 ± 2.45; 80.0 (50-110)	78.21 ± 2.52; 77.5 (60-100)	0.467	1.524
Bel/Boy oranı	0.62 ± 0.05; 0.65 (0.44-0.73)	0.60 ± 0.02; 0.59 (0.41-0.81)	0.59 ± 0.02; 0.62 (0.39-0.85)	0.692	0.735

Değerler ortalama ± standart hata; medyan (minumum-maksimum) olarak ifade edildi. Demografik özellikler ve hastalık ilişkili göstergeler üzerinde gözlemlenen genotiplerin sıklıkları Ki-kare **(χ^2)** testi ile karşılaştırılmıştır. n: Kişi sayısı. BKİ: Beden kütle indeksi, YVK: Yağsız vücut kütlesi, YK: Yağ kütlesi, TK: Total kolesterol, TG: Trigliserid, HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı**,** *($p<0.05$).

ACE geni ID polimorfizmi genotiplerinin tüm çalışma grubunda diyabet, şişmanlık ve hipertansiyon ilişkili göstergeler üzerine olan mevcut etkileri Tablo 3.9'da verildi. II (148.23) genotipine sahip kişilerin açlık kan şekeri DD (114.84) genotipli bireylere göre yüksek ID (97.65) genotipine sahip bireylere kıyasla oldukça yüksek bulundu (p=0.051) (Tablo 3.9.).

Tablo 3.9. Çalışma grubundaki bireylerde angiotensin çevirici enzim geni ID polimorfizmi II, ID ve DD genotiplerinin, hipertansiyon, şişmanlık, tip 2 diyabet, MS ile ilişkili göstergeler ve demografik özellikler üzerine etkileri

ACE ID GENOTİPLERİ

	İnsersiyon Homozigot (II), n=25 Ort. ± SH; Medyan (Min-Max)	**İnsersiyon/Delesyon Heterozigot (ID), n=94 Ort. ± SH; Medyan (Min-Max)**	**Delesyon Homozigot (DD), n=48 Ort. ± SH; Medyan (Min-Max)**	**Kruskal-Wallis Test**	
				P	**χ^2**
Yaş (yıl)	52.41 ± 3.76; 59.50 (18-72)	53.93 ± 1.51; 55.0 (18-82)	55.6 ± 1.61; 56.0 (27-78)	0.776	0.189
Kilo (kg)	74.02 ± 3.81; 70.50 (45-115)	70.80 ± 1.53; 70.0 (15-103)	76.13 ± 2.48; 72.0 (50-120)	0.370	1.988
Boy (m)	1.63 ± 0.02; 1.64 (1.51-1.80)	1.62 ± 0.01; 1.61 (1.44-1.84)	1.64 ± 0.02; 1.63 (1.40-1.85)	0.473	1.499
Bel (cm)	89.80 ± 4.74; 85.0 (69-116)	91.02 ± 1.83; 90.0 (67-125)	93.19 ± 3.0; 92.0 (65-130)	0.813	0.415
BKİ (kg/m²)	27.87 ± 1.46; 26.46 (15.96-42.29)	26.92 ± 0.59; 26.35 (17.75-50.90)	28.20 ± 0.84; 27.55 (19.05-42.72)	0.666	0.813
YVK (kg)	48.25 ± 1.47; 47.98 (38.43-66.90)	39.27 ± 2.60; 45.66 (27.33-63.74)	43.60 ± 3.48; 47.06 (34.33-69.33)	0.130	4.079
YK (kg)	25.78 ± 2.70; 24.45 (4.67-51.06)	25.51 ± 1.08; 25.40 (7.18-50.90)	27.78 ± 1.54; 27.53 (9.46-50.79)	0.545	1.213
TK (mg/dl)	193.83 ± 16.43; 164.50 (157-350)	196.96 ± 6.22; 195.0 (110-340)	209.93 ± 9.38; 205.50 (104-337)	0.395	1.857
TG (mg/dl)	131.0 ± 11.93; 113.0 (80-198)	122.28 ± 6.46; 113.0 (55-383)	166.83 ± 29.47; 125.0 (33-1065)	0.586	1.068
HDL- K (mg/dl)	47.31 ± 2.52; 46.57 (34-59)	48.95 ± 1.81; 49.0 (24-100)	50.59 ± 2.04; 47.50 (29-80)	0.741	0.601
LDL-K (mg/dl)	110.10 ± 5.42; 102.0 (95-138)	128.39 ± 5.43; 123.0 (53-280)	128.36 ± 7.36; 127.50 (42-221)	0.296	2.432
VLDL-K (mg/dl)	26.2 ± 2.39; 22.6 (16-39.6)	24.46 ± 1.29; 22.6 (11-76.6)	33.37 ± 5.89; 25.0 (6.6-213)	0.586	1.068
TK/HDL-K (mg/dl)	3.89 ± 0.178; 3.96 (2.66-4.68)	4.37 ± 0.20; 4.10 (2.38-9.58)	4.31 ± 0.25; 4.16 (2.42-11.10)	0.776	0.508
Açlık kan şekeri (mg/dl)	**148.23 ± 31.611; 117.58 (40-352)**	**97.65 ± 7.89; 80.0 (46-299)**	**114.84 ± 8.53; 98.0 (51-242)***	**0.051***	**5.964**
SKB (mmHg)	130.28 ± 5.78; 120.0 (90-180)	133.11 ± 3.09; 125.0 (90-220)	132.61 ± 2.96; 130.0 (100-170)	0.788	0.476
DKB (mmHg)	77.22 ± 2.84; 70.0 (60-100)	78.19 ± 1.49; 80.0 (50-110)	77.95 ± 1.82; 80.0 (60-100)	0.906	0.197
Bel/Boy oranı	0.55 ± 0.30; 0.53 (0.43-0.73)	0.56 ± 0.12; 0.55 (0.41-0.81)	0.57 ± 0.02; 0.58 (0.37-0.85)	0.870	0.278

Değerler ortalama ± standart hata; medyan (minumum-maksimum) olarak ifade edildi. Demografik özellikler ve hastalık ilişkili göstergeler üzerinde gözlemlenen genotiplerin sıklıkları Ki-kare (χ^2) testi ile karşılaştırılmıştır. n: Kişi sayısı. BKİ: Beden kütle indeksi, YVK: Yağsız vücut kütlesi, YK: Yağ kütlesi, TK: Total kolesterol, TG: Trigliserid, HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, *($p<0.05$).

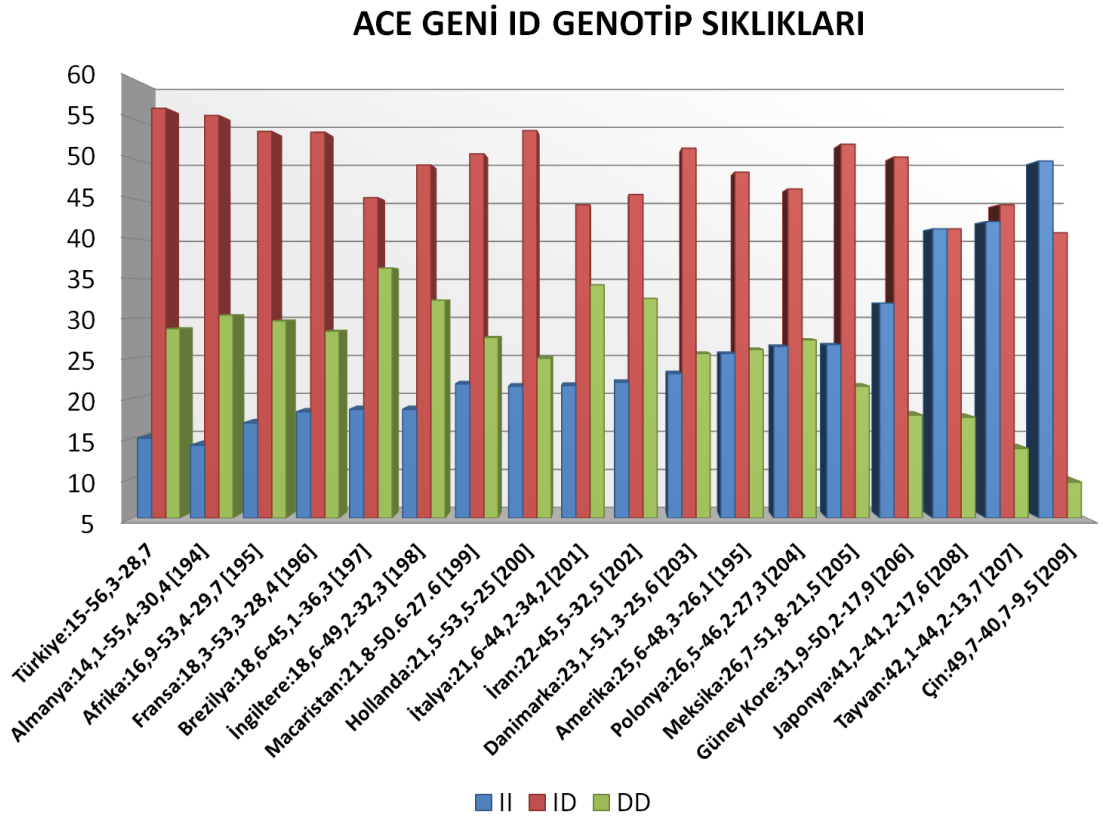
3.2. Tartışma

Dislipidemi felce ve miyokard infarktüsüne neden olan kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diyabet için ciddi bir risk faktörüdür [29,30-32]. Son 30 yıl içerisinde tüm dünyada ve ülkemizde dislipideminin yaygınlığı yaşam tarzı değişiklikleriyle birlikte artmıştır [179-187]. ACE kardiyovasküler dengeyi sağlayan iki önemli düzenleyici sistemde (RAS ve kallikreinkinin) merkezi bir fizyolojik role sahiptir. ACE ID polimorfizmi allel sıklığının farklı bölgelere ve etnik kökenlere bağlı olarak çeşitlilik göstermesi toplumlarda sıklığı artan hastalıklarla ilişkide olabileceği düşüncesini ortaya çıkarmaktadır. ACE geni ID polimorfizminin birçok hastalıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir [148]. Literatür taramalarımızda ACE geni ID polimorfizminin dislipidemi ile ilişkisinin incelendiği bir meta-analiz çalışmasına rastlanmamıştır. Dislipidemi; MS, tip 2 diyabet, hipertansiyon, obezite, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalıklar gibi hastalıkların bileşeni ya da bu hastalıklar için risk faktörü olduğundan, ACE ID polimorfizmi ile adı geçen hastalıklar arasındaki mevcut ilişkiyi inceleyen meta-analiz çalışmaları değerlendirimiştir [188,189]. ACE geni ID polimorfizminin plazma ACE aktivitesiyle güçlü bir ilişkisi bulunmaktadır. ACE geninin plazma ACE aktivitesiyle dislipidemiye ve tip 2 diyabete neden olabileceği kabul edilmektedir [189-191].

Yapmış olduğumuz çalışma sonunda167 kişilik grupta ACE ID polimorfizmi II, ID ve DD genotipleri için allel sıklıkları sırasıyla %15.0, %56.3 ve %28.7 olarak tespit edilmiştir. Yıldırım ve ark. Sivas çevresinde DD genotipi sıklığını %32.8, ID genotipi sıklığını %53.2, II genotipi sıklığını %14 olarak; D ve I allel sıklıklarını ise sırasıyla; %59.5 ve %40.5 olarak bildirmişlerdir [192]. Taşçılar ve ark. ise Zonguldak'ta ateroskleroz hastası olmayan kontrol gruplarında I ve D allel sıklıklarını sırasıyla %38.3 ve %61.7 [193] olarak rapor etmişlerdir. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalar incelediğinde (Şekil 3.3), ACE geni ID polimorfizmi genotip sıklıklarında DD genotipi Türkiye [192, 193, bizim çalışmamız], Almanya [194], Amerika (Afrika kökenli) [195], Fransa [196], Brezilya [197], İngiltere [198], Macaristan [199], Hollanda [200], İtalya [201], İran [202], Danimarka (orta yaşlı) [203], Amerika [195], Polonya [204] ve Meksika [205] birbirleriyle benzer dağılım gösterirken, uzak doğu ülkeleri olan Güney Kore (postnatal 3 yıl) [206], Tayvan [207], Japonya [208], Çin [209]'de ise belirgin olarak DD genotip sıklığı daha düşük sıklıklarda bildirilmiştir. ACE geni ID

polimorfizmi II genotip sıklıklarının Türkiye'den [192, 193, bizim çalışmamız] başlayarak Almanya [194], Amerika (Afrika kökenli) [195], Fransa [196], Brezilya [197], İngiltere [198], Macaristan [199], Hollanda [200], İtalya [201], İran [202], Danimarka (orta yaşlı) [203], Amerika [195], Polonya [204], Meksika [205], Güney Kore (postnatal 3 yıl) [206], Tayvan [207], Japonya [208], Çin'e [209] doğru belirgin şekilde arttığı anlaşılmıştır. Şöyleki; Almanyada [194] ACE ID polimorfizmi II, ID ve DD allel sıklıkları sırasıyla %14.1, %55.4 ve %30.4 iken, Afrika'da [195] %16.9, %53.4 ve 29.7, Fransa'da [196] %18.3, %53.3 ve %28.4, Brezilya'da [197] %18.6, %45.1 ve %36.3, İngiltere'de [198] %18.6, %49.2 ve %32.3, Macaristan'da [199] %21.8, %50.6 ve %27.6, Hollanda'da [200] %21.5, %53.5 ve %25.0, İtalya'da [201] %21.6, %44.2 ve %34.2, İran'da [202] %22.0, %45.5 ve %32.5, Danimarka'da (orta yaşlı) [203] %23.1, %51.3 ve %25.6, Amerika'da [195] %25.6, %48.3 ve %26.1, Polonya'da [204] %26.5, %46.2 ve %27.3, Meksika'da [205] %26.7, %51.8 ve %21.5, Güney Kore'de (postnatal 3 yıl) [206] %31.9, %50.2 ve %17.9, Tayvan'da [207] %42.1, %44.2 ve %13.7, Japonya'da [208] %41.2, %44.2 ve %17.6, Çin'de [209] %49.7, %40.7 ve %9.5 olarak bilidirilmiştir. Almanya'dan [194] sonra Türkiye, II genotip sıklığı en düşük ülkedir.

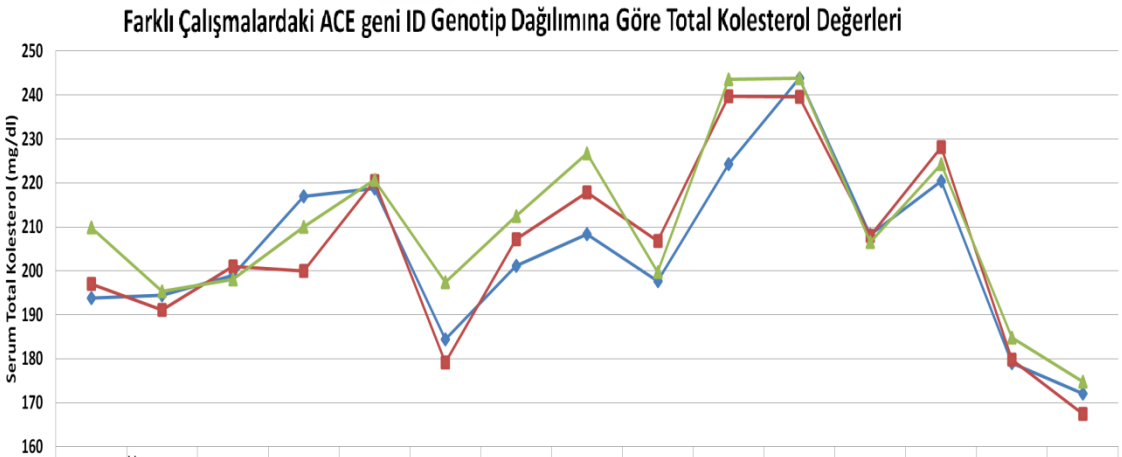
ACE ID polimorfizmi D allel sıklığı ve DD genotipi Meksika yerlilerinde melezlere göre daha düşük bulunmuştur [210]. Fransa [211] ve İtalya'da [212] orta yaşlılar üzerinde yapılan iki farklı çalışmada ise II, ID ve DD allel sıklıkları sırasıyla %18.0, %51.4, %30.6 ve %13.5, %46.8, %39,7 olarak tespit edilmiştir. Türkiyeden yayınlanan çalışmalarda yer alan ID genotip sıklığı literatütrdeki tüm çalışmalar içerisinde en yüksek olanlar olarak göze çarpmaktadır. ACE geni ID polimorfizmi sıklıklarının ülkelere göre dağılımı Şekil 3.3'te gösterilmiştir.



Şekil 3.3. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalara göre ACE geni ID polimorfizmi genotip sıklıkları.

ACE ID polimorfizmi ile dislipidemi arasında korelasyon varlığını öne süren çalışmalar bulunmakla birlikte [213-216], negatif yönde çalışmalar da vardır [202,217,218]. Çalışmamızda 97 dislipidemili ve 69 dislipidemisi bulunmayan kişide ACE ID polimorfizmi II, ID ve DD genotip sıklıkları sırasıyla %14.43, %52.58, %32.99 ve %14.49, %62.32, %23.19 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca ACE geni ID polimorfizmi genotipleri dağılımında her bir genotipteki bireylerin dislipidemili olma oranı ise II, ID ve DD genotipleri için sırasıyla %56, %54 ve %66 olarak bulunmuştur. Japonya'da Kario ve ark.'nın [219] çalışmalarına göre II, ID ve DD genotipli bireylerin dislipidemili olma oranı ise %58, %59 ve %46 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ACE ID polimorfizmi genotip sıklıklarına göre TK düzeylerine bakacak olursak II, ID ve DD genotipleri için sırasıyla 193.83, 196.96, 209.93 olarak DD genotipi ortalaması II ve DD allelerine göre daha yüksek bulunmuştur. Um ve ark. Koreli obez kadınlarda [220], Oren ve ark. İsrail'de [215], Moraes ve ark. Brezilya'da orta yaş üstü kadınlarda [221], Marian ve ark. Amerika'da [222], Salonen ve ark. Finlandiya'da Tip 2 diyabetli hastalarda [223] ve Nagi ve ark. Tip 2 diyabetli olan ve olmayan Pima Hintlilerinde

[224] DD genotipli bireylerde TK değerlerini II ve ID genotipli bireylere göre daha yüksek bulmuşlardır. Meksika [205] ve Türkiye' de [225] tip 2 diyabetli hastalarla yapılan iki ayrı çalışmada II ve DD genotipli bireylere ait TK değerlerinin değişmediği bulgusu yayınlanmıştır. Chuang ve ark. ise Tayvan'da [207] yaptıkları bir çalışmada, II genotipli bireylerde TK düzeylerini diğer genotipli bireylere göre daha yüksek bulmuşlardır. Tseng ve ark. Tayvan'da [176] tip 2 diyabetli bireylerde DD genotipinde TK değerlerini diğer genotiplere göre daha düşük olarak rapor etmişlerdir. Japonya'da Hipertansif hastalarla yapılan iki farklı çalışmada Kario ve ark. [219], Nakano ve ark. [226] İspanya'da Gutierrez ve ark. [11] ID genotipli bireylerde TK değerlerini diğer genotiplere göre daha yüksek bulmuşlardır. Farklı çalışmalardaki ACE geni ID polimorfizmi genotip dağılımına göre TK değerleri Şekil 3.4'te verilmiştir.

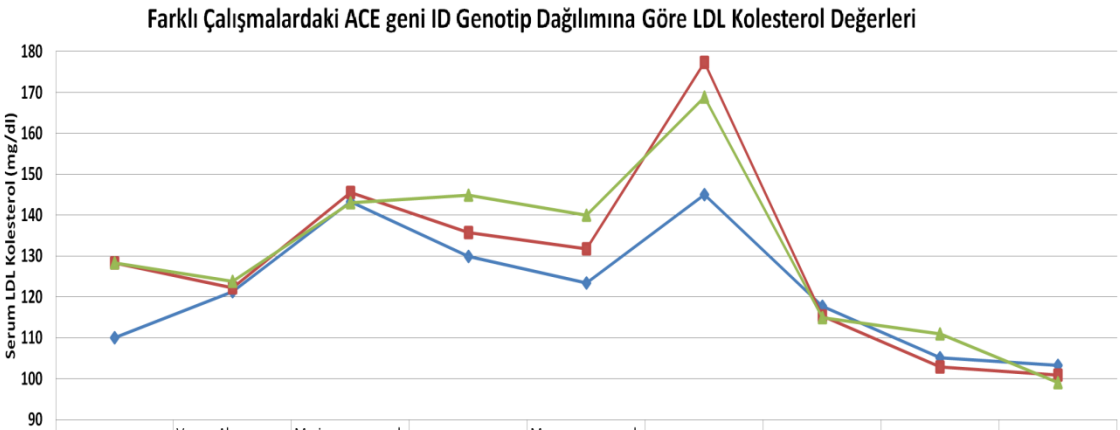


	Bizim sonuçlarımz	Vargas-Alarcon ve ark. [205]	Kario ve ark. [219]	Chuang ve ark. [207]	Marian ve ark. [222]	Um ve ark. [220]	Oren ve ark. [215]	Moraes ve ark. [221]	Nakano ve ark. [226]	Salonen ve ark. [223]	Ergen [225]	Tseng ve ark. [176]	Gutierrez ve ark. [11]	Nagi ve ark. [224]	Nagi ve ark. [224]
II	193,83	194,5	199	217	218,8	184,4	201,14	208,3	197,6	224,29	243,82	208,2	220,42	179,04	172,08
ID	196,96	191,11	201	200	220,4	179,2	207,16	217,8	206,8	239,75	239,54	208	228,15	179,82	167,44
DD	209,93	195,33	198	210	220,7	197,4	212,51	226,7	199,7	243,62	243,82	206,5	224,29	184,84	174,79

Şekil 3.4. Farklı çalışmalardaki ACE geni ID genotip dağılımına göre total kolesterol değerleri.

Çalışmamızda ACE ID polimorfizmi genotip sıklıklarına göre LDL-K düzey dağılımları II, ID ve DD genotipleri için sırasıyla 110.1, 128.39, 128.36 olarak tespit edilmiş olup, II genotipine sahip kişilerdeki LDL-K ortalaması ID ve DD genotiplerine göre daha düşük bulunmuştur. Vargas-Alarcon ve ark. Meksika'da [205], Oren ve ark. İsrail'de [215], Moraes ve ark. Brezilya'da [221] orta yaş üstü kadınlarda, Nagi ve ark. tip 2 diyabetli Pima Hintlilerinde [224] DD genotipli bireylerde değer genotiplere göre

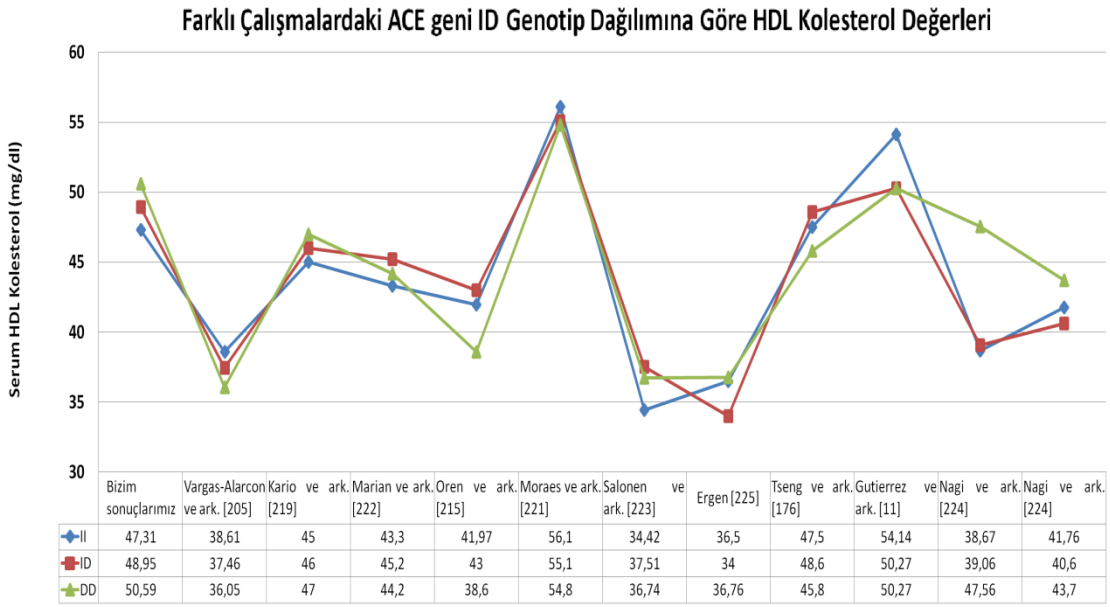
LDL-K değerlerini daha yüksek bulmuşlardır. Tseng ve ark. Tayvan'da [176] tip 2 diyabetli bireylerde ve Nagi ve ark. tip 2 diyabetli olmayan Pima Hintlilerinde [224] II genotipindeki kişilerin LDL-K değerlerini diğer genotiplere göre daha yüksek bulmuşlardır. Marian ve ark. Amerika'da [222] ve Ergen Türkiye'de tip 2 diyabetli hastalarda [225] ID genotipinde LDL-K düzeylerini diğer genotiplere göre daha yüksek olarak rapor etmişlerdir.



	Bizim sonuçlarımız	Vargas-Alarcon ve ark. [205]	Marian ve ark. [222]	Oren ve ark. [215]	Moraes ve ark. [221]	Ergen [225]	Tseng ve ark. [176]	Nagi ve ark. [224]	Nagi ve ark. [224]
II	110,1	121,29	143,3	129,88	123,4	145	117,7	105,18	103,25
ID	128,39	122,19	145,6	135,74	131,8	177,36	115,3	102,86	100,93
DD	128,36	123,78	143,1	144,9	140	168,88	115	110,98	99

Şekil 3.5. Farklı çalışmalardaki ACE geni ID genotip dağılımına göre LDL kolesterol değerleri.

Çalışmamızda ACE ID polimorfizmi genotip sıklıklarına göre HDL-K düzeyleri II, ID ve DD genotipleri için sırasıyla 47.31, 48.95, 50.59 olarak bulunmuş ve DD genotipi taşıyıcılarının HDL-K düzeyleri II ve ID genotiplerine göre daha yüksek tespit edilmiştir. Kario ve ark. Japonya'da hipertansif hastalarda [219], Nagi ve ark. Tip 2 diyabetli olan ve olmayan Pima Hintlilerinde [224] DD genotipli bireylerde HDL-K değerlerini II ve ID genotipli bireylere göre daha yüksek bulmuşlardır. Vargas-Alarcon ve ark. Meksika'da [205], Moraes ve ark. Brezilya'da orta yaş üstü kadınlarda [221], Gutierrez ve ark. ise İspanyol [11] II genotipli bireylerde HDL-K değerlerini diğer genotiplere göre daha yüksek olarak rapor etmişlerdir. Marian ve ark. Amerikalı [222], Oren ve ark. İsrailli [215], Salonen ve ark. Finlandiyalı Tip 2 diyabet hastalarında [223], Tseng ve ark. Tayvanlı Tip 2 diyabetli hastalarında [176] ID genotipli bireylerde HDL-K değerlerini daha yüksek olarak kaydetmişlerdir.

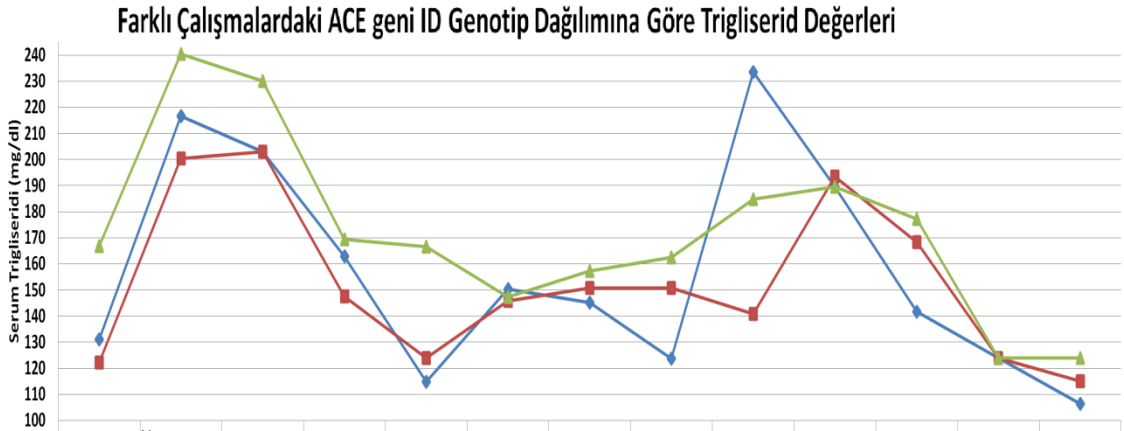


	Bizim sonuçlarımız	Vargas-Alarcon ve ark. [205]	Kario ve ark. [219]	Marian ve ark. [222]	Oren ve ark. [215]	Moraes ve ark. [221]	Salonen ve ark. [223]	Ergen [225]	Tseng ve ark. [176]	Gutierrez ve ark. [11]	Nagi ve ark. [224]	Nagi ve ark. [224]
II	47,31	38,61	45	43,3	41,97	56,1	34,42	36,5	47,5	54,14	38,67	41,76
ID	48,95	37,46	46	45,2	43	55,1	37,51	34	48,6	50,27	39,06	40,6
DD	50,59	36,05	47	44,2	38,6	54,8	36,74	36,76	45,8	50,27	47,56	43,7

Şekil 3.6. Farklı çalışmalardaki ACE geni ID genotip dağılımına göre HDL kolesterol değerleri.

Çalışmamızda ACE ID polimorfizmi genotip sıklıklarına göre TG düzeyleri II, ID ve DD genotipleri için sırasıyla 131.00, 122.28, 166.83 olarak belirlendi ve DD genotipindeki kişilerin TG seviyeleri II ve ID genotiplerine kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Vargas-Alarcon ve ark. Meksika'da [205], Chuang ve ark. Tayvan'da [207], Marian ve ark. Amerika'da [222], Um ve ark. Koreli obez kadınlarda [220], Moraes ve ark. Brezilya'da orta yaş üstü kadınlarda [221], Salonen ve ark. Finlandiya'da Tip 2 diyabetli hastalarda [223], Gutierrez ve ark. İspanya'da [11] Nagi ve ark. Tip 2 diyabetli olmayan Pima Hintlilerinde [224] DD genotipli bireylerde TG değerlerini II ve ID genotipli bireylere göre daha yüksek olarak rapor etmişlerdir. Oren ve ark. İsrail'de [215], Ergen Tip 2 diyabetli hastalarda Türkiye'de [225] II genotipinde daha yüksek TG düzeyi bulmuşlardır. Tseng ve ark. Tayvan'da Tip 2 diyabetli hastalarda [176] ID genotipli bireylerde TG değerlerini daha yüksek olarak kaydetmişlerdir. Nagi ve ark. Tip 2 diyabetli Pima Hintlilerinde [224] genotipler arasında TG seviye farklılıklarına rastlamamışlardır. Çalışmamızda ACE ID polimorfizmi genotip sıklıklarına göre VLDL-K düzeyleri II, ID ve DD genotipleri için sırasıyla 26.20, 24.46, 33.37 olarak bulundu ve DD genotipli kişilerde VLDL-K seviyeleri II ve ID genotipli kişilere göre daha yüksek saptandı. Vargas-Alarcon ve ark.

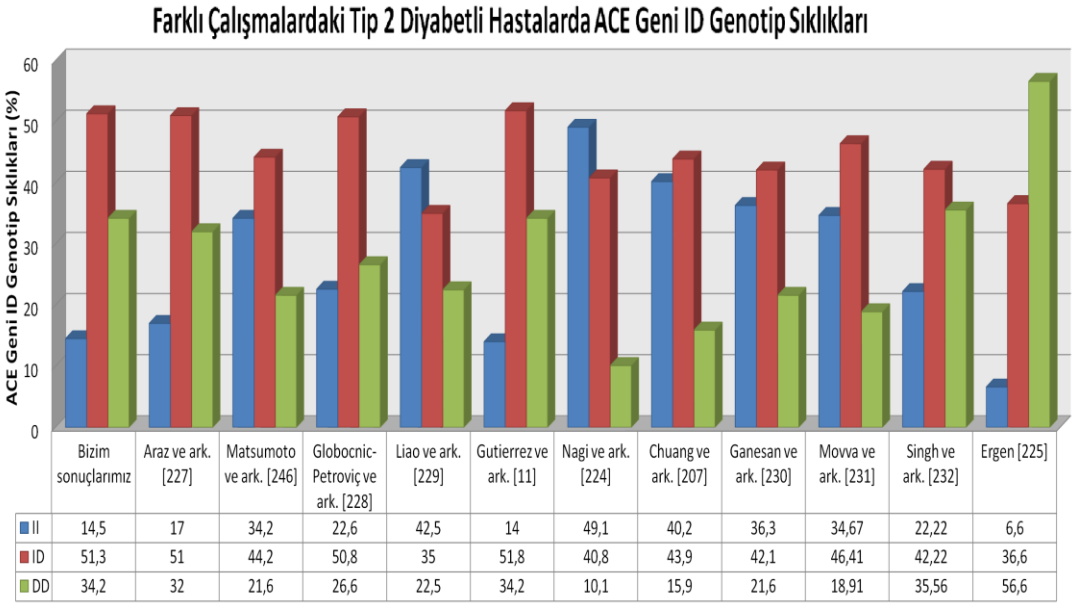
Meksika'da [205] II, ID ve DD genotipleri için VLDL-K seviyelerini sırasıyla 43.31, 40.08, 48.08 olarak, Ergen Tip 2 diyabetli hastalarda Türkiye'de [225] sırasıyla 46.5, 28.18, 37.54 olarak kaydetmişlerdir.



	Bizim sonuçlarımız	Vargas-Alarcon ve ark. [205]	Chuang ve ark. [207]	Marian ve ark. [222]	Um ve ark. [220]	Oren ve ark. [215]	Moraes ve ark. [221]	Salonen ve ark. [223]	Ergen [225]	Tseng ve ark. [176]	Gutierrez ve ark. [11]	Nagi ve ark. [224]	Nagi ve ark. [224]
II	131	216,54	203	162,8	114,8	150,28	145,2	123,74	233,5	189,48	141,71	124	106,28
ID	122,28	200,38	203	147,5	123,9	145,85	150,7	150,81	140,9	193,35	168,28	124	115,14
DD	166,83	240,4	230	169,5	166,6	147,2	157,3	162,41	184,82	189,48	177,14	124	124

Şekil 3.7. Farklı çalışmalardaki ACE geni ID genotip dağılımına göre TG değerleri.

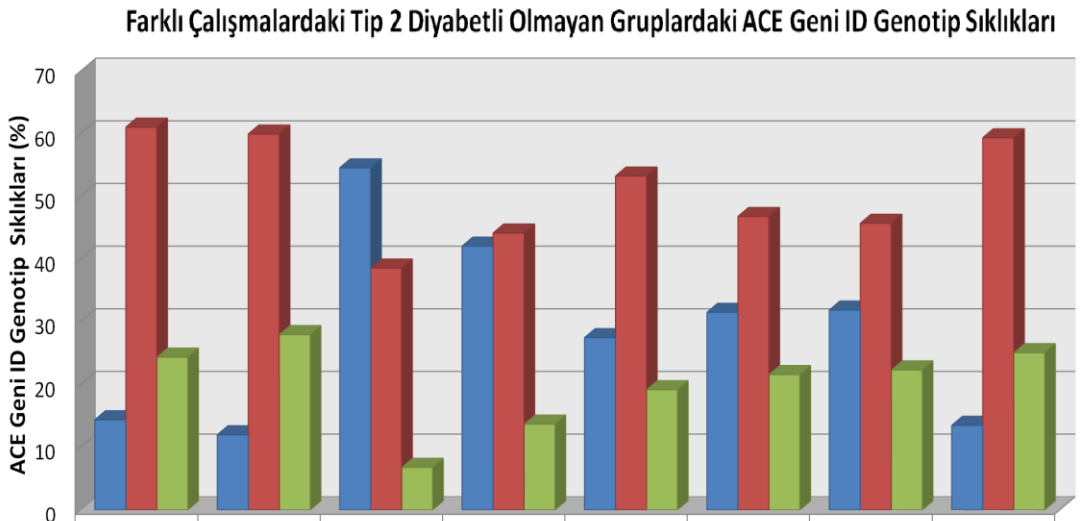
Tip 2 diyabetli bireylerde ACE geni ID polimorfizmi sıklıklarını II, ID ve DD genotipleri için sırasıyla %14.5, %51.3, %34.2 olarak tespit ettik. Tip 2 diyabet hastalarının ACE geni ID polimorfizmi II, ID ve DD genotip sıklıklarını (şekil 3.8.) sırasıyla Araz ve ark. Türkiye'de [227] %17.0, %51.0 ve %22.0 olarak; Gutierrez ve ark. İspanya'da [11] %14.0, %51.8 ve %34.2 olarak; Globocnic-Petroviç ve ark. Slovenya'da [228] %22.6, %50.8 ve %26.6 şeklinde bizim elde ettiğimiz sonuçlarla paralel olarak kaydederken, Liao ve ark. Çin'de [229] %42.5, %35.0 ve %22.5; Nagi ve ark. Pima Hintlilerinde [224] %49.1, %40.8 ve %10.1 Tip 2 diyabetli kişilerin II genotip sıklığını ID ve DD genotipine kıyasla daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Ergen [225] ise Dünyada rapor edilmiş olan tüm çalışmalardan farklı olarak Ülkemizdeki Tip 2 diyabet hastalarının II, ID ve DD genotip sıklıklarını %6.6, %36.6 ve %56.6 tespit ederek, DD genotip sıklığını diğer genotiplere göre yüksek bulmuştur.



	Bizim sonuçlarımız	Araz ve ark. [227]	Matsumoto ve ark. [246]	Globocnic-Petroviç ve ark. [228]	Liao ve ark. [229]	Gutierrez ve ark. [11]	Nagi ve ark. [224]	Chuang ve ark. [207]	Ganesan ve ark. [230]	Movva ve ark. [231]	Singh ve ark. [232]	Ergen [225]
II	14,5	17	34,2	22,6	42,5	14	49,1	40,2	36,3	34,67	22,22	6,6
ID	51,3	51	44,2	50,8	35	51,8	40,8	43,9	42,1	46,41	42,22	36,6
DD	34,2	32	21,6	26,6	22,5	34,2	10,1	15,9	21,6	18,91	35,56	56,6

ekil 3.8. Farklı çalışmalardaki Tip 2 diyabetli kişilerde ACE geni ID genotip dağılımları.

Çalışmamızda Tip 2 diyabetli olmayan bireylerin ACE geni ID polimorfizmi için DD genotip sıklıkları (%24.4) Tip 2 diyabetli hastalara kıyasla (%34.2) daha düşük tespit edilmiştir. Tip 2 diyabetli olmayan kişilerde belirlenmiş farklı çalışmalardaki genotip sıklıkları incelendiğinde (şekil 3.9.) İspanya'da [11] yayınlanmış bir çalışmada II, ID ve DD genotipleri için sırasıyla %12.0, %60.0 ve %28.0 olmak üzere çalışmamızla paralel genotip dağılımları kaydederken; Nagi ve ark. Pima Hintlilerinde [224] %54.6, %38.6 ve %6.8, Chuang ve ark. Tayvan'da [207] %42.1, %44.2 ve %13.7, Ganesan ve ark. Hindistan'da [230] 27.5, 53.3 ve 19.2, Movva ve ark. Asya Hintlilerinde [231] %31.53, %46.84 ve %21.62, Singh ve ark. Kuzeybatı Hindistan'da [232] %31.91, %45.75 ve %22.34, Ergen Türkiye'de [225] %13.5, %59.4 ve %25.1 olduğunu tespit etmişler ve II genotip sıklıklarını DD genotipine kıyasla daha yüksek bulmuşlardır.

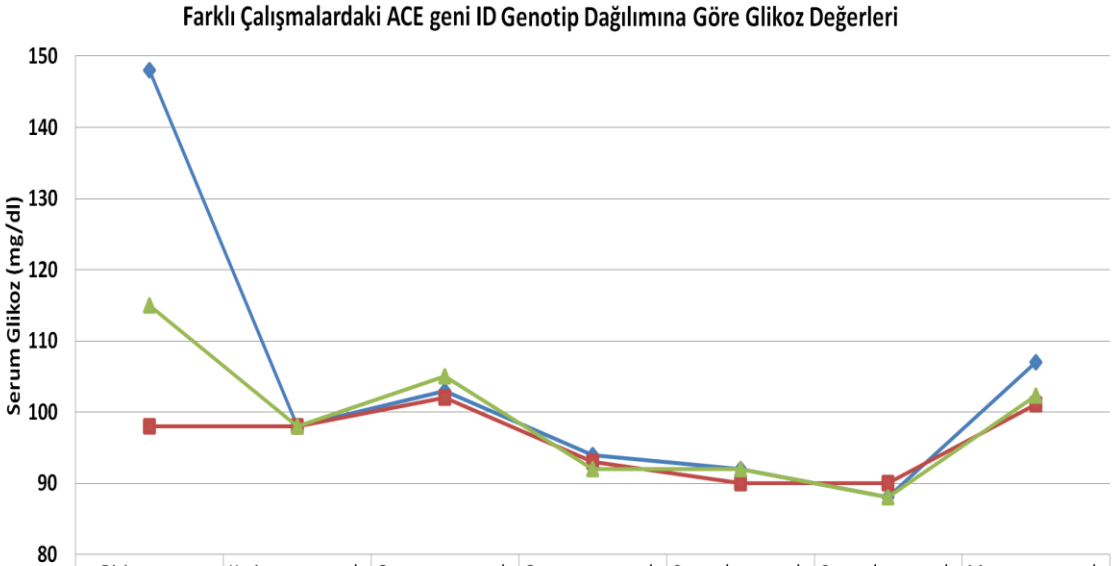


	Bizim sonuçlarımız	Gutierrez ve ark. [11]	Nagi ve ark. [224]	Chuang ve ark. [207]	Ganesan ve ark. [230]	Movva ve ark. [231]	Singh ve ark. [232]	Ergen [225]
II	14,4	12	54,6	42,1	27,5	31,53	31,91	13,5
ID	61,1	60	38,6	44,2	53,3	46,84	45,75	59,4
DD	24,4	28	6,8	13,7	19,2	21,62	22,34	25,1

Şekil 3.9. Farklı çalışmalardaki Tip 2 diyabetli olmayan kişilerde ACE geni ID genotip dağılımları

Grup ayrımı yapılmaksızın çalışmamıza dahil edilen tüm kişilerde (p=0.05), dislipidemili grupta (p=0.013) ve dislipidemili olmayan grupta (p=0.05) ACE ID polimorfizminin açlık kan şekeri seviyelerine anlamlı bir etkisi saptanmış olup, II genotipine sahip kişilerin açlık kan şekeri düzeyleri ID ve DD genotiplerine kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Açıkça görülmektedirki II genotipli bireylerde dislipidemin açlık kan şekeri düzeylerini arttırıcı yöndeki olumsuz etkisi dislipisi bulunmayan kişilere oranla daha fazladır. Literatürde yer alan diğer çalışmalarda ACE ID polimorfizmi II, ID ve DD genotipleri için açlık kan şekeri düzeylerini Oren ve ark. İsrail'de [215] sırasıyla 94, 93 ve 92; Moraes ve ark. Brezilya'da orta yaş üstü kadınlarda [221] 107.0, 101.1 ve 102.3, Grammer ve ark. Almanya'da [233] 103, 102 ve 105, Ceravolo ve ark. İtalyan erkeklerde [234] 92, 90 ve 92 Ceravolo ve ark. İtalyan kadınlarda [234]88, 90 ve 88, Kario ve ark. Japonya'da hipertansif kişilerde [219] 98, 98 ve 98 olarak kaydetmişlerdir. ACE geni ID polimorfizmi genotip dağılımına göre açlık kan şekeri düzeyleri farklı çalışmalarda çeşitli sonuçları ortaya çıkarmıştır şöyleki; Moraes ve ark. [221] ve Oren ve ark. [215] II genotipli kişilerde açklık kan şekeri düzeyini yüksek olarak saptarken, Grammer ve ark. [233] DD genotipinde, Ceravolo ve ark. [234] ise İtalyan kadınlarda ID genotipinde açlık kan şekeri düzeylerini daha

yüksek seviyelerde kaydetmişlerdir. Diğer çalışmalardan tamamen farklı şekilde Kario ve ark. [219] serum glikoz düzeylerinin genotipler arasında farklılık göstermediğini ve Ceravolo ve ark. İtalyan erkeklerde [234] ID genotipli kişilerde açlık kan şekeri düzeylerinin daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir.

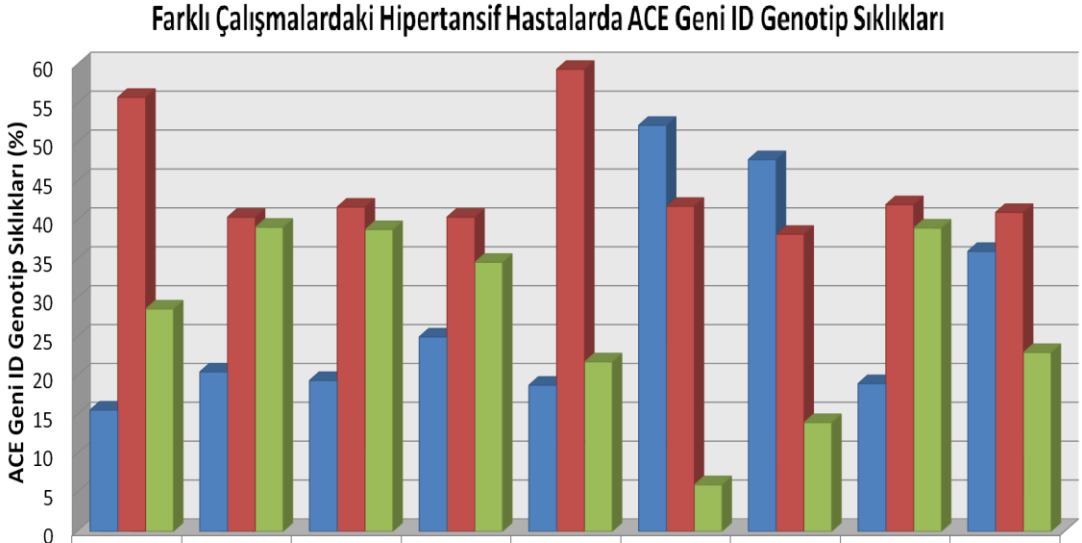


	Bizim sonuçlarımız	Kario ve ark. [219]	Grammer ve ark. [233]	Oren ve ark. [215]	Ceravolo ve ark. [234]	Ceravolo ve ark. [234]	Moraes ve ark. [221]
II	148	98	103	94	92	88	107
ID	98	98	102	93	90	90	101,1
DD	115	98	105	92	92	88	102,3

Şekil 3.10. Farklı çalışmalardaki ACE geni ID genotip dağılımına göre serum açlık kan şekeri değerleri

Çalışmaya dahil ettiğimiz hipertansif bireylerde ACE geni ID polimorfizmi sıklıklarını II, ID ve DD genotipleri için sırasıyla %15.6, %55.8, %28.6 olarak tespit ettik. Hipertansif hastalar ile yapılmış olan farklı çalışmalarda ACE ID polimorfizmi II, ID ve DD genotip sıklıkları sırasıyla Korcz ve ark. Polonya'da [204] %18.8, %59.4 ve %21.8, Fatini ve ark. İtalya'da [201] %20.5, %40.4 ve %39.1, Napoles ve ark. Küba'da[235] siyah ırk %25.0, %40.4 ve %34.6 ve beyaz ırkta %19.4, %41.7 ve %38.8, Kedzierska ve ark. Polonya'da [236] %19, %42 ve %39, Chuang ve ark. Tayvan'da [207] %52.2, %41.8 ve %6.0 Nakano ve ark. Japonya'da [226] %47.8, %38.2 ve %14 Qu ve ark. Çin'de [188] %36, %41 ve %23 şeklinde kaydedilmiştir. Hipertansif hastalarda DD genotip sıklığını Fatini ve ark. [201] Napoles ve ark. [235], Kedzierska ve ark [236] daha yüksek kaydederken, Chuang ve ark. [207] Nakano ve

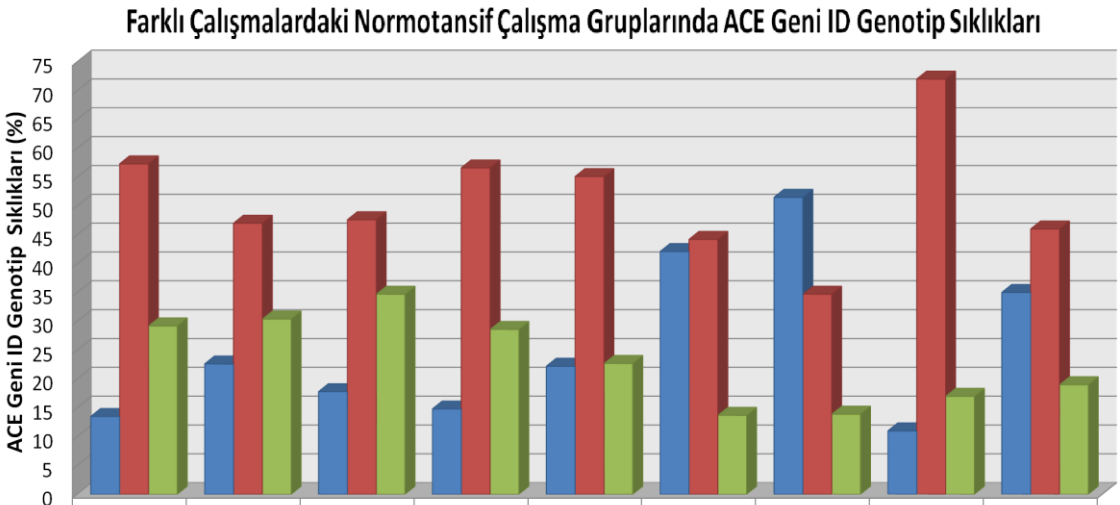
ark. [226] Qu ve ark. [188] DD genotipini daha düşük sıklıkta saptamışlardır. Korcz ve ark. [204] bizim çalışmamızla paralel genotip sıklıkları belirlemişlerdir.



	Bizim sonuçlarımız	Fatini ve ark. [201]	Napoles ve ark. [235]	Napoles ve ark. [235]	Korcz ve ark. [204]	Chuang ve ark. [207]	Nakano ve ark. [226]	Kedziersk ve ark. [236]	Qu ve ark. [188]
II	15,6	20,5	19,4	25	18,8	52,2	47,8	19	36
ID	55,8	40,4	41,7	40,4	59,4	41,8	38,2	42	41
DD	28,6	39,1	38,8	34,6	21,8	6	14	39	23

Şekil 3.11. Farklı çalışmalardaki hipertansif kişilerde ACE geni ID genotip dağılımları

Normotansif bireylerde ACE geni ID polimorfizm sıklıklarını II, ID ve DD genotipleri için sırasıyla %13.5, %57.3, %29.2 olarak tespit ettik. Farklı çalışmalarda Normotansif kişilerde ACE ID polimorfizmi II, ID ve DD genotip sıklıkları (şekil 3.12.) sırasıyla Fatini ve ark. İtalya'da [201] %22.6, %47.0 ve %30.4, Napoles ve ark. Küba'da [235] siyah ırkta %14.8, %56.6 ve %28.6 ve beyaz ırkta %17.8, %47.6 ve %34.7 Chuang ve ark. Tayvan'da [207] %42.1, %44.2 ve %13.7, Nakano ve ark. Japonya'da [226] %51.5, %34.7 ve %13.9, Qu ve ark. Çin'de [188] %35, %46 ve %19, Kedzierska ve ark. Polonya'da [236] %11, %72 ve %17 Korcz ve ark. Polonya'da [204] %22.2, %55.1 ve %22.7 şeklinde kaydetmişlerdir. Chuang ve ark. [207], Nakano ve ark. [226], Qu ve ark. [188] Normotansif kişilerde II genotip sıklığını oldukça yüksek, Kedzierska ve ark. [236] II genotip sıklığını çok düşük ve ID genotip sıklığını oldukça yüksek kaydederken; Korcz ve ark. [204] II ve DD genotip sıklıkları arasında farklılık görülmediğini rapor etmiş, Napoles ve ark. [235] ve Fatini ve ark. [201] ise bizim çalışmamızda elde ettiğimiz genotip dağılımlarına benzer değerler elde etmişlerdir.

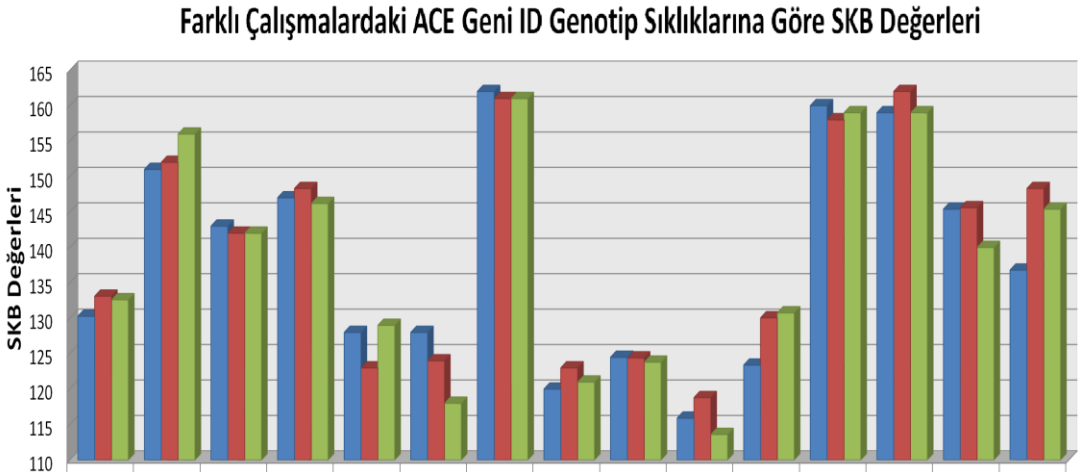


	Bizim sonuçlarımız	Fatini ve ark. [201]	Napoles ve ark. [235]	Napoles ve ark. [235]	Korcz ve ark. [204]	Chuang ve ark. [207]	Nakano ve ark. [226]	Kedziersk ve ark. [236]	Qu ve ark. [188]
II	13,5	22,6	17,8	14,8	22,2	42,1	51,5	11	35
ID	57,3	47	47,6	56,6	55,1	44,2	34,7	72	46
DD	29,2	30,4	34,7	28,6	22,7	13,7	13,9	17	19

Şekil 3.12. Farklı çalışmalardaki normotansif kişilerde ACE geni ID genotip dağılımları.

Çalışmamızda ACE ID polimorfizmi genotip sıklıklarına göre SKB değerlerinde anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır. Farklı çalışmalarda ACE ID polimorfizmi II, ID ve DD genotip dağılımına göre SKB değerleri Oren ve ark. İsrail'de [215]123, 130 ve 131, Stewart ve ark. [237] Hipertansif Afrika kökenli Karayiplilerde 151, 152 ve 156 ve normotansif kişilerde 143, 142 ve 142, Gutierrez ve ark. İspanya'da Tip 2 diyabetlilerde [11] 147, 148 ve 146, Kario ve ark. Japonya'da hipertansif kişilerde [219]162, 161 ve 161, Ceravolo ve ark. [234] İtalyan kadınlarda 159, 162 ve 159 ve erkeklerde 160, 158 ve 159, Nakano ve ark. Japonya'da hipertansif kişilerde [226] 145, 146 ve 140, Salonen ve ark. Finlandiya'da Tip 2 diyabetli hastalarda [223] 137, 148 ve 145, Nagi ve ark. Pima Hintlilerinde [224] Tip 2 diyabetli hastalarda 128, 123 ve 129 ve Tip 2 diyabeti olmayan kontrollerde 128, 124 ve 118, Kario ve ark. normotansif Japonlarda [219] 120, 123 ve 121, Marian ve ark. Amerika'da [222] 125, 124 ve 124, Um ve ark. Koreli obez kadınlarda [220] 116, 119 ve 114 şeklinde bulgular kaydetmişlerdir. Oren ve ark. [215] yaptıkları araştırmada çalışmamıza benzer şekilde genotipleri SKB seviyelerine etkisiz bulurken, Stewart ve ark. [237], Gutierrez ve ark. [11], Kario ve ark. [219], Ceravolo ve ark. [234], Nakano ve ark. [226] ve Salonen ve ark. [223] her üç genotiptede çalışmamızda saptanan ortalama değerlerden daha yüksek SKB değerlerine rastlamıştır.

Ayrıca, Nagi ve ark. [224], Kario ve ark. [219], Marian ve ark. [222], Um ve ark. [220] tüm genotiplerde çalışmamızda saptadığımızdan daha düşük SKB düzeyi tespit etmişlerdir. ACE ID polimorfizmi genotip dağılımlarına bağlı olarak SKB değerleri arasında ifadesi geçen çalışmalarda anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

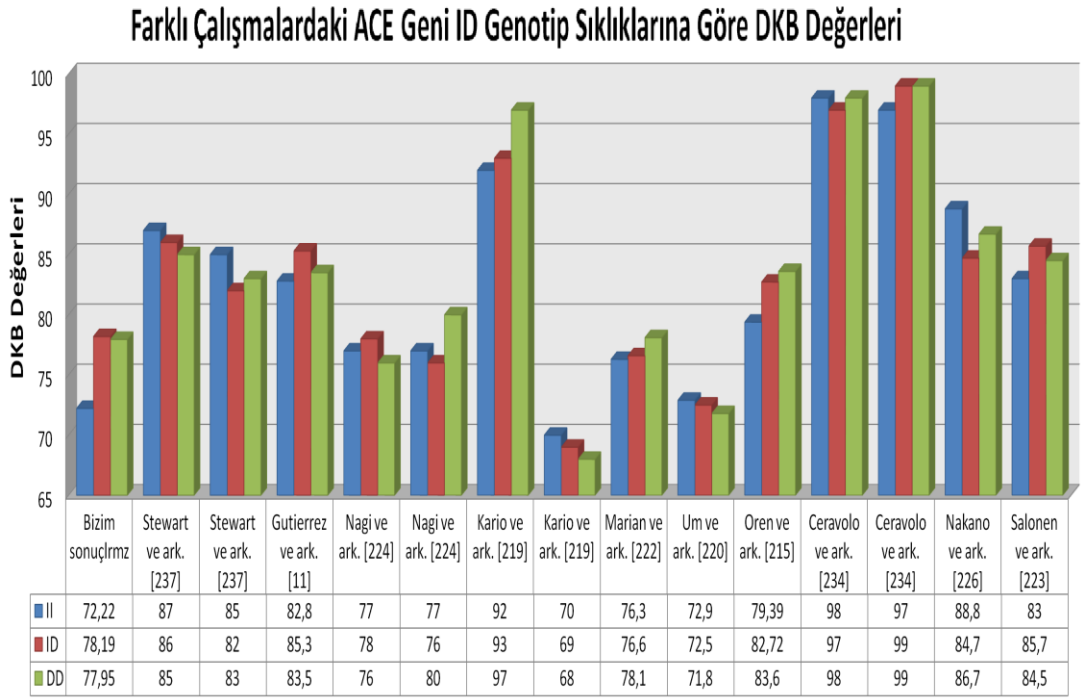


	Bizim sonçlrmz	Stewart ve ark. [237]	Stewart ve ark. [237]	Gutierrez ve ark. [11]	Nagi ve ark. [224]	Nagi ve ark. [224]	Kario ve ark. [219]	Kario ve ark. [219]	Marian ve ark. [222]	Um ve ark. [220]	Oren ve ark. [215]	Ceravolo ve ark. [234]	Ceravolo ve ark. [234]	Nakano ve ark. [226]	Salonen ve ark. [223]
II	130,28	151	143	147	128	128	162	120	124,5	115,9	123,39	160	159	145,4	136,8
ID	133,11	152	142	148,3	123	124	161	123	124,4	118,8	130,06	158	162	145,6	148,3
DD	132,61	156	142	146,2	129	118	161	121	123,8	113,6	130,77	159	159	140	145,4

Şekil 3.13. Farklı çalışmalardaki ACE geni ID genotip dağılımına göre SKB değerleri.

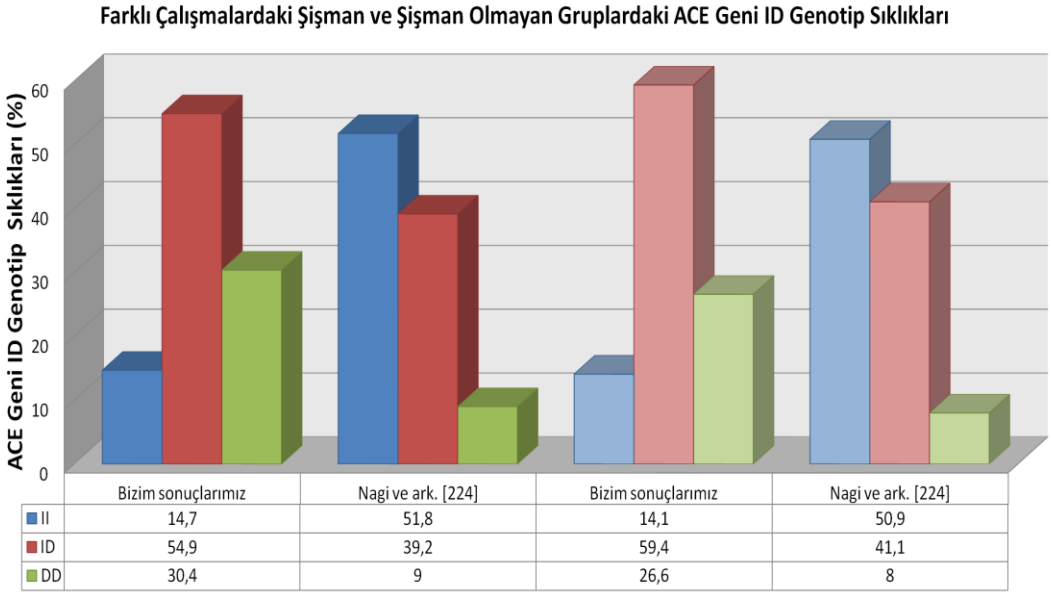
Çalışmamızda ACE ID polimorfizmi genotip sıklıklarına göre DKB değerleri II, ID ve DD genotipleri için sırasıyla 72.22, 78.19, 77.95 olarak, II genotipinde diğer genotiplere kıyasla daha düşük değerlerde ölçülmüştür. Farklı çalışmalarda ACE ID polimorfizmi II, ID ve DD genotip dağılımına göre DKB değerleri Oren ve ark. İsrail'de [215] 79.4, 82.7 ve 83.6, Stewart ve ark. [237] Hipertansif Afrika kökenli Karayiplilerde 87, 86 ve 85 ve normotansif kişilerde 85, 82 ve 83, Gutierrez ve ark. İspanya'da Tip 2 diyabetlilerde [11] 82.8, 85.3 ve 83.5, Kario ve ark. Japonya'da hipertansif kişilerde [219] 92, 93 ve 97, Ceravolo ve ark. [234] İtalyan kadınlarda 97, 99 ve 99 ve erkeklerde 98, 97 ve 98, Nakano ve ark. Japonya'da hipertansif kişilerde [226] 88.8, 84.7 ve 86.7, Salonen ve ark. Finlandiya'da Tip 2 diyabetli hastalarda [223] 83, 85.7 ve 84.5, Nagi ve ark. Pima Hintlilerinde [224] Tip 2 diyabetli hastalarda 77, 78 ve 76 ve Tip 2 diyabeti olmayan kontrollerde 77, 76 ve 80, Kario ve ark. normotansif Japonlarda [219] 70, 69 ve 68, Marian ve ark. Amerika'da [222] 76.3, 76.6 ve 78.1, Um ve ark. Koreli obez kadınlarda [220] 72.9, 72.5 ve 71.8 şeklinde bulgular kaydetmişlerdir. Oren ve ark. [215], Marian ve ark. [222], Nagi ve ark. [224], yaptıkları

çalışmada bizim çalışmamızda elde ettiğimiz verilere benzer sonuçlar bildirirken, Stewart ve ark. [237], Gutierrez ve ark. [11], Kario ve ark. (hipertansif kişiler) [219], Ceravolo ve ark. [234], Nakano ve ark. [226], Salonen ve ark. [223] her üç genotiptede bizim ortalamalarımızdan daha yüksek DKB düzeyi rapor etmişlerdir. Ayrıca, Kario ve ark. (normotansif kişiler) [219], Um ve ark. [220] tüm genotiplerde daha düşük DKB düzeyi tespit etmişlerdir. ACE ID polimorfizmi genotip dağılımlarına bağlı olarak DKB değerleri arasında bahsi geçen çalışmalarda anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.



Şekil 3.14. Farklı çalışmalardaki ACE geni ID genotip dağılımına göre DKB değerleri.

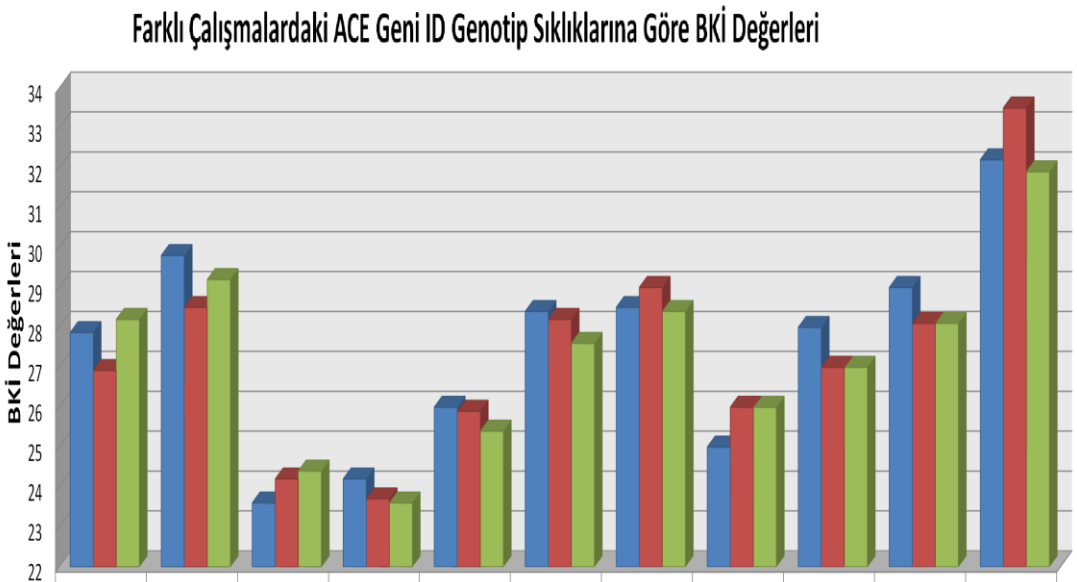
Mevcut çalışmada yer alan şişman ve şişman olmayan bireylerin ACE geni ID polimorfizm sıklıkları kıyaslandığında, DD genotip sıklığının şişman bireylerde (%30.4) şişman olmayanlara (%26.6) göre daha fazla olduğu ortaya konmuştur. Nagi ve ark. Pima Hintlilerinde [224] şişman ve şişman olmayan kişilerde II, ID ve DD genotip sıklıklarını sırasıyla %51.8, %39.2, %9.0 ve %50.9, %41.1, %8.0 olarak kaydetmişlerdir. Nagi ve ark. [224] sonuçları ile bizim sonuçlarımızı karşılaştırırsak her iki çalışmada da şişman bireylerde DD genotipi sıklığı artarken ID genotipi sıklığı azalmaktadır.



Şekil 3.15. Farklı çalışmalardaki şişman ve şişman olmayan kişilerde ACE geni ID genotip dağılımları.

Çalışmamızda ACE ID polimorfizmi genotip sıklıklarına göre BKİ değerleri II, ID ve DD genotipleri için sırasıyla 27.87, 26.92, 28.2 olarak DD genotipi ortalaması II ve ID genotiplerine göre daha yüksek bulunmuştur. Farklı çalışmalardaki ACE geni ID polimorfizmi genotip dağılımlarına göre BKİ değerleri sırasıyla Kario ve ark. Japonya'da hipertansif kişilerde [219] 23.6, 24.2 ve 24.4, Nagi ve ark. Tip 2 diyabetli olmayan Pima Hintlilerinde [224] 35.1, 36.4 ve 37.0, Gutierrez ve ark. İspanya'da Tip 2 diyabetli hastalarda [11] 29.8, 28.5 ve 29.2, Kario ve ark. Japonya'da normotansif kişilerde [219] 24.2, 23.7 ve 23.6, Chuang ve ark. Tayvan'da [207] 26, 25.9 ve 25.4, Marian ve ark. Amerika'da [222] 28.4, 28.2 ve 27.6, Ceravolo ve ark. İtalya'da [234] kadınlarda 25, 26 ve 26 ve erkeklerde 28, 27 ve 27, Moraes ve ark. Brezilya'da orta yaş üstü kadınlarda [221] 29, 28.1 ve 28.1, Um ve ark. Koreli obez kadınlarda [220] 28.5, 29 ve 28.4, Nagi ve ark. Tip 2 diyabetli Pima Hintlilerinde [224] 32.2, 33.5 ve 31.9 şeklinde kaydetmişlerdir. Kario ve ark. [219], Nagi ve ark. (Tip 2 diyabeti olmayan)[224] DD genotipli bireylerde BKİ değerlerini daha yüksek kaydederken, Gutierrez ve ark. [11], Kario ve ark. (normotansif) [219], Chuang ve ark. [207], Marian ve ark. [222], Ceravolo ve ark. [234], Moraes ve ark. [221] II genotipli kişilerde BKİ değerlerini daha yüksek kaydetmişler ve Um ve ark. [220], Nagi ve ark. (Tip 2 diyabetli) [224] ID genotipli bireylerde BKİ daha yüksek tespit etmişlerdir. Çalışmamızda dislipidemili ve dislipidemili olmayan kişilerde BKİ ortalamalarını

sırasıyla 28.7, 25.8 olarak ve Ferreira ve ark. [238] sırasıyla 27.5 ve 25.2 kaydederek bizim sonuçlarımızla uyumlu sonuçlara ulaşmışlardır.

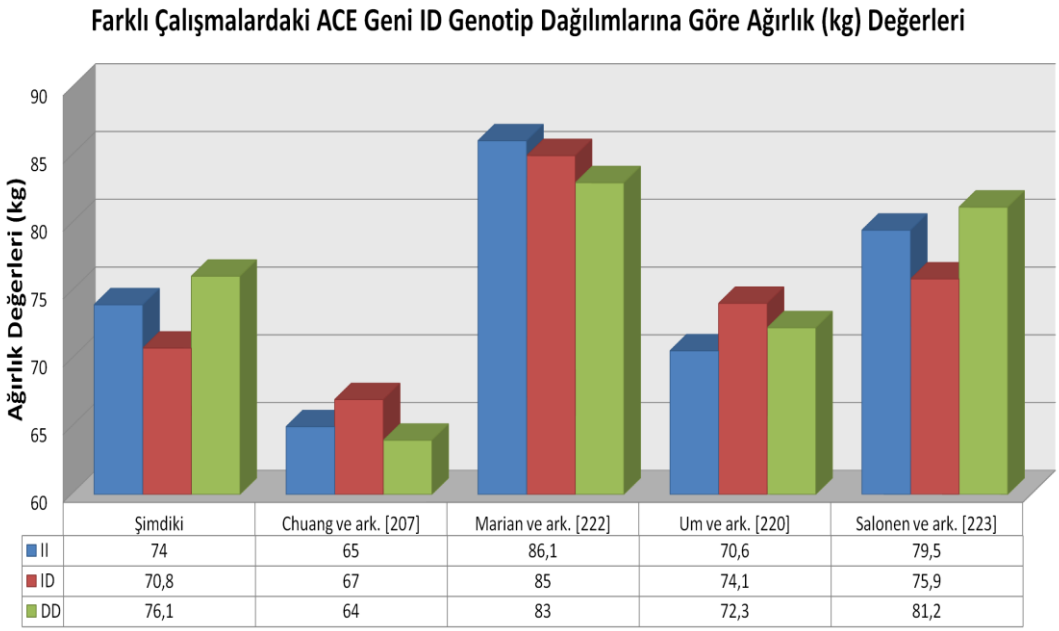


	Bizim sonuçlarımız	Gutierrez ve ark. [11]	Kario ve ark. [219]	Kario ve ark. [219]	Chuang ve ark. [207]	Marian ve ark. [222]	Um ve ark. [220]	Ceravolo ve ark. [234]	Ceravolo ve ark. [234]	Moraes ve ark. [221]	Nagi ve ark. [224]
II	27,87	29,8	23,6	24,2	26	28,4	28,5	25	28	29	32,2
ID	26,92	28,5	24,2	23,7	25,9	28,2	29	26	27	28,1	33,5
DD	28,2	29,2	24,4	23,6	25,4	27,6	28,4	26	27	28,1	31,9

Şekil 3.16. Farklı çalışmalardaki ACE geni ID genotip dağılımına göre BKİ değerleri.

Çalışmamızda ACE ID polimorfizmi genotip sıklıklarına göre ağırlık (kg) değerleri II, ID ve DD genotipleri için sırasıyla 74, 70.8, 76.1 olarak DD genotipi ortalaması II ve ID genotiplerine göre daha yüksek bulunmuştur. Farklı çalışmalardan elde edilen ACE ID polimorfizmi II, ID ve DD genotip dağılımına bağlı ağırlık değerleri sırasıyla Salonen ve ark. Finlandiya'da Tip 2 diyabetli hastalarda [223] 79.5, 75.9 ve 81.2, Marian ve ark. Amerika'da [222] 86.1, 85 ve 83, Chuang ve ark. Tayvan'da [207] 65, 67 ve 64, Um ve ark. Koreli obez kadınlarda [220] 70.6, 74.1 ve 72.3 şeklinde rapor etmişlerdir. Salonen ve ark. [223] bizim çalışmamıza benzer olarak DD genotipli bireylerde, Marian ve ark. ise [222] II genotipli bireylerde, Chuang ve ark. [207], Um ve ark. [220] ID genotipli bireylerde diğer genotiplere kıyasla daha yüksek ağırlık değerleri tespit etmişlerdir. Çalışmamızda ACE ID polimorfizmi genotip sıklıklarına göre yağ kütlesi (kg) değerleri II, ID ve DD genotipleri için sırasıyla 25.78, 25.51, 27.78 olarak DD genotipi ortalaması II ve ID genotiplerine göre daha yüksek tespit ettik. Um ve ark. Koreli obez kadınlarda [220] II, ID ve DD genotipleri için

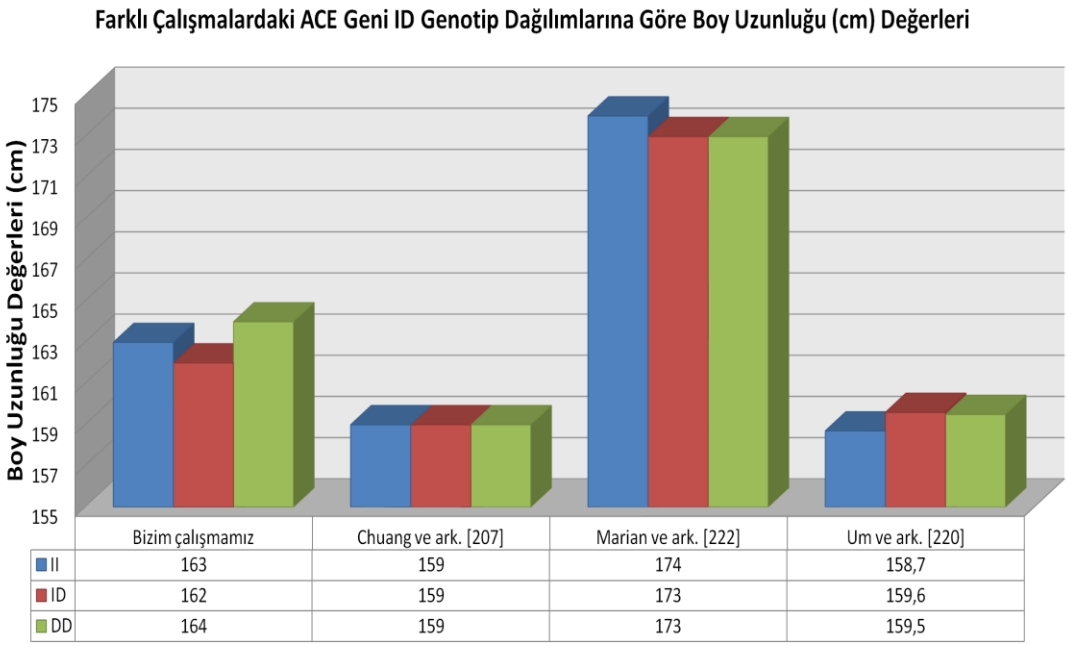
sırasıyla 28.2, 28.2, 27.9 olarak DD genotipli bireylerde YK'ni diğer genotiplere kıyasla daha düşük olarak rapor etmişlerdir.



	Şimdiki	Chuang ve ark. [207]	Marian ve ark. [222]	Um ve ark. [220]	Salonen ve ark. [223]
II	74	65	86,1	70,6	79,5
ID	70,8	67	85	74,1	75,9
DD	76,1	64	83	72,3	81,2

Şekil 3.17. Farklı çalışmalardaki ACE geni ID genotip dağılımına göre ağırlık (kg) değerleri.

Çalışmamızda ACE ID polimorfizmi genotip sıklıklarına göre boy uzunluğu (cm) II, ID ve DD genotipleri için sırasıyla 163, 162, 164 olarak DD genotipi ortalaması II ve ID genotiplerine göre daha yüksek bulunmuştur. Farklı çalışmalarda ACE geni ID polimorfizmi II, ID ve DD genotipleri için boy uzunluğu değerleri sırasıyla Marian ve ark. Amerika'da [222] 174, 173 ve 173, Um ve ark. Koreli obez kadınlarda [220] 158.7, 159.6 ve 159.5, Chuang ve ark. ise Tayvan'da [207] 159, 159 ve 159 olarak rapor etmişlerdir. Marian ve ark. [222], II genotipli bireylerde ve Um ve ark. [220] ID genotipli bireylerde daha yüksek boy uzunluğu tespit etmişler ancak, Chuang ve ark. ise Tayvan'da [207] tüm genotiplerde eşit boy uzunluğu saptamışlardır.

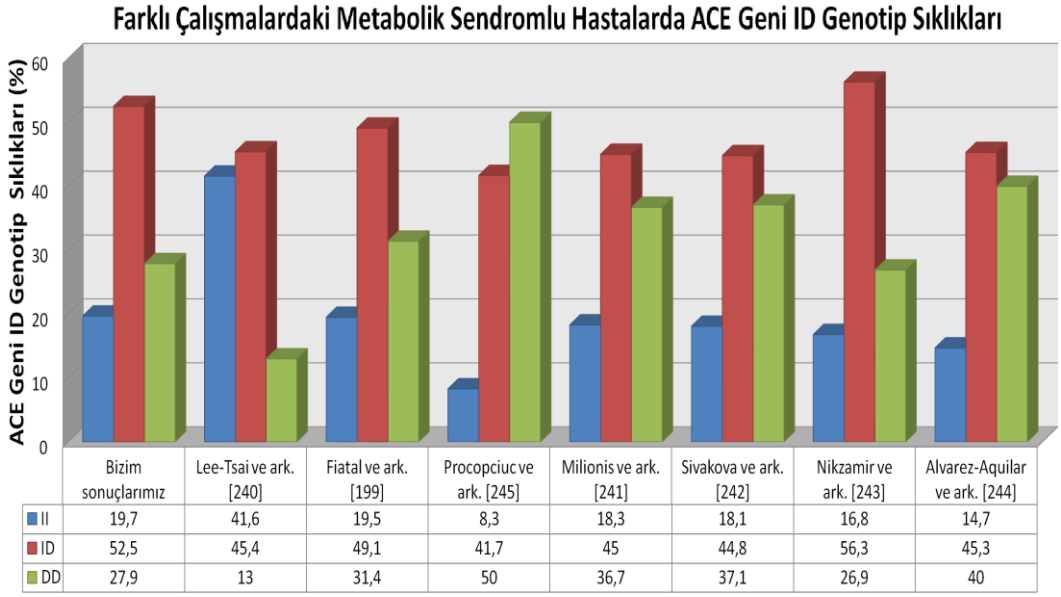


Şekil 3.18. Farklı çalışmalardaki ACE geni ID genotip dağılımına göre boy uzunluğu (cm) değerleri.

Çalışmamızda dislipidemili grupta ACE ID polimorfizmi ID genotipine sahip olan kişilerin yağsız vücut kütlesi değerleri (33.57 kg) DD genotipindekilere (45.61 kg) kıyasla daha düşük bulunmuştur (p=0.018). Ryan ve ark. ise Pensilvanya'da fazla kilolu kadınlar ile yaptıkları çalışmalarında ID (45.5 kg) ve DD genotipleri (47.1 kg) arasında yağsız vücut kütle değerlerini farklı bulmamışlardır [239].

Metabolik Sendrom hastası olan bireylerde ACE geni ID polimorfizmi sıklıkları II, ID ve DD genotipleri için sırasıyla %19.7, %52.5, %27.9 olarak tespit ettik. Farklı çalışmalarda MS hastalarında ACE ID polimorfizmi II, ID ve DD genotip sıklıkları sırasıyla Lee ve ark. Çin'de [240] %41.6, %45.4 ve %13.0, Fiatal ve ark. Macaristan'da [199] %19.5, %49.1 ve %31.4, Milionis ve ark. Yunanistan'da [241] %18.3, %45.0 ve %36.7, Sivakova ve ark. Slovakya'da [242] %18.1, %44.8 ve %37.1, Nikzamir ve ark. İran'da [243] %16.8, %56.3 ve %26.9, Alvarez-Aquilar ve ark. Meksika'da [244] %14.7, %45.3 ve %40.0, Procopciuc ve ark. Romanya'da [244] %8.3, %41.7 ve %50.0 olarak rapor etmişlerdir. Lee ve ark. MS'lu hastalarda [240] II genotip sıklığını DD genotip sıklığından yüksek olarak kaydederken, Fiatal ve ark. [199], Milionis ve ark. [241], Sivakova ve ark. [242], Nikzamir ve ark. [243], Alvarez-Aquilar ve ark. [244] DD genotip sıklığını II genotipine kıyasla daha yüksek kaydetmişlerdir. Procopciuc ve

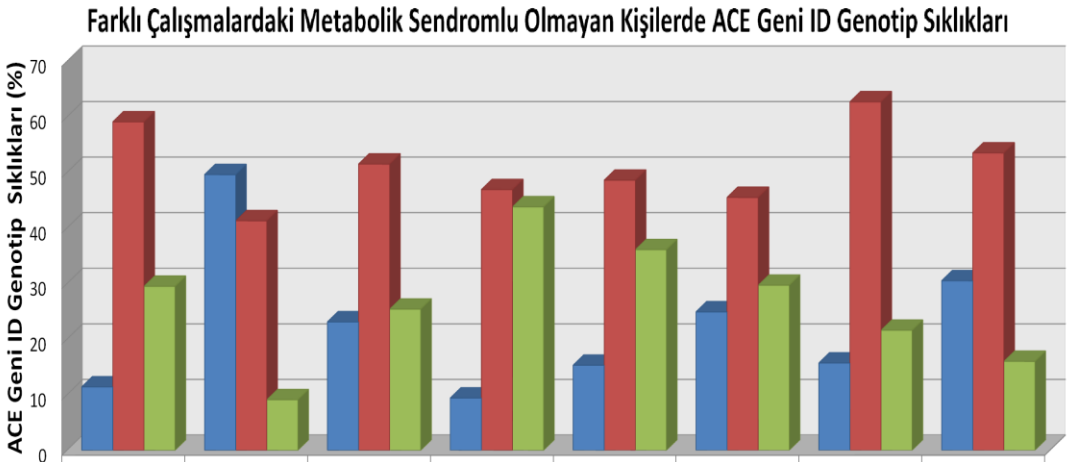
ark. Romanya'da [245] diğer çalışmalardan farklı olarak MS'lu bireylerde DD genotip sıklığını II ve ID genotip sıklıklarına göre daha yüksek seviyelerde bildirmişlerdir.



	Bizim sonuçlarımız	Lee-Tsai ve ark. [240]	Fiatal ve ark. [199]	Procopciuc ve ark. [245]	Milionis ve ark. [241]	Sivakova ve ark. [242]	Nikzamir ve ark. [243]	Alvarez-Aquilar ve ark. [244]
II	19,7	41,6	19,5	8,3	18,3	18,1	16,8	14,7
ID	52,5	45,4	49,1	41,7	45	44,8	56,3	45,3
DD	27,9	13	31,4	50	36,7	37,1	26,9	40

Şekil 3.19. Farklı çalışmalardaki MS'lu kişilerde ACE geni ID polimorfizmi genotip dağılımları.

Çalışmamızdaki MS'lu olmayan bireylerde ACE geni ID polimorfizmi sıklıkları II, ID ve DD genotipleri için sırasıyla %11.4, %59.1, %29.5 olarak tespit edildi. Farklı çalışmalarda MS hastalarında ACE ID polimorfizmi II, ID ve DD genotip sıklıkları sırasıyla Lee-Tsai ve ark. Çin'de [240] %49.6, %41.3 ve %9.1, Fiatal ve ark. Macaristan'da [199] %23.1, %51.5 ve %25.4, Milionis ve ark. Yunanistan'da [241] %15.3, %48.6 ve %36.1, Sivakova ve ark. Slovakya'da [242] %24.9, %45.5 ve %29.7, Nikzamir ve ark. İran'da [243] %15.7, %62.7 ve %21.6, Alvarez-Aquilar ve ark. Meksika'da [244] %30.5, %53.5 ve %16 Procopciuc ve ark. Romanya'da [245] %9.4, %46.9 ve %43.8 olarak rapor etmişlerdir. Lee-Tsai ve ark. [240] II genotip sıklığını ID ve DD genotip sıklıklarından yüksek olarak kaydederken, Fiatal ve ark. [199], Milionis ve ark. [241], Sivakova ve ark. [242], Nikzamir ve ark. [243], Alvarez-Aquilar ve ark. [244] Procopciuc ve ark. [245] MS'lu bireylere göre DD genotip sıklığını daha düşük belirlemişlerdir.



	Bizim sonuçlarımız	Lee-Tsai ve ark. [240]	Fiatal ve ark. [199]	Procopciuc ve ark. [245]	Milionis ve ark. [241]	Sivakova ve ark. [242]	Nikzamir ve ark. [243]	Alvarez-Aquilar ve ark. [244]
II	11,4	49,6	23,1	9,4	15,3	24,9	15,7	30,5
ID	59,1	41,3	51,5	46,9	48,6	45,5	62,7	53,5
DD	29,5	9,1	25,4	43,8	36,1	29,7	21,6	16

Şekil 3.20. Farklı çalışmalardaki MS'lu olmayan kişilerde ACE geni ID polimorfizmi genotip dağılımları

4. SONUÇLAR

Bu tez çalışmasında, ülkemizde ACE geni ID polimorfizmi genotip sıklıklarının belirlenmesine ve II, ID ve DD genotiplerinin obezite, tip 2 diyabet, MS, hipertansiyon ile ilişkili göstergeler ve temel demografik karakterler ile etkileşimlerinin araştırılmasına; dislipidemili ve dislipidemili olmayan kontrol bireylerdeki allel sıklıklarının saptanmasına yönelik çalışmalar yapılmıştır.

ACE ID polimorfizmi ile ilgili literatür taramalarımız sonucunda elde edilen veriler ışığında Türkiye'nin literatürdeki çalışmalar arasında ID genotip sıklığı en yüksek ülke olduğu, bununla birilikte DD genotipi sıklığı yüksek ülkeler arasında yer aldığı göze çarpmaktadır.

Dislipidemili ve dislipidemili olmayan kontrol grupları arasında ACE geni ID polimorfizmi genotip sıklıkları açısından istatistiksel anlamlı bir fark olmayışı toplumumuzda ACE geni ID polimorfizminin disilipidemi ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir. TG, LDL-K, VLDL-K, TK, açlık kan şekeri, SKB, kilo, BÇG, BKİ, YK ölçümleri dislipidemili grupta dislipidemili olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunması dislipideminin kan yağları düzensizlikleriye oluşan bir semptom olduğunu doğrulamaktadır. Yaş, boy, YVK, HDL-K, DKB ise istatistiksel olarak dislipidemili ve dislipidemili olmayan gruplarda farklılık göstermedi. ACE ID polimorfizminin açlık kan şekeri düzeylerine anlamlı bir etkisi tespit edilmiş olup, II genotipine sahip kişilerin açlık kan şekeri düzeyleri ID ve DD genotiplerine kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca Moraes ve ark. Brezilya'da orta yaş üstü kadınlarda yaptığı çalışmada bizim çalışmamızla benzer şekilde II genotipinin açlık kan şekeri düzeylerini artırıcı yöndeki etkisini yaş faktörüyle birlikte kuvvetlendirebileceği sonucunu düşündürmektedir.

Açıkça görülmektedir ki II genotipli bireylerde dislipideminin açlık kan şekeri düzeylerini artırıcı yöndeki olumsuz etkisi dislipidemisi bulunmayan kişilere oranla daha fazladır. Dislipidemili çalışma grubunda ID genotipine sahip bireylerde YVK değerleri DD genotipindekilere kıyasla daha düşük bulunması, yine ACE geninin ID genotipli dislipidemili bireylerde etkisininin daha fazla olduğunu göstermektedir.

Metabolik sendromu bulunan dislipidemi hastalarından erkeklerde DD genotip sıklığının diğer genotiplere oranla daha yüksek bulunması dislipideminin MS komponenti olduğu ve erkeklerde bu özelliğin genotipte belirgin olarak yansıdığı görülmektedir.

Tip 2 diyabet, MS, hipertansiyon ve obezite gibi hastalıklarla ACE geni ID genotip sıklığının rapor edildiği birçok çalışma olmasına rağmen, çalışmamız ACE geni ID genotip sıklıklarının doğrudan dislipidemi ve kan yağları ile ilişkisini araştıran ilk çalışmadır. Çalışmamızın istatistiksel verilerine göre açlık kan şekeri düzeyleri II genotipli bireylerde tüm çalışma gruplarında yüksek bulunmuş ayrıca dislipidemili grupta istatistiksel anlamlılık düzeyi artmıştır ($p=0.013$). YVK değerleri ise sadece dislipidemili çalışma grubunda II genotipli kişilerde diğer genotiplere kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak ACE geni ID polimorfizmi birçok hastalığın bileşeniyle ilişki içerisindedir ve dolaylı yoldan hastalıkları etkilemektedir, kapsamlı verilere ulaşabilmek amacıyla daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Bilgilendirme

“Dislipidemide Angiotensin Çevirici Enzim İnsersiyon/Delesyon Polimorfizminin Etkilerinin İncelenmesi” başlıklı tez Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından, **FEN-C-YLP-071211-0310** nolu proje ile desteklenmiştir.

09.2011.0155 protokol nolu “Dislipidemide Angiotensin Çevirici Enzim İnsersiyon/Delesyon Polimorfizminin Etkilerinin İncelenmesi” isimli proje Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Değerlendirme Komisyonu tarafından incelenerek B.30.2.MAR.0.01.02/AEK/150 sayı ile 24.11.2011 tarihinde onaylanmıştır.

KAYNAKLAR

[1] Rigat, B., Hubert, C., Alhenc-Gelas, F., Cambien, F., Corvol, P., Soubrier, F., (1990). An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. J Clin Invest, 86 (4), 1343–6.

[2] Bader, M., Ganten, D., (2008). Update on tissue renin–angiotensin systems. J Mol Med, 86, 615–21.

[3] Tseng, CH., (2009). Differential dyslipidemia associated with albuminuria in type 2 diabetic patients in Taiwan. Clin Biochem , 42, 1019–24.

[4] Tseng, CH., (2005). Waist-to-height ratio is independently and better associated with urinary albumin excretion rate than waist circumference or waist-to-hip ratio in Chinese adult type 2 diabetic women but not men. Diabetes Care, 28, 2249–51.

[5] Sayed-Tabatabaei, FA., Schut, AF., Hofman, A., (2004). A study of gene–environment interaction on the gene for angiotensin converting enzyme: a combined functional and population based approach. J Med Genet, 41, 99–103.

[6] Hibi, K., Ishigami, T., Kimura, K., et al. (1997). Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism adds risk for the severity of coronary atherosclerosis in smokers. Hypertension, 30, 574–9.

[7] Arfa, I., Abid, A., Nouira, S., et al. (2008). Lack of association between the angiotensin-converting enzymegene (I/D) polymorphism and diabetic nephropathy in Tunisian type 2 diabetic patients. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 9, 32–6.

[8] Arzu Ergen, H., Hatemi, H., Agachan, B., Camlica, H., Isbir, T., (2004). Angiotensin-I converting enzyme gene polymorphism in Turkish type 2 diabetic patients. Exp MolMed, 36, 345–50.

[9] Hadjadj, S., Gallois, Y., Alhenc-Gelas, F., et al., (2003). DIABHYCAR Study Group. Angiotensin-Iconverting enzyme insertion/deletion polymorphism and high urinary albumin concentration in French Type 2 diabetes patients. Diabet Med, 20, 677–82.

[10] Schmidt, S., Schöne, N., Ritz, E., The Diabetic Nephropathy Study Group, (1995). Association of ACE gene polymorphism and diabetic nephropathy? Kidney Int, 47, 1176–81.

[11] Gutierrez, C., Vendrell, J., Pastor, R., et al., (1997). Angiotensin I-converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lack of relationship with diabetic nephropathy and retinopathy in a Caucasian Mediterranean population. Metabolism, 46, 976–80.

[12] Fujisawa, T., Ikegami, H., Kawaguchi, Y., et al., (1998). Meta-analysis of association of insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme gene with diabetic nephropathy and retinopathy. Diabetologia, 41, 47–53.

[13] Krauss, R.M., Siri, P.W., (2004). Dyslipidemia in type 2 diabetes. Med Clin N Am, 88, 897–909.

[14] Krauss, R.M., (2004). Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care, 27, 1496–504.

[15] Bierman, E.L., (1992). Atherogenesis in diabetes. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 12, 647–56.

[16] Ezzati, M., Vander Hoorn, S., Lawes, C.M., et al., (2005). Rethinking the "diseases of affluence" paradigm: global patterns of nutritional risks in relation to economic development. PLoS Med, 2, (5), e133.

[17] Idzior-Walus, B., Mattock, M.B., Solnica, B., Stevens, L., Fuller, J.H., (2001). Factors associated with plasma lipids and lipoproteins in type 1 diabetes mellitus: the EURODIAB IDDM complications study. Diabet Med, 18, 786–96.

[18] Devroey, D., Swaef, N.D., Coigniez, P., Vandevoorde, J., Kartonuian, J., Betz, W., (2004). Correlations between lipid levels and age, gender, glycemia, obesity, diabetes and smoking. *Endocr Res,* 30: 83–93.

[19] Steyn, K., Fourie, J., Benade, A.J., Rossouw, J.E., Langenhoven, M.L., Jouber, G., Chalton, D.O., (1989). Factors associated with high density lipoprotein cholesterol in a population with high density lipoprotein cholesterol levels. *Arteriosclerosis,* 9, 390–7.

[20] Lemos-Santos, M.G., Valente, J.G., Goncalves-Silva, R.M., Sichieri, R., (2004). Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of serum concentration of lipids in Brazilian men. *Nutrition,* 20, 857–62.

[21] Lai, S.W., Ng, K.C., (2004) Which anthropometric indices best predict metabolic disorders in Taiwan? *South Med J,* 97, 578–82.

[22] Lin, S.D., Tu, S.T., Hsu, S.R., Lin, K.C., Huey, W., Sheu, H., (2006). Characteristics predicting dyslipidemia in drug-naïve type 2 diabetes patients. J Chin Med Assoc, 69, 9.

[23] Ginsberg, H.N., Kris-Etherton, P., Dennis, B., Elmer, P.J., Ershow, A., Lefevre, M., et al., (1998). Effects of reducing dietary saturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in healthy subjects: the DELTA study, protocol 1. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 18, 441–9.

[24] Yu-Poth, S., Zhao, G., Etherton, T., Naglak, M., Jonnalagadda, S., Kris-Etherton, P.M., (1999). Effects of the National Cholesterol Education Program's step I and step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a metaanalysis. Am J Clin Nutr, 69, 632–46.

[25] Dyslipidemia Management in Adults With Diabetes, (2004). Diabetes Care, 27 (Suppl. 1), 68–71.

[26] Legato, M.J., (2000). Dyslipidemia, gender, and the role of high-density lipoprotein cholesterol, implications for therapy. Am J Cardiol, 86, (12A), 15L–18L.

[27] Ford, E. S., Giles, W. H., Dietz, W. H., (2002). Prevalence of metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*, 287, 356–359.

[28] Onat, A., Avcı, G.Ş., Soydan, İ. ve ark., (1996) Türk erişkinlerinde kalp sağlığının dünü ve bugunü, TEKHARF çalışmasının sağladığı üç boyutlu harita, Kakakter Color Matbaası, İstanbul.

[29] Cannon, C.P., (2008). Mixed dyslipidemia, metabolic syndrome, diabetes mellitus, and cardiovascular disease: clinical implications. Am. J. Cardiol, 102 (12A), 5L–9L.

[30] Wang, S.H., Sun, Z.L., Ruan, X.Z., et al., (2009). Dyslipidaemia among diabetic patients with ischemic stroke in a Chinese hospital. Chin. Med. J. (Engl.) 122 (21), 2567–2572.

[31] Gregg, E.W., (2010). Are children the future of type 2 diabetes prevention? N Engl J. Med. 362 (6), 548–550.

[32] Girard-Mauduit, S., (2010). The lipid triad, or how to reduce residual cardiovascular risk? Ann. Endocrinol. (Paris) 71 (2), 89–94.

[33] Crook, E.D., Thallapureddy, A., Migdal, S., Flack, J.M., Greene, E.L., Salahudeen, A., et al (2003). Lipid abnormalities and renal disease: is dyslipidemia a predictor of progression of renal disease? Am J Med Sci 325:340–8.

[34] Rodriguez, C., Slevin, M., Rodriguez-Calvo, R., et al., (2009).. Modulation of endothelium and endothelial progenitor cell function by low-density lipoproteins: implication for vascular repair, angiogenesis and vasculogenesis. Pathobiology 76:11–22.

[35] Expert Panel on Detection, Evaluation, 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), J. Am. Med. Assoc. 285 2486–2496.

[36] Day, C., (2007). Metabolic syndrome, or what you will: definitions and epidemiology. Diab Vasc Dis Res 4: 32–8.

[37] Grundy, S.M., (2006). Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. J Am Coll Cardiol 47(6): 1093–100.

[38] Wilkin, T.J., Voss, L.D., (2004). Metabolic syndrome: maladaptation to a modern world. J R Soc Med 97(11): 511–20.

[39] Vega, G.L., (2001). Obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. Am Heart J 142: 1008–16.

[40] Alberti, K.G., Zimmet, P.Z., (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 15: 539–53.

[41] WHO Consultation (1999). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organisation; Report No. 9.2.

[42] Reaven, G.M., (1988). Role of insulin resistance in human disease, Diabetes 37 1595–1607.

[43] DeFronzo, R.A., Ferrannini, E., (1991). Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease, Diabetes Care 14 173–194.

[44] Donahue, R.P., Bean, J.A., Donahue, R.D., Goldberg, R.B., Prineas, R.J., (1997). Does insulin resistance unite the separate components of the insulin resistance syndrome? Evidence from the Miami ommunity Health Study Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 17 2413–2417.

[45] Balkau, B., Charles, M.A., (1999). Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Diabet Med 16:442–3.

[46] Grundy, S.M., Brewer, Jr B., Cleeman, J.I., et al., (2004). Definition of metabolic syndrome. Circulation 109:433–8.

[47] Gu, D., (2006). Body weight and mortality amongmen and women in China. JAMA 295 (7): 776–83.

[48] Lamarche, B., Moorjani, S., Cantin, B., Dagenais, G.R., Lupien, P.J., Despres, J.P., (1997). Associations of HDL2 and HDL3 subfractions with ischemic heart disease in men: prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 17(6):1098–105.

[49] Flegal, K.M., Carroll, M.D., Ogden, C.L., Johnson, C.L., (2002). Prevalence and trends in obesity among US adults, JAMA 288:1723–7.

[50] Yalçın, B.M., Şahin, E.M., Yalçın, E., (2004). Prevalence and epidermiological risk factors of obesity in Turkey. Middle East Journal of Family Medicine 2(4).

[51] Tappy, L., Bovet, P., Shamlaye, C., (1991). Prevalence of diabetes mellitus and obesity in the adult population of the Seychelles. Diabet Med8: 448–52.

[52] Paccaud, F., Fasmeyer, V.S., Wietlisbach, V., Bovet, P., (2000). Dyslipidemia and abdominal obesity: an assessment in three general populations. Journal of Clinical Epidemiology 53: 393–400.

[53] Cartier, A., (2010). The ınflammatory profıle assocıated wıth abdomınal obesıty. Volume 3, Issue 2, sayfa 20 International Chair on Cardiometabolic Risk.

[54] Finkelstein, E.A., Brown, D.S., Trogdon, J.G., Segel, J.E., Ben-Joseph, R.H., (2007). Age-Specific Impact of Obesity on Prevalence and Costs of Diabetes and Dyslipidemia. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) 1098-3015/07/ 45–51.

[55] Denke, M.A., Sempos, C.T. & Grundy, S.M., (1993). Excess body weight. An underrecognized contributor to high blood cholesterol levels in white American men. Arch Intern Med 153: 1093–1103.

[56] Williams, P.T., Krauss, R.M., (1997). Associations of age, adiposity, menopause, and alcohol intake with low-density lipoprotein subclasses. Arterioscler Thromb Vasc Biol 17: 1082–1090.

[57] Zimmet, P., Alberti, K.G., Shaw, J., (2001). Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature 414:782–7.

[58] Shafrir, E., Raz, I., (2003). Diabetes: mellitus or lipidus? Diabetologia 46 433–440.

[59] Parikh, R.M., Joshi, S.R., Menon, P.S., Shah, N.S., (2010). Prevalence and pattern of diabetic dyslipidemia in Indian type 2 diabetic patients. Clinical Research & Reviews 4 10–12.

[60] Foley, J., (1992). Rationale and application of fatty acid oxidation inhibitors in treatment of diabetes mellitus. Diabetes Care 15, 773–784.

[61] American Diabetes Association (2005). Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 28:4–36.

[62] Kayaalp, S.O., (1998). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Hacettepe-Taş, 2. Cilt, 8. Baskı: 1241.

[63] Onat, A., (2002). "Halkımızda koroner hastalığın baş suçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri", Türk Kardiyoloji Derneği, 30:8-15.

[64] Bonora, E., Capaldo, B., Perin, P.C., (2008). Hyperinsulinemia and insulin resistance are independently associated with plasma lipids, uric acid and blood pressure in non-diabetic subjects. Nutrition, Metabolism and Cardiovasculer Diseases, Volume 18, Issue 9, November Pages 624-631.

[65] Masuo, K., Mikami, H., Ogihara, T., (1995). Dyslipidemia, Insulin Resistance and Blood Pressure Status in Non-obese, Japanese Populations: Comparisons Between Young and Elderly Subjects. Journal of the American College of Cardiology, Volume 25, Issue 2, Supplement 1, February Page 300A.

[66] Lahdenperä, S., Sane, T., Vuorinen-Markkola, H., Knudsen, P., Taskinen, M.-R., (1995). LDL particle size in mildly hypertriglyceridemic subjects: no relation to insulin resistance or diabetes. Atherosclerosis, Volume 113, Issue 2, March Pages 227-236.

[67] Kearney, P.M., Whelton, M., Reynolds, K., Muntner, P., Whelton, P.K., He, J., (2005). Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet 365:217–23.

[68] Onat, A., Türkmen, S., Karabulut, A., Yazıcı, M., Can, G., Sansoy, V., (2004). Türk Yetişkinlerinde Hiperkolesterolemi ve Hipertansiyon Birlikteliği : Sıklığına ve Kardiyovasküler Riski Öngördürmesine İlişkin TEKHARF Çalışması Verileri. Türk Kardiyol Dern Arş 32:533-41.

[69] Ministerio, de Salud., (2000). y Desarrollo Social (MSDS) Anuarios de Estadı´stica Vital, Caracas, Venezuela.

[70] Ellis, J.L., Campos-Outcalt, D., (1994). Cardiovascular disease risk factors in native Americans: a literature review. Am J Prev Med 10:295–307.

[71] Harris-Hooker, S., Sanford, G.L., (1994). Lipids, lipoproteins and coronary heart disease in minority populations. Atherosclerosis 108:S83–104.

[72] Rubins, H.B., Robins, S.J., Collins, D., Fye, C.L., Anderson, J.W., Elam, M.B., Faas, F.H., Linares, E., Schaefer, E.J., Schectman, G., Wilt, T.J., Wittes, J., (1999). Gemfibrozil, for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol: Veterans Affairs High-Density ipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. New Engl J Med 341:410–8.

[73] Steiner, G., (1995). Dyslipoproteinaemias in diabetes. Clin Invest Med 18:282–7.

[74] Torremocha, F, Hadjadj, S, Carre, F, Rosenberg, T, Herpin, D, Marechaud, R., (2001). Prediction of major coronary events by coronary risk profile and silent myocardial ischemia: Prospective follow up study of primary prevention in 72 diabetic patients. Diabetes Metab 27:49–57.

[75] Pyo¨ra¨la¨, M., Miettinen, H., Laakso, M., Pyo¨ra¨la¨, K., (1998). Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middleaged men. The 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study, Circulation 98 398–404.

[76] Isomaa, B., Almgren, P., Tuomi, T., Forsen, B., Lahti, K., Nissen, M., et al (2001). Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome, Diabetes Care 4 683–689.

[77] Lakka, H.-M., Laaksonen, D.E., Lakka, T.A., Niskanen, L.K., Kumpusalo, E., Tuomilehto, J., et al (2002). The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men, J. Am. Med. Assoc. 288 2709–2716.

[78] Sattar, N., Gaw, A., Scherbakova, O., Ford, I., O'Reilly, D. St., Haffner, S.M., et al (2003). Metabolic syndrome with and without Creactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study, Circulation 108 414–419.

[79] Onat, A., Aydın, M., Köroğlu, B., Örnek, E., Altay, S., Çelik, E., Karagöz, A., (2012). TEKHARF 2011 Taraması: Ölümler ve uzun vadeli takipte performans. Türk Kardiyol Dern Arş 40(2):117-121.

[80] Turner, R.C., Millns, H., Neil, H.A., Stratton, I.M., Manley, S.E., Matthews, D.R., Holman, R.R., (1998). Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus (UKPDS 23). Br Med J316: 823–8.

[81] Gu, K., Cowie, C.C., Harris, M.I., (1999). Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. J Am Med Assoc 281:1291–7.

[82] Ford, E.S., Capewell, S., (2007). Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. from 1980 through 2002: concealed leveling of mortality rates. J Am Coll Cardiol 50:2128–32.

[83] Giannarelli, C., Zafar, M.U., Badimon, J.J., (2010). Prostanoid and TP-receptors in atherothrombosis: is there a role for their antagonism? Thromb Haemost 104:949–54.

[84] National Cholesterol Education Program (1994). Second report of the Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). Circulation 89:1333 – 1445.

[85] Lehto, S., Ronnemaa, T., Haffner, S.M., Pyorala, K., Kallio, V., Laakso, M., (1997). Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM, Diabetes 46 1354–1359.

[86] Howard, B.V., Robbins, D.C., Sievers, M.L., Lee, E.T., Rhoades, D., Devereaux, R.B., et al., (2000). LDL cholesterol as a strong predictor of coronary heart disease in diabetic individuals with insulin resistance and low LDL. The Strong Heart Study, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 20 830–835.

[87]. Steinberg, D., (2005). Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy: part II: the early evidence linking hypercholesterolemia to coronary disease in humans. J Lipid Res 46:179-90.

[88] Santos-Gallego, C.G., Ibanez, B., Badimon, J.J., (2008). HDL-cholesterol: is it really good? Differences between apoA-I and HDL. Biochem Pharmacol 76:443– 52.

[89] Lupattelli, G., Marchesi, S., Roscini, A.R., et al., (2002). Direct association between highdensity lipoprotein cholesterol and endothelial function in hyperlipemia. Am J Cardiol 90:648–50.

[90] http://www.aboutyourcholesterol.com.

[91] Tka´cˇ, I., Kimball, B.P., Lewis, G., Uffelman, K., Steiner, G., (1997). The severity of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus is related to the number of circulating triglyceride-rich lipoprotein particles, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 17 3633–3638.

[92] Ginsberg, H., The pathophysiology of hypertriglyceridemia. www.medscape.org/viewarticle/550620_2.

[93] Kingsburry, K.J., Bondy, G., (2003). Understanding the Essentials of Lipid Metabolism. Prog Cardiovasc Nurs, 18(1):13-18 .

[94] Naito, H.K., (2003). Coronary Artery Disease and Disorders of Lipid Metabolism. Clinical Chemistry,Editörler: Lawrence Kaplan , Amadeo J.Pesce , Steven C.Kazmierczak, Mosby, 4.baskı, pp.603-638.

[95] Bhagavan, N.V., (2002). Plasma Lipoproteins. Medical Biochemistry. 4th edition, Harcourt Academic Press, pp.429-452.

[96] Lehmann, C.J., (1998). Lipids and Lipoproteins. Saunders Manual of Clinical Laboratory Science. WB Saunders Company, 1.baskı, pp.59-76.

[97] Rifai, N., Bachorik, P.S., Albers, J.J., (1999). Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, Editörler: Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood, WB Saunders Company, Philadelphia, 3.baskı, 809-861.

[98] Mayes, P.A., (1993). Lipid Taşınması ve Depolanması. Harper'ın Biyokimyası, Editörler: Murray, R.K., Mayes, P.A., Granner, D.K., Rodwell, V.W., Appleton & Lange, Çevirenler: Menteş, G., Ersöz, B., 22.baskı , Barış Kitabevi, pp.292-326.

[99] National Cholesterol Education Program Expert Panel (2001). Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on

Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 285:2486 – 2497.

[100] Aral, H., İnal, B.B., Usta, M., Bilgi, P.T., Emecen, Ö., Şahin, M., Güvenen, G., (2008). Friedewald hesaplaması ile direk LDL kolesterol ölçümünün karşılaştırılması. Türk Klinik Biyokimya Derg 6(2): 43-49.

[101] Tamer, İ., Dabak, R., Tamer, G., Orbay, E., Sargın, M. Güncel klavuzlar ışığında hiperlipidemi. Aile Hekimliği Dergisi 2(3): 6-10.

[102] Fortmann, S.P., Maron, D.J., (1993). Disorders of Lipid Metabolism. Scientific American Medicine 9:II:1-24.

[103] Brewer, H.B., Gregg, R.E., Hoeg, J.M., Fojo, S.S., (1988). Apoproteins and Lipoproteins in Human Plasma: an Overview. Clin Chem 34/8 (B),B4-B8.

[104] West, J.B., (1985). Regulation of Lipid and Lipoprotein Metabolism. Best and Taylor's Physiological Basis of Medical Practice. Editör: John B. West, Williams and Wilkins, Baltimore, 11. baskı, pp. 805-817.

[105] Champe, P.C., Harvey, R.A., (1994). Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry, 2.baskı,Lippincott Williams&Wilkins, pp.213-222.

[106] Corvol, P., Williams, T. A., Soubrier, F., (1995). Peptidyl dipeptidase a-angiotensin-I converting-enzyme. In Proteolytic Enzymes: Aspartic and Metallo Peptidases 283–305).

[107] Coates, D., (2003). The angiotensin converting enzyme (ACE). The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 35 769–773.

[108] Crackower, M. A., Sarao, R., Oudit, G. Y., Yagil, C., Kozieradzki, I., Scanga, S. E., Oliveira-dos-Santos, A. J., da Costa, J., Zhang, L. Y., Pei, Y., Scholey, J., Ferrario, C. M., Manoukian, A. S., Chappell, M. C., Backx, P. H., Yagil, Y., & Penninger, J. M., (2002). Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. Nature, *417*(6891): 822– 828.

[109] Turner, A. J., Hooper, N. M., (2002). The angiotensin-converting enzyme gene family: genomics and pharmacology. Trends in Pharmacological Sciences 23(4): 177–183.

[110] Santos, E.L., de Picoli Souza, K., Sabatini, R.A., Martin, R.P., Fernandes, L., Nardi, D.T., et al., (2008). Functional assessment of angiotensin II and bradykinin

analogues containing the paramagnetic amino acid TOAC. Int Immunopharmacol 8:293–9.

[111] Santos, E.L., de Picoli Souza, K., Cibria´n-Uhalte, E., Oliveira, S.M., Bader, M., Costa-Neto, C.M., et al., (2008). Essential role of TM V and VI for binding the C-terminal sequences of Des-Arg-kinins. Int Immunopharmacol 8:282–8.

[112] Leung, P.S., de Gasparo, M., (2006). Involvement of the pancreatic renin–angiotensin system in insulin resistance and the metabolic syndrome. J Cardiometa Syndr 1:197–203.

[113] Mehri, S., Koubaa, N., Hammami, S., Mahjoub, S., Chaaba, R., Nakbi, A., Zouari, B., Abid, M., Arab, S.B., Baudin, B., Hammami, M., (2010). Genotypic interactions of renin–angiotensin system genes with diabetes type 2 in a Tunisian population Original Research Article Life Sciences, 87: 49-54.

[114] Unger, T., Stoppelhaar, M., (2007). Rationale for double renin–angiotensin–aldosterone system blockade. Am J Cardiol 100:25–31.

[115]P. Poulse, A., Vaag, K., Kyvik, H., Beck Nielsen, (2001). Genetic versus environmental aetiology of the metabolic syndrome among male and female twins, Diabetologia 44: 537–543.

[116] Kahn, C.R., (1994). Banting lecture: insulin action, diabetogenes and the cause of type II diabetes, Diabetes 43: 1066–1080.

[117] Andreassi, MG., (2009). Metabolic syndrome, diabetes and atherosclerosis: Influence of gene–environment interaction Original Research Article Mutation Research Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 667: 35-43.

[118] Feitosa, M.F., An, P., Ordovas, J.M., Ketkar, S., Hopkins, P.N., Straka, R.J., Arnett, D.K., Borecki, I.B., (2011). Association of gene variants with lipid levels in response to fenofibrate is influenced by metabolic syndrome status Original Research Article Atherosclerosis. 215: 435-439.

[119] Bray, G.A., (2005). The Metabolic Syndrome and Obesity. Humana Press Inc; 98.

[120] Hegele, R.A., Pollex, R.L., (2005). Genetic and physiological insights into the metabolic syndrome. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 289: 663–9.

[121] Pollex, R.L., Hanley, A.J., Zinman, B., Harris, S.B., Khan, H.M., Hegele, R.A., (2006). Metabolic syndrome in aboriginal Canadians: prevalence and genetic associations. Atherosclerosis 184: 121–9.

[122] Sutton, B.S., Weinert, S., Langefeld, C.D., Williams, A.H., Campbell, J.K., Saad, M.F., Haffner, S.M., Norris, J.M., Bowden, D.W., (2005). Genetic analysis of adiponectin and obesity in Hispanic families: the IRAS Family Study. Hum Genet 117; 107–18.

[123] Engeli, S., Schling, P., Gorzelniak, K., Boschmann, M., Janke, J., Ailhaud, G., Teboul, M., Massiera, F., Sharma, A.M., (2003). The adipose-tissue rennin angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? Int J Biochem Cell Biol 35: 807–25.

[124] Jeunemaitre, X., Inoue, I., Williams, C., Charru, A., Tichet, J., Powers, M., Sharma, A.M., Gimenez-Roqueplo, A.P., Hata, A., Corvol, P., Lalouel, J.M., (1997). Haplotypes of Angiotensinogen in essential hypertension. Am J Hum Genet 60: 1448–60.

[125] Tsai, C.T., Fallin, D., Chiang, F.T., Hwang, J.J., Lai, L.P., Hsu, K.L., Tseng, C.D., Liau, C.S., Tseng, Y.Z., (2003). Angiotensinogen gene haplotype and hypertension: interaction with ACE Gene I Allele. Hypertension 41: 9–15.

[126] Zhang, X., Erdmann, J., Regitz-Zagrosek, V., Kurzinger, S., Hense, H.W., Schunkert, H., (2000). Evaluation of three polymorphisms in the promoter region of the angiotensin II type I receptor gene. J Hypertens 18: 267–72.

[127] Buraczynska, M., Pijanowsk, I.Z., Spasiewicz, D., Nowicka, T., Sodolski, T., Widomska- Czekajska, T., (2003). Renin-angiotensin system gene polymorphisms: assessment of the risk of coronary heart disease. Kardiol Pol 58: 1–9.

[128] Zhang, L., Miyaki, K., Araki, J., Song, Y., Kimura, T., Omae, K., Muramatsu, M., (2006). Interaction of angiotensin I-converting enzyme insertion-deletion polymorphism and daily salt intake influences hypertension in Japanese men. Hypertens Res 29: 751–8.

[129] Nosadini, R., Tonolo, G., (2004). The role of the renin angiotensin hormonal system in the metabolic syndrome and type 2 diabetes. Nutr Metab CardiovascDis 14: 88–93.

[130] Barton, M., Carmona, R., Ortmann, J., Krieger, J.E., Traupe, T., (2003). Obesity-associated activation of angiotensin and endothelin in the cardiovascular system. Int J Biochem Cell Biol 35: 826–37.

[131] Mithun, D., Susil, P., Arnab, G., (2009). Synergistic effects of ACE (I/D) and ApoE (HhaI) gene polymorphisms among the adult Asian Indians with and without metabolic syndrome. Diab Res Clin Pract 86: 58–61.

[132] de Kloet, A.D., Krause, E.G., Woods, S.C., (2010). The renin angiotensin system and the metabolic syndrome. Physiol Behav doi:10.1016/j.physbeh.2010.03.018 accepted manuscript.

[133] Marre, M., Bernadet, P., Gallois, Y., Savagner, F., Guyene, T.T., Hallab, M., et al., (1994). Relationships between angiotensin I converting enzyme gene polymorphism, plasma levels, and diabetic retinal and renal complications, Diabetes 43: 384–388.

[134] Doria, A., Warram, J.H., Krolewski, A.S., (1994). Genetic predisposition to diabetic nephropathy: evidence for a role of the angiotensin Iconverting enzyme gene, Diabetes 43: 690–695.

[135] Mastana, S., Nunn, J., (1997). Angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism is associated with hypertension in a Sikh population, Hum. Hered. 47: 250–253.

[136] Stephens, J.W., Dhamrait, S.S., Cooper, J.A., Acharya, J., Miller, G.J., Hurel, S.J., et al., (2005). The D allele of the ACE I/D common gene variant is associated with Type 2 diabetes mellitus in Caucasian subjects, Mol. Genet. Metab. 84: 83–89.

[137] Hubert, C., Houot, A.M., Corvol, P., Soubrier, F., (1991). Structure of the angiotensin I-converting enzyme gene: two alternate promoters correspond to evolutionary steps of a duplicated gene. J Biol Chem 266:15377–83.

[138] Soubrier, F., Alhenc-Gelas, F., Hubert, C., et al., (1988). Two putative active centers in human angiotensin I-converting enzyme revealed by molecular cloning. Proc Natl Acad Sci U S A 85:9386–90.

[139] Pieruzzi, F., Abassi, Z.A., Keiser, H.R., (1995). Expression of renin–angiotensin system components in the heart, kidneys, and lungs of rats with experimental heart failure. Circulation 92:3105–12.

[140] Tiret, L., Rigat, B., Visvikis, S., et al., (1992). Evidence from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. Am J Hum Genet 51: 197–205.

[141] Studer, R., Reinecke, H., Muller, B., Holtz, J., Just, H., & Drexler, H. (1994). Increased angiotensin-I converting enzyme gene expression in the failing human heart. Quantification by competitive RNA polymerase chain reaction. J Clin Invest 94, 301−310.

[142] Hokimoto, S., Yasue, H., Fujimoto, K., Yamamoto, H., Nakao, K., Kaikita, K., et al. (1996). Expression of angiotensin-converting enzyme in remaining viable myocytes of human ventricles after myocardial infarction. Circulation 94, 1513−1518.

[143] Ribichini, F., Pugno, F., Ferrero, V., Bussolati, G., Feola, M., Russo, P., et al. (2006). Cellular immunostaining of angiotensin-converting enzyme in human coronary atherosclerotic plaques. J Am Coll Cardiol 47, 1143−1149.

[144] Ng, D.P., Tai, B.C., Koh, D., Tan, K.W., Chia, K.S., (2005). Angiotensin-I converting enzyme insertion/deletion polymorphism and its association with diabetic nephropathy: a meta-analysis of studies reported between 1994 and 2004 and comprising 14,727 subjects, Diabetologia 48 1008–10016.

[145] Janke, J., Engeli, S., Gorzelniak, K., Luft, F. C., & Sharma, A. M. (2002). Mature adipocytes inhibit in vitro differentiation of human preadipocytes via angiotensin type 1 receptors. *Diabetes*, *51*, 1699–1707.

[146] Freeman, D.J., Norrie, J., Caslake, M.J., Gaw, A., Ford, I., Lowe, G.D., et al., (2002). West of Scotland Coronary Prevention Study. Creactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study, Diabetes 51 1596–1600.

[147] Malik, R.A., (2000). Can diabetic neuropathy be prevented by angiotensin-converting enzyme inhibitors? Ann. Med. 1–5.

[148] Crisan, D., Carr, J., (2000). Angiotensin I-converting enzyme: genotype and disease associations. J Mol Diagn 2(3):105–15.

[149] Sayed-Tabatabaei, F.A., Oostra, B.A., Isaacs, A., van Duijn, C.M., Witteman, J.C., (2006). ACE polymorphisms. Circ Res 98(9):1123–33.

[150] Doi, Y., Yoshizumi, H., Yoshinari, M., Iono, K., Yamamoto, M., Ichikawa, K., et al., (2001). Association between a polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene and microvascular complications in Japanese patients with NIDDM, Diabetologia 39 97–102.

[151] Hindmarsh, P.C., Rodeck, C.H., Humphries, S.E., (2007). Polymorphisms in the angiotensin converting enzyme gene and growth in the first year of life. Ann Hum Genet71 (Pt 2):176–84.

[152] Lagou, V., Manios, Y., Moran, C.N., Bailey, M.E., Grammatikaki, E., Oikonomou, E., et al., (2007). Developmental changes in adiposity in toddlers and preschoolers in the GENESIS study and associations with the ACE I/D polymorphism. Int J Obes (Lond) 31(7):1052–60.

[153] Min, J.W., Kim, Y.J., Lee, H., Park, E.A., Cho, S.J., Hong, Y.M., Oh, S.Y., Ha, E., Kang, D.H., Park, H., (2011). Is the association between ACE genes and blood pressure mediated by postnatal growth during the first 3 years? Early Hum Dev doi:10.1016/j.earlhumdev.2011.10.008.

[154] Zhang, Y.M., Zhang, L.Y., Wang, K.Q., Ge, J.B., (2001). Distribution of angiotensin converting enzyme gene polymorphism among Northern Hans, Dahurs, and Ewenks, Acta Pharmacol. Sin. 22 747–750.

[155] Cambien, F., Poirier, O., Lecerf, L., Evans, A., Cambou, J.P., Arveiler, D., Luc, G., Bard, J.M., Bara, L., Ricard, S., et al., (1992). Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction [see comments], Nature 359 641–644.

[156] van Essen, G.G., Rensma, P.L., de Zeeuw, D., Sluiter, W.J., Scheffer, H., Apperloo, A.J., de Jong, P.E., (1996). Association between angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and failure of renoprotective therapy, Lancet 347 94–95.

[157] Hamdi, H.K., Castellon, R., (2003). ACE inhibition actively promotes cell survival by altering gene expression, Biochem. Biophys. Res. Commun. 310 1227–1235.

[158] Schling, P., Loffler, G., (2001). Effects of angiotensin II on adipose conversion and expression of genes of the renin- angiotensin system in human preadipocytes. Horm Metab Res 33(4):189–95.

[159] Wacker, M. J., Godard, M. P., McCabe, E. H., Donnelly, J. E., Kelly, J. K., (2008). Sex difference in the association of the angiotensin converting enzyme I/D polymorphism and body mass index. Med Sci Monit 14(7):CR353–7.

[160] Teboul, M., Massiera, F., (2002). Angiotensinogen, adipocyte differentiation and fat mass enlargement. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 5:385–9.

[161] Ailhaud, G., (2000). Adipose tissue as an endocrine organ. Int J Obes Relat Metab Disord 24:S1–3.

[162] Crandall, D. L., Armellino, D. C., Busler, D. E., McHendry-Rinde, B., Kral, J. G., (1999). Angiotensin II receptors in human preadipocytes: role in cell cycle regulation. Endocrinology 140:154–8.

[163] Basso, N., Cini, R., Pietrelli, A., Ferder, L., Terragno, N. A., Inserra, F., (2007). Protective effect of long term angiotensin II inhibition. Am J Physiol Heart Circ Physiol 293: H1351–8.

[164] Santos, E. L., de Picoli Souza, K., Guimara˜es, P. B., Reis, F. C. G., Costa-Neto, C. M., Luz, J., et al., (2008). Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on body weight and composition in young rats. Int Immunopharmacol 8: 247–53.

[165] Masuo, K., Mikami, H., Ogihara, T., Tuck, M. L., (2001). Weight reduction and pharmacologic treatment in obese hypertensives. Am J Hypertens 14:530–8.

[166] Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure (1987). Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group.. N Engl J Med 316:1429–35.

[167] Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic in patients with reduced left ventricular ejection fractions (1992). The SOLVD Investigators. N Engl J Med 327:685–91.

[168] Jayasooriya, A. P., Mathai, M. L., Walker, L. L., Begg, D. P., Denton, D. A., Cameron-Smith, D., et al., (2008). Mice lacking angiotensin-converting enzyme have increased energy expenditure, with reduced fat mass and improved glucose clearance. Proc Natl Acad Sci USA 105:6531–6.

[169] Bauer, J. H., Reams, G. P., (1988). Renal protective effect of long term antihypertensive therapy with enalapril. Drugs 35:62–71.

[170] Ferder, L., Inserra, F., Romano, L., Ercole, L., Pszenny, V., (1993). Effects of angiotensinconverting enzyme inhibition on mitochondrial number in the aging mouse. Am J Physiol 265:C15–8.

[171] Struthers, A. D., Anderson, G., MacFadyen, R. J., Fraser, C., MacDonald, T. M. (2001). Nonadherence with ACE inhibitors is common and can be detected in clinical practice by routine serum ACE activity. Congest Heart Fail 7, 43−46.

[172] William, S. K.; Michael, R. C., (2003).: "Genetik", Palme Yayıncılık, Ankara,

[173] Gruny, S. M., Cleeman, J. I., Daniels, S. R., Donato, K. A., Eckel, R. H.,Gordon, D. J., Krauss, R. M., Savage, P. J., Smith, S. C., Spertus, J. A., Costa, F., (2005). "Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood İnstitute scientific statement", *Circulation,* 112 2735-2752.

[174] Hume, R., (1966). "Prediction of lean body mass from height and weight", *J Clin Path.,* 19 389-395.

[175] Rigat, B., Hubert, C., Corvol, P., Soubrier, F., (1992). PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). Nucleic Acids Res 20:1433.

[176] Tseng, C.H., Tseng, C.P., Chong, C.K., (2010). Joint effects of hypertension, smoking, dyslipidemia and obesity and angiotensin-converting enzyme DD genotype on albuminuria in Taiwanese patients with type 2 diabetes mellitus. Clinical Biochemistry 43 629–634.

[177] Lindpaintner, K., Pfeffer, M. A., Kreutz, R., et al., (1995). A prospective evaluation of an angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease. N Engl J Med 332:706–11.

[178] Ribichini, F., Steffino, G., Dellavalle, A., Matullo, G., Colajanni, E., Camilla, T., et al., (1998). Plasma activity and insertion/- deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme. A major risk factor and a marker of risk for coronary stent restenosis. Circulation 97:147–154.

[179] Azizi, F., Rahmani, M., Emami, H., et al., (2002). Cardiovascular risk factors in an Iranian urban population: Tehran lipid and glucose study (phase 1). Soz. Praventivmed. 47 (6), 408–426.

[180] Barbagallo, C.M., Polizzi, F., Severino, M., et al., (2002). Distribution of risk factors, plasma lipids, lipoproteins and dyslipidemia in a small Mediterranean island: the Ustica Project. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 12 (5), 267–274.

[181] Chang, H.Y., Yeh, W.T., Chang, Y.H., Tsai, K.S., Pan, W.H., (2002). Prevalence of dyslipidemia and mean blood lipid values in Taiwan: results from the Nutrition and Health Survey in Taiwan (NAHSIT, 1993–1996). Chin. J. Physiol. 45 (4), 187–197.

[182] Li, L.M., Rao, K.Q., Kong, L.Z., et al., (2005)a. A description on the Chinese national nutrition and health survey in 2002. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 26 (7), 478–484 (in Chinese).

[183] Li, Z., Yang, R., Xu, G., Xia, T., (2005)b. Serum lipid concentrations and prevalence of dyslipidemia in a large professional population in Beijing. Clin. Chem. 51 (1), 144–150.

[184] Zhao, W.H., Zhang, J., You, Y., et al., (2005). Epidemiologic characteristics of dyslipidemia in people aged18 years and over inChina. Chin. J.Prev.Med. 39(5), 306–310 (inChinese).

[185] Zhao, W.H., Zhang, J., Zhai, Y., et al., (2007). Blood lipid profile and prevalence of dyslipidemia in Chinese adults. Biomed. Environ. Sci. 20 (4), 329–335.

[186] Zhou, B., Rao, X., Dennis, B.H., et al., (1995). The relationship between dietary factors and serum lipids in Chinese urban and rural populations of Beijing and Guangzhou. PRC-USA Cardiovascular and Cardiopulmonary Research Group. Int. J. Epidemiol. 24 (3), 528–534.

[187] Erem, C., Hacihasanoglu, A., Deger, O., Kocak, M., Topbas, M., (2008). Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon lipid study. Endocrine 34 (1–3), 36–51.

[188] Qu, H., Lu, Y., Lin, S., (2001). Meta-analysis on the association of ACE/ID polymorphism and essential hypertension in Chinese population. Zhonghua yu Fang yi xue za zhi [Chinese Journal of Preventive Medicine] 35(6):408-411.

[189] Feng, Y., Niu, T., Xu, X., Chen, C., Li, Q., Qian, R., Wang, G., Xu, X., (2002). Insertion/deletion polymorphismof the ACE gene is associatedwith type 2 diabetes. Diabetes51: 1986–8.

[190] Thomas, G. N., Tomlinson, B., Chan, J. C., Sanderson, J. E., Cockram, C. S., Critchley, J. A., (2001). Renin–angiotensin system gene polymorphisms, blood pressure, dyslipidemia, and diabetes in Hong Kong Chinese: a significant association of the ACE insertion/deletion polymorphism with type 2 diabetes. Diab Care 24:356–61.

[191] Baroudi, T., Bouhaha, R., Moran-Moguel, C., Sanchez-Corona, J., Maiz, H. B., Abid, K., Benammar-Elgaaied, A., (2009). Association of the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene with type 2 diabetes in two

ethnic groups of Jerba Island in Tunisia. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst10:35–40.

[192] Yıldırım, M. E., Koçak, N., Özen, F., Özdemir, Ö., (2010). Anjiotensin Dönüştüren Enzim (ACE) İnsersiyon/Delesyon (I/D) Gen Polimorfizmi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 17 (1) 15-18.

[193] Tascilar, N., Dursun, A., Ankaralı, H., Mungan, G., Ekem, S., Barış, S., (2009). Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism has no effect on the risk of atherosclerotic stroke or hypertension. Journal of the Neurological Sciences 285 137–141.

[194] Winkelmann, B. R., Nauck, M., Klein, B., et al., (1996). Deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is associated with increased plasma angiotensin-converting enzyme activity but not with increased risk for myocardial infarction and coronary artery disease. Ann Intern Med 125:19-25.

[195] Scheer, W. D., Boudreau, D. A., Hixson, J. E., McGill, H. C., Newman, III W. P., Tracy, R. E., Zieske, A. W., Strong, J. P., (2005). ACE insert/delete polymorphism and atherosclerosis. Atherosclerosis 178 241–247.

[196] Fujisawa, T., Ikegami, H., Shen, G. Q., et al., (1995). Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism is associated with myocardial infarction, but not with retinopathy or nephropathy, in NIDDM. Diabetes Care 18:983-985.

[197] Mansur, A. P., Annicchino-Bizzacchi, J., Favarato, D., Avakian, S. D., Ce´sar, L. A. M., Ramires, J. A. F., (2000). Angiotensin-Converting Enzyme and Apolipoprotein B Polymorphisms in Coronary Artery Disease. The American Journal of Cardiology Vol. 85 May 1.

[198] Panahloo, A., Andres, C., Mohamed-Ali, V., et al., (1995). The insertion allele of the ACE gene I/D polymorphism. A candidate gene for insulin resistance? Circulation 92:3390-3393.

[199] Fiatal, S., Szigethy, E., Széles, G., Tóth, R., Ádány, R., (2011). Insertion/deletion polymorphism of angiotensin-1 converting enzyme is associated with metabolic syndrome in Hungarian adults. Journal of the Renin-Angiotensin- Aldosterone System 12(4) 531–538.

[200] Kruit, A., Grutters, J. C., Gerritsen, W. B. M., Kos, S., Wodzig, W. K. W. H., Bosch, J. M. M. V. D., Ruven, H. J. T., (2007). ACE I/D-corrected Z-scores to identify normal and elevated ACE activity in sarcoidosis. Respiratory Medicine 101, 510–515.

[201] Fatini, C., Pratesi, G., Sofi, F., Gensini, F., Sticchi, E., Lari, B., Pulli, R., Dorigo, W., Azas, L., Pratesi, C., Gensini, G. F., Abbate, R., (2005). ACE DD Genotype: A Predisposing Factor for Abdominal Aortic Aneurysm. Eur J Vasc Endovasc Surg 29, 227–232.

[202] Firouzabadi, N., Tajik, N., Bahramali, E., Bakhshandeh, H., Ebrahimi, S. A., Maadani, M., Rasoulian, M., Mobasheri, T., Shafiei, M., (2012). Association of angiotensin-converting enzyme polymorphism with coronary artery disease in Iranian patients with unipolar depression. Clinical Biochemistry 45 1347–1352.

[203] Bladbjerg, E. M., Andersen-Ranberg, K., de Maat, M. P., Kristensen, S. R., Jeune, B., Gram, J., Jespersen, J., (1999). Longevity is independent of common variations in genes associated with cardiovascular risk. Thromb. Haemost. 82, 1100–1105.

[204] Korcz, A., Stecyna, J. M., Gabriel, M., Drabarczyk, M. Z., Pawlaczyk, K., Kalafirov, M., Oszkinis, G., Słomski, R., (2009). Angiotensin-Converting Enzyme (*ACE, I/D*) Gene Polymorphism and Susceptibility to Abdominal Aortic Aneurysm or Aortoiliac Occlusive Disease. Journal of Surgical Research 153, 76–82 doi:10.1016/j.jss.2008.03.021.

[205] Vargas-Alarcón, G., Zamora, J., Sánchez-García, S., Rodríguez-Pérez, J. M., Cardoso, G., Posadas-Romero, C., (2006). Angiotensin-I-converting enzyme (ACE) insertion/deletion polymorphism in Mexican patients with coronary artery disease. Association with the disease but not with lipid levels. Experimental and Molecular Pathology 81 131–135.

[206] Min, J. W., Kim, Y. J., Lee, H., Park, E. A., Cho, S. J., Hong, Y. M., Oh, S. Y., Ha, E., Kang, D., Park, H., (2012). Is the association between ACE genes and blood pressure mediated by postnatal growth during the first 3 years? Early Human Development 88 425–429.

[207] Chuang, L. M., Chiu, K. C., Chiang, F. T., Lee, K. C., Wu, H. P., Lin, B. J., Tai, T. Y., (1997). Insertion/Deletion Polymorphism of the Angiotensin I-Converting Enzyme Gene in Patients With Hypertension, Non-Insulin-Dependent Diabetes

Mellitus, and Coronary Heart Disease in Taiwan. *Metabolism,* Vol 46, No 10 pp 1211-1214.

[208] Okumura, K., Matsui, H., Kawakami, K., Numaguchi, Y., Kaneko, S., Morishima, I., Mokuno, S., Toki, Y., Hayakawa, T., (1999). Relationship between the apolipoprotein E and angiotensin-converting enzyme genotypes and LDL particle size in Japanese subjects. Clinica Chimica Acta 285 91–103.

[209] Lee, E. J. D., (1994). Population genetics of the angiotensin-converting enzyme in Chinese. Br J Clin Pharmacol 37:212-214.

[210] Vargas-Alarcon, G., Hernandez-Pacheco, G., Rodriguez-Perez, J.M., Perez-Hernandez, N., Pavon, Z., Fragoso, J.M., Juarez-Cedillo, T., Villarreal-Garza, C., Granados, J., (2003). Angiotensin-converting enzyme gene (ACE) insertion/ deletion polymorphism in Mexican populations. Hum. Biol. 75, 889–896.

[211] Blanche`, H., Cabanne, L., Sahbatou, M., Thomas, G., (2001). A study of French centenarians: are ACE and APOE associated with longevity? C. R. Acad. Sci. III 324, 129–135.

[212] Panza, F., Solfrizzi, V., D'Introno, A., Colacicco, A.M., Capurso, C., Kehoe, P.G., Capurso, A., (2003). Angiotensin I converting enzyme (ACE) gene polymorphism in centenarians: Different allele frequencies between the North and South of Europe. Experimental Gerontology 38 1015–1020.

[213] Ishigami, T., Iwamoto, T., Tamura, K., et al., (1995). Angiotensin I converting enzyme (ACE) gene polymorphism and essential hypertension in Japan. Ethnic difference of ACE genotype. Am J Hypertens 8:95-97.

[214] Suzuki, T., Yokota, H., Yamazaki, T., Kitamura, K., Yamaoki, K., Nagai, R., Yazaki, Y., (1996). Angiotensin converting enzyme polymorphism is associated with severity of coronary heart disease and serum lipids (total cholesterol and triglyceride levels) in Japanese patients. Coron. Artery Dis. 7, 371–375.

[215] Oren, I., Brook, J.G., Gershoni-Baruch, R., Kepten, I., Tamir, A., Linn, S., Wolfovitz, E., (1999). The D allele of the angiotensin-converting enzyme gene contributes towards blood LDL-cholesterol levels and the presence of hypertension. Atherosclerosis 145, 267–271.

[216] Badenhop, R.F., Wang, X.L., Wilcken, D.E., (1995). Angiotensin-converting enzyme genotype in children and coronary events in their grandparents. Circulation 91,

1655–1658.

[217] Kogawa, K., Nishizawa, Y., Hosoi, M., Kawagishi, T., Maekawa, K., Shoji, T., Okuno, Y., Morii, H., (1997). Effect of polymorphism on apolipoprotein E and angiotensin-converting enzyme genes on arterial wall thickness. Diabetes 46, 682–687.

[218] Proudler, A.J., Crook, D., Godsland, I.F., Collins, P., Rosano, G.M., Stevenson, J.C., (1995). Serum angiotensin-I-converting enzyme activity in women with cardiological syndrome X: relation to blood pressure and lipid and carbohydrate metabolic risk markers for coronary heart disease. J. Clin. Endocrinol. Metab. 80, 696–699.

[219] Kario, K., Matsuo, T., Kobayashı, H., Kanaı N., Hoshıde, S., Mıtsuhashı, T., Ikeda, U., Nıshıuma, S., Matsuo, M., (1998). Endothelial Cell Damage and Angiotensin-Converting Enzyme Insertion/Deletion Genotype in Elderly Hypertensive Patients. J Am Coll Cardiol 32:444-50.

[220] Um, J.Y., Mun, K.S., An, N.H., Kim, P.G., Kim, S.D., Song, Y.S., Lee, K.N., Lee, K.M., Wi, D.H., You, Y.O., Kim, H.M., (2003). Polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene and BMI in obese Korean women. Clinica Chimica Acta 328 173–178.

[221] Moraes, C.F., Souza, E.R., Souza, V.C., Medeiros, E.F.F., Gonçalves, T.F., Toledo, J.O., Karnikowski, M., Gomes, L., Karnikowski, M.G.O., Córdova, C., Nóbrega, O.T., (2008). A common polymorphism in the renin angiotensin system is associated with differential outcome of antihypertensive pharmacotherapy prescribed to Brazilian older women. Clinica Chimica Acta 396 70–75.

[222] Marian, A.J., Safavi, F., Ferlic, L., Dunn, J.K., Gotto, A.M., Ballantyne, C.M., (2000). Interactions Between Angiotensin-I Converting Enzyme Insertion/Deletion Polymorphism and Response of Plasma Lipids and Coronary Atherosclerosis to Treatment With Fluvastatin. JACC Vol. 35, No. 1, 89–95.

[223] Salonen, J., Kesa¨niemi, Y.A., Ukkola, O., (2006). Association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and treatment response in type 2 diabetic patients. European Journal of Internal Medicine 17 115 – 119.

[224] Nagi, D.K., Foy, C.A., Mohammed-Ali, V., Yudkin, J.S., Grant, P.J., Knowler, W.C., (1998). Angiotensin-l-Converting Enzyme (ACE) Gene Polymorphism, Plasma ACE Levels, and Their Association With the Metabolic Syndrome and

Electrocardiographic Coronary Artery Disease in Pima Indians. *Metabolism*, Vol 47, No 5 (May), pp 622-626.

[225] Ergen, H.A., (2001). "Diabetik Nefropatide Angiotensin Konverting Enzim (ACE) Gen Polimorfizmi", Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

[226] Nakano, Y., Oshima, T., Hiraga, H., Matsuura, H., Kajıyama, G., Kambe, M., (1998). DD genotype of the angiotensin I-converting enzyme gene is a risk factor for early onset of essential hypertension in Japanese patients. J Lab Clin Med V:131 N:6

[227] Araz, M., Yilmaz, N., Gungor, K., Okan, V., Kepekci, Y., & Sukru Aynacioglu, A., (2001). Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and microvascular complications in Turkish type 2 diabetic patients. Diabetes Res Clin Pract, 54, 95– 104.

[228] Globocnik-Petrovic, M., Hawlina, M., Peterlin, B., & Petrovic, D. (2003). Insertion/deletion plasminogen activator inhibitor 1 and insertion/ deletion angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms in diabetic retinopathy in type 2 diabetes. Ophthalmologica, 217, 219– 224.

[229] Liao, L., Lei, M., Chen, H., Han, X., & Fan, C. (1999). Studies on ACE gene insertion/deletion polymorphism, serum ACE activity, and diabetic retinopathy in type II diabetic patients. Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao, 24, 33–36.

[230] Ganesan, M., Bhaskar, S., Mani, R., Idris, M.M., Khaja, N., Gulla, S., Kumar, U., Moova, S., Vattam, K.K., Eppa, K., Hasan, Q., Pulakurthy, U.R., (2011). The relationship of ACE and CETP gene polymorphisms with cardiovascular disease in a cohort of Asian Indian patients with and those without type 2 diabetes. Journal of Diabetes and Its Complications 25 303–308.

[231] Movva, S., Alluri, R.V., Komandur, S., Vattam, K., Eppa, K., Mukkavali, K.K., Mubigonda, S., Saharia, S., Shastry, J.C., Hasan, Q., (2007). Relationship of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism with nephropathy associated with Type 2 diabetes mellitus in Asian Indians. Journal of Diabetes and Its Complications 21 237– 241.

[232] Singh, P.P., Naz, I., Gilmour, A., Singh, M., Mastana, S., (2006). Association of APOE (Hha1) and ACE (I/D) genepolymorphisms with type 2 diabetes mellitus in North West India. Diabetes Research and Clinical Practice 74 95–102.

[233] Grammer, T.B., Renner, W., Karger, S.V., Boehm, B.O., Winkelmann, B.R., Maerz, W., (2006). The angiotensin-I converting enzyme I/D polymorphism is not associated with type 2 diabetes in individuals undergoing coronary angiography. (The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study). Molecular Genetics and Metabolism 88 378–383.

[234] Ceravolo, R., Maio, R., Cuda, G., Scozzafava, A., Sciacqua, A., Vatrano, M., Bellieni, G., D'Angelo, G., Schipani, F.A., Sesti, G., Perticone, F., (2003). Relation of Fasting Insulin Related to Insertion/Deletion Polymorphism of Angiotensin-Converting Enzyme-Gene and Cardiac Mass in Never-Treated Patients With Systemic Hypertension. Am J Cardiol92:1234–1237.

[235] Nápoles, O.C., Castellanos, M.S., Leal, L., Casalvilla, R., Camacho, H., Ferrer, A., Cintado, A., Villareal, A., Benítez, J.V., Nazabal, M., Velasco, J.G.P., Cabalé, B., Novoa, L.I., Dueñas, M., (2007). ACE I/D polymorphism study in a Cuban hypertensive population. Clinica Chimica Acta 378 112–116.

[236] Kedzierska, K., Ciechanowski, K., Safranow, K., Bober, J., Go*l*embiewska, E., Kwiatkowska, E., Kabat-Koperska, J., Ostrowski, M., Adler, G., Chlubek, D., (2006). GNB3 C825T and ACE I/D Polymorphisms on the Sodium–Proton Exchanger and the Prevalence of Essential Hypertension in Males. Archives of Medical Research 37 150–157.

[237] Stewart, R., Powell, J., Prince, M., Mann, A., (2004). ACE genotype and cognitive decline in an African-Caribbean population. Neurobiology of Aging 25 1369–1375.

[238] Ferreira, C.N.M.G., Fernandes, A.P.S.M., Lima, L.M., Loures-Valle, A.A., Dantas, J., Janka, Z., Palota´s, A., Sousa, M.O., (2010). Comparative study of apolipoprotein-E polymorphism and plasma lipid levels in dyslipidemic and asymptomatic subjects, and their implication in cardio/cerebro-vascular disorders. Neurochemistry International 56 177–182.

[239]Ryan, A.S., Berman, D.M., Nicklas, B.J., Ferrell, R.E., (2001). The Insertion/Deletion Polymorphism of the ACE Gene Is Related to Insulin Sensitivity in Overweight Women. *Diabetes Care* 24:1646–1652.

[240] Lee, Y.J., Tsai, J.C., (2002). ACE gene insertion/deletion polymorphism associated with 1998 World Health Organization definition of metabolic syndrome in Chinese type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2002;25:1002-8.

[241] Milionis, H.J., Kostapanos, M.S., Vakalis, K., et al., (2007). Impact of reninangiotensin- aldosterone system genes on the treatment response of patients with hypertension and metabolic syndrome. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 8: 181-9.

[242] Siváková, D., Lajdová, A., Basistová, Z., et al., (2009). ACE insertion/deletion polymorphism and its relationships to the components of metabolic syndrome in elderly Slovaks. Anthropol Anz 67:1-11.

[243] Nikzamir, A., Nakhjavani, M., Golmohamadi, T., et al., (2008). Association of angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with metabolic syndrome in Iranians with type 2 diabetes mellitus. Arch Iran Med 11:3-9.

[244] Alvarez-Aguilar, C., Enríquez-Ramírez, M.L., Figueroa-Nuñez, B., et al., (2007). Association between angiotensin-1 converting enzyme gene polymorphism and the metabolic syndrome in a Mexican population. Exp Mol Med 39:327-34.

[245] Procopciuc, L.M., Sitar-Tăut, A., Pop, D., et al., (2010). Renin angiotensin system polymorphisms in patients with metabolic syndrome (MetS). Eur J Intern Med 21:414-8.

[246] Matsumoto, A., Iwashima, Y., Abiko, A., Morikawa, A., Sekiguchi, M., Eto, M., Makino, I. (2000). Detection of the association between a deletion polymorphism in the gene encoding angiotensin I-converting enzyme and advanced diabetic retinopathy. Diabetes Res Clin Pract, 50, 195– 202.

ÖZGEÇMİŞ

16.12.1987 yılında İzmir'de doğdu. İlköğretim I. Kademeyi 1993-1998 yılları arasında Emiralem İlköğretim okulunda, İlköğretim II. kademeyi 1998-2001yılları arasında Pamukova 75. Yıl İlköğretim okulunda, orta öğrenimini ise 2001-2005 yılları arasında Geyve Süper Lisesi'de tamamladı.

Marmara Üniversitesi Atatürk Eğitim Fakültesi, Biyoloji Öğretmenliği Bölümü'nde 2005–2010 yılları arasında lisans eğitimini tamamladı. 2010 yılında Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim dalı yüksek lisans programına kabul edildi.

YAYINLAR

1. "Evaluation of angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism in patients with dyslipidemia," **Durna, E.**, Koldemir, M., Cağatay, P., Taşkın, M., Süsleyici-Duman, B., Abstract Book, Abstract no 22, 2012. *1st International Congress of the Molecular Biology Association of Turkey* 2012, 23-24.11, Istanbul, Turkey, 2012. (Poster Bildiri)

2. Süsleyici Duman, B.; **Durna, E.**; "Angiotensin Çevirici Enzim ve Metabolik Sendrom İlişkisi" *Diyabet Bilimi*, 12 (2012).

3. "Angiotensin-Converting Enzyme Gene Insertion/Deletion Polymorphism In Dyslipidemia," **Durna, E.,** Koldemir, M., Cağatay, P., Taşkın, M., Süsleyici-Duman, B., International Federation for the Surgery of Obesity and metabolic disorders (IFSO) 28-31.08. 2013 ISTANBUL / TURKEY, (Sözlü Sunum) (Kabul edildi).

SEMİNERLER

"Moleküler Mekanizmalarıyla Apoptoz" Marmara Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküker Biyoloji ve Genetik AbD. İstanbul, 2011.