TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KORONER ARTER HASTALARINDA PLAZMA İNKRETİN HORMON DÜZEYLERİ İLE METABOLİK SENDROM KRİTELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

NODIRA ALAKBAROVA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOKİMYA (TIP) ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. SAİME BATIREL

2021-İSTANBUL

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmemiş bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Nodira ALAKBAROVA

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca, bana emeği geçen başta Marmara Üniversitesi Tip Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim dalı öğretim üyeleri olmak üzere tüm Hocalarıma teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren ve destek olan tez danışman hocam Doç.Dr. Saime Batırel'e sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Birlikte eğitim aldığım, çalıştığım ve desteklerini her zaman hissettiğim tüm bölümdeki arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca bana destek veren bugünlere gelmemde büyük emeği olan, yurt dışında eğitim almama rağmen yanımda olan kıymetli aileme sevgilerimi ve teşekkürümü sunarım.

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar vi

Şekillerin listesi vii

Tabloların listesi ix

1. ÖZET 10

2. SUMMARY 11

3. GİRİŞ VE AMAÇ 12

4. GENEL BİLGİLER 14

4.1. METABOLİK SENDROM (MetS) 14

4.1.1. MetS'un tanımlanması 14

4.1.2. MetS'un epidemiyolojisi 18

4.1.3 MetS'un patogenezi 19

4.1.3.1. Abdominal obezite 19

4.1.3.2. Hiperglisemi 21

4.1.3.3. Dislipidemi 22

4.1.3.4. Hipertansiyon 25

4.2 İNKRETİNLER 27

4.2.1. GLP-1'in sentezi, salınımı ve yıkımı 28

4.2.2. GLP-1 reseptörleri 32

4.2.3. GLP-1'in pankreas üzerine etkisi 32

4.2.3.1. İnsülinotropik etkisi 32

4.2.3.2. Non-insülinotropik etkileri 33

4.2.4. Santral ve periferik sinir sistemi üzerine etkisi 34

4.2.5. GLP-1'in gastrointestinal sistem üzerine etkisi 35

4.2.6. GLP-1'in kardiyovasküler sistem üzerine etkisi 37

4.2.6.1 GLP-1'ın kardiyomiyosit ve miyokardiyum üzerine etkisi. 37

4.2.7. GLP-1'in kas, yağ dokusu ve karaciğer üzerine etkisi 38

4.2.8. GLP-1'in diğer dokular üzerine etkisi 40

4.2.9. GLP-1 temelli tedavi yöntemleri 42

4.3. GLP-1 İLE METABOLİK SENDROM ARASINDAKİ İLİŞKİ 45

5. GEREÇ VE YÖNTEM 48

5.1 Vücut kitle indeksi (VKİ)'nin hesaplanması 48
5.2 Hastalardan serum/plazma örneklerin toplanması 48
5.3 Rutin biyokimya parametrelerinin ölçümü 49
5.4 İnsülin direnç durumunun değerlendirilmesi 49
5.5 Plazma GLP-1 miktarının ölçümü. 49
5.6 Biyoistatiksel değerlendirme 51

6. BULGULAR 52
6.1. Hastaların cinsiyet durumlarına göre incelenmesi 52
6.2. Hastaların VKİ'lerine göre incelenmesi 53
6.3. Hastaların serum trigliserid seviyelerine göre incelenmesi 54
6.4. Hastaların serum glikoz ve insülin düzeylerine göre incelenmesi 55
6.5. Hastaların plazma GLP-1 seviyeleri ile MetS kriterleri arasındaki korelasyon. 57
6.6. Hastaların KAH'a sahip olma durumlarına göre incelenmesi 58

7. TARTIŞMA VE SONUÇ 60
8. KAYNAKLAR 64

KISALTMALAR

AACE: Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği

ACE: Anjiyotensin Konvertaz Enzimi

Ang II: Anjiyotensin II

BÇ: Bel çevresi

CaSR: Ca^{2+} algılama reseptörü

CETP: Kolesterol Transfer Proteini

DPP-4: Dipeptidil peptidaz-4

EGIR: Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu

GIP: Gastrik İnhibitör Polipeptid

GLP-1: Glukagon Benzeri Peptid-1

GLP-2: Glukagon Benzeri Peptid-2

GLUT 2: Glikoz Taşıyıcı 2

GPCR: G protein Kenetli Reseptör

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HOMA-IR: İnsülin direnci homeostatik model değerlendirmesi

HSL: Hormona Duyarlı Lipaz

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

IDL: Orta Yoğunluklu Lipoprotein

IFG: Bozulmuş Açlık Glikozu

IL-6: İnterleukin-6

KVH: Kardiyovasküler Hastalıklar

LCAT: Lesitin Kolesterol Açil Transferaz

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

MAPK: Mitojenle Aktifleştirilmiş Protein Kinaz

MetS: Metabolik Sendrom

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

NADFL: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

NCEP ATP III: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III

NHANES: Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi

NO: Nitrik Oksit

NTS: Nukleus Traktus Solitarii

OGT: Bozulmuş Oral Glikoz Toleransı

PACAP: Hipofiz Adenilat Siklaz Aktive Edici Polipeptid

PC: Protein Konvertaz

PEPT 1: Peptid taşıyıcı 1

PI3K: Fosfoinositid 3-kinaz

PKA: Protein Kinaz A

RAAS: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron-Sistemi

SBP: Sistolik Kan Basıncı

SCFA: Kısa Zincirli Yağ Asitleri

SGLT-1: Sodyum-bağımlı Glikoz Taşıyıcısı-1

SRB1: Scavenger Receptor Class B type 1

SYA: Serbest Yağ Asidi

T2D: Tip 2 Diyabet

TNF-α: Tümör Nekrozis Faktör alfa

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VLDL: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil 1. MetS patogenezine yol açan abdominal obezite kaynaklı olaylar

Şekil 2. Plazma GLP-1 seviyeleri ile MetS kriterleri arasındaki korelasyon

TABLOLARIN LİSTESİ

Tablo 1. Farklı MetS tanımlama kriterlerinin karşılaştırması

Tablo 2. İnkretin bazlı tedavilerin benzerlikeri.

Tablo 3. İnkretin bazlı tedavilerin farklılıkları.

Tablo 4. Standart GLP-1 dilüsyonu ve konsantrasyonları.

Tablo 5. Çalışmaya dahil edilen hastaların laboratuvar test sonuçları.

Tablo 6. Çalışmaya dahil edilen kadın ve erkek hastaların laboratuvar test sonuçlarının karşılaştırılması.

Tablo 7. VKİ'i < 30 kg/m^2 olan hastalar ile VKİ'i ≥ 30 kg/m^2 olan hastaların laboratuvar test sonuçlarının karşılaştırılması.

Tablo 8. Serum trigliserid seviyesi < 150 mg/dL olan hastalar ile serum trigliserid seviyesi ≥ 150 mg/dL olan hastaların laboratuvar test sonuçlarının karşılaştırılması.

Tablo 9. Serum glikoz seviyesi < 110 mg/dL olan hastalar ile serum glikoz seviyesi ≥ 110 mg/dL olan hastaların laboratuvar test sonuçlarının karşılaştırılması.

Tablo 10. Plazma GLP-1 seviyeleri ile MetS kriterleri arasındaki korelasyon.

Tablo 11. KAH'na sahip olup olmama durumlarına göre gruplandırılmalarından sonra, çalışmaya dahil edilen katılımcıların özellikleri.

1. ÖZET

Koroner arter hastalarında plazma inkretin hormon düzeyleri ile metabolik sendrom kriterleri arasındaki ilişki

Öğrenci Adı: Nodira ALAKBAROVA

Danışman Adı: Doç. Dr. Saime BATIREL

Amaç: Metabolik sendrom (MetS), yüksek açlık plazma glikozu, abdominal obezite, yüksek kan basıncı, serumda yüksek trigliserid ve düşük yüksek-yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyelerini içeren bir metabolik bozukluklar kümesidir. Kardiyovasküler hastalık ve erken ölüm riskini artırır. İnkretin hormonlar, özellikle Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), gıda alımına yanıt olarak bağırsaktan salgılanır ve insülin salgılanmasını artırır. Ayrıca, gıda alımı, kan basıncı ve lipid metabolizması üzerinde çok faktörlü etkilere sahiptir. Bu çalışmanın amacı, serum GLP-1 hormonu ile MetS kriterleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmaya koroner anjiyografi yapılan yirmi yedi hasta dahil edildi. Vücut kitle indeksi (VKİ) gibi antropometrik ölçümler ve diğer gerekli veriler anketler ile toplanıldı. Serum örneklerindeki glikoz, insülin, kolesterol, trigliserid, HDL ve düşük-yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeyleri otoanalizör kullanılarak ölçüldü. Plazma GLP-1 konsantrasyonunun ölçümü ELISA metodu ile yapıldı. İstatistiksel analiz SPSS programı kullanılarak gerçekleştirildi.

Bulgular: VKİ'i < 30 kg/m² olanlara göre, VKİ'i ≥ 30 kg/m² olan hastalarda, insülin direnç indeksi (HOMA-IR) daha yüksek (p=0,149) ve HDL düzeyi daha düşük (p= 0,292) idi. Plazma GLP-1 seviyesi, serum glikoz konsantrasyonu ile pozitif (r= 0.344; p= 0.079), HDL seviyesi ile negatif korelasyon gösterdi (r= -0.128; p= 0.525). KAH olan bireyler, KAH olmayanlara göre daha düşük plazma GLP-1 düzeyine sahipti (p= 0.334).

Sonuç: Bu gözlemler, GLP-1'in MetS'un gelişmesinde önemli bir rol oynadığını kanıtlamaktadır. Elde edilen sonuçlar, MetS tedavisi için inkretin temelli tedavilere yeni bakışlar sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Metabolik sendrom, Glukagon benzeri peptid-1, Lipidler, Koroner arter hastalığı.

2. SUMMARY

The relationship between plasma incretin hormone levels and metabolic syndrome criteria in patients with coronary artery disease

Student Name: Nodira ALAKBAROVA

Name of Supervisor: Assoc. Dr. Saime BATIREL

Objective: The metabolic syndrome (MetS) is a cluster of metabolic disorders including, elevated fasting plasma glucose, abdominal obesity, elevated blood pressure, high serum triglycerides and low high-density lipoprotein (HDL) levels. It increases risk of cardiovascular disease and premature mortality. Incretin hormones specifically GLP-1 are secreted from gut in response to food ingestion and enhance insulin secretion. GLP-1 also have multifactorial effects on food intake, blood pressure, and lipid metabolism. The aim of this study was to investigate the relationship between serum GLP-1 hormone with criteria for MetS.

Material and methods: In this study, twenty-seven patients who underwent coronary angiography were included. Anthropometric measurements such as body mass index (BMI) and other required data were collected by questionnaires. Glucose, insulin, cholesterol, triglyceride, HDL and low-density lipoprotein (LDL) levels in serum samples were measured with using autoanalyzer. Measurement of plasma GLP-1 concentration done with ELISA method. Statistical analysis was performed using SPSS software.

Results: Insulin resistance index (HOMA-IR) was higher ($p= 0.149$) and HDL level was lower ($p= 0.292$) in patients whose BMI ≥ 30 kg/m^2 compared with the patients whose BMI < 30 kg/m^2. Plasma GLP-1 level was positively correlated with serum glucose concentration ($r= 0.344$; $p= 0.079$), and was negatively correlated with HDL level ($r= -0.128$; $p= 0.525$). Individuals with CAD had lower plasma GLP-1 level than who did not have CAD ($p= 0.334$).

Conclusion: These observations prove that GLP-1 play an important role in development of MetS. The results may provide new insights for incretin-based treatments for MetS

Keywords: Metabolic syndrome, Glucagon like peptide, Lipids, Coronary artery disease.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Metabolik Sendrom (MetS), çocuklar, ergenler ve yetişkinler arasında artış gösteren ve Tip 2 Diyabet (T2D) ve Kardiyovasküler Hastalık (KVH) geliştirme riski ile anlamlı ilişkisi nedeniyle dünya çapında halk sağlığı için en büyük sorunlardan biri haline gelen durumdur [Alowfi ve ark., 2021]. Genel popülasyonun tahminen %9-39'unun MetS'a sahip olduğu düşünülmektedir [McCullough, 2011]

Farklı uzman grupları MetS'un teşhisi için, klinik uygulamada kolay kullanmak amacıyla, basit tanı kriterleri geliştirmeye çalışmışlardır. Bu kriterler biraz değişiklik göstermekle beraber, belirli metabolik risk faktörlerinin bir kombinasyonunu içermektedir [Wang 2020]. Bu metabolik risk faktörleri arasında insülin direnci, abdominal obezite, yüksek kan basıncı, hiperglisemi ve lipid anormallikleri bulunur. [Gupta ve Gupta, 2014].

MetS patogenezinde karbonhidrat ve lipit metabolizmasının bozulması ile sonuçlanan insülin direnci ön plana çıkmaktadır. İnsülin direncinde, dolaşımda trigliserid, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) miktarının arttığı, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyesinin azaldığı dislipidemi tablosu gelişir [Ginsberg ve ark., 2006].

İnkretin hormonları, besin alımına yanıt olarak bağırsak hücreleri tarafından kana salgılanan hormonlardır. Bu hormonlar, oral glikoz alımına eşdeğer intavenöz glikoz uygulanmasına göre, insülin sekresyonunda iki ila üç kat daha fazla artış gösteren "inkretin etkisinden" sorumludurlar [Michalowska ve ark., 2021]. İnkretinler kendi başına etki göstermez. Ancak kan şekeri yüksek seviyede olduğu zaman β hücrelerden daha fazla miktarda insülin salgılanmasına neden olurlar. Bu da dokular tarafından daha hızlı glikoz alımına ve kan şeker seviyelerinin azalmasına yol açar [Irwin, 2010].

Bağırsaktan salgılanan başlıca inkretin hormonları glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) ve glikoza bağımlı insülinotropik polipeptit (GIP)'dir.

GLP-1 glikoza bağımlı insülin üretimini ve salgılanmasını arttırırken, glukagon salgılanmasını azaltır ve periferik dokularda glikoz alımını ve glikojen sentezini arttırır. Ayrıca mide boşalmasını geciktirdiği ve tokluğu arttırdığı da gösterilmiştir [Sheahan ve ark., 2019]

Son zamanlarda, obezite, prediyabet ve T2D hastalarının GLP-1 reseptörü agonisti tedavilerinden yarar görmeleri, GLP-1'in metabolik hastalıklardaki rolüne yoğunlaşılmasına neden olmuştur. Ancak MetS kriterleri ile GLP-1 seviyelerini araştıran az sayıda çalışma bulunmakta olup elde edilen veriler birbirinden farklılık göstermektedir. Bazı çalışmalarda MetS hastaların GLP-1 seviyelerinin yüksek olduğu görülmüş ve diyabetin varlığından bağımsız olarak MetS bileşenlerinin bazıları ile GLP-1 konsantrasyonları arasında bir ilişki belirlenmiştir [Yamako-Tojo ve ark., 2010]. Bunun ile beraber daha yüksek GLP-1 yanıtı daha düşük MetS prevalansı ile ilişkilendirilmiş olup, GLP-1'in MetS gelişiminde koruyucu bir rolü olup olmadığı henüz kesinlik kazanamamıştır [Blaslow ve ark., 2015].

Ayrıca, son yıllarda GLP-1'in kalp ve damar sistemi üzerindeki doğrudan etkileri de ilgi çekmiştir [Ussher ve Drucker, 2012]. Ancak GLP-1'in endojen seviyeleri ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Literatürdeki bu verilerin ışığında, konuya netlik kazandırmak amacıyla bu tez çalışmasında, koroner arter hastalığına sahip olan/olmayan kişilerin plazma GLP-1 seviyeleri ile MetS kriterleri (vücut kitle indeksi, glikoz, insülin, lipid profilleri vb) arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu sayede MetS hastaları için etkili koruma ve tedavi stratejilerinin geliştirilebilmesi için önemli bilgiler edinilmiş olacaktır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1 Metabolik Sendrom (MetS)

Metabolik Sendrom (MetS), kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabet (T2D) riskini doğrudan artıran ve her biri ölüme neden olabilen fizyolojik, biyokimyasal, klinik ve metabolik faktörlerin topluluğu olarak tanımlanır [Kaur, 2014]. MetS, kendi başına bir hastalık değildir. Sıklıkla birlikte ortaya çıkan ve ciddi hastalık olasılığını artıran bir grup risk faktörünü temsil eder [Wang ve ark., 2020]. Bu tabloda sağlıksız vücut ölçümleri, anormal laboratuvar test sonuçları, aterojenik dislipidemi, hipertansiyon, glikoz intoleransı, proinflamatuar durum ve protrombotik durum görülür [Kaur, 2014]. MetS kavramını oluşturmanın ana fikri, T2D ve KVH için yüksek riske sahip bu hastaları belirlemek ve bu hastalıklar gelişmeden önce yeterli ilaç tedavisi ve yaşam tarzı değişiklikleri ile önleyici tedbirlerin alınabilmesidir [Huang, 2009]. MetS'lu hastaların tespiti büyük klinik öneme sahiptir. Çünkü bu durum geri dönüşümlüdür ve uygun tedavi ile ortadan kaldırılabilinir veya en azından ana belirtilerinin ciddiyeti azaltılabilinir [Yadav ve ark., 2020].

4.1.1 Metabolik sendromun tanımlanması

Bugüne kadar MetS için farklı tanımlama kriterleri oluşturulmuştur. Bunlar arasında en yaygın kullanılan tanımlama kriterleri, Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR), Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP ATP III), Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından yapılmıştır [Kaur, 2014]. (Tablo 1)

WHO, MetS tanımını ilk olarak 1998'de geliştirmiştir. Bu tanımlamada insülin direnci MetS patofizyolojisinin merkezi olarak düşünülmüştür. İnsülin direncinin olması, WHO tanımlamasında mutlak gereklilikdir. İnsülin direncinin kanıtları arasında anormal hiperinsülinemik öglisemik klemp testi, bozulmuş glikoz tolerans (Impaired Glucose Tolerance, IGT), ve bozulmuş açlık glikoz (Impaired Fasting Glucose, IFG) test sonuçları bulunmaktadır. İnsülin direncinin yanında, abdominal obezite, serumda yüksek trigliserid, düşük HDL seviyesi, albüminüri ve

hipertansiyon kriterlerinden en az ikisinin bulunması WHO kriterlerine göre MetS tanımlamasında gereklidir [Alberti ve Zimmet., 1998].

1999 yılında, EGIR, WHO tanımında bir değişiklik önermiştir. WHO'daki uzman danışman grubu, T2D varlığında MetS teriminin kullanılmasına izin verirken, EGIR üyeleri T2D hastalarını MetS konseptinin dışında tutmuştur. Tek başına yüksek açlık insülin değerinin kullanımı ile insülin direnci teşhisinin konulması tanımlamayı basitleştirirken, T2D hastalarına MetS teşhisi konulmasını engellemektedir. Çünkü açlık insülin değeri, bu hastalarda insülin direncini gösteremeyebilmektedir. EGIR tanımında da açlık hiperinsülinemisinin yanında IGT veya IFG, hipertansiyon, serumda yüksek trigliserid seviyesi, düşük HDL seviyesi veya abdominal obezite kriterlerinden en az ikisinin bulunması gerekmektedir. WHO tanımında bel-kalça oranı veya vücut kitle indeksi kriterleri bulunurken, EGIR tanımında obezite kriterleri bel çevresine ile sadeleştirilmiştir. Bu sırada mikroalbüminüri EGIR tanımında kaldırılmıştır [Balkau and Charles.,1999; Huang, 2009].

2001 yılında, NCEP ATP III, MetS için yeni bir tanımlama yapmıştır. Bu tanımlamada abdominal obezite, kriterler arasında ilk sırada yer almış olup, MetS tanısının konulabilmesi için ise belirtilen beş kriterden en az üçünün varlığı istenmiştir. Bu kriterler; abdominal obezite, yüksek trigliserid, düşük HDL, yüksek kan basıncı ve yüksek açlık kan glikozudur [Cleeman, 2001]. NCEP ATP III, MetS'u belirlemek için en yaygın kullanılan tanımlamalardan biridir. Çünkü bu tanımlamada klinik ve epidemiyolojik uygulama kolaylaştırılmış ve hekimlerin kolaylıkla ulaşabileceği ölçümler ve laboratuvar sonuçları kullanılmıştır. NCEP ATP III'in aynı zamanda basit ve hatırlamasının kolay olması bu tanımlamanın avantajları arasındadır [Sulistiowati ve Sihombing, 2016]. NCEP ATP III'in metabolik sendrom tanı kriterlerini oluşturmadaki birincil hedefi, artmış KVH riski taşıyan bireyleri belirlemek ve riski azaltmak için yaşam tarzı değişikliklerini teşvik etmek için klinisyenlere faydalı bilgiler sağlamaktır [Yadav ve ark., 2020].

2003 yılında, AACE MetS kavramı için kendi yorumunu yapmıştır. Bu tanımlama diğer tanımlamalara göre daha geniştir. AACE de EGIR gibi insülin direnci sendromu terimini kullanmıştır [Grundy ve ark., 2005]. AACE tarafından önerilen

kriterler, WHO ve ATPIII kriterlerinin bir hibritidir [Yadav ve ark., 2020]. İnsülin direnci, bozulmuş açlık glikozu ve bozulmuş glikoz toleransı, yüksek trigliserid, düşük HDL ve hipertansiyon kriterlerinden en az ikisinin bulunmasına ek olarak ailede diyabet hikâyesi, kardiyovasküler hastalık, polikistik over sendromu ve hiperürisemi de listede yer almıştır. AACE uzmanları ayrıca, T2D teşhisinin konulduğu andan itibaren MetS teriminin gelecekte kullanılmasının uygun olmadığını vurgulamışlardır [Grundy ve ark., 2005].

MetS'un tanımlamasına yönelik görüşlerin çoğalması ile tek ve birleştirici bir tanımın yapılması gerekliliği ortaya çıkmıştır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), bunu başarmak umuduyla Nisan 2005'te MetS için yeni bir tanımlama önermiştir. Bu yeni tanımlamadaki ana odak nokta abdominal obezite olmuştur [Zimmet ve ark., 2005]. WHO ve NCEP ATP III tanımlamalarında aynı obezite sınırlarının farklı etnik gruplara ugulanması önemli bir sorun oluşturmuştur [Kaur, 2014]. IDF, obezite düzeylerinin popülasyon grupları arasında değiştiğini gösterdiğinden, etnik kökene özgü bel çevresi referans sınırları tanımlamaya dahil edilmiştir. Bu tanıma göre MetS teşhisi konulabilmesi için abdominal obezite ile birlikte aşağıdaki dört faktörden iki veya daha fazlasına sahip olunması gerekir: yüksek trigliserid konsantrasyonları, düşük HDL konsantrasyonları, yüksek kan basıncı ve plazma glikoz seviyesi [Zimmet ve ark., 2005].

Tablo 1. Farklı MetS tanımlama kriterlerinin karşılaştırması [Kaur, 2014].

	WHO 1998	EGIR 1999	NCEP ATP III 2001	AACE 2003	IDF 2005
İnsülin direnci	IGT, IFG, T2D veya düşük insülin duyarlılığı + aşağıdakilerden herhangi ikisi	Plazma insülini > 75. persentil + aşağıdakilerden herhangi ikisi	Yok. Ancak aşağıdaki 5 taneden 3'ünün olması gerekir	IGT veya IFG + klinik gözleme dayalı olarak aşağıdakilerden herhangi biri	Yok
Vücut ağırlığı	Erkeklerde: bel-kalça oranı > 0,90; Kadınlarda: bel-kalça oranı> 0.85 ve/veya VKİ> 30 kg / m^2	Erkeklerde: BÇ ≥94 cm Kadınlarda BÇ ≥80 cm	Erkeklerde: BÇ ≥102 cm Kadınlarda BÇ ≥88 cm	VKİ ≥ 25 kg/m^2	Artan BÇ (popülasyona özgü) + aşağıdakilerden herhangi ikisi
Lipitler	TG ≥150mg/dl ve/veya Erkeklerde HDL <35 mg/dl veya Kadınlarda HDL <39 mg/dl	TG ≥150 mg/dl ve/veya Erkeklerde veya kadınlarda HDL <39 mg/dl	TG ≥150mg/dl Erkeklerde HDL <40mg/dl veya Kadınlarda <50mg/dl	TG ≥150mg/dl ve Erkeklerde HDL <40mg/dL veya Kadınlarda HDL <50mg/dl	TG ≥150mg/dl veya TG tedavisi alımı. Erkeklerde HDL <40mg/dL veya Kadınlarda HDL <50mg/dL kadınlarda veya HDL tedavisi alımı
Kan basıncı	≥140/90 mmHg	≥140/90 mmHg veya Hipertansiyon tedavisi alımı	≥130/85 mmHg	≥130/85 mmHg	≥130 mmHg sistolik veya ≥85 mm Hg diastolik veya hipertansiyon tedavisi alımı
Glikoz	IGT, IFG, veya T2D	IGT veya IFG (ama diyabet değil)	>110 mg/dL (diyabet dahil)	IGT veya IFG (ama diyabet değil)	≥ 100mg/dL (diyabet dahil)
Diğer	Mikroalbüminüri: İdrar atılım hızı >20mg / dak veya albümin: kreatinin oranı >30mg/g.			İnsülin direncinin diğer özellikleri	

WHO: Dünya Sağlık Örgütü, EGIR: Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu, NCEP ATP III: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III, AACE: Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.
IGT: Bozulmuş Glikoz Toleransı, IFG: Bozulmuş açlık glikozu, VKİ: Vücüt Kitle İndeksi, TG: Trigliserid, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, T2D: Tip 2 Diyabet. BÇ: Bel Çevresi.

4.1.2. MetS'un epidemiyolojisi

Metabolik sendrom terimi klinik uygulamaya girdikten ve kriterler tanımlandıktan sonra, farklı ülkelerden araştırmacılar bu durumun yaygınlığını, diğer risk faktörleriyle ilişkisini ve en önemlisi prognostik değerini değerlendirmeye çalışmışlardır.

Dünya çapında MetS yaygınlığı, bölgeye, kentsel veya kırsal çevreye, incelenen nüfusun kompozisyonuna (cinsiyet, yaş, ırk ve etnik köken) ve kullanılan farklı tanımlama kriterlerine bağlı olarak değişmekte olup, <%10 ila %84 arasında olduğu gösterilmiştir. Yüksek sosyoekonomik durum, hareketsiz yaşam tarzı ve yüksek VKİ, MetS ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Genetik yatkınlık, diyet, fiziksel aktivite, sigara kullanımı, ailede diyabet öyküsü ve eğitimdeki farklılıklar MetS ve bileşenlerinin yaygınlığını etkilemektedir [Kaur, 2014]. Yapılan hesaplamalara göre MetS insidansının 2035'te yaklaşık %53'e çıkması beklenmektedir [Engin, 2017].

Yaş, MetS prevalansını etkileyen önemli bir faktördür. İstatistiklere göre yaş ile beraber MetS prevalansı artmaktadır. Bu artış risk grubunda olan hastalarda daha fazla olmaktadır [Kaur, 2014].

MetS yaygınlık oranları son 30 yılda sadece yetişkinlerde değil, aynı zamanda tüm dünyada çocuklar ve ergenlerde de belirgin şekilde artmıştır [Wang ve ark., 2020].

MetS insidansının farklı toplumlarda değişiklik gösterdiği dikkat çekmiştir. [McCullough, 2011]. Sayılardaki bu farklılığın, çalışmaya dahil edilen kişilerin özelliklerinin ve kullanılan tanımlama kriterlerinin farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. İran'da ATP III ve IDF tanımlamalarına göre yapılan iki çalışmada prelevans sırası ile %34,7 ve %37,4 olarak belirlenmiştir. Diğer bir Orta Doğu ülkesi Tunus'ta, MetS yaygınlığı IDF kriterlerine göre %45,5 olarak bulunurken, ATP III kriterlerine göre %24,3 olduğu gösterilmiştir [Delvari ve ark., 2009].

Cinsiyet ile MetS arasındaki ilişki incelendiğinde, erkekler ile kadınlar arasında farklılıklar olduğu görülmüşür. IDF tanımlama kriterleri kullanılarak yapılan bir çalışmada Avrupa'da MetS yaygınlığı erkeklerde %41 ve kadınlarda %38 olarak tahmin edilmiştir. Orta Doğu'dan elde edilen epidemiyolojik verilerin ATP III

kriterlerini kullanarak sistematik bir incelemesi, MetS prevalansının erkeklerde %20,7-37.2 ve kadınlarda %32.1-42.7 olduğunu bildirmiştir [McCracken ve ark., 2018]. Menapoz durumunun da kadınlarda MetS prevalansını etkilediği belirtilmiş olup, premenopozal dönemde %25.6 olan prevalasın, postmenopozal dönemde %45.7'ye yükseldiği görülmüştür [Ben Ali ve ark., 2014]. Bu veriler ışığında erkekler ve kadınlar için tek bir MetS tanımlamasının yapılamayacağı unutulmamalıdır.

Türkiye'deki MetS sıklığını araştıran çalışmalar da yapılmıştır. Bir meta-analiz çalışmasında; ATP III tanımlamasına göre, tüm popülasyondaki MetS prelevansı %32,9 olarak belirlenmiştir. Bu oranın kadınlarda %38,3, erkeklerde %26,8 olduğu görülmüştür. IDF tanımlamasına göre ise MetS prelevansı daha yüksek bulunmuş ve %43,3 olduğu belirtilmiştir. Bu hesaplamada erkeklerde MetS insidansı %50,4 olarak belirlenirken, kadınlarda bu oran %43,4 ile daha düşük bulunmuştur [Abacı ve ark., 2018].

4.1.3 MetS'un patogenezi

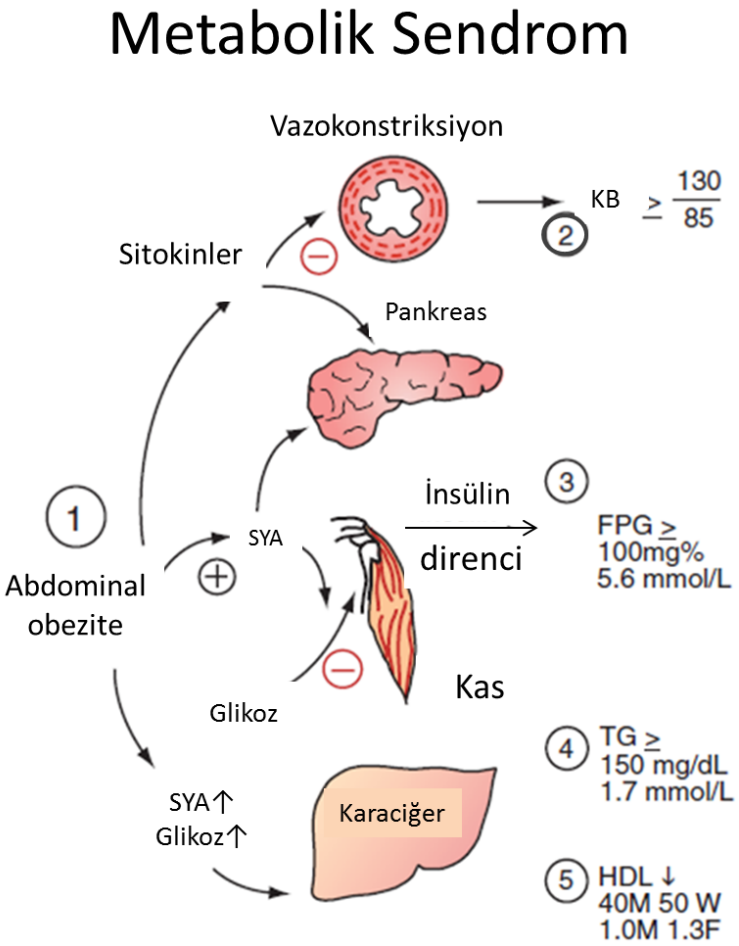
MetS'un patojenik mekanizmaları karmaşıktır ve tam olarak anlaşılamamıştır. Hastalığın gelişiminde her bir bileşenin farklı bir patolojisi mi olduğu yoksa ortak bir patolojik mekanizmanın mı var olduğu netlik kazanmamıştır. MetS patogenezi, inflamasyon oluşumuna katkıda bulunan hem genetik hem de edinsel faktörleri kapsamakta olup, bu da kardiyovasküler hastalıkların gelişimi ile sonuçlanır [Rochlani ve ark.,2017].

4.1.3.1. Abdominal obezite

MetS'lu çoğu kişi abdominal obeziteye sahiptir. Obez kişilerdeki artmış yağ dokusu, insülin direncinin gelişimini hızlandırır, inflamasyonu tetikler, bu da T2D ve KVH gelişme olasılığını arttırır [Sofer ve ark., 2014].

Yağ dokusu hormon sentezleyen ve salgılayan bir endokrin organ olarak tanımlanmaktadır. Bu hormonlardan bazıları açlık tokluk ve gıda alımını düzenlerken diğerleri ise insülin direncinin, MetS ve enflamasyonun gelişimini etkiler. Örneğin yağ dokusundan salınan leptin genellikle tokluk hormonudur, beyne yağ dokusunun

durumu hakkında bilgi verir ve vücut ağırlığını dengelenmesine yardımcı olur [Sofer ve ark., 2014]. Aynı zamanda leptinin pro-inflamatuar hormon olduğu da tespit edilmiştir [Lord, 2006]. Yağ dokusu tarafından salgılanan adiponektin "obezite, insülin direnci ve MetS arasındeki bağlantı olarak kabul edilir. Adiponektin serum glikoz ve lipitleri azaltarak, insülin duyarlılığını indükleyen ve anti-inflamatuar ajan olarak hareket ederek, enerji regülasyonunda olduğu kadar lipit ve karbonhidrat metabolizmasında da rol oynar [Sofer ve ark., 2014]. Adipoz dokudan ayrıca tümör nekrozis factor alfa (TNF-α) ve interlökin-6 (IL-6) gibi pro-inflammatuar mediatorler de salgılanır. Yağ dokusundan salgılanan pro-inflamatuar (leptin, TNF-α, IL-6) ve anti-inflamatuar (adiponektin) maddelerin salınımındaki düzensizlik obez kişilerde proinflamatuar durumun gelişimine neden olur [Nakamura ve ark., 2013]. Adipoz dokuda trigliserid havuzu obezite sırasında büyük ölçüde genişlese de kısmen artan sempatik tonus, dolaşımdaki glukagon seviyelerinde artış ve insülin direncinin gelişmesinin bir kombinasyonuna bağlı olarak trigliserid lipolizi de artar. Obezitenin neden olduğu hiperinsulinemi, lipojenik genlerin hepatik ekspresyonunu, de novo lipogenezi ve VLDL'nin kan dolaşımına salınımını arttırır [Zlobine, 2016]. Aynı zamanda yağ dokusundan artmış yağ asid ve sitokin salınımı da MetS patogenezinde önemli bir faktör olan insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunur [Kaur, 2014].



Şekil 1. MetS patogenezine yol açan abdominal obezite kaynaklı olaylar [Opie ve Meier, 2012].

SYA, Serbest yağ asidi; KB Kan basıncı; FPG, Açlık plazma glikozu; TG, trigliserid; HDL, Yüksek yoğunluklu lipoprotein.

4.1.3.2. Hiperglisemi

İnsülin, kan şekeri seviyelerinin kontrolünde ve hipergliseminin önlenmesinde önemli bir hormondur. İnsülin'in insan vücudundaki en önemli rolü, glikozun hücrelere difüzyonunu kolaylaştırmaktır. Kas hücrelerinde, insülin, glikoz girişini, glikojenin sentezlenmesini ve depolanmasını ve kas kasılması için enerji kaynağı olarak yağ asitleri (veya amino grup asitler) yerine karbonhidratların kullanılmasını

sağlar. Karaciğerde, insülin, glikolizi artırır, glikoneogenezi baskılar ve fazla glikozun glikojen şeklinde depolanmasını sağlar [Wilcox, 2005].

MetS hastalarında gelişen insülin direnci nedeni ile glikozun hücreler tarafından alınması bozulur. Bunun sonucu olarak, pankreas, glikozun hücrelere girmesine yardımcı olmak için daha fazla insülin üretir ve hiperinsülinemi gelişir [Lebovitz, 2001]. İnsülin direnci nedeniyle gelişen hiperglisemi, pankreasta apoptozu indükleyerek β-hücre kütlesi üzerinde olumsuz etki gösterir [Kaiser ve ark., 2003]. Ayrıca hiperglisemi, damarlarda hücre adezyon moleküllerini uyararak ve lökosit fonksiyonunu inhibe ederek vasküler inflamasyonu indükler ve bağışıklık durumunu bozar. Üstelik endotel hücrelerinde aşırı süper oksit üretebilir, bu daha sonra mikrovasküler hasarın çeşitli sinyal yollarını uyarabilir. Hiperglisemi muhtemelen reaktif oksijen türleri radikallerinin üretimini arttırarak, endoteldeki vazodilitasyonu baskılar, böylece ateroskleroz gelişimine de katkıda bulunur [Jellinger, 2017].

4.1.3.3. Dislipidemi

MetS'da lipid metabolizmasının bozulduğu ve buna bağlı olarak kandaki lipid profilinin değiştiği bilinmektedir [Wang ve ark., 2020].

Trigliseridleri taşıyan başlıca lipoproteinler şilomikron ve VLDL'dir. Kolesterolü taşıyan esas lipoproteinler ise LDL ve HDL'dir. Trigliseridler diyet ile alınan başlıca yağdır. Bu lipidler ince bağırsakta apolipoprotein B-48 (apoB-48)'in eklenmesi ile şilomikronlar halinde paketlenir. Şilomikronlar eksojen trigliseridlerin taşınmasında ana role sahiptir. Endojen lipidler ise VLDL ile taşınır. Karaciğerde apo B-48 yerine, kolesterol ester ve trigliseridinin apo B-100 ve apo E ile birlikte birleştirilmesi yardımıyla VLDL sentezlenir. Kapillerlerin endotel membranında bulunan lipoprotein lipaz enzimi şilomikronlar ve VLDL ile taşınan trigliseridlerin, serbest yağ asid (SYA)'leri ve gliserole parçalanmasına ve bu ürünlerin dokulara alınmasını sağlar. Lipoprotein lipaz enziminin kofaktörü şilomikronlar ve VLDL'de bulunan apo C-II'dir. Trigliseridlerini dokulara veren şilomikronlar, şilomikron kalıntılarına, VLDL'ler ise IDL'lere dönüşür. Şilomikron kalıntıları dolaşımdan karaciğer yardımı

ile temizlenir. IDL'lerin bir kısmı daha fazla metabolize olarak LDL'lere dönüşür. LDL bulundurduğu ApoB100 ile periferik dokular ve karaciğerdeki LDL reseptörlerine bağlanarak kandan temizlenir [Daniels ve Couch, 2020].

HDL'nin başlıca rolü, kolesterolün vücuttan atılması için ters kolesterol taşınmasıdır. Metabolizması sırasında HDL ile diğer lipoproteinler ve hücreler arasında lipit değişimi gerçekleşir. Olgunlaşmamış preβ HDL, az lipid ve Apo-AI proteini içeren öncül partikül olarak başlıca karaciğerden ve daha az oranda bağırsak tarafından sentezlenir. Yeni oluşan HDL, hücrelerin plazma membranı ile ATP-bağlayıcı kaset taşıyıcı A-1 (ABCA1) proteini ile etkileşime girer ve lipid toplamaya başlar. Bu işlem yoluyla aktarılan kolesterol ve fosfolipidler, HDL'ye absorbe edilerek HDL3 olarak adlandırılan disk şeklinde olan küçük, yoğun ve proteine zengin partikül oluşturur. Plazmada HDL3, partiküle kolesterol esterleşmesini katalize eden lesitin kolesterol açil transferaz (LCAT) ile etkileşime girer. Bu enzimin aktivasyonundan HDL yüzeyinde bulunan Apo-AI apolipoproteini sorumludur. Yeni sentezlenen kolesterol esterleri hidrofobik olduklarından dolayı partikülün iç kısmına doğru hareket eder ve sonunda küresel HDL2 olarak bilinen büyük, hafif lipide zengin partikül oluşturur. HDL2, kolesterol transfer proteini (CETP) için substrattır. CETP yardımı ile VLDL'deki trigliseridler HDL'ye, HDL'deki kolesterol esterleri VLDL'ye aktarılır. Kolesterol esterinin geri kalanı, tüm HDL partikülünün eşzamanlı alımı olmadan, bir Scavenger receptor class B type 1 (SRB1) aracılığıyla hepatositler tarafından seçici olarak HDL'den alınır. Bu işlemden kaynaklanan lipidden fakir preβ HDL, geri dönüşüm için serbest bırakılabilir. Ayrıca, trigliseride zengin HDL karaciğerdeki hepatik lipaz için uygun substrattır. Böylece, büyük HDL partiküllerinin oluşumu ve lipidlerin karaciğer tarafından uzaklaştırılması gerçekleştirilir [Maranhao ve Freitas, 2014].

Adipositlerde insülin sinyali, triaçilgliserol sentezini uyararak ve lipolizi inhibe ederek lipid depolanmasını artırır [Ormazabal ve ark., 2016]. Açlıkta insülin seviyesi düşer ve yağ dokusundan kana SYA'leri salınmaya başlar. Yemek sonrası ise insülin seviyeleri yükseldiğinden SYA'lerinin kana salınımı baskılanır. Bu nedenle, fazla kalori tüketildiğinde yağ asitleri yağ dokusunda birikir [Grundy, 2016].

Metabolik sendrom gibi, insülin direnci geliştiği durumlarda dislipidemi tablosu gelişir. Tabloda insülinin etkisi azaldığı için kan dolaşımındaki serbest yağ asitleri, trigliserid ve LDL miktarı artarken, HDL seviyeleri düşer [Kolovou, 2005].

İnsülin direnci geliştiğinde, karaciğerdeki glikoneogenez ve lipogenez ve VLDL sentezi artar. Aynı zamanda yağ dokusundan esterlenmemiş yağ asitlerinin salınımı insülin tarafından baskılanamadığı ve bozulmuş kas glikoz alımı nedeni ile karaciğere daha çok SYA ve glikoz ulaşır ve VLDL aşırı hale gelir. VLDL salgılanmasının düzenlenmesindeki diğer bir anahtar bölge, apo B-100 degradasyon hızıdır. Dolaşımdaki SYA, trigliseridden zengin lipoproteinlerin endositozu ve de novo lipogenez gibi farklı kaynaklardan gelen lipidlerin artışı apoB'nin posttranslasyonel stabilizasyonuna izin verir ve VLDL partiküllerin toplanmasını ve salgılanmasını arttırır. Normalde insülin, PI3K yoluyla apoB'nin bozulmasını teşvik eder, ancak insülin direnci altında bu degradasyon bozulur. İnsülin direnci ayrıca, VLDL klirensinin önemli aracı olan lipoprotein lipaz aktivitesini azaltır. Sonuç olarak, dolaşımda fazla miktarda SYA salgılanma, apoB degradasyonunda azalma ve daha fazla stabilizasyonu, insülin direnci altında gözlenen hipertrigliseridemiyi açıklayan VLDL sentezinde bir artış üretir [Ormazabal ve ark., 2016].

Artmış LDL oluşumu ve azalmış HDL seviyeleri, insülin direnci ile yakından ilişkilidir. İnsülin direnci nedeniyle meydana gelen VLDL partiküllerinin yüksek üretimi, LDL partiküllerinin belirli bir alt sınıfının, daha yüksek aterojenik özelliklere sahip küçük yoğun LDL'nin (sdLDL) aşırı sentezini indükler. Bu sdLDL, kolesterol/trigliserid konsantrasyonunda azaltılmış bir oran ile karakterize edilir. Kolesterol moleküllerinin periferik dokulara salınmasında daha az etkilidir [Bardini ve ark., 2012]. sdLDL oluşumu hem CETP enzimi hem de hepatik lipaz katılımına bağlıdır. CETP, trigliseridlerin VLDL'den LDL ve HDL'ye transferini kolaylaştırarak trigliserid açısından zengin LDL ve HDL oluşturur. Trigliseridden zengin LDL, HDL gibi hepatik lipaz için bir substrattır. Hepatik lipaz tarafından LDL'nın lipolizi sonucu sdLDL oluşur [Ormazabal ve ark., 2016]. TG ile zenginleştirilmiş HDL, hepatik lipaz için iyi bir substrat olduğundan, dolaşımdan hızla temizlenir ve ters kolesterol taşınmasına katılmak için daha az HDL partikülü bırakır [Huang, 2009].

4.1.3.4. Hipertansiyon

140 mmHg'den yüksek sistolik kan basıncı (SBP) veya 90 mmHg'den yüksek diastolik kan basıncı (DBP) hipertansiyon olarak tanımlanır [Holm ve ark., 2006]. Artan kan basıncı, MetS'un önemli bir bileşeni olarak kabul edilir. MetS'u olanların %85'inden fazlasında, diyabet olmasa bile yüksek kan basıncı vardır. Artmış kan basıncının MetS'la ilişkisi, obezite ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır [Franklin, 2006].

Obezite ile insülin direncine bağlı gelişen hipertansiyon nedenleri arasında renin-anjiyotensin-aldosteron-sistemi (RAAS), vazodilitasyon, sempatik sinir sitemi aktivasyonundaki anormallikler bulunmaktadır [Kaur, 2014].

Renin-anjiyotensin sistemi, kan basıncı ve elektrolit metabolizmasının (aldosteron üretimi üzerinden) regülasyonu ile ilişkilidir. Karaciğerde sentezlenen anjiyotensinojen, renal afferent arteriolun jukstaglomerüler hücrelerinde üretilen renin enziminin substratıdır. Bu hücrelerin konumu onları özellikle kan basıncındaki değişikliklere duyarlı kılar. NaCl konsantrasyonundaki azalma veya su hacmindeki değişiklikler renin salınımını uyarır. Renin, anjiyotensin I'i oluşturmak için anjiyotensinojene etki eder. Akciğer, endotelyal hücreler ve plazmada bulunan anjiyotensin konvertaz enzimi (ACE), anjiyotensin I'den anjiyotensin II oluşturur. Anjiyotensin II (Ang II) çok güçlü vazoaktif maddedir, arteriollerde vazokonstriksiyona neden olarak kan basıncını arttırır [Rodwel ve ark., 2015].

Ang II, hem AT1 hem de AT2 reseptörleri üzerine etkilidir. AT1 reseptörü, kan damarları, kalp, böbrek, adrenal bez, karaciğer, beyin ve akciğer dahil olmak üzere yetişkin dokularda her yerde ve bol miktarda bulunmaktadır. AT1 aracılığıyla Ang II kan basıncını, vazokonstriksiyonu, kardiyak kontraktiliteyi ve böbrekten sodyum ve su reabsorbsiyonunu arttırır, sinir uçlarından aldosteron salınımı uyarır ve kardiyovasküler ve böbrek dokularında büyümeyi tetikler. Aldosteron, Ang II'ye yanıt olarak başlıca adrenal glomerulosa tarafından üretilen, mineralokortikoid aktiviteye sahip bir steroid hormondur. Aldosteronun bilinen en iyi fizyolojik rolü, apikal epitelyal sodyum kanalının ve bazolateral Na^+ K^+ -ATPaz'ın aktivasyonu

yoluyla sodyum dengesini korumak için distal nefronda sodyum reabsorbsiyonunu arttırmaktır [Zhou ve ark., 2012].

Hiperglisemi ve hiperinsülinemi, anjiyotensinojen, Ang II ve AT1 reseptörünün ekspresyonunu artırarak RAAS'ı aktive eder ve bu durum insülin direnci olan hastalarda hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur [Kaur, 2014].

Beyaz yağ dokusunun, yalnızca yakıt deposu olarak değil, aynı zamanda çeşitli biyoaktif faktörleri salgılayan bir endokrin organ olarak da işlev gördüğü belirlenmiştir. Yağ dokusu renin anjiyotensin sistemine ait proteinleri örneğin anjiyotensinojen, AT1 ve AT2 reseptörlerini de sentezler [Rahmouni, 2014]. Yağ dokusundan üretilen anjiyotensinojen, dolaşımdaki anjiyotensinojenin %30'unu oluşturur [Cabandugama ve ark., 2017]. Plazma anjiyotensinojen seviyesi, plazma renin aktivitesi ve ACE aktivitesi ile vücut kitle indeksi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Obez bireylerde plazma aldosteron seviyelerinin, zayıf olan bireylere göre daha yüksek olduğu görülmüştür [Engeli ve ark., 2000].

İnsülin direncinde PI3K-Akt yolağı inhibe olur ve bu durum nitrik oksid (NO) üretiminin azalmasına neden olur. Buna karşılık, insülin direncinde MAP kinaz yolu etkilenmez. Bu nedenle ET-1 üretimi, vasküler hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonu ve vasküler düz kas hücrelerine mitojenik uyarı devam eder. Bu dengesizlik vasküler anormalliklere yol açar ve kan basıncının yükselmesine neden olabilir [Huang, 2009]. İnsülin direncinde görülen hiperinsülineminin sempatik aktiviteyi uyararak hipertansiyonu indükleyebildiği gösterilmiştir [Morse ve ark., 2005]. Ek olarak, yüksek insülin seviyelerinin, hücre dışı sıvı hacminin genişlemesine neden olan sodyum reabsorpsiyonunu arttırdığı ve anti-natriüretik etkisiyle hipertansiyona katkıda bulunduğu gösterilmiştir [Maaten ve ark., 1997].

4.2 İnkretinler

1902'de Bayliss ve Starling, bağırsak mukusunun pankreas ekzokrin salgılanmasını uyaran bir hormon içerdiğini keşfetmiş ve bunu "sekretin" olarak adlandırmışlardır. Dört yıl sonra, 1906'da Moore "Duodenal Mukoza Ekstraktı ile Diyabetes Mellitus'un Tedavisi" başlıklı bir makalesinde, duodenal mukoza zarlarından elde edilen bir asit ekstraktında bulunan kimyasal bir maddenin endokrin pankreas salgısını etkilediğini ve hiperglisemiyi azalttığını öne sürmüştür [Seufert, 2017]. Zunz ve La Barre, Moore'nin hipotezini desteklemek amacıyla hayvan üzerinde yapılan deneylerinde, kan şekerini azaltan bağırsak fraksiyonunu izole ettiler. Fraksiyonun hipoglisemik etkisi pankreastan insülin sekresyonunu uyarılmasına neden olduğunu varsayarak, bu fraksiyona "İnkretin" adını önerdiler [Muller ve ark., 2019]. İnkretin terimi daha sonra bağırsaktan türetilen glikoz düşürücü faktörleri belirlemek için de kullanıldı. Ancak gastrointestinal sistem ile pankreas arasındaki ilişkinin anlaşılması, 1960 yılında radyoimmunoassay keşfi ve plazma insülin seviyelerinin belirlenmesinin mümkün olması ile gerçekleşti. Bağırsak ve endokrin pankreas arasındaki iletişim, oral glikoz uygulanmasının, intravenöz olarak verilen aynı miktarda glikoz ile karşılaştırıldığında plazma insülin seviyelerinde daha büyük bir artışın gösterilmesi ile doğrulanmıştır [Baggio ve Ducker, 2007]. Özet olarak sağlıklı bireylerde, oral ve intravenoz yükleme testleri yapıldığı zaman, benzer glisemi düzeyinde, oral glikoz alımı intravenöz glikoz alımına göre insülin sekresyonunda önemli ölçüde artış gözlenmesi – inkretin etkisi olarak adlandırılır [Nauck, 2016].

İnkretin etkisine sahip ilk hormon, 1969'de Brown tarafından domuz duodenal mukus ekstraktından izole edildi [Seufert, 2017]. Köpeklerde gastrik asit salgılanmasını inhibe etme kabiliyetinden dolayı "Gastrik inhibitör polipeptid" olarak adlandırıldı [Baggio ve Ducker, 2007]. 1973'te Dupre, sağlıklı insan gönüllülerinde, GIP'nın glikoz ile birlikte intravenöz uygulanması sonucunda, immunoreaktif insülini güçlendirdiği ve glikoz toleransını iyileştirdiğini kanıtlamış ve GIP'nın inkretin etkisine sahip olan bir faktör olduğunu belirlemiştir. Bu faktörün daha sonra "Glikoza bağımlı insülinotropik polipeptid" olarak adlandırılması önerilmiştir [Muller ve ark., 2019]. 1983'te Bell tarafından memelilerin proglukagon

genlerinin ve tanımlayıcı DNA'larının klonlanması ve sıralanmasından sonra, inkretin etkisine sahip olan ikinci bir GLP-1 inkretin hormonu tanımlanmıştır. Proglukagon geninden salgılanan GLP-1 ve GLP-2 peptidleri, glukagonla yaklaşık %50 homolog olduklarından "Glukagon benzeri peptid-1" ve "Glukagon benzeri peptid-2" olarak adlandırılmış. Bugüne kadar sadece, besin alımına yanıt olarak bağırsak enteroendokrin K ve L hücrelerinden salgılanan, sıra ile GIP ve GLP-1 peptidleri – inkretin hormon kriterlerini karşılamaktadır ve salınan insülinin %50-70'den sorumludur [Baggio ve Ducker, 2007].

İnkretinler insülinotropik etkilerine ek olarak, metabolizma üzerinde önemli etkiler gösterirler: GIP ve GLP-1 birlikte pankreas β hücre proliferasyonunu teşvik eder, apoptozu inhibe eder ve böylece pankreas β hücre kütlesini genişletir. GIP toklukta glukagon yanıtını arttırırken, GLP-1 glukagon sekresyonunu baskılar. Yağ dokusunda GIP yağ birikimini kolaylaştırır. Kemikte, GIP kemik oluşumunu desteklerken GLP-1 kemik absorbsiyonunu engeller. GLP-1'in kardiyo ve nöroprotektif etkileri de gösterilmiştir. Bu hormonun inflamasyonu ve apoptozu azalttığı, öğrenme ve hafıza üzerinde etkilerinin olduğu belirlenmiştir [Senio ve ark., 2010]. Bununla birlikte, GLP-1, gastrointestinal motiliteyi ve sekresyonu inhibe etmekte ve tokluk hissini arttırarak, gıda alımını düzenlemektedir [Seufert, 2017].

4.2.1. GLP-1'in sentezi, salınımı ve yıkımı

GLP-1'in aktif formu, preproglukagon peptidinin işlenmesiyle elde edilen 30 amino asitlik bir peptiddir. Preproglukagon geni, insan kromozom 2'nin uzun kolunda bulunur ve 6 ekson ve 5 intron içerir, tüm GLP-1 kodlama sekansı ekson 4'te bulunur [Cantini ve ark., 2016]. Preproglukagon geni özellikle distal ileum ve kolonda olmak üzere bağırsak enteroendokrin L hücrelerinde, pankreasın α hücrelerinde ve beyin sapının nukleus traktus solitarii (NTS)'de ekspresse edilir [Muller ve ark., 2019]. Preproglukagon geni translasyon aşamasından sonra sonra 180 amino asitten oluşan uzun zincirli peptide çevrilir. Proglukagon peptidi çeşitli küçük peptidleri içerir ve bölünmesinden sonra dokuya özgü peptidler oluşur. Proglukagon peptidinin dokuya özgü bölünmesi, prohormon konvertaz (PC) enzimlerinin seçici ifadesi ile

düzenlenir. Örneğin, PC2 enzimi daha fazla pankreasın α-hücrelerinde ekspresse edilir ve bu enzimin etkisinden sonra proglukagon geninden başlıca glukagon, glisentin ilişkili polipeptid, majör proglukagon fragment, intervening peptide-1 (IP-1) gibi peptidler meydana gelir. PC1/3 – ise özellikle bağırsağın L-hücrelerinde ve beyinde ekspresse edilir. Bu dokulardan başlıca GLP-1, GLP-2, oksintomodulin, glisentin, glisentin ilişkili polipeptid ve intervening polipeptid-2 (IP-2) molekülleri oluşur [Baggio ve Ducker, 2007]. L hücrelerinde PC 1/3 enzimi etkisi ile oluşan GLP-1(1-37) peptidi, hormonun inaktif formudur. GLP-1(1-37) peptidi, posttranslasyonel işlemlerden sonra GLP-1 (7-36)amid ve GLP-1(7-37) olmak üzere iki aktif forma dönüşür. GLP-1(7-36)amid, hormonun dolaşımdaki başlıca aktif formudur [Muller ve ark., 2019].

GLP-1'in bağırsak L hücrelerinden dolaşıma salgılanması, gıda alımına takiben hemen gerçekleşir. Bu nedenle, bağırsak L hücrelerinden GLP-1 salgılanmasının besin maddeleri ile birlikte sinirsel ve endokrin faktörler yardımıyla uyarıldığı düşünülmektedir. Salgılanmanın iki aşamada gerçekleştiği öne sürülmüştür. İlk aşamada (10-15 dakika), hormon ve sinir faktörlerinin etkisi altında GLP-1'in erken salınımı olmaktadır. İkinci geç aşama ise (30-60 dakika) L hücreleri ile besinlerin doğrudan temasıyla başlamaktadır [Baggio ve Ducker, 2007]. İnsanlarda, biyoaktif GLP-1'in bazal ve pik konsantrasyonları sıra ile 5-10 pmol/L ve 25-40 pmol/L'dir ve bir öğünün boyutu ve bileşimlerinden etkilenmektedir [Philips ve Prins, 2012]

GLP-1'in salgılanmasını düzenleyen nöroendokrin faktörler arasında hormonlar, sitokinler ve nörömediatörler bulunur. GLP-1'in salgılanmasında GIP'nin etkilerinin bulunduğu kanıtlanmıştır. GIP'nin intravenöz infüzyonu, sıçanlarda proglukagon türevli peptidin yüksek plazma seviyeleri oluşturduğu tespit edilmiştir [Roberge ve Brubaker, 1993]. Ancak, insanlarda GIP'in GLP-1 salgılanmasında rol oynadığı şüphelidir [Nauck ve ark., 1993]. GLP-1 sekresyonunun düzenlenmesinde rol oynayan en güçlü mekanizmalar arasında, pankreas D hücrelerinden salgılanan somatostatin tarafından uygulanan yerel parakrin kontrol bulunmaktadır. GLP-1 somatostatin salgılanmasını uyarır. Ancak somatostatin GLP-1 üzerinde inhibe edici etki gösterir. Somatostatin salgılanmasının kısıtlanması ile GLP-1'in sekresyonunun sekiz kata kadar uyarabildiği belirlenmiştir [Hansen ve ark., 2000]. GLP-1

salgılanmasının kontrolünde hormonlarla birlikte M1 ve M2 müskarinik reseptörlerin de yer aldığı kanıtlanmıştır. Bir muskarinik reseptör antagonisti olan atropinin, mısır yağının intraduodenal uygulamasından 20 dakika önce infüzyonu ile, besin kaynaklı GLP-1 salgılanmasının tamamen bloke edilebildiği gösterilmiştir. Bu bulgu, kolinerjik muskarinik reseptörlerin, sıçanda tokluk GLP-1 salgılanmasının kontrolünde rolünü olduğunu açıkça göstermektedir [Anini ve Brubaker, 2002]. Adipoz dokusundan salgılanan adipositokinlerin de GLP-1 salgılanmasına katkıda bulunduğu tespit edilmiştir. Leptinin, sıçanlarda ve farelerde in vitro ve in vivo GLP-1 salgılanmasını uyardığı gözlenmiştir [Anini ve Brubaker, 2003]. Adipoz dokudan ve ayrıca egzersiz yapan iskelet kasından salgılanan IL-6'nın, sadece bağırsak L hücrelerinden değil aynı zamanda pankreas α hücrelerinden de GLP-1 salgılanmasını uyardığı gösterilmiştir [Ellingsgaard ve ark., 2011].

Karbonhidratlardan özellikle glikoz, GLP-1 salgılanmasının önemli uyarıcılarından biridir. Ayrıca GLP-1 salınımını uyaran monosakkaritler arasında galaktoz ve fruktoz bulunur. L-hücrelerinden GLP-1 salgılanmasının hücresel mekanizmasının altında yatan glikoz uyarımı, kısmen pankreas β hücrelerden insülin salgılanmasının uyarılmasına benzerlik gösterir. Glikozun L hücreleri tarafından alınımının sodyum-bağımlı glikoz taşıyıcısı-1 (SGLT-1) ve glikoz taşıyıcı 2 (GLUT 2) yardımıyla gerçekleştiği düşünülmüştür [Muller ve ark., 2019]. Bu fikir, SGLT-1 inhibitörleri ile SGLT1 taşıyıcıları engellendiği zaman, glikoz eklenmesinden sonra bozulmuş GIP ve GLP-1 salınımının gösterilmesiyle desteklenmiştir [Gorboulev ve ark., 2011]. Özellikle, oral glikoz uygulanmasından sonra GLP-1 salınımının bozulmuş yanıtı GLUT 2 taşıyıcıları eksik olan farelerde görülmüştür [Cani ve ark., 2007].

Karbonhidratlar gibi yağlar da GLP-1 salgılanmasının güçlü bir uyarıcısıdır. Sağlıklı insanlarda karbonhidrat veya protein alımından sonra dolaşımdaki GLP-1'de hızlı bir artışa görülürken, GLP-1'deki bu artış lipitlerin alınması sonrası biraz daha geç olmaktadır [Muller ve ark., 2019]. Diyet ile trigliseridler alındığında; L- hücreleri, sadece yağ asitlerine değil aynı zamanda 2-monoasilgliserol gibi diğer ana metabolit ürünlere de yanıt gösterir. [Hansen ve ark., 2011].

Lipit ve karbonhidratlara göre proteinler, GLP-1 salgılanması üzerine zayıf bir uyarıcıdırlar [Nauck ve Meier, 2018]. Ancak proteinlerin GLP-1 salgılanmasını arttırma kabiliyetinden dolayı, glisemik yanıtı iyileştirmek için etkili bir terapi ajanı olarak düşünülmüşlerdir [Wang ve ark., 2015]. Sağlıklı insanlarda, %30 kkal içeren proteinli bir diyetin (%40 karbonhidrat, %30 yağ), %10 kkal protein içeren (%60 karbonhidrat, %30 yağ) diyetten daha fazla GLP-1 salgılanmasına neden olduğu tespit edilmiştir [Lejeune ve ark., 2006]. GLP-1 salgılanmasının protein indüksiyonu doza bağımlı görünmektedir [Belza ve ark., 2013]. GLP-1 sekresyonunun protein tarafından stimülasyonun altında yatan moleküler mekanizmalar arasında Ca^{2+}/kalmodulin bağımlı kinaz II'nin aktivasyonu yer alır [Diakogiannaki ve ark., 2013]. GLP-1 salgılanmasını uyaran amino asitler arasında glutamin, asparagin, fenilalanin ve glisin bulunur. Bunlar arasında glutamin ve glisin en güçlü olanlarıdır [Muller ve ark., 2019]. Fenilalanin gibi aromatik amino asitlerin GPR142 reseptörü ile etkileşime girerek bağırsak L hücrelerinde ve muhtemelen pankreasta GLP-1 salgılanmasını uyardığı düşünülmektedir [Rudenko ve ark., 2018].

Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4), karaciğer, akciğer, böbrek, bağırsak, lenfositler ve endotel hücreleri gibi birçok dokudan eksprese edilen membran amino peptidazıdır [Cantini ve ark., 2016]. GLP-1 ve GIP'in de içlerinde olduğu birçok gastrointestinal hormon, nöropeptid, sitokin ve kemokin DPP-4 için birer substratdır [Cantini ve ark., 2016]. Damarların endotel dokusunda bulunan DPP-4 enzimi, yeni sentezlenen GLP-1'in büyük bir miktarını yıkar. GLP-1'in ancak %25 kadarı portal dolaşıma ulaşır. Karaciğerde bu GLP-1 daha ileri degradasyona uğrar. Böylece GLP-1'in %10-15'i sistemik dolaşıma ulaşır ve endokrin yolla pankreas ve beyini etkiler [Holst, 2007]. GLP-1'in yarı ömrü çok kısadır. Bu süre 1-2 dakikadır. DPP-4 ile etkileşimden sonra GLP-1(9-37) ve GLP-1(9-36) inaktif metabolitler oluşur [Philips ve Prins, 2012]. Hem bozulmamış GLP-1 formları hem de inaktive GLP-1 metabolitleri böbrekler yoluyla dolaşımdan hızlı temizlenir [Baggio ve Ducker, 2007].

4.2.2. GLP-1 reseptörü

GLP-1 etkilerini, GPCR ailesine ait GLP-1 reseptörler (GLP-1R)'leri aracılığıyla yapar. Bu reseptörler pankreasın β hücreleri, akciğer, böbrek, merkezi sinir sistemi (MSS), enterik ve periferik sinir sistemi, lenfositler, kan damarları ve kalp dahil olmak üzeri birçok dokuda ekspresse edilir [Muller ve ark., 2019].

4.2.3. GLP-1'in pankreas üzerine etkisi

4.2.3.1. İnsülinotropik etki

GLP-1'in pankreas üzerindeki insülinotropik etkisi ortamdaki glikoz konsantrasyonlarına bağlıdır. Glikoz konsantrasyonu yaklaşık 5,6 mmol/L seviyelerinin üzerinde olduğunda GLP-1 ile birlikte β hücrelerden insülin salgılanmasını uyarılır. Bu değerin altında GLP-1 insülinotropik etkisini kaybeder [Seufert, 2017].

GLP-1'in pankreas β hücrelerindeki reseptörüne bağlanması adenilat siklaz aktivitesi aracılı cAMP üretimini uyarır. Hücre içi artmış cAMP konsantrasyonu protein kinaz A (PKA) ve cAMP-düzenlenen guanin nükleotid değişim faktör II'nin (cAMP-GEFII, Epac2 olarak da bilinir) uyarılmasına neden olur. Bu iki protein hücre içi bir çok sinyal yollağının aktive edilmesinden sorumludur [Senio ve ark., 2010].

GLP-1'in az miktarda salgılanması tek başına β-hücre stimülasyonu için yetersiz olabilir. Portal dolaşıma salgılanan GLP-1 vagal afferent nöronları aktive eder, ve hipotalamusa sinyal iletilir. Vagal efferent nöronler pankreas üzerine asetilkolin ve hipofiz adenilat siklaz aktive edici polipeptidin (PACAP) sinaptik salınım yoluyla insülin sekresyonunun uyarılmasına neden olur [Smits ve ark., 2016].

GLP-1'in glikoz ile birlikte sinerjik etkisi insülin biyosentezinde önemli rol oynar. Bu etkiyle GLP-1 β hücre insülin depolarını doldurur ve hücre rezervlerin tükenmesini önler. GLP-1, glikoza dirençli β hücrelerinde glikoz duyarlılığını artırır. Böylece hücrelerin glikozu algılama ve ona tepki verme kapasitesi geliştirir. GLP-1,

glikoz taşıyıcılarının ve glikokinazların, hücre glikoz sensörlerinin moleküler bileşenlerinin ekspresyonunu teşvik eder. Böylece GLP-1'in önceden dirençli β hücrelere glikoz yanıtı yeniden sağlanır [Baggio ve Ducker, 2007].

4.2.3.2. Non-insülinotropik etkiler

GLP-1'in glikoz düşürücü etkileri, yalnızca insülinotropik etkiyle değil, aynı zamanda glukagon salgılanmasının güçlü inhibisyonuyla da ilişkilidir. Bu etki, kısmen postprandiyal dönemde meydana gelen pankreas adacıklarından artan insülin ve somatostatin salglanmasını uyarılmasıyla indirekt yolla gerçekleşebilir. Bununla birlikte, glukagon inhibisyonu, GLP-1'in hücreler üzerindeki GLP-1R'üne doğrudan bağlanmasıyla meydana gelebilir [Baggio ve Ducker, 2007]. İnsülin salgılama kapasitesi kalmayan tip 1 diyabet hastalarında yapılan çalışmada glukagon sekresyonunun, GLP-1 tarafından güçlü bir şekilde inhibe edildiği tespit edilmiştir. Bu da genellikle glukagon sekresyonunu baskıladığı düşünülen insülinin bu süreçte gerekli olmadığını kanıtlamıştır [Creutzfeldt ve ark., 1996].

GLP-1'in pankreas β hücre proliferasyonunu ve canlılığını kontrol etmek gibi başka insülinotropik olmayan etkileri de bulunur. GLP-1 hücre üzerinde etki gösterdiği zaman hücre içi sinyal iletiminde cAMP yolu en iyi olarak belirlenmesine rağmen, GLP-1 PI3K ve MAPK sinyal yollarını da aktive ederek de etki gösterir. Fonksiyonel β hücre kütlesi dinamiktir ve β hücre sağ kalımı ile beta hücre ölümü arasındaki denge tarafından kontrol edilir. Hem artan beta hücre proliferasyonu hem de azalmış beta hücresi apoptozundaki değişiklikler, PI3/Akt1 ve MAPK'nın daha yüksek ekspresyonu ile ilişkilidir. GLP-1'in pankreas β hücreleri üzerindeki anti-apoptotik etkileri PI3/Akt ve MAPK yolların aktivasyonuyla, eksendin-4 ile tedavi edilen db/db farelerinin apoptotik β hücrelerin seviyesinde azalma ile ilgili çalışmaları ile öğrenilmiştir [Wang, 2002]. GLP-1R agonistlerinin, sıçanların pankreasında β-hücre çoğalmasını ve neogenezi uyardığı, böylece β hücre kütlesini arttırdığı belirlenmiştir [Xu ve ark., 1999]. β hücre hasarına neden olan bir çok yolağın, diabetes mellitusun patogenezinde yer aldığı öne sürülmüştür. Bunlar arasında, son zamanlarda daha fazla dikkat çeken endoplazmik retikulum (ER) stresin rolüdür. ER stresi, ER'de Ca^{2+} dinamiklerinde bozukluk, yanlış katlanan proteinlerin (aşırı) üretimi, oksidatif stres

ve sitokinlere maruz kalma gibi çeşitli nedenlerle indüklenen hücresel yanıttır. GLP-1R aktivasyonunun ER stres tepkisini azalttığı, β hücre canlılığını teşvik ettiği tespit edilmiştir [Tsunekawa ve ark., 2007].

4.2.4. Santral ve periferik sinir sistemi üzerine etkisi

GLP-1R'lerinin beyindeki ekspresyonu ilk Wei ve Majson tarafından RT-PCR yöntemini kullanarak belirlenmiştir [Muscogiuri ve ark., 2016]. GLP-1 reseptörleri öncelikle paraventriküler (PVN), dorsomedyan (DMN) ve arkuat (ARC) hipotalamik çekirdeklerde tanımlanmıştır. Beyin sapında, tractus solitarius (NTS) ve postrema (AP) çekirdeklerinde de lokalize olmuşlardır. Beyin sapındaki bu son iki bölge, aynı zamanda, hipotalamusa yansıyan GLP-1'i sentezleyen nöronların hücre gövdelerini de içerir. Talamik ve kortikal alanlar gibi ekstrahipotalamik alanlarda çok sayıda GLP-1 immünoreaktif lifleri de bulunabilir [Cabou ve Burcelin, 2014].

GLP-1 peptidinin santral ve periferik sinir sistem üzerinde GLP-1R ile etkileşim mekanizmaları direkt ve indirekt olmak üzeri ikiye ayrılabilir. GLP-1 ve GLP-1R agonistleri kan beyin bariyerini geçebilecek kadar küçük moleküllerdir. Beyindeki nöronlar tarafından sentezlenen ve salgılanan GLP-1 kan beyin bariyeri boyunca yayılır ve MSS'i üzerine doğrudan etki edebilir [Baggio ve Ducker, 2007].

ARC, enerji ve besin durumu ile ilgili çevresel bilgilerin diğer merkezi yapılara iletilmesinde kritik bir rol oynar. ARC, iki farklı nöron popülasyonu içerir: 1) nöropeptid Y (NPY) ve agouti ile ilişkili peptit (AgRP) gibi oreksijenik nöronları eksprese eden nöronlar ve 2) pro-opiomelanokortin (POMC), ayrıca kokain ve amfetaminle düzenlenen transkript (CART) gibi anoreksijenik nöronlar [Bodnaruc ve ark., 2016]. Küçük bir miktar GLP-1'in kan-beyin bariyerinden geçtiği ve POMC/CART ve NPY/AgRP nöronlarındaki reseptörlerine doğrudan bağlandığı tespit edilmiştir. Kemirgenlerde, GLP-1 analoğunun periferal uygulamasının, NPY/AgRP nöronlarında inhibitör bir etkiye sebep olurken, POMC/CART nöronlarında nörotransmisyonu doğrudan aktive ettiği gösterilmiştir [Yang ve ark., 2014].

Bağırsak L-hücrelerinden salgılanan intakt endojen GLP-1'in yarı ömrünün kısalığı MSS'de bulunan GLP-1R'lerinni uyarılabilmesi için uygun değildir. Bu yüzden GLP-1'in etkilerinin çoğunun indirekt yolla, enterik veya vagal nöronlar aracılığıyla gerçekleştiği öne sürülmüştür [Muscogiuri ve ark., 2016].

GLP-1R'leri, merkezi dalları beyin sapının NTS'de sona eren abdominal vagal afferent sinir liferinin nodoz ganglionunda bulunur. GLP-1 nodoz ganglionden kaynaklanan duyusal afferent nöronlara bağlanabilir ve bunları aktive eder. Bu da NTS nöronlarını uyarılmasına sebep olur. NTS aracılığıyla bilgiler hipotalamusa ve ön beyinin diğer bölgelerine iletilir. Beyin sapından sinapsları uyararak efferent vagal sinirlerin aktivasyonuna yol açar. Efferent sinirler, pankreas ve gastrointestinal sistemin organları üzerine uyarıcı veya engelleyici etkilere sahiptir. Vasküler ve nöral yollar birlikte, insülin sekresyonun uyarılmasına ve glukagon sekresyonunu baskılanmasında, mide boşalma hızının, bağırsak hareketinin yavaşlanmasında katkıda bulunur [Smits ve ark., 2016] [Baggio ve Ducker, 2007].

GLP-1R agonistlerinin periferal uygulaması vagal nöronların aktivasyonuyla da tokluğu arttırdığı ve böylece kilo kaybına yol açabildiği tespit edilmiştir [Kanoski ve ark., 2011].

4.2.5. GLP-1'in gastrointestinal sistem üzerine etkisi

GLP-1, gastrointestinal sistem üzerinde birçok etki gösterir. Besin ile uyarılan gastrik asit sekresyonunu inhibe eder, mide boşaltımını yavaşlatır, gastrointestinal motilitesini inhibe eder ve besin absorbsiyonunu yavaşlatır. GLP-1'in gastrointestinal sistem üzerinde etkisi direkt gastrik paretal hücreler üzerinde ekspresse edilen GLP-1R bağlanarak ya da vagal afferent nöronların aktivasyonuyla indirekt gerçekleşebilir [Baggio ve Ducker, 2007].

GLP-1'in, pentagastrin ile uyarılan asit sekresyonunu inhibe ettiği belirlenmiştir. GLP-1'in bu etkisinin doğrudan mide mukozası üzerine olmadığı, ancak vagal yollar ile oluştuğu tespit edilmiş [Wettergren ve ark., 1997].

Mide boşaltma hızı, yemek sonrası glisemik hareketlerin önemli bir belirleyicisidir. Normalde dakikada 2-3 kcal karbonhidrat geçişine izin verir, böylece en yüksek yemek sonrası kan şekeri düzeylerindeki değişimin ~% 35'ini oluşturur. Bağırsağa glikoz taşınmasının geciktirilmesi, absorbsiyonu uzatır, yemek sonrası total glikoz alımında değişiklik yapmadan glikoz hareketinde azaltıcı etki gösterir. Aksine, artan mide boşalma hızı, daha erken ve daha yüksek bir glikoz seviyesine yol açar [Smits ve ark., 2016].

GLP-1 mide boşalma hızını inhibe ederek yemek sonrası glikoz kullanımını iyileştirir ve glikozun dolaşıma geçme hızını yavaşlatır. Yemek ile ilişkili kan şeker düzeylerindeki artışları azaltır [Smits ve ark., 2016].

Fizyolojik olarak mide boşaltma hızı, "ileal fren mekanizması" da dahil olmak üzeri çeşitli süreçler tarafından belirlenir. Proksimal gastrointestinal motor ve sekretuar fonksiyonu azaltan bu negatif feedback makanizması, distal ileumdeki besin stimülasyonu ile aktive edilir ve entrogastronlar olarak adlandırılan hormonlar tarafından düzenlenir. GLP-1'in mide boşaltım hızını yavaşlattığı, enterogastron olarak işlev gördüğü de düşünülmüştür [Schirra ve Göke, 2005].

Bağırsakdan karbonhidrat emilimi bağırsak hareketliliğinden de etkilenir. GLP-1 ve GLP-1'R agonistlerinin kemirgen ve insanlarda hem açlık, hem de tokluk durumunda bağırsak hareketini azalttığı gösterilmiştir. Böylece glikoz absorbsiyonunun yavaşlamasına katkıda bulunduğu düşünülmüştür [Thazhath ve ark., 1997] [Tolessa ve ark., 1998].

Yemeye bağlı glisemik harekette GLP-1 aracılı azalma genellikle yemek sonrası insülin seviyelerinin artmak yerine azalması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. GLP-1'e bağlı gastrik boşaltım etkisini eritromisin antogonistleri ile inhibe edildiğinde, besin alımına yanıt olarak insülin salgılanması artmıştı. Ancak GLP-1'ın glikoz düşürücü etkisi çok azalmıştır [Meier ve ark., 2005].

4.2.6. GLP-1'in kardiyovasküler sistem üzerine etkisi.

Hem kemirgen hem de insan vasküler ve kalp dokularında GLP-1R'ünün varlığı, inkretinlerin kardiyovasküler fizyolojisi ve hastalıklarında potansiyel bir rolü olduğunu göstermişdir [Szmitko ve ark., 2010]. GLP-1R'nün otonomik sinir sistemi üzerinde de bulunması, GLP-1'in kalp ve damar üzerinde direkt ve indirekt etkiye sahip olduğunu işaret etmiştir [Heuvelman ve ark., 2019].

4.2.6.1 GLP-1'ın kardiyomiyosit ve miyokardiyum üzerinde etkisi.

GLP-1 kardiyomiyositler üzerinde kardiyoprotektif ve antiapoptotik etkiye sahiptir. Chang ve ark., tarafından yapılan çalışmada, kardiyomiyositlerin GLP -1R agonistleri ile ön tedavi edilmesinin, oksidatif strese karşı hücre canlılığını arttırdığı, apoptozu inhibe ettiği, enfarktüs boyutunu azalttığı, kalp fonksiyonunu arttırdığı ve kalp hasarı markerlerin seviyelerini azaltarak kardiyomiyositleri koruduğu bulunmuşdur [Chang ve ark., 2013]. Moberly ve ark., tarafından yapılan diğer bir çalışmada, GLP-1'in (7-36) doğrudan koroner dolaşıma uygulamasının, koroner kan akışını etkilemeden, miyokardiyal glikoz metabolizmasını iskemik miyokardda doza bağlı bir şekilde arttırdığı tespit edilmiştir [Moberly ve ark., 2012].

GLP-1'in faydalı vasküler etkisi, T2D'li ve stabil koroner arter hastalığı olan insanlarda da rapor edilmiştir. Endotel hücrelerine GLP-1R agonistlerinin uygulanmasının, sırayla 5'-cAMP aktivated protein kinaz ve Akt yolunun aktivasyonuyla, eNOS fosforilasyonunu tetikleyerek NO üretimini arttırdığı belirlenmiştir [Hattori ve ark., 2010] [Erdogdu ve ark., 2010].

GLP-1'in kan basıncı ve kalp atımı düzenlenmesi üzerindeki etkileri karışıktır ve türe göre farklılık göstermiştir [Ussher, 2012]. Erkek sıçanların jugular damarına sentetik insan GLP-1 uygulanması, sistolik ve diastolik kan basıncını ve kalp atımını akut olarak arttırmış ve GLP-1 uygulanmasından 25 dakika sonra bazal seviyelere döndüğünü bulunmuştur [Barragan ve ark., 1994]. GLP-1R agonistlerinin akut veya uzun süreli uygulanmasının kan basıncı üzerine farklı etkilere neden olmaktadır. Akut uygulamalar neticesinde kan basıncı artış eğilimindedir. Ancak, GLP-1R

agonistlerinin uzun süreli uygulaması kan basıncında azalmayla sonuçlanmıştır. Akut deri altı GLP-1 enjeksiyonunun, sağlıklı insanlarda kalp atımı ve kan basıncını geçici olarak artırdığı, enjeksiyondan 50 dakika sonra normal duruma döndüğü gösterilmiştir [Edwards ve ark., 1998]. Robinson ve ark., tarafından yapılan çalışmada, T2D hastalarına GLP-1R agonistlerinin uygulanması kalp hızında önemli bir artış sağlamış ancak, sistolik kan basıncını azaltırken ve diyastolik kan basıncında önemli bir farklılığa neden olmamıştır [Robinson ve ark., 2013].

Bugüne kadar, GLP-1'in kalp atımı ve kan basıncı üzerindeki mekanizmaları anlaşılamamıştır. Bazı çalışmalarda, GLP-1R agonistlerinin taşikardiye geçen sistemik vazodilitasyona neden olduğu öne sürülmüştür. Buna karşın, NO sentaz inhibisyonuyla indüklenen vazokonstriksiyon sırasında eksenatid kalp atımını arttırmıştır. Bu yüzden, GLP-1'in kalp atımını otonomik sinir sistemi üzerinden uyardığı düşünülmüştür [Smits ve ark., 2016b].

GLP-1'in kan basıncı üzerindeki azaltıcı etkisinin altında yatan mekanizmaları açıklamak için birkaç varsayım bulunmaktadır. Bunlar arasında, GLP-1'in endotel fonksiyonunu iyileştirerek kan basıncını azalttığı yer almaktadır [Varanasi ve ark., 2011]. GLP-1 natriürezi etkileyerek kan basıncının azalmasına yol açabilir [Gutzwiller ve ark., 2004]. Son olarak, GLP-1 kan basıncının artışına neden olan Ang II seviyelerini %19 kadar azalttığı, ancak renin ve aldesteron seviyesine etkilemediği gösterilmiştir ve bu kan basıncını etkileyebileceği düşünülmektedir [Skov ve ark., 2013].

4.2.7. GLP-1'in kas, yağ dokusu ve karaciğer üzerine etkisi

GLP-1'in karaciğer, kas ve yağ dokusu üzerine etkili olduğu bilinmek ile beraber bu dokularda GLP-1R'ünün ekspresse edilip edilmediği şüphelidir [Campbell ve Drucker, 2013][Muscogiuri ve ark., 2016].

GLP-1'ın hepatosit glikoz metabolizması üzerindeki etkileri, açlık glikoz üretiminde azalma ve hepatik glikoz alımında artmadır [Smits ve ark., 2015a]. Bu etkileri GLP-1, sadece insülin ve glukagon salınımındaki değişiklikleri ile değil, hem de pankreas

hormonlarından bağımsız halde hepatik glikoz metabolizmasını MSS üzerinden düzenler [Arble ve Sandoval, 2013]. Hem insanlarda intavenöz GLP-1 uygulanması, hem de sıçanlarda intravenöz GLP-1'ın doğrudan ARC'ye uygulanması hepatik glikoz üretimini azalttığı belirlenmiştir [Prigeon ve ark., 2003] [Sandoval ve ark., 2008]. GLP-1'ın hepatosit üzerindeki etkilerini araştıran birkaç klinik öncesi çalışmalarda, GLP-1 glikojen sentezinde katılan enzimlerin seviyesini arttırdığı ve glikojenoliz ile glikoneogenezde yer alan enzimlerin aktivitesini azaltarak, hepatik glikoz üretimini baskıladığı tespit edilmiştir [Morales ve ark., 1997] [Lee ve ark., 2007]. Glikoneogenez ve glikojenolizde yer alan glikoz-6 fosfataz ve glikoneogenezde yer alan fosfoenolpiruvat karboksikinaz ekspresyonu, GLP-1 ile tedavi edilen ob/ob farelerinin karaciğerinde önemli ölçüde azalmıştır [Lee ve ark., 2007]. Glikoz azaltıcı etkisinin alternatif yollarına ek olarak GLP-1'in, hepatik yağ birikiminde iyileşmeler ve hepatositlerin apoptoza karşı koruma mekanizmaları yer alır. GLP-1 hepatik lipogenezi baskılar ve hepatosit TG seviyelerini azaltır, böylece lipid metabolizmasını iyileştirir [Ben-Shlomo ve ark., 2010] [Gupta ve ark., 2010]. Yüksek yağlı bir diyetle beslenen sıçanlarda, uzun etkili bir GLP-1 reseptör agonisti ile tedavi, ER stresi ile ilişkili apoptoz yolunu inaktive ederek non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)'den karşı korunmuştur [Ao ve ark., 2015].

GLP-1'ın kas ve yağ dokusu üzerindeki etkileri de belirlenmiştir, ancak altında yatan mekanizmalar anlaşılmamıştır. GLP-1, karaciğerdeki gibi kaslarda da glikojen sentaz aktivitesini uyararak glikojen sentezini arttırır [Morales ve ark., 1997]. Chai ve ark., tarafından kemirgenler üzerinde GLP-1 akut infüzyonunu ile ilgili yapılan çalışma sunucunda: 1) GLP-1 kas mikrovaskülatürünü etkili bir şekilde düzenlediği ve hem akut hem de kronik insülin direnci varlığında kas insülin dağıtımını arttırdığı; 2) lipid infüzyonunun neden olduğu akut insülin direnci varlığında kas metabolik insülin etkisini tamamen iyileştirdiği; 3) kronik insülin direnci varlığında kas metabolik insülin tepkisini önemli ölçüde ancak daha az etkili bir şekilde iyileştirdiği ve 4) hem akut hem de kronik insüline dirençli durumlarda kaslar arası oksijenlenmeyi etkili bir şekilde arttırdığı tespit edilmiş. Dolayısıyla elde edilen sonuçlar, GLP-1'in mikrovasküler etkilerinin incelenen insüline dirençli durumlarda korunduğunu ve

bunun hem glisemik kontrolü hem de diğer kas fonksiyonlarını iyileştirebileceğini açıkça göstermektedir [Chai ve ark., 2014].

GLP-1R'ünün varlığı ve işlevi, 3T3-L1 adipositlerinde geniş çapta incelenmiştir [Montrose-rafizadeh ve ark., 1997]. Adipositler, obezite ile ilişkili insülin direncinde merkezi bir rol oynar. Kronik aşırı besleme, adipositte ER stresini indükler. GLP-1, insülin duyarlılığını çeşitli yollarla geliştirir. Örneğin, GLP-1'in ER stresli adipositlerde insülin sinyalini doğrudan iyileştirebildiği belirlenmiştir [Jiang ve ark., 2018]. GLP-1R agonistlerinin, adipoz insülin direncini azalttığı ve insülinin anti-lipolitik etkisini arttırdığı gösterilmiştir [Gastaldelli ve ark., 2016]. Enflamasyon, obezitenin neden olduğu insülin direncinde önemli bir rol oynar. Fare adipositlerinde yapılan diğer bir çalışmada, GLP-1'in adiponektin sekresyonunu uyardığı, hem de inflamatuar adipokinlerin (IL-6 ve MCP-1) ekspresyonunu engelleyerek bir anti-inflamatuar etki gösterdiği belirlenmiştir [Chung ve ark., 2009]. Fare adipositlerinde hem GLP-1 hem de GLP-1'R agonistlerinin GLUT 4 ekspresyonunu ve insülin reseptörün, IRS-1 ve Akt fosforilasyon yoluyla insülin aracılı glikoz alımını arttırdığı gösterilmiştir [Gao ve ark., 2007]. Son çalışmalar, kahverengi yağ dokusu fonksiyonunun desteklenmesi dahil olmak üzere beyaz yağ dokusunun esmerleşmesinin obeziteyi önleyebileceğini göstermiştir. GLP-1R agonistinin, Sirtuin 1'e bağlı bir şekilde lipolizi, yağ asidi oksidasyonunu ve mitokondriyal biyojenezi teşvik ederek beyaz yağ dokusunun kahverengi yeniden şekillenmesi sürecini tetiklediği gösterilmiştir [Xu ve ark., 2016].

4.2.8. GLP-1'in diğer dokular üzerine etkisi.

GLP-1 reseptörlerinin pankreas, sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem yanında böbrek, akciğer ve kemik dokularında da ekspresse edildiği belirlenmiştir.

İnsanlarda ve kemirgenlerde GLP-1R'nin renal vaskülatürde ve afferent arteriyollerde, proksimal tüpte ve glomerüler kapillerlerde ekspresyonu bulunduğu tespit edilmiştir, ancak distal tübüllerde varlığı belirlenmemiştir. GLP-1 bazlı tedavilerin renal kan akışındaki (RBF), idrar akış hızındaki artışlar, plazma kreatinin

artışlarının önlenmesi, tübüler nekrozun azalması, renal interstisyel sıvılar ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve ayrıca sitoprotektif ve anti-inflamatuar gibi verimli etkileri bulunur [Rowlands ve ark., 2018]. GLP-1'in natriüretik ve diuretik etkilerinin altında yatan mekanizma kemirgenler üzerinde yapılan çalışma ile kanıtlanmıştır. Bu çalışmada, GLP-1'in sistemik infüzyonunun GFR ve RPF'yi arttırdığı ve kısmen renal kortikal Na^+/H^+ değiştiriçi isotope 3 (NHE3) aracılı Na^+/H^+ değişimini inhibe ederek proksimal tübüler sodyum, bikarbonat ve su emilimini azalttığı gösterilmiştir [Crajoinas ve ark., 2010]. Diğer bir çalışmada, GLP-1R agonistleri ile kemirgenlerin ön tedavisinin kaspaz-3 ve makrofaj infiltrasyonunu azalttığı ve oksidatif stres savunma geni Hem oksijenaz -1 ekspresyonunu artırarak sıçanların böbreklerinde renal iskemi-reperfüzyona karşı önemli ölçüde koruduğu gösterilmiştir [Yang ve ark., 2013].

GLP-1R akciğerde de çok yüksek oranda ekspresse edilir. Özellikle, trakeanın submukozal bezleri, pulmoner düz kas ve alveolar tip II hücreler (ATII) gibi akciğer dokusunun farklı alanlarında eksprese edilir [Baggio ve Ducker, 2007]. Hem insanlardan hem de kemirgenlerden alınan akciğer zarlarında reseptörün varlığına rağmen, reseptörün akciğer dokusundaki tam işlevi belirlenmemiştir [Viby ve ark., 2013]. GLP-1 sinyal iletiminin aktivasyonu akciğerde mukus salgısını, pulmoner kasların gevşemesini ve surfaktant salgısını arttırdığı belirlenmiştir [Baggio ve Ducker, 2007]. Zhou ve ark tarafından yapılan çalışmada, lipopolisakkatir (LPS) ile indüklenen akciğer hasarı üzerinde GLP-1R agonistlerinin koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmişdir [Zhou ve ark., 2020].

GLP-1'in kemik dokusu üzerindeki etkisi esas olarak deneysel çalışmalarda araştırılmıştır. GLP-1 ve GLP-1R agonistleri uygulamasının sıçanlarda kemik kütlesi kaybını tersine çevirdiği bulunmuştur [Nuche-Berenguer ve ark., 2011]. Kemirgenlerde yapılan daha sonraki bir çalışmada, GLP-1R agonistlerinin kemik oluşumunu desteklediği ve kemik emilimini azalttığı gözlenmiştir [Ma ve ark., 2013]. Meng ve ark. bir hayvan osteoporoz modelinde GLP-1R aktivasyonunun osteoporozu iyileştirdiği ve osteoblast farklılaşmasını desteklediğini göstermiştir [Meng ve ark., 2016].

4.2.9. GLP-1 temelli tedavi yöntemleri

Sağlıklı bireylerin açlık plazma inkretin seviyeleri düşüktür ve bazal konsantrasyonlara sahiptir. Besin alımından birkaç dakika sonra yükselmeye başlar ve yaklaşık 1 saat sonra zirveye ulaşır [Nauck ve Meier, 2016]. T2D, bozulmuş oral glikoz toleranslı ve hiperglisemisi olan hastalarda inkretin etki azalır veya yoktur. T2D hastalar, GIP'ye karşı insülinotropik yanıtlarını neredeyse tamamen kaybetmişlerdir. Ancak, GLP-1 T2D hastalarda önemli insülinotropik aktiviteyi korur [Nauck ve Meier, 2016]. GLP-1'in endokrin pankreas üzerindeki glikoza bağımlı insülinotropik etkisi ile birlikte, glukagon sekresyonunu baskılaması, gastrointestinal motilitenin azalması, artan tokluk hissi ve azalmış gıda alımı gibi MSS üzerindeki etkileri, bu inkretin hormonun ideal bir anti-diyabetik ajan olarak tanımlar [Seufert, 2017]. GLP-1'ın DPP-4 tarafından hızlı proteolitik degradasyonu ve yarı ömrünün kısalığı klinik tedavilerde kullanımı engeller [Nauck ve ark., 2020]. Bu sorunu çözmek üzere, GLP-1R agonistleri ve DPP-4inhibitörleri gibi inkretin bazlı tedaviler geliştirilmiştir.

DPP-4 inhibitörleri ("Gliptinler" olarak da adlandırılır), DPP-4 enziminin inhibisyonu ile aktif endojen GLP-1'in bozulmadan reseptör ile etkileşime girebilecek şekilde kalmasını sağlarlar [Seufert, 2017] [Nauck ve ark., 2016]. DPP-4 inhibitörleri oral olarak uygulanır [Nauck ve ark., 2009]. İnkretin hormonlarının besin alımından sonra artan seviyeleri nedeniyle DPP-4 inhibitörlerinin tokluk durumunda etki gösterdiği varsayılmıştır [Nauck ve ark., 2016]. İki DPP-4 inhibitörü olan, Vildagliptin ve Sitagliptin, T2D'li deneklerde faz 3 klinik deneme programlarını tamamlamıştır. Her iki ajan da yemek alımından sonra plazma GLP-1 seviyesini ve glikoz ile uyarılan insülin salgılanmasını arttırır ve proinsülin/insülin oranlarını azaltarak β-hücre fonksiyonunu iyileştirir [Baggio ve Ducker, 2007]. DPP-4 inhibitörleri genellikle mide boşalmasını yavaşlatma veya kilo kaybı ile ilişkili değildir. DPP-4 inhibitörlerinin vücut ağırlığı üzerindeki etkisinin nötr veya orta derecede olumlu olduğu gösterilmiştir [Pratley ve ark., 2010]. Bununla birlikte, GLP-1 reseptör agonistleri ile tedaviden sonra sıklıkla bildirilen, başlıca mide bulantısı

olmak üzere gastrointestinal yan etkiler, DPP-4 inhibitörlerinde tarif edilmemiştir [Russell-Jones ve Gought, 2012].

Plazma GLP-1 seviyelerini yüksek tutmanın diğer yolu GLP-1R agonistlerinin uygulanmasıdır. GLP-1R agonistleri, doğal GLP-1'e farklı homoloji seviyelerine sahip peptitleri temsil eder. DPP-4 bozulmasına karşı dirençlidir ve uzun süreli yarı ömre sahiptir [Seufert, 2017]. Günümüzde mevcut GLP-1R agonistleri, moleküler yapıları ve farmakokinetik özellikleri bakımından farklılık gösterir, böylece kısa ve uzun etkili ajanlar olarak kategorize edilebilirler. Kısa etkili ajanlar, birkaç spesifik amino asit değişikliği nedeniyle DPP-4'ün etkilerine dirençli olan eksenatid (günde iki kez) ve liksisenatiddir. Bu ajanlar, orijinal olarak Gilamonster'ın (Heloderma suspectrum) tükürüğünden izole edilen ve insan GLP-1 ile %50 homolojiyi paylaşan eksendin-4 molekülüne dayanmaktadır. Uzun etkili ajanlar sadece DPP-4 ile inaktivasyona dirençli olmakla kalmaz, aynı zamanda bir haftaya kadar yarı ömürle sonuçlanan gecikmiş renal klirense sahiptir. Bu, sentetik insan GLP-1'in bir karbon yağ asidi molekülüne (liraglutide), albümine (albiglutide) veya IgG'nin bir Fc fragmanına (dulaglutide) eklenmesiyle gerçekleştirilir. T2D'li hastalarda intravenöz glikoz yüklemesinden sonra hem kısa hem de uzun etkili GLP-1R agonistleri insülin sekresyonunu %160-310 arttırır [Smits ve ark., 2016]. Her iki uzun ve kısa süreli ilaç sınıfının akut uygulaması, açlık durumundaki insülin seviyelerini de arttırır. Tüm GLP-1 reseptör agonistleri, glikoz seviyelerindeki azalmayla katkıda bulunan açlık ve tokluk glukagon seviyelerini azaltır [Drucker ve ark., 2008] [Kapitza ve ark., 2013]. Birçok klinik çalışma, GLP-1 bazlı tedavilerin mide boşalmasını ve bağırsak glikoz emilimini azalttığını ve ayrıca hepatik glikoz üretimini doğrudan azalttığını göstermiştir [Thazhath ve ark., 2015] [Lee ve ark., 2007]. Böylece, ekstrapankreatik glikoz azaltıcı etkisi bulunmaktadır. GLP-1R agonistleri, glikoz etkilerine ek olarak, T2D'li hastalarda ve diyabeti olmayan obez kişilerde önemli bir vücut ağırlığı kaybına yol açar. GLP-1 reseptör agonistleri tarafından indüklenen kilo kaybının arkasındaki önde gelen mekanizma, MSS'deki açlık sinyali ve beslenme davranışını düzenlemesi üzerindeki etkilerini içerdiğini düşünülmektedir [Bloemendaal ve ark., 2013].

İnkretin bazlı tedavilerin bilinen birincil terapötik etkisi glikoz düşürme olmasına rağmen, ortaya çıkan kanıtlar inkretin bazlı tedavilerin glisemik kontrolün ötesinde faydalar sunduğunu ve bunlardan birinin plazma lipid profilinde bir iyileşme olduğunu göstermektedir [Xiao ve ark., 2013]. GLP-1R agonistleri veya DPP-4 inhibitörleri ile kronik tedavi, hiperlipidemiyi iyileştirme potansiyellerini göstermiştir [Klonoff ve ark., 2007] [Matikainen ve ark., 2006]. GLP-1R agonistleri akut enjeksiyonu, glikoz intoleransı veya T2D'li bireylerde de postprandiyal TG ve apo B48 azalttığı belirlenmiştir [Schwartz ve ark., 2010]. Vildagliptin de yemek sonrası TG ve şilomikron, apoB48 ve kolesterolü azaltarak bağırsak lipoprotein partiküllerinin metabolizmasında iyileşme olduğunu gösterir [Matikainen ve ark., 2006].

Tablo 2. İnkretin bazlı tedavilerin benzerlikleri [Nauck ve ark., 2009].

Özellikleri ve etkileri	**GLP-1 agonistleri**	**DPP-4 inhibitörleri**
Glikoz bağımlı insülin salgılanması	Var	Var
Glikoz bağımlı glukagonostatik etki	Var	Var
Açlık plazma glikozu üzerindeki etki (azalma)	1.4–3.4 mmol/l ile	1.0–1.4 mmol/l ile
Postprandiyal glikoz üzerindeki etkisi Faydalı kardiyovasküler etkiler	Var	Var (ancak daha zayıf)
A1C üzerindeki etki (azalma)	%0,8–1,8 oranında	%0,5–1,1 oranında
(Pro)insülin biyosentezi üzerindeki etki	Var	Var (daha zayıf?)
β-hücre fonksiyonu in vivo iyileştirici etkisi (insanlarda)	Var*	Var*
Faydalı kardiyovasküler etkiler	Muhtemelen	Kanıtlanmamış

*Hastalar tedavi alırken belirlendiği gibi (kalıcı etkilerin tedaviyi yıkadıktan sonra kanıtlanması gerekir.
GLP-1: Glukagon benzeri peptit reseptör agonisti, DPP-4: Dipeptidilpeptidaz, A1C: HbA1C.

Tablo 3. Inkretin bazlı tedavilerin farklılıkları [Nauck ve ark., 2009].

Özellikleri ve etkileri	GLP-1 agonistleri	DPP-4 inhibitörleri
Uygulama şekli	Subkutan	Oral
GLP-1 seviyeleri	Farmakolojik (altı ila on kat artış)	Fizyolojik (iki ila üç kat artış)
GLP-1'in ana mekanizması reseptör uyarımı	Hedef organlar / hücreler üzerindeki reseptörlerle	Afferent sinirler üzerindeki reseptörlerle etkileşim (otonom

	etkileşim	sinir sistemi)
Diğer mediatörler	Yok	GIP, PACAP, diğerleri (belirlenmemiş)
Mide boşalması üzerindeki etkiler	Var	Yok
İştah üzerindeki etkiler	Azaltır	Etkilemiyor
Vücut ağırlığı üzerindeki etkiler	Kilo kaybı görülür	Kilo kaybına etkisi nötral
Yan etkileri	Nousea	Üst solunum yolu enfeksiyonları, karaciğer enzimlerinde artış (vildagliptin), deri reaksiyonları (sitagliptin)

GLP-1: Glukagon benzeri peptit reseptör agonisti, DPP-4: Dipeptidilpeptidaz, GIP: Glukagon benzeri peptid. PACAP: Hipofiz adenilat siklaz aktive edici polipeptidin

4.3 GLP-1 ile Metabolik Sendrom Arasındaki İlişki

MetS, KVH ve T2D için birbiriyle ilişkili risk faktörlerinin bir kompleksidir. Bu faktörler disglisemi, yüksek kan basıncı, yüksek trigliserid seviyeleri, düşük yüksek HDL seviyeleri ve obeziteyi içerir. Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar metabolik sendromun santral obezite ile başladığını açıkça göstermiştir [Alberti ve ark., 2019]. DSÖ'ye göre, 2014 itibariyle dünya çapında 600 milyondan fazla yetişkin obezdi [Zlobine ve ark., 2016]. Son trendler azalmadan devam ederse, 2030 yılına kadar dünya yetişkin nüfusunun %20'sinin (1,2 milyar kişi) obez olması bekleniyor [Belhayara ve ark., 2020]. Abdominal obezitenin hem erkeklerde hem de kadınlarda yağ dokusu kaynaklı insülin direncine katkıda bulunan en güçlü faktörlerin biri olduğu bulunmuştur [Jiang ve ark., 2020]. İnsülin direnci, hiperinsülinemiden glikoz intoleransına ve sonucunda T2D'e kademeli bir ilerleme ile yol açacağından dolayı, MetS risklerini erken tespiti kronik ve metabolik hastalıkların önlenmesi için önemlidir [Seon ve ark., 2021].

İnkretinler, glukagon süper ailesinin üyeleri olan ve esas olarak glikoz ve yağ olmak üzere besin alımına yanıt olarak salınan bağırsaktan türetilen hormonlardır. Pankreatik insülin sekresyonunu glikoza bağımlı bir şekilde uyarırlar ve lokal gastrointestinal ve tüm vücut fizyolojisinde önemli bir rol oynarlar [Saini ve Badole, 2015]. İnkretin etkisi, oral glikoz alımı intravenöz glikoz uygulanmasına göre insülin salgılanması iki ile üç kat artış göstermesi olarak bilinir [Torun ve Ertugrul,

2015]. GIP ve GLP-1 – inkretin hormonlarını temsil eder. Her iki inkretin hormonu besin ile indüklenen insülin salgılanmasında önemli olduğu österilmiştir. GIP, dolaşımda GLP-1'den 10 kat daha fazla salgılanır, ancak GLP-1'in metabolizma üzerindeki glukagon baskılayıcı etkisi ve tokluk faktörü olarak etki gösterme kabiliyetinden dolayı GIP'den daha üstündür [Torun ve Ertugrul, 2015] [Martin ve ark., 2011].

T2D, insülin direncinden ve endokrin pankreasın artan talebini karşılamak için yeterli insülin salgılayamamasından kaynaklanır. Hiperglukagonemi, T2D patofizyolojisinde başka bir yöndür. İnkretin hormonlarının insülin salgılayıcı tepkilerini artırma ve GLP-1'in glukagon konsantrasyonlarını düşürme potansiyeli göz önüne alındığında, T2D'in patofizyolojisinde inkretin hormonlarının rolünü aydınlatmak için büyük ilgi olmuştur [Nauck ve Meier, 2018]. T2D ve hiperglisemili bireylerde, inkretin etkisi önemli ölçüde azalır veya hatta yoktur T2D'te, endokrin pankreas GLP-1'e yanıt vermeye devam eder, ancak artık GIP'ye yanıt vermez; bu, azalmış veya eksik bir inkretin etkisinin en olası nedenidir [Nauck ve Meier, 2016]. T2D'te azalmış inkretin etkisinin nedenlerini aydınlatmak amacıyla Toft-Nielson ve ark., tarafından yapılan çalışmanın sonucunda plazma GLP-1 seviyeleri T2D hastalarında normal glikoz toleransı (NGT) olan kişilere göre önemli ölçüde daha yüksek gözlenmiş, ancak yemek sonrası GLP-1 seviyelerin eğrisi altındaki alanı, T2D hastalarında NGT'li olan kişilere göre önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur [Toft- Nielson ve ark., 2001]. Ancak, Bagger ve ark., tarafından yapılan çalışmada GLP-1 seviyeleri T2D ve sağlıklı bireylerde farklılık göstermediği tespit edilmiştir [Bagger ve ark., 2011].

Normal glikoz toleransı olan obez bireylerde azalmış inkretin etkisinin benzer bir gözlemi yapıldı. Birkaç çalışma, obezitesi olan diyabetik olmayan bireylerde inkretin etkisinde bir azalma olduğunu bildirmiştir, bu da inkretin hormonlarının obezitenin patofizyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ranganath ve ark., tarafından yapılan çalışmada T2D olmayan obez kadınlarda GLP-1 seviyeleri zayıf kadınlara göre daha düşük olduğunu belirlemişler [Ranganath ve ark., 1996]. Carr ve ark., sağlam ve obez erkeklerde GLP-1 salgılanmasını araştıran çalışmasında, obez bireylerin GLP-1 sekresyonu yemek alımından ve oral glikozdan sonra daha düşük

olduğunu da kanıtlamışlar [Carr ve ark., 2010]. Hussein ve ark., tarafından yapılan diğer bir çalışmada, glikoz ile uyarılan GLP-1'in obez deneklerde normal kontrollere göre önemli ölçüde azalması ve VKİ ve BÇ ile negatif korelasyon göstermiştir. Ayrıca, morbid obezite ile morbid olmayan obezite arasında, plazma glikozu ile uyarılan GLP-1 seviyeleri açısından, morbid obezitede morbid olmayan obeziteye kıyasla daha düşüktü. Ancak, NGT'li obezlerde, IFG'li obezlerde ve hem IFG hem de IGT'li obezlerde glikoz ile uyarılan GLP-1 seviyeleri arasında anlamlı bir fark göstermediğini belirlemişler [Hussein ve ark., 2014].

İnkretin hormonlarının metabolizma düzenlenmesinde ve obezite, prediyabet ve T2D patofizyolojisinde, rolü olduğu bilindiğinden, MetS gelişiminde ve önlenmesinde de rolü olabileceği düşünülmektedir. MetS ile inkretin hormonlarının ilişkisini araştıran az sayıda çalışma bulunmakta olup, elde edilen sonuçlar da birbiri ile çelişkilidir.

Calanna ve ark., tarafından yapılan çalışmada, MetS hastaları ve MetS hastalığı olmayan katılımcıların, tüm profil boyunca GLP-1 plazma seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediğini açıklamıştır [Calanna ve ark., 2013]. Kiec-Klimczak ve ark., erken evre MetS hastaları ile sağlıklı gönüllüleri karşılaştırıldığında hem açlık durumunda hem de kullanılan fonksiyonel testler arasında inkretin seviyelerinde anlamlı bir farklılık gözlemlenmediğini kanıtlamışlar [Kiec- Klimczak ve ark., 2016]. Ancak diğer çalışmada MetS hastaların GLP-1 seviyeleri yüksek olduğu ve diyabetin varlığından bağımsız olarak MetS bileşenleri için bir risk faktörü olarak belirlenmiştir [Yamako-Tojo ve ark., 2010]. Daha önce yapılan bir çalışmada MetS'lu erkeklerde, yemek sonrası GLP-1 seviyesi, kontrol erkeklere göre anlamlı derecede yüksek bulunurken, benzer artış kadın hastalarda gözlemlenememiştir. Diğer bir çalışmada da serum GLP-1 konsantrasyonunun MetS'lu hastalarda daha yüksek seviyede bulunduğu ve diyabet varlığından bağımsız olarak MetS bileşenleri için bir risk faktörü oluşturduğu gösterilmiştir [Perez-Durillo ve ark., 2018]. Seon ve ark., tarafından yapılan çalışmada, sağlam, MetS risk faktörü bulunan ve MetS'lu kadınlar arasında GLP-1 seviyeleri araştırıldığında, dolaşımdaki GLP-1 seviyeleri ve HOMA-IR değerleri MetS grubunda diğer iki gruba göre anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir [Seon ve ark., 2021].

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından 06.11.2020 tarih ve 09.2020.1181 protokol numarası ile onaylanmıştır (Ek 1).

Çalışma (cross-sectional) kesitsel çalışma olarak yapılmış olup, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2020 yılında koroner anjiografi randevusu almış, 18 yaş üzere, hamile veya kanser olmayan 27 yetişkin hasta dahil edilmiştir. Kroner anjiografi işlemi öncesi, hastalara yapılacak araştırma hakkında detaylı bilgi verilmiş ve onam formu imzalatılmıştır.

Araştırma kapsamında hastaların cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı, boy gibi demografik bilgileri; sigara, alkol ve ilaç kullanım durumları, geçirilmiş hastalık bilgileri ve aile öyküleri kayıt altına alınmıştır. Anjiyografi öncesi hastaların tansiyonları ölçülmüş ve kan örnekleri toplanmıştır.

5.1 Vücut Kitle İndeksi (VKİ)'nin Hesaplanması

Bireylerin antropometrik bilgileri alındıktan sonra, her hasta için VKİ değerleri

$$\text{VKİ}=\text{ağırlık (kg)}/\text{boy(m)}^2$$

formülü kullanılarak hesaplanmıştır [Nuttall, 2015].

5.2 Hastalardan Serum/Plazma Örneklerinin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen katılımcılardan, en az 12 saat açlık sonrası, venöz kan örnekleri 5 ml EDTA'sız ve EDTA'lı tüplere alınmıştır. Kanlar 1 saat içinde 1500×g'de 15 dakika santrifüj edilmiş ve serum ve plazmalar ayrılmıştır. Serum ve plazma örnekleri, testlerin gerçekleştirileceği güne kadar -80 C'de saklanmıştır.

5.3 Rutin Biyokimya Parametrelerinin Ölçümü

Serum örneklerindeki trigliserid, total kolesterol, HDL ve glikoz ölçümü Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin Biyokimya laboratuvarında otomatik analizör (Beckman Coulter, Kaliforniya, ABD) ile standart metotlar kullanılarak yapılmıştır.

Serum LDL miktarı Fridewalt formülünü kullanarak hesaplanmıştır [Fridewalt, 1972]:

[LDL] = [Total kolesterol] - [HDL] - [Trigliserid/5]

Bu formülde [Trigliserid/5], VLDL değerini tahmini olarak vermektedir ve tüm değerler mg/dL olarak ifade edilmiştir

5.4 İnsülin Direnç Durumunun Değerlendirilmesi

Katılımcıların serum insülin düzeyleri otomatik otoanalizörde (Roche Diagnostic, Indianapolis, ABD) ölçüldükten sonra; insülin direnç durumlarını belirlemek için HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) formülü kullanılmıştır:

HOMA-IR = açlık insülini (μu/ml) × açlık glikozu (mg/dL) / 405 [Yoshida ve ark., 2016].

5.5 Plazma GLP-1 Miktarının Ölçümü

Hastaların plazmalarındaki GLP-1 hormon konsantrasyonunu ölçmek için ticari olarak hazır satın alınan ELISA Human GLP-1 kiti (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China) kullanılmıştır. Ölçüm üretici firma tarafından verilen prosedüre uygun şekilde yapılmıştır:

- Deney öncesi, plazmalar -80 C° buzdolabından çıkarılmış ve yavaşça buz üzerinde, eritilmiştir.
- Kitin içinde bulunan 192 pmol/L standart solüsyonu, seri dilüsyon ile sulandırılarak 96, 48, 24, 12, 6 ve 3 pmol/L GLP-1 içeren yeni standart solüsyonlar hazırlanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Standart GLP-1 dilüsyonu ve konsantrasyonları

96 pmol/L	Standart No.6	120µl Orijinal Standart + 120µl Standart Seyreltici Solüsyon
48 pmol/L	Standart No.5	120µl Standard No.6 + 120µl Standart Seyreltici Solüsyon
24 pmol/L	Standart No.4	120µl Standard No.5 + 120µl Standart Seyreltici Solüsyon
12 pmol/L	Standart No.3	120µl Standard No.4 + 120µl Standart Seyreltici Solüsyon
6 pmol/L	Standart No.2	120µl Standard No.3 + 120µl Standart Seyreltici Solüsyon
3 pmol/L	Standart No.1	120µl Standard No.2 + 120µl Standart Seyreltici Solüsyon

- Hazırlanan standartlar ve hasta plazma örnekleri, kit içinde hazır olarak satın alınan 96 kuyucuklu plakaya eklenmiştir. Ardından örneklerin üzerine 10 µl anti-GLP-1 antikoru konulmuştur. Standart çözelti biyotinlenmiş antikor içerdiğinden standartların konduğu kuyucuklara antikor eklenmemiştir.
- Standartların ve plazma örneklerinin bulunduğu kuyucuklara (kör kuyucukları hariç) 50 µl streptavidin-HRP solüsyonu eklenmiştir. Plaka, üstü iyice kapatıldıktan sonra çalkalayıcı üzerine alınmış ve 37° C'de 60 dakika inkübe edilmiştir.
- İnkübasyondan sonra kuyucuklar yıkama tamponu ile 5 kere birer dakika süre ile yıkanmıştır.
- Yıkamanın ardından her kuyucuğa 50 µl A substrat solüsyonu, ardından 50 µl B substrat solüsyonu eklenmiştir.
- Plaka, üzeri tekrar kapatıldıktan sonra, 10 dakika çalkalayıcı üzerinde 37 C°'de karanlıkta inkübe edilmiştir.

- İnkübasyon bittikten sonra stop solüsyonu eklenerek kuyucuklardaki reaksiyon durdurulmuştur. Bu sırada mavi rengin sarı renge döndüğü gözlemlenmiştir.
- 10 dakika içinde, kuyucuklardaki optik yoğunluktaki değişiklikler, 450 nm'ye ayarlanmış mikroplaka okuyucu ile ölçülmüştür.

5.6 Biyoistatiksel Değerlendirme

Çalışma sırasında elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 23.0 İstatistiksel paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Sonuçlar ortalama ± Standart sapma olarak gösterilmiştir. İki grup arasındaki karşılaştırmada *Independent Student t* testi kullanılmıştır. İki değişken arasında ilişki olup olmadığını görmek için Spearman rho korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Bütün istatistiksel analizlerde p değeri <0,05 ise anlamlı kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

Çalışmaya, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde koroner anjiografi randevusu almış 15 (%55,6) kadın ve 12 (%44,4) erkek hasta dahil edilmiştir. Hastaların cinsiyet farkı olmadan yaş ortalaması 61 ± 12 yıl ve VKİ ortalaması 31,04 ± 6,37 kg/m^2 olarak saptanmıştır. Bu kişilerin 5 tanesinin normal, 11 tanesinin aşırı kilolu, 6 tanesinin obez ve 3 tanesinin morbid obez olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların ilaç kullanım durumları incelendiğinde; 20 tanesi antihipertansif, 10 tanesi antitrombotik, 5 tanesi insülin, 5 tanesi kolesterol düşürücü, 7 tanesi aspirin ve 2 tanesi anti-diyabetik ilaç kullandığı görülmüştür.

Katılımcıların ortalama serum glikoz, insülin ve lipid profil sonuçları tablo 5'de sunulmuştur (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışmaya dahil edilen hastaların laboratuvar test sonuçları.

	n=27 (Ortalama±Std)
Glikoz (mg/dL)	**121 ± 34**
İnsülin (mU/L)	**12,8 ± 7,8**
HOMA-IR	**3,92 ± 2,88**
Kolesterol (mg/dL)	**174 ± 42**
Trigliserid (mg/dL)	**135 ± 77**
HDL (mg/dL)	**40 ± 10**
LDL (mg/dL)	**106 ± 34**
GLP-1 (pmol/L)	**50,63 ± 27,31**

HOMA-IR, Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance; LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein.

6.1. Hastaların Cinsiyet Durumlarına Göre İncelenmesi

Hastaların sonuçları cinsiyet durumlarına göre incelendiğinde kadınların yaşları (62 ± 13) ile, erkeklerin yaşları (61 ± 11) arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,854). Çalışmaya katılan kadınların VKİ ortalama değerinin (32,07 ± 7,20

kg/m^2) erkeklerinkinden (29,93 ± 5,42 kg/m^2) daha fazla olduğu ancak bu farkın anlamlı olmadığı görülmüştür (p=0,415). Çalışmaya dahil edilen hastaların kadın ve erkek gruplarına göre laboratuvar test sonuçları tablo 6'da karşılaştırılmıştır. Erkeklerin serum glikoz seviyesi kadınlarınkinden daha yüksek (p=0,493) gözükmek ile beraber, insülin ve HOMA-IR değerleri cinsiyete göre farklılık göstermemiştir. Kadınların serum kolesterol, trigliserid ve LDL değerlerinin erkeklere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiş, ancak bu yüksekliğin istatiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. Normal HDL değeri kadınlar için <50 mg/dL ve erkekler için <40 mg/dl kabul edildiğinde, her iki cinsiyette de serum HDL seviyelerinin düşük olduğu belirlenmiştir. Kadın ve erkeklerin plazma GLP-1 değerleri karşılaştırıldığına ise bu iki grup arasında istatistiki olarak fark olmadığı görülmüştür (Tablo 6).

Tablo 6. Çalışmaya dahil edilen kadın ve erkek hastaların laboratuvar test sonuçlarının karşılaştırılması

	Kadın (n=15) (Ortalama±Std)	**Erkek (n=12) (Ortalama±Std)**	***p* value**
Glikoz (mg/dL)	117 ± 34	126 ± 34	0,493
İnsülin (mU/L)	12,78 ± 8,67	12,77 ± 7,01	0,996
HOMA-IR	3,89 ± 3,31	3,97 ± 2,38	0,943
Kolesterol (mg/dL)	181 ± 33	165 ± 51	0,354
Trigliserid (mg/dL)	148 ± 93	119 ± 49	0,310
HDL (mg/dL)	43 ± 11	37 ± 6	0,076
LDL (mg/dL)	108 ± 24	105 ± 45	0,843
GLP-1 (pmol/L)	50,01 ± 27,88	51,40 ± 27,79	0,898

HOMA-IR, Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance; LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein; GLP-1, glukagon benzeri peptid-1.

6.2. Hastaların VKİ'lerine Göre İncelenmesi

DSÖ'nün yaptığı MetS tanımlama kriterlerinden biri olan artmış VKİ'ne göre hastalar incelendiğinde; VKİ < 30 kg/m^2 olan bireylerin yaş ortalaması 58 ± 12 bulunurken, VKİ ≥ 30 kg/m^2 olan bireylerin yaş ortalamasının daha yüksek (63 ± 11) olduğu belirlenmiştir (p=0,298).

VKİ ≥30 kg/m^2 grubunda olan hastaların glikoz, insülin ve HOMA-IR değerlerinin, VKİ <30 kg/m^2 grubundaki hastalarınkinden daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ancak bu farklılığın istatiksel olarak anlamlılık kazanmadığı görülmüştür (Tablo 4). Bunun ile beraber bu bulgu obez olan bireylerde insülin direnci ile birlikte hiperinsülinemi ve hiperglisemi geliştiğini vurgulamaktadır. Bu gruplardaki hastaların lipid profilleri incelendiğinde, VKİ ≥30 kg/m^2 grubundaki hastaların kolesterol, trigliserid ve LDL seviyelerinin daha yüksek ama HDL seviyelerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. İki grup GLP-1 seviyeleri açısından karşılaştırıldığında VKİ ≥30 kg/m^2 grubunda bir artış eğilimi olduğu belirlenmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. VKİ'i <30 kg/m^2 olan hastalar ile VKİ'i ≥30 kg/m^2 olan hastaların laboratuvar test sonuçlarının karşılaştırılması

	VKİ <30 kg/m^2 (n=12) (Ortalama±Std)	**VKİ ≥30 kg/m^2 (n=13) (Ortalama±Std)**	***p* value**
Glikoz (mg/dL)	113,00 ± 36,15	129,38 ± 33,03	0,248
İnsülin (mU/L)	11,28 ± 7,6	14,77 ± 8,14	0,281
HOMA-IR	3,16 ± 2,3	4,87 ± 3,29	0,149
Kolesterol (mg/dL)	164,4 ± 37,1	178,5 ± 47,9	0,421
Trigliserid (mg/dL)	116,75 ± 75,4	148,62 ± 77,4	0,309
HDL (mg/dL)	42,6 ± 11,9	38,2 ± 8,5	0,292
LDL (mg/dL)	98,3 ± 24,05	110,5 ± 42,8	0,394
GLP-1 (pmol/L)	47.99 ± 27.99	53.27 ± 27.82	0,641

HOMA-IR, homeostasis model assesment of Insulin Resistance; LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein; GLP-1, glukagon benzeri peptid-1.

6.3. Hastaların Serum Trigliserid Seviyelerine Göre İncelenmesi

MetS tanımlamalarında önemli bir yeri olan serum trigliserid seviyelerine göre hastalar incelendiğinde; serum trigliserid seviyeleri <150 mg/dL hastaların ortalama yaşı 61 ± 12 iken; trigliserid değerleri ≥150 mg/dL olan hastaların benzer şekilde 62 ±13,98 olarak saptanmıştır. İki grup arasında yaş açısından da istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p= 0,827). Bunun ile beraber trigliserid seviyesi ≥150 mg/dL olan hastaların VKİ'lerinin (33,9 ± 4,5 kg/m^2), trigliserid seviyesi <150

mg/dL olan hastalarınkinden (30,1 ± 6,7 kg/m^2) daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (p=0,219).

Hastaların laboratuvar test sonuçları trigliserid seviyelerine göre karşılaştırıldığında ise; trigliseridi ≥150 mg/dL grubundaki hastaların, trigliseridi <150 mg/dL grubundaki hastalara göre, serum glikoz, HDL ve LDL konsantrasyonlarının daha düşük, ancak serum kolesterol, trigliserid ve insülin düzeyleri ile HOMA-IR değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu farklılıklar istatistiki olarak anlamlılık kazanmamıştır Benzer şekilde trigliserid seviyesi yüksek olan grupta GLP-1 seviyesi de trigliserid seviyesi düşük olan gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu yüksekliğin istatistiki olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (Tablo 8).

Tablo 8. Serum trigliserid seviyesi <150 mg/dL olan hastalar ile serum trigliserid seviyesi ≥150 mg/dL olan hastaların laboratuvar test sonuçlarının karşılaştırılması

	Trigliserid <150 mg/dL (n=20) (Ortalama±Std)	**Trigliserid ≥150 mg/dL (n=7) (Ortalama±Std)**	***p* value**
Glikoz (mg/dL)	124,2 ± 35,45	110,7 ± 27,64	0,373
İnsülin (mU/L)	11,8 ± 7,5	15,6 ± 8,6	0,269
HOMA-IR	3,6 ± 2,45	4,7 ± 3,99	0,410
Kolesterol (mg/dL)	168,9 ± 45,6	188,3 ± 25,97	0,300
Trigliserid (mg/dL)	97,3 ± 30,26	244,1 ± 62,8	0,001
HDL (mg/dL)	41,0 ± 10,8	38,4 ± 7,3	0,574
LDL (mg/dL)	108,4 ± 38,03	100,9 ± 22,01	0,627
GLP-1 (pmol/L)	47,6 ± 28,4	59,4 ± 23,6	0,333

HOMA-IR, Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance; LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein; GLP-1, glukagon benzeri peptid-1.

6.4. Hastaların Serum Glikoz ve İnsülin Düzeylerine Göre İncelenmesi

Karbonhidrat metabolizma bozuklukları, MetS patogenezinde kilit rol oynadığından hastalar düşük ve yüksek glikoz seviyelerine göre de incelenmiştir. Serum glikoz seviyesi <110 mg/dL olan hastaların yaşı 56 ± 11 olarak tespit edilirken, glikoz seviyesi ≥110 mg/dL olan hastaların yaşının (65 ± 11) istatistiki olarak anlamlı bir

şekilde yükseldiği görülmüştür (p=0,043). Aynı zamanda serum glikoz düzeyi ≥110 mg/dL olan hastaların VKİ (32,28 ± 6,00) de, serum glikoz düzeyi <110 mg/dL olan hastaların VKİ'ne (29,47 ± 6,76) göre daha yüksek bulunmuştur (p=0,283).

Bu hasta gruplandırmasında laboratuvar test sonuçları değerlendiğinde ise; glikoz seviyesi ≥110 mg/dL bireylerin serum insülin düzeylerinin, glikoz seviyesi <110 mg/dL olan bireylerin insülin düzeylerinden daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu bulguya paralel olarak insülin direncinin belirleyicisi olan HOMA-IR seviyeleri incelendiğinde ise; glikoz ≥110 mg/dL grubundaki hastaların HOMA-IR değerlerinin, glikoz <110 mg/dL grubundaki hastaların değerlerinden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Gruplardaki hastaların lipid profilleri karşılaştırıldığında ise; total kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL düzeylerinin, glikoz ≥110 mg/dL grubunda, glikoz <110 mg/dL grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. İki grubun plazma GLP-1 seviyeleri incelendiğinde glikoz seviyesi ≥110 mg/dL olan grubun daha yüksek GLP-1 seviyesine sahip olduğu görülmüştür (Tablo 9).

Tablo 9. Serum glikoz seviyesi <110 mg/dL olan hastalar ile serum glikoz seviyesi ≥110 mg/dL olan hastaların laboratuvar test sonuçlarının karşılaştırılması

	Glikoz <110 mg/dL (n=11) (Ortalama±Std)	**Glikoz ≥110 mg/dL (n=16) (Ortalama±Std)**	***p* value**
Glikoz (mg/dL)	91,8 ± 8,24	140,5 ± 29,7	0,000
İnsülin (mU/L)	11,65 ± 6,88	13,55 ± 8,55	0,547
HOMA-IR	2,7 ± 1,8	4,75 ± 3,2	0,072
Kolesterol (mg/dL)	186,6 ± 38,5	165,19 ± 42,95	0,196
Trigliserid (mg/dL)	142,5 ± 77,85	130,37 ± 78,04	0,694
HDL (mg/dL)	43,8 ± 11,9	37,88 ± 7,86	0,130
LDL (mg/dL)	114,18 ± 33,02	101,13 ± 35,28	0,342
GLP-1 (pmol/L)	47,4 ± 24,04	52,8 ± 29,9	0,625

HOMA-IR, Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance; LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein; GLP-1, glukagon benzeri peptid-1.

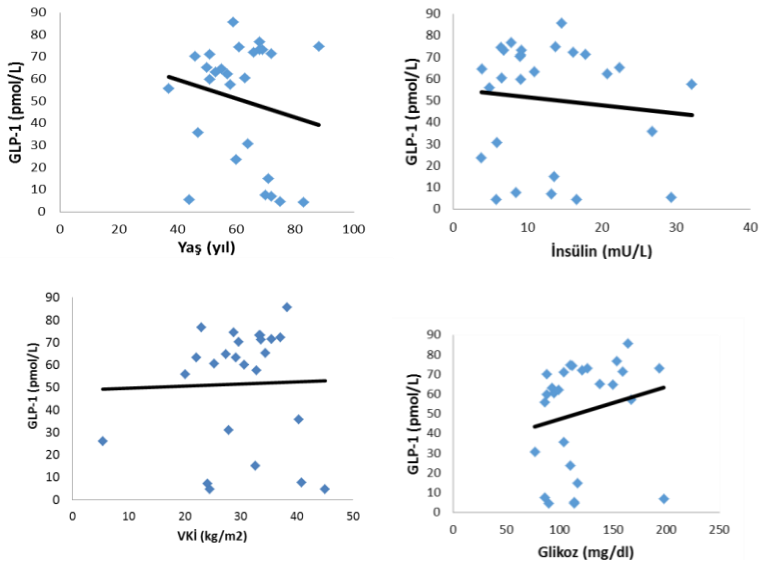
6.5. Hastaların Plazma GLP-1 Seviyeleri ile MetS Kriterleri Arasındaki Korelasyon.

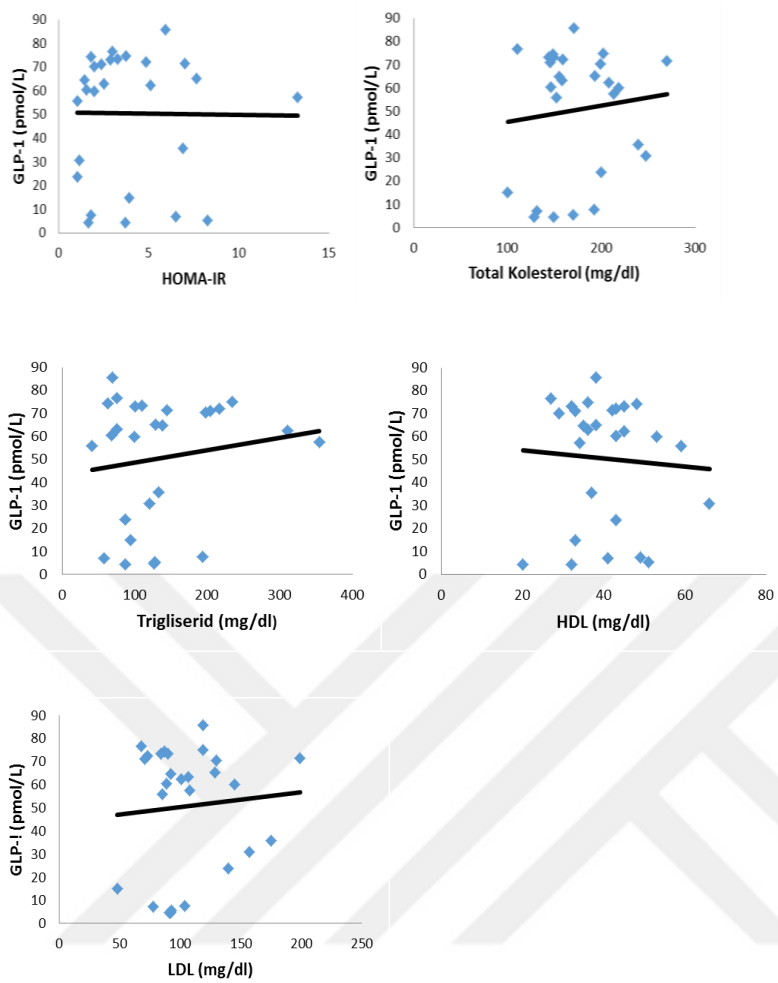
Hastaların plazma GLP-1 seviyeleri ile MetS kriterleri arasındaki korelasyon incelendiğinde; plazma GLP-1 seviyesi ile serum glikoz konsantrasyonu ve VKİ arasında pozitif, HDL seviyesi arasında negatif korelasyon olduğu görülmüştür (Tablo 10) (Şekil 3).

Tablo 10. Plazma GLP-1 seviyeleri ile MetS kriterleri arasındaki korelasyon.

Değişken	Korelasyon katsayısı	p değer
Yaş (yıl)	-0,027	0,892
VKİ kg/m^2	0,120	0,568
Glikoz (mg/dL)	0,344	0,079
İnsülin (mU/L)	0,004	0,983
HOMA-IR	0,092	0,647
Kolesterol (mg/dL)	0,008	0,969
Trigliserid (mg/dL)	0,090	0,655
HDL (mg/dL)	-0,128	0,525
LDL (mg/dL)	-0,074	0,714

VKİ, vücut kitle indeksi; HOMA-IR, Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance; LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein; GLP-1, glukagon benzeri peptid-1.





Şekil 2. Plazma GLP-1 seviyeleri ile MetS kriterleri arasındaki korelasyon

6.6. Hastaların KAH'a Sahip Olma Durumlarına Göre İncelenmesi

Hastalar, anjiografi sonuçları sonrası, KAH'na sahip olup olmadıklarına göre de gruplandırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 27 hastanın 20 tanesi KAH teşhisi almıştır. KAH'na sahip hastaların, KAH hastalığına sahip olmayan hastalara göre yaş ortalamaları daha büyük tespit edilmiştir. İki grubun VKİ'leri karşılaştırıldığında gruplar arasında farklılık tespit edilmemiştir. Gruplar arasında serum glikoz, insülin, total kolesterol, trigliserid, LDL ve HOMA-IR düzeylerinde fark görülmezken, KAH teşhisi alan hastalardaki HDL seviyesinin daha düşük olması dikkat çekmiştir. KAH gelişiminde rolü olduğu düşünülen GLP-1 hormonunun, KAH'na sahip hastaların

plazmalarındaki seviyesi, sağlıklı kişilere göre daha düşük belirlenmiştir. Ancak bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir (Tablo 11).

Tablo 11. KAH'na sahip olup olmama durumlarına göre gruplandırılmalarından sonra, çalışmaya dahil edilen katılımcıların özellikleri

	KAH Yok (n=7) (Ortalama±Std)	**KAH Var (n=20) (Ortalama±Std)**	***p* value**
Yaş (yıl)	55 ± 12	64 ± 12	0,103
VKİ kg/m^2	30,15 ± 5,88	31,39 ± 6,68	0,671
Glikoz (mg/dL)	124,4 ± 40,76	119,35 ± 31,87	0,738
İnsülin (mU/L)	13,52 ± 8,8	12,5 ± 7,7	0,776
HOMA-IR	4,05 ± 2,5	3,88 ± 3,06	0,894
Kolesterol (mg/dL)	173,14 ± 29,21	174,2 ± 46,09	0,955
Trigliserid (mg/dL)	122,4 ± 87,47	139,85 ± 74,5	0,615
HDL (mg/dL)	46,14 ± 9,17	38,25 ± 9,6	0,070
LDL (mg/dL)	102,4 ± 22,27	107,85 ± 38,08	0,727
GLP-1 (pmol/L)	59,3 ± 25,8	47,6 ± 27,8	0,334

KAH, koroner arter hastalığı; VKİ, vücut kitle indeksi; HOMA-IR, Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance; LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein; GLP-1, glukagon benzeri peptid-1.

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

MetS, abdominal obezite, hiperglisemi, hipertrigliseridemi, hipertansiyon ve düşük HDL gibi metabolik risk faktörlerinin bir kümesi ile karakterizedir. Bu risk faktörleri T2D ve kardiyovasküler hastalıkların sıklığını arttırdığı için MetS majör bir halk sağlık problemi olarak görülmektedir. Yaşam tarzındaki değişiklikler nedeni ile MetS sıklığı hızla artmaktadır [Wang ve ark., 2020]. Halihazırda en yaygın kronik hastalıklardan biri olarak kabul edilmekte olup, dünyadaki başlıca ölüm nedenleri listesinde dördüncü sırada yer almaktadır. Bu nedenle, birçok klinisyen ve bilim adamı MetS riskini önlemenin ve yönetmenin yollarını aramaktadır. [Regufe ve ark., 2020].

GLP-1, besin alımına yanıt olarak bağırsak L-hücrelerinden salgılanan bir inkretin hormonudur. Dolaşıma salgılandıktan sonra vücuttaki farklı dokular üzerinde bulunan reseptörüne bağlanarak etki gösterir. GLP-1 pankreas β hücrelerinde glikoza bağımlı insülin sekresyonunu artmasına neden olur. Ek olarak, pankreas α hücrelerinden glukagon salımını inhibe eder, mide boşalmasını yavaşlatır. Böylece yemek sonrası glikoz metabolizmasını iyileştirir. GLP-1, β-hücre koruyucu ve anti-apoptotik etkilere de sahiptir ve merkezi hipotalamik nöronları uyararak tokluğu indükler [Meier ve Nauck, 2005]. GLP-1 ayrıca periferik insülin duyarlılığını da iyileştirebilir, kas ve adipoz dokuları tarafından glikoz alımını arttırır, karaciğerde glikoz sentezi yollarını inhibe eder [Ayala ve ark, 2009] [Jiang ve ark., 2018].

GLP-1'in glikoz homeostazının düzenlenmesindeki bu olumlu etkileri nedeni ile dolaşımdaki GLP-1 seviyelerinin, MetS için potansiyel bir belirteç olabileceği düşünülmüştür [Seon 2021]. Bu nedenle, bu çalışmada, MetS kriterleri ile dolaşımdaki GLP-1 hormon düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiş ve GLP-1'in KAH'daki yeri araştırılmıştır.

MetS ve bileşenlerinin her birinin patogenezi karmaşık ve tam olarak aydınlatılamamış olsa da potansiyel nedensel faktörler olarak öne çıkanlar insülin direnci ve abdominal obezitedir [Alberti ve ark., 2006].

İnsülin direnci, normal bir insülin seviyesinin yeterince insülin yanıtı üretemediği bir durumdur [Iqbal ve ark., 2017]. İnsülin direnci durumunda glikoz metabolizması bozulur ve hiperglisemi meydana gelir. İnsülin direncinin başlamasıyla birlikte, pankreas hücrelerinden normoglisemi sağlamak amacıyla insülin sekresyonunda artış hiperinsülinemi ile sonuçlanır [Bagry ve ark., 2008].

Yukarıda bahsedildiği gibi, GLP-1 insülin aracılı glikoz homeostazında önemli bir rol oynar. Bu çalışmada da serum glikoz seviyeleri ile GLP-1 düzeyleri arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Ancak insulin ve HOMA-IR ile GLP-1 arasında bir ilişki tespit edilememiştir. Glikoz ile GLP-1 arasındaki bu ilişkinin, hastalarda glikoz metabolizmasındaki dengenin korunması amacıyla gerçekleştiği düşünülebilinir. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında da, T2D hastaları ile sağlıklı bireylerin GLP-1 düzeyleri arasında bir farklılık bulunmamıştır [Calanna ve ark., 2013]. Ancak, küçük grup çalışmalarında bazı farklılıklar tanımlanmıştır. Açlık plazma GLP-1 seviyelerinin, T2D hastalarında, normal glikoz toleransı bulunan kişilere göre yüksek olduğu belirlenmiştir [Toeft-Nielsen ve ark., 2001]. Seon ve ark., tarafından yapılan çalışmada MetS'lu ve MetS riski bulunan kadınlarda insülin direnci ile birlikte GLP-1 seviyesi yüksek bulunmuştur [Seon ve ark., 2020].

Son zamanlarda, GLP-1 sadece glisemiyi düzenlemek için anti-diyabetik bir tedavi olarak değil, aynı zamanda lipid ve lipoprotein metabolizmasının bir düzenleyicisi olarak da dikkat çekmiştir [Farr ve ark., 2014]. MetS'da görülen insülin direnci nedeniyle gelişen dislipidemi sonucunda, trigliseridden zengin VLDL ve şilomikronların aşırı üretimi meydana gelir [Farr ve ark., 2014] ve bu durum, HDL seviyesinde azalmaya ve LDL seviyesinde artışa neden olur [Lutz ve Elena, 2016]. GLP-1 miktarını ve aktivitesini artıran tedavilerin ise, açlık ve tokluk trigliserid konsantrasyonunda bir azalmaya ve HDL'lerin konsantrasyonunda ve işlevinde iyileşmeye neden olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada ise GLP-1 seviyesinin trigliseridi $\geq$ 150 mg/dL olan kişilerde daha yüksek olduğu görülürken, GLP-1 ile kolesterol, trigliserid ve LDL düzeyleri arasında bir korelasyon belirlenmemiştir. Diğer yandan HDL ile görülen negatif korelasyon, GLP-1'in HDL metabolizması üzerindeki rolünü ön plana çıkarmıştır. Daha önce yapılan bir çalışmada T2D hastalarının GLP-1R agonisti ile 3 haftalık tedaviden sonra plaseboya kıyasla tokluk

trigliserid ve apoB48 konsantrasyonlarını önemli ölçüde azalttığı gözlemlenmiştir. Ayrıca bu tedavide tokluk glikoz ve glukagon tepkilerinin yanı sıra LDL ve toplam kolesterol konsantrasyonlarında başlangıca göre azalmalar da tespit edilmiştir [Hermansen ve ark., 2013]. Bununla birlikte farelerde yapılan diğer bir çalışmada intraserebroventriküler veya periferik yollara akut eksendin-4 uygulamasının, GLP-1R'ye bağlı hepatik lipit salgılanması inhibisyonu ile tutarlı olarak, açlık durumunda trigliserid salgısını azalttığını gözlenmiştir [Panjvani ve ark., 2013]. Diğer bir çalışmada, GLP-1'RA yağ dokusu insülin duyarlılığını arttırarak insülinin lipolizi baskılama yeteneğini artırdığı, hem de hepatik insülin duyarlılığını arttırarak hepatik de novo lipogenezi azalttığı belirlenmiştir [Armstrong ve ark., 2016].

GLP-1, gıda alımı ve enerji homeostazının düzenlenmesinde yer alan bağırsak ve yağ dokusundan salgılanan birkaç hormondan biridir [Madsbad, 2016]. Hem genel dolaşıma hem de MSS'e GLP-1 veya GLP-1R agonisti uygulanması iştahı azaltmış ve böylece kilo azalmasına katkıda bulunmuştur. GLP-1'in bu etkisi hem hayvan modellerinde hem de zayıf ve obez olan bireyler de dahil olmak üzere çeşitli insan popülasyonlarında doğrulanmıştır [Gutzwiller ve ark., 1999] [Blundell ve ark., 2017]. Vücut ağırlığının artmasıyla ilişkili inkretin hormonların salgılanması ve etkisindeki bozuklukları gösteren, çalışmalar bulunmaktadır. İnkretin etkisi daha yüksek bir VKİ olan bireylerde daha düşük olduğu gösterilmiştir [Muscelli ve ark., 2008] [Knop ve ark., 2012]. Önceki çalışmalarda, açlık ve postprandiyal GLP-1'ın seviyelerinin obez insanlarda düşük olduğunu belirlenmiştir [Ranganath ve ark., 1996][Ranganath ve ark.,1999][Verdich ve ark., 2001]. Bunun nedeni olarak dolaşımdaki aşırı SYA'lerinin GLP-1 salgılanmasını inhibe edici kabiliyeti olduğu öne sürülmüştür [Ranganath ve ark., 1999]. Ancak, Verdich ve ark., tarafından yapılan çalışmada, GLP-1 seviyeleri ile SYA arasında korelasyon bulunmamıştır [Verdich ve ark., 2001]. Ayrıca diğer çalışmalarda diyabet olmayan obez bireylerde kilo kaybından sonra GLP-1 seviyelerinde azalma gözlenmiştir [Adam ve ark., 2005][De Luis ve ark., 2007]. Bu çalışmada da, VKİ yüksek olan bireylerde artmış GLP-1 seviyelerin gözlenmesi, obez bireylerde koruyucu etkisini olabileceğini düşündürtmüştr. Wadden ve ark., tarafından yapılan çalışmada, aşırı besin alımı ardından sağlıklı bireylerin plazma GLP-1 seviyesinde artmasını gözlenmesi, GLP-1'in aşırı enerji sorununa karşı bir koruma mekanizması olarak hareket edebilirliği ile

açıklanmıştır [Wadden ve ark., 2013]. Ek olarak obez bireylerde leptin direnci ile birlikte leptin seviyesi yüksektir. Leptin reseptörleri endokrin L hücrelerinde ve GLP-1 salgılayan nöronlarda ekspresse edilmektedir ve leptinin L hücrelerinde GLP-1 salınımını uyardığı bulunmuştur [Ronveaux ve ark., 2015].

GLP-1R'ün, kardiyovasküler sistemde ekspresse edildiği doğrulanmıştır [Baggio ve ark., 2018]. Ayrıca GLP-1'in ve inkretin bazlı tedavilerin farklı mekanizmalar yolu ile kardiyovasküler sistemde faydalı olabileceği gösterilmiştir [Siverst ve ark., 2012]. Hem doğal GLP-1 hem de GLP-1R agonistlerinin anti-inflamatuar ve anti-aterojenik etkiye sahip olduğu belirlenmiştir [Drucker, 2016]. Ayrıca, *in vitro* çalışmalarda GLP-1R agonistleri ile GLP-1R aktivasyonu fare ve insanlarda trombosit agregasyonunu azaltmıştır ve in vivo koşullarda trombus oluşumunu inhibe ettiği belirlenmiştir [Cameron-vendrig ve ark., 2016]. Bu çalışmada da, KAH olan bireylerde GLP-1 seviyeleri düşük bulunmuştur. Azalmış GLP-1 seviyesi, kardiyovasküler sistem üzerindeki faydalı etkinin kaybolmasına ve KAH gelişme riskinin artmasına neden olmuş olabilir. Ancak bu bulgunun tersine diğer bir çalışmada, miyokard enfarktüsünün hem hastalarda hem de murin miyokard enfarktüs modelinde dolaşımdaki GLP-1 konsantrasyonlarını artırdığı bulunmuştur [Diebold ve ark, 2018]. Başka bir çalışmada, insanlarda GLP-1 serum seviyeleri ile koroner arter hastalığı arasında pozitif bir ilişki de gösterilmiştir [Piotrowski ve ark., 2013]. Ancak bu çalışmalarda KVH'ların geçiş sürecinde inflamatuar ortam oluştuğu ve çoklu inflamatuar sitokinlerin salınımı ile GLP-1'in salgılanmasını arttırdığı bilinen IL-1 ve IL-6 ile ilişkilendirilmiştir [Kahles ve ark., 2014].

Bu bulguların tümü, GLP-1'in MetS'nin gelişmesinde önemli bir rol oynuyor olabileceğini belirtmiştir. GLP-1'in metabolizmayı düzenleyici etkisinden dolayı, herhangi bir metabolik anormalliğe yanıt olarak dolaşımdaki GLP-1 düzeyleri değişebilmekte ve metabolik süreçlerin düzenlenilmesine çalışılmaktadır. Ön bilgi niteliğindeki bu verilerin MetS hastaları için etkili koruma ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yönelik yeni çalışmaların oluşturulmasına destek sağlayabileceği düşünülmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. Abacı A, Kılıçkap M, Göksülük H, Karaaslan D, Barçın C, Kayıkçıoğlu M, Özer N, Yılmaz, MB Şahin M, Tokgözoğlu L. Türkiye'de metabolik sendrom sıklığı verileri: Kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik epidemiyolojik çalışmaların sistematik derleme, meta-analiz ve meta-regresyonu. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2018;46(7):591-601

2. Adam TCM, Jocken J, Westerterp-Plantenga MS. Decreased Glucagon-like Peptide 1 Release after Weight Loss in Overweight/Obese Subjects. *Obes Res*. 2005;13(4):710-6

3. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Provisional Report of a WHO Consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539-53

4. Alberti KGMM, Eckel RH, MD, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart J, James WPT, Catherine M. Loria CM, Smith SC. Harmonizing the Metabolic Syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009;120(16):1640-5

5. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med. 2006;23(5):469-80

6. Alowfi A, Binladen S, Irqsous S, Khashoggi A, Khan MA, Calacattawi R. Metabolic Syndrome: Prevalence and Risk Factors among Adolescent Female Intermediate and Secondary Students in Saudi Arabia. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(4):2142

7. Anini Y, Brubaker PL. Role of Leptin in the Regulation of Glucagon-Like Peptide-1 Secretion. *Diabetes.* 2003;52(2):252-9

8. Anini Y, Hansonita T, Brubaker PL. Muscarinic Receptors Control Postprandial Release of Glucagon-Like Peptide-1: In Vivo and in Vitro Studies in Rats. *Endocrinology.* 2002;143(6):2420-6

9. Ao N, Yang J, Wang , Du J. Glucagon-like peptide-1 preserves non-alcoholic fatty liver disease through inhibition of the endoplasmic reticulum stress-associated pathway. *Hepatol Res.* 2016;46(4):343-53

10. Arble DM, Sandoval DA. CNS control of glucose metabolism: response to environmental challenges. *Front Neurosci.* 2013;7:20

11. Armstrong MJ, Hull D, Guo K, Barton D, Hazlehurst JM, Gathercole LL, Nasiri M, Yu J, Gough SC, Newsome PN, Tomlinson JW. Glucagon-Like Peptide 1 Decreases Lipotoxicity in Non-Alcoholic Steatophepatitis. *J Hepatol.* 2016;64(2):399-408

12. Ayala JE, Bracy DP, James FD, Julien BM, Wasserman DH, Drucker DJ. The Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Regulates Endogenous Glucose Production and Muscle Glucose Uptake Independent of Its Incretin Action. *Endocrinology.* 2009;150(3):1155-64

13. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology.* 2007;132(6):2131-57

14. Baggio LL, Yusta B, Mulvihill EE, Cao X, Streutker CJ, Butany J, Cappola TP, Margulies KB, Drucker DJ. GLP-1 Receptor Expression Within the Human Heart. *Endocrinology.* 2018;159(4):1570-1584

15. Bagger JI, Knop FK, Lund A, Vestergaard H, Holst JJ, Vilsbøll T. Impaired regulation of the incretin effect in patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(3):737-45.

16. Bagry HS, Raghavendran S, Carli F. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance. *Anesthesiology.* 2008;108(3):506-23

17. Balkau B, Charles M.A. Comment on the provisional report from the WHO consultation. British Diabetic Association. *Diabet Med.* 1999;16(5):442-3

18. Barragan JM, Rodriguez RE, Blazquez. Changes in arterial blood pressure and heart rate induced by glucagon-like peptide-I-(7-36) amide in rats. *Am J Physiol.* 1994;266(3 Pt 1):E459-66.

19. Belhayara MI, Mellouk Z, Hamdaoui MS, Bachaoui M, Kheroua O, Malaisse WJ. The Metabolic Syndrome: Emerging Novel Insights Regarding the Relationship between the Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance and other Key Predictive Markers in Young Adults of Western Algeria. *Nutrients.* 2020;12(3):727

20. Belza A, Ritz Ch, Sørensen MQ, Holst JJ, Rehfeld JF, Astrup A. Contribution of gastroenteropancreatic appetite hormones to protein-induced satiety. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(5):980-9

21. Ben Ali S, Belfki-Benali H, Aounallah-Skhiri H, Traissac P. Bernard Maire B, Delpeuch F, Achour N, Romdhane HB. Menopause and Metabolic Syndrome in Tunisian Women. Biomed Res Int. 2014;2014:457131

22. Ben-Shlomo SH, Zvibel I, Shnell M, Shlomai A, Chepurko E, Halpern Z, Barzilai N, Ran Oren R, Fishman S. Glucagon-like peptide-1 reduces hepatic lipogenesis via activation of AMP-activated protein kinase. *J Hepatol.* 2011;54(6):1214-23

23. Blaslov K, Bulum T, Zibar K, Duvnjak L. Relationship between metabolic syndrome and meal-induced glucagon like peptide-1 response in type 1 diabetic patients. *J Diabetes.* 2015;7(3):340-6

24. Bloemendaal L, Kulve JS, La Fleur SE, Ijzerman RG, Diamant M. Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: focus on the CNS. *J Endocrinol.* 2014;221(1):T1-16

25. Blundell J, Finlayson G, Axelsen MB, Flint A, Gibbons C, Kvist T, Hjerpsted J. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. Diabetes Obes Metab. 2017;19(9):1242-1251

26. Bodnaruc AM, Prud'homme D, Blanchet R, Giroux I. Nutritional modulation of endogenous glucagon-like peptide-1 secretion: a review. *Nutr Metab (Lond).* 2016;13:92

27. Cabandugama PK, Gardnera MJ, Sowers JR. The Renin Angiotensin Aldosterone System in Obesity and Hypertension: Roles in the Cardiorenal Metabolic Syndrome (CRS). *Med Clin North Am.* 2017;101(1):129-137

28. Cabou C, Burcelin R. GLP-1, the Gut-Brain, and Brain-Periphery Axes. *Rev Diabet Stud.* 2011;8(3):418-31

29. Calanna S, Christensen M, Holst JJ, Laferrère B, Gluud LL, T. Vilsboll T, Knop FK. Secretion of glucagon-like peptide-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses of clinical studies. *Diabetologia.* 2013;56(5):965-72

30. Cameron-Vendrig A, Reheman A, Siraj MA, Xu XR, Wang Y, Lei X, Afroze T, Shikatani E, El-Mounayri O, Noyan H, Weissleder R, Ni H, Husain M. Glucagon-like peptide-1 receptor activation attenuates platelet aggregation and thrombosis. *Diabetes.* 2016;65(6):1714-23

31. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, Physiology, and Mechanisms of Incretin Hormone Action. *Cell Metab.* 2013;17(6):819-837

32. Cani PC, Holst JJ, Drucker DJ, Delzenne NM, Thorens B, Burcelin R, Knauf C. GLUT2 and the incretin receptors are involved in glucose-induced incretin secretion. *Mol Cell Endocrinol.* 2007;276(1-2):18-23

33. Cantini G, Mannucci E, Luconi M. Perspectives in GLP-1 Research: New Targets, New Receptors. *Trends Endocrinol Metab.* 2016;27(6):427-438

34. Carr RD, Larsen MO, Jelic K, Lindgren O, Vikman J, Holst JJ, Deacon CF, Ahren B. Secretion and Dipeptidyl Peptidase-4-Mediated Metabolism of Incretin Hormones after a Mixed Meal or Glucose Ingestion in Obese Compared to Lean, Nondiabetic Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):872-8

35. Chai W, Zhang XX, Eugene J. Barrett EJ, Liu Z. Glucagon-Like Peptide 1 Recruits Muscle Microvasculature and Improves Insulin's Metabolic Action in the Presence of Insulin Resistance. *Diabetes.* 2014;63(8):2788-99

36. Chang G, Zang D, Yu H, Zang P, Wang Y, Zheng A, Qin Sh. Cardioprotective effects of exenatide against oxidative stress-induced injury. *Int J Mol Med.* 2013;32(5):1011-20

37. Chung LTK, Hosaka T, Yoshida M, Harada N, Sakaue H, Sakai T, Nakaya Y. Exendin-4, a GLP-1 receptor agonist, directly induces adiponectin expression through protein kinase A pathway and prevents inflammatory adipokine expression. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;390(3):613-8

38. Cleeman JJ. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285(19):2486-97

39. Crajoinas RO, Oricchio FT, Pessoa TD, Pacheco BPM, Lessa LMA, Malnic G, Girardi ACC. Mechanisms mediating the diuretic and natriuretic actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011;301(2):F355-63

40. Creutzfeldt OC, Kleine N, Willms B. Orskov C, Holst JJ, Nauck MA. Glucagonostatic Actions and Reduction of Fasting Hyperglycemia by Exogenous Glucagon-Lilce Peptide 1(7-36) Amide in Type I Diabetic Patients. *Diabetes Care.* 1996;19(6):580-6

41. Daniels SR, Couch SC. Lipid Disorders in Children and Adolescents. Mark A. Sperling MA. Pediatric Endocrinology. 4th ed. Philadelphia: 2014, p:1015-1034

42. Delavari A, Forouzanfar MH, Alikhani S, Sharifian A, Kelishad R. First nationwide study of the prevalence of the metabolic syndrome and optimal cutoff points of waist circumference in the Middle East: the national survey of risk factors for noncommunicable diseases of Iran. Diabetes Care. 2009;32(6):1092-7

43. de Luis DA, Gonzalez M, Conde SR, Aller R, Izaola O. Decreased Basal Levels of Glucagon-Like Peptide-1 after Weight Loss in Obese Subjects. *Ann Nutr Metab.* 2007;51(2):134-8. doi: 10.1159/000103273.

44. Diebold S, Moellmann J, Kahles F, Haj-Yehia E, Liehn EA, Nickel A, Lebherz C, Maack C, Marx N, Lehrke M. Myocardial infarction is sufficient to increase GLP-1 secretion, leading to improved left ventricular contractility and mitochondrial respiratory capacity. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(12):2911-2918

45. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, Porter L. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet. 2008* Oct;372(9645):1240-50

46. Drucker DJ. The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab.* 2016;24(1):15-30

47. Edwards CMB, Todd JF, Ghatei MA, Bloom SR. Subcutaneous glucagon-like peptide-1 (7-36) amide is insulinotropic and can cause hypoglycaemia in fasted healthy subjects. *Clin Sci (Lond).* 1998;95(6):719-24

48. Ellingsgaard H, Hauselmann I, Schuler B, Habib AM, Baggio L, Meier DT, Eppler E, Bouzakri K, Wueest S, Muller Y, Hansen AMK, Reinecke M, Konrad D, Gassmann M, ReimannF, Halban PA, Gromada J, Drucker DJ, Gribble FM, Ehses JA, Donath MY. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. *Nat Med.* 2011;17(11):1481-9

49. Engeli S, Sharma AM. The renin-angiotensin system and natriuretic peptides in obesity-associated hypertension. *J Mol Med (Berl).* 2001;79(1):21-9

50. Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. Adv Exp Med Biol. 2017;960:1-17

51. Erdogdu Ö, Nathanson D, Sjöholm A, Nyström T, Zhanga Q. Exendin-4 stimulates proliferation of human coronary artery endothelial cells through eNOS-, PKA- and PI3K/Akt-dependent pathways and requires GLP-1 receptor. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;325(1-2):26-35

52. Farr S, Taher J, Adeli K. Glucagon-like peptide-1 as a key regulator of lipid and lipoprotein metabolism in fasting and postprandial states. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2014;14(2):126-36.

53. Franklin SS. Hypertension in the Metabolic Syndrome. Metabolic syndrome and related disorders. *Metab Syndr Relat Disord.* 2006;4(4):287-98

54. Friedewald WT, Levy IR, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 1972;18(6):499-502

55. Gao H, Wang X, Zhang Z, Yang Y, Yang J, Li X, Ning G. GLP-1 amplifies insulin signaling by up-regulation of IRb, IRS-1 and Glut4 in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrine.* 2007;32(1):90-5

56. Gastaldelli A, Gaggini M, Daniele G, Ciociaro D, Cersosimo E, Tripathy D, Triplitt C, Fox P, Musi N, DeFronzo R, Iozzo P. Exenatide improves both hepatic and adipose tissue insulin resistance: a dynamic PET study. *Hepatology*. 2016;64(6):2028-2037

57. Ginsberg HN, Zhang Y, Hernandez-Ono A. Metabolic syndrome: focus on dyslipidemia. Obesity (Silver Spring). 2006;14(1):41S-49S.

58. Gorboulev V, Schürmann A, Vallon V, Kipp H, Jaschke A, Klessen D, Friedrich A, Scherneck S,2 Rieg T, Cunard R, Veyhl-Wichmann M, Srinivasan A, Balen D, Breljak D, Rexhepaj R, Parker HE, Gribble FM, Reimann F, Lang F, Wiese S, Sabolic I, Sendtner M, Koepsell H. Na+-D-glucose Cotransporter SGLT1 is

Pivotal for Intestinal Glucose Absorption and Glucose-Dependent Incretin Secretion. *Diabetes.* 2012;61(1):187-96

59. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation,* 2005;112(17):2735-52

60. Grundy SM. Overnutrition, ectopic lipid and the metabolic syndrome. *J Investig Med.* 2016;64(6):1082-6

61. Gupta A, Gupta V. Metabolic syndrome: What are the risks for humans? *Biosci Trends.* 2010;4(5):204-12.

62. Gupta NA, Mells J, Dunham RM, Grakoui A, Handy J, Saxena NK, Anania FA. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Is Present on Human Hepatocytes and Has a Direct Role in Decreasing Hepatic Steatosis InVitro by Modulating Elements of the Insulin Signaling Pathway. *Hepatology.* 2010;51(5):1584-92.

63. Gutzwiller J, Tschopp S, Bock A, Zehnder CE, Huber AR, Kreyenbuehl M, Gutmann H, Drewe J, Henzen Ch, Goeke B, Beglinger Ch. Glucagon-Like Peptide 1 Induces Natriuresis in Healthy Subjects and in Insulin-Resistant Obese Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):3055-61

64. Hansen KB, Rosenkilde MM, Knop FK, Wellner N, Diep TA, Rehfeld J, Andersen U, Holst JJ, Hansen HS. 2-Oleoyl Glycerol Is a GPR119 Agonist and Signals GLP-1 Release in Humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(9):E1409-17

65. Hansen L, Hartmann B, Bisgaard T, Mineo H, Jorgensen PN, Holst JJ. Somatostatin restrains the secretion of glucagon-like peptide-1 and -2 from isolated perfused porcine ileum. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;278(6):E1010-8

66. Hattori Y, & Jojima T, Tomizawa A, Satoh H, Hattori S, Kasai K, Hayashi T. A glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue, liraglutide, upregulates nitric oxide

production and exerts anti-inflammatory action in endothelial cells. *Diabetologia.* 2010;53(10):2256-63

67. Hermansen K, Bækdal TA, During M, Pietraszek A, Mortensen LS, Jørgensen H, Flint A. Liraglutide suppresses postprandial triglyceride and apolipoprotein B48 elevations after a fat-rich meal in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(11):1040-8

68. Heuvelman VD, Van Raalte DH, Smits MM. Cardiovascular effects of GLP-1 receptor agonists: from mechanistic studies in humans to clinical outcomes. *Cardiovasc Res.* 2020;116(5):916-930

69. Holm SW, Cunningham LL, Bensadoun E, Madsen MJ. Hypertension: Classification, Pathophysiology, and Management During Outpatient Sedation and Local Anesthesia. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64(1):111-21

70. Holst JJ. The Physiology of Glucagon-like Peptide 1. *Physiol Rev.* 2007;87(4):1409-39

71. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech,* 2009; 2(5-6): 231–7

72. Hussein MS, Abushady MM, Refaat S, Ibrahim R. Plasma Level of Glucagon-like Peptide 1 in Obese Egyptians with Normal and Impaired Glucose Tolerance. *Arch Med Res.* 2014;45(1):58-62

73. Iqbal J, Qarni AA, Hawwari A, Alghanem AF, Ahmed G. Metabolic Syndrome, Dyslipidemia and Regulation of Lipoprotein Metabolism. *Curr Diabetes Rev*. 2018;14(5):427-433

74. Irwin DM. Evolution of Genes for Incretin Hormones and their Receptors. *Vitam Horm.* 2010;84:1-20

75. Jellinger PS. Metabolic Consequences of Hyperglycemia and Insulin Resistance. *Clin Cornerstone.* 2007;8(7):S30-42

76. Jiang J, Cai X, Pan Y, Du X, Zhu H, Yang X, Zheng D, Gaisano H, Wei T, He Y. Relationship of obesity to adipose tissue insulin resistance. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):e000741

77. Jiang Y, Wang Z, Ma B, Fan L, Yi N, Lu B, Qand W, Liu R. GLP-1 Improves Adipocyte Insulin Sensitivity Following Induction of Endoplasmic Reticulum Stress. *Front Pharmacol.* 2018;9:1168

78. Kahles F, Meyer Ch, Möllmann J, Diebold S, Findeisen HM, Lebherz C, Christian Trautwein Ch, Koch A, Tacke F, Marx N, Lehrke M. GLP-1 Secretion Is Increased by Inflammatory Stimuli in an IL-6–Dependent Manner, Leading to Hyperinsulinemia and Blood Glucose Lowering. *Diabetes.* 2014;63(10):3221-9

79. Kanoski SE, Fortin SM, Arnold M, Grill HJ, Hayes MR. Peripheral and Central GLP-1 Receptor Populations Mediate the Anorectic Effects of Peripherally Administered GLP-1 Receptor Agonists, Liraglutide and Exendin-4. *Endocrinology.* 2011;152(8):3103-12

80. Kapitza C, Forst T, Coester HV, Poitiers F, Ruus P, Hincelin-Mery A. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Jul;15(7):642-9

81. Kaur J. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. Cardiology Research and Practice. *Cardiol Res Pract.* 2014;2014:943162

82. Kiec-Klimczak M, Malczewska-Malec M, Razny U, Zdzienicka A, Gruca A, Goralska J, Pach D, Gilis-Januszewska A, Dembinska-Kiec A, Hubalewska-Dydejczyk A. Assessment of incretins in oral glucose and lipid tolerance tests may be indicative in the diagnosis of metabolic syndrome aggravation. *J Physiol Pharmacol*, 2016;67(2):217-26

83. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus ChL, Holcombe JH, Wintle ME, Maggs DG. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk

factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin*. 2008 Jan;24(1):275-86

84. Knop FK, Aaboe K, Vilsbøll T, Vølund A, Holst JJ, Krarup T. Madsbad S. Impaired incretin effect and fasting hyperglucagonaemia characterizing type 2 diabetic subjects are early signs of dysmetabolism in obesity. Diabetes Obes Metab. 2012;14(6):500-10

85. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Cokkinos DV. Pathophysiology of dyslipidaemia in the metabolic syndrome. *Postgrad Med J.* 2005;81(956):358-66.

86. Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109(2):S135-48

87. Lee Y, Shin S, Shigihara T, Hahm E, Liu M, Han J, Yoon J, Jun H. Glucagon-Like Peptide-1 Gene Therapy in Obese Diabetic Mice Results in Long-Term Cure of Diabetes by Improving Insulin Sensitivity and Reducing Hepatic Gluconeogenesis. *Diabetes.* 2007;56(6):1671-9

88. Lejeune MPGM, Westerterp KR, Adam TCM, Luscombe-Marsh ND, Westerterp-Plantenga MS. Ghrelin and glucagon-like peptide 1 concentrations, 24-h satiety, and energy and substrate metabolism during a high-protein diet and measured in a respiration chamber. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(1):89-94

89. Lord GM. Leptin as a Proinflammatory Cytokine. Wolf G (ed): Obesity and the Kidney. *Contrib Nephrol.* 2006;151:151-164

90. Lutz TA, Elena O. Glucagon-like peptide-1, glucagon-like peptide-2, and lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 2016;27(3):257-63

91. Ma X, Meng J, Jia M, Bi L, Zhou Y, Wang Y, Hu J, He G, Luo X. Exendin-4, a GLP-1 receptor agonist, prevents osteopnia by promoting bone formation and suppressing bone resorption in aged ovariectomized rats. *J Bone Miner Res.* 2013;28(7):1641-52

92. Maaten JCT, Voorburg A, Heine RJ, Wee PMT, Donker AJ, Gans RO. Renal handling of urate and sodium during acute physiological hyperinsulinaemia in healthy subjects. Clin Sci (Lond). 1997;92(1):51-8.

93. Madsbad S. The role of glucagon-like peptide-1 impairment in obesity and potential therapeutic implications. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(1):9-21

94. Maranhão RC, Freitas FR. HDL Metabolism and Atheroprotection: Predictive Value of Lipid Transfers. *Adv Clin Chem.* 2014;65:1-41.

95. Martin JH, Deacon CF, Gorrell MD, Prins JB. Incretin-based therapies – review of the physiology, pharmacology and emerging clinical experience. *Intern Med J.* 2011;41(4):299-307

96. Matikainen N, Mänttäri S, Schweizer A, Ulvestad A, Mills D, Dunning BE, Foley JE, Taskinen MR. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2006;49(9):2049-57

97. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan Sh. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018;36(1):14-20

98. Mccullough AJ. Epidemiology of the metabolic syndrome in the USA. *J Dig Dis.* 2011;12(5):333-40

99. Meier JJ, Kemmeries G, Holst JJ, Nauck MA. Erythromycin Antagonizes the Deceleration of Gastric Emptying by Glucagon-Like Peptide 1 and Unmasks Its Insulinotropic Effect in Healthy Subjects. *Diabetes.* 2005;54(7):2212-8

100. Meier JJ, Nauck MA. Glucagon-like peptide 1(GLP-1) in biology and pathology. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005;21(2):91-117

101. Meng J, Ma X, Wang N, Jia M, Bi L, Wang Y, Li M, Zhang H, Xue X, Hou Z, Zhou Y, Zhibin Yu Z, He G, Luo X. Activation of GLP-1 Receptor Promotes Bone Marrow Stromal Cell Osteogenic Differentiation through b-Catenin. *Stem Cell Reports.* 2016;6(4):579-591

102. Michałowska J, Miller-Kasprzak E, Bogdanski P. Incretin Hormones in Obesity and Related Cardiometabolic Disorders: The Clinical Perspective. *Nutrients.* 2021;13(2):351

103. Moberly SP, Berwick ZC, Kohr M, Mark Svendsen M, Mather KJ, Tune JD. Intracoronary glucagon-like peptide 1 preferentially augments glucose uptake in ischemic myocardium independent of changes in coronary flow. *Exp Biol Med (Maywood).* 2012;237(3):334-42

104. Montrose-Rafizadeh Ch, Yang H, Wang Y, Roth J, Montrose MH, Adams LG. Novel Signal Transduction and Peptide Specificity of Glucagon-Like Peptide Receptor in 3T3-L1 Adipocytes. *J Cell Physiol.* 1997;172(3):275-83

105. Morales M, Alcántara AI, Delgado E, López-Delgado MI, Clemente F, Luque MA, Malaisse WJ, Valverde I, Villanueva-Peñacarrillo ML. Exendin-4 agonist and exendin(9-39)amide antagonist of the GLP-1(7-36)amide effects in liver and muscle. Arch Biochem Biophys. 1997;341(1):1-7

106. Morse SA, Zang R, Thakur V, Reisin E. Hypertension and the Metabolic Syndrome. *Am J Med Sci*. 2005;330(6):303-10

107. Muller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, Fritsche A, Gribble F, Grill HJ, Habener JF, Holst JJ, Langhans W, Meier JJ, Nauck MA, Perez-Tilve D, Pocai A, Reimann F, Sandoval DA, Schwartz TW, Seeley RJ, Stemmer K, Tang-Christensen M, Woods SC, DiMarchi RD, Tschöp MH. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab,* 2019;30:72-130

108. Muscogiuri G, DeFronzo RA, Gastaldelli A, Holst JJ. Glucagon-like Peptide-1and the Central/PeripheralNervous System: CrosstalkinDiabetes. *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28(2):88-103

109. Muscelli E, Mari A, Casolaro A, Camastra S, Seghieri G, Gastaldelli A, Holst JJ, Ferrannini E. Separate Impact of Obesity and Glucose Tolerance on the Incretin Effect in Normal Subjects and Type 2 Diabetic Patients. Diabetes. 2008;57(5):1340-8

110. Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: A link between obesity and cardiovascular disease. J Cardiol. 2014;63(4):250-9.

111. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(1):5-21

112. Nauck MA, Meier JJ. The incretin eff ect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(6):525-36

113. Nauck MA, Visboll T, Gallwitz B, Garber A, Madsbad S. Incretin-Based Therapies. *Diabetes Care.* 2009;32(2):S223-31

114. Nauck AM, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. Mol Metab. 2021;46:101102.

115. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. J Clin Invest. 1993;91(1):301-7.

116. Nuche-Berenguer B, Lozano D, Irene Gutie´rrez-Rojas I, Moreno P, Marinoso ML, Esbrit P, Villanueva-Penacarrillo ML. GLP-1 and exendin-4 can reverse hyperlipidic-related osteopenia. *J Endocrinol.* 2011;209(2):203-10

117. Nuttall FQ. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. Nutr Today. 2015;50(3):117-128

118. Opie LH, Gresh BJ. Drugs for heart. 8th ed. Philadelphia; 2012. p:437

119. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):122

120. Panjwani N, Mulvihill EE, Longuet Ch, Yusta B, Campbell JE, Brown TJ, Streutker C, Dianne Holland, Cao X, Baggio LL, Drucker DJ. GLP-1 Receptor

Activation Indirectly Reduces Hepatic Lipid Accumulation But Does Not Attenuate Development of Atherosclerosis in Diabetic Male ApoE/ Mice. *Endocrinology.* 2013;154(1):127-39

121. Perez-Durillo FT, Segarra AB, Villarejo AB, Ramírez-Sánchez M, Prieto I. Influence of Diet and Gender on Plasma DPP4 Activity and GLP-1 in Patients with Metabolic Syndrome: An Experimental Pilot Study. *Molecules,* 2018; 23(7):1564

122. Phillips LK, Prins JB. Update on incretin hormones. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1243:E55-74

123. Piotrowski K, Becker M, Zugwurst J, Biller-Friedmann I, Spoettl G, Greif M, Leber AW, Becker A, Laubender RP, Lebherz C, Goeke B, Marx N, Parhofer KG, Lehrke M. Circulating concentrations of GLP-1 are associated with coronary atherosclerosis in humans. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12:117

124. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, Thomsen AB, Søndergaard RE, Davies M. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label tria. *Lancet.* 2010 24;375(9724):1447-56

125. Prigeon RL, Quddusi Sh, Paty B, D'Alessio DA. Suppression of glucose production by GLP-1 independent of islet hormones: a novel extrapancreatic effect. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;285(4):E701-7

126. Rahmouni K. Obesity-Associated Hypertension Recent Progress in Deciphering the Pathogenesis. *Hypertension.* 2014;64(2):215-21

127. Ranganath L, Norris F, Morgan L, Wright J, Marks V. The effect of circulating non-esterified fatty acids on the entero-insular axis. *Eur J Clin Invest.* 1999;29(1):27-32

128. Ranganath LR, Beety JM, Morgan LM, Wright JW, Howland R, Marks V. Attenuated GLP-1 secretion in obesity: cause or consequence? *Gut. 1996;38(6):916-*

129. Regufe VMG, Pinto CMCB, Perez PMVHC. Metabolic syndrome in type 2 diabetic patients: a review of current evidence. *Porto Biomed J.* 2020;5(6):e101

130. Roberge JN, Brubaker PL. Regulation of Intestinal Proglucagon-Derived Peptide Secretion by Glucose-Dependent Insulinotropic Peptide in a Novel Enteroendocrine Loop. *Endocrinology.* 1993;133(1):233-40

131. Robinson LE, Holt TA, Rees K, Randeva HS, O'Hare JP. Effects of exenatide and liraglutideon heart rate, blood pressure and bodyweight: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2013;3(1):e001986

132. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017;11(8):215-225

133. Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Weil PA. Harper's Illustrated Biochemistry. 30th ed. 2015. p: 263-264, 517.

134. Ronveaux ChC, Tom D, Helen E Raybould HE. Glucagon-Like Peptide 1 Interacts with Ghrelin and Leptin to Regulate Glucose Metabolism and Food Intake through Vagal Afferent Neuron Signaling. *J Nutr. 2015;145(4):672-80*

135. Rowlands J, Heng J, Newsholme P, Carlessi R. Pleiotropic Effects of GLP-1 and Analogs on Cell Signaling, Metabolism, and Function. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:672

136. Rudenko O, Shang J, Munk A,Ekberg JP, Petersen N, Engelstoft MS, Egerod KL, Hjorth SA, Wu M, Feng Y, Zhou Y, Mokrosinski J, Thams P, Reimann F, Gribble F, Rehfeld JF, Holst JJ, Treebak JT, Howard AD, Schwartz TW. The aromatic amino acid sensor GPR142 controls metabolism through balanced regulation of pancreatic and gut hormones. *Mol Metab. 2019;19:49-64*

137. Russell-Jones D, Gought S. Recent advances in incretin-based therapies. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Oct;77(4):489-99

138. Saini R, Badole SL. Bioactive Compounds Increase Incretins with Beneficial Effects on Diabetes. Glucose Intake and Utilization in Pre-Diabetes and Diabetes. Implications for Cardiovascular Disease Part II, 2015, p:349-353

139. Sandoval DA, Bagnol D, Woods SC, D'Alessio DA, Randy J. Seeley RJ. Arcuate Glucagon-Like Peptide 1 Receptors Regulate Glucose Homeostasis but Not Food Intake. *Diabetes.* 2008;57(8):2046-54

140. Schirra J, Goke B. The physiological role of GLP-1 in human: Incretin, ileal brake or more? *Regul Pept.* 2005;128(2):109-15

141. Schwartz EA, Koska J, Mullin MP, Syoufi I, Schwenke DC, Reaven PD. Exenatide suppresses postprandial elevations in lipids and lipoproteins in individuals with impaired glucose tolerance and recent on set type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis.* 2010;212(1):217-22

142. Seino Y, Fukushima M, Yabe D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. *J Diabetes Investig.* 2010;1(1-2):8-23

143. Seon MJ, Hwang SY, Son Y, Song J, Kim OY. Circulating GLP-1 Levels as a Potential Indicator of Metabolic Syndrome Risk in Adult Women. *Nutrients.* 2021;13(3):865

144. Seufert J. Incretins and Their Endocrine and Metabolic Functions. *Endocr Dev.* 2017;32:38-48

145. Sheahan KH, Wahlberg EA, Gilbert MP. An overview of GLP-1 agonists and recent cardiovascular outcomes trials. Postgrad Med J. 2020;96(1133):156-161

146. Sivertsen J, Rosenmeier J, Holst JJ, Vilsbøll T. The effect of glucagon-like peptide 1 on cardiovascular risk. *Nat Rev Cardiol.* 2012;9(4):209-22

147. Skov J, Dejgaard A, Frøkiær J, Holst JJ, Jonassen T, Rittig S, Christiansen JS. Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1): Effect on Kidney Hemodynamics and Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Healthy Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):E664-71

148. Smits MM, Tonneijck L, Muskiet MHA, Kramer MHH, Cahen DL, van Raalte DH. Gastrointestinal actions of glucagon-like peptide-1-based therapies: glycaemic control beyond the pancreas. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(3):224-35.

149. Smits MM, Muskiet MHA, Tonneijck L, Hoekstra T, Kramer MHH, la Diamant M, van Raalte DH. Exenatide acutely increases heart rate in parallel with augmented sympathetic nervous system activation in healthy overweight males. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(4):613-20

150. Sofer S, Stark AH, Fink G, Madar Z. A Diet with Carbohydrates Eaten Primarily at Dinner: An Innovative, Nutritional Approach to End the Vicious Cycle of Abdominal Obesity. 2014. p: 401-414

151. Sulistiowati E, Sihombing M. NCEP-ATP III and IDF criteria for metabolic syndrome predict type 2 diabetes mellitus. *Univ Med*, 2016;35:46-55

152. Szmitko PE, Leiter LA, Verma S. The incretin system and cardiometabolic disease. *Can J Cardiol.* 2010;26(2):87-95

153. Thazhath SS, Marathe ChS, Wu T, Chang J, Khoo J, Kuo P, Checklin HL, Bound MJ, Rigda RS, Crouch B, Jones KL, Horowitz M, Rayner ChK. The glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist, exenatide, inhibits small intestinal motility, flow, transit and absorption of glucose in healthy subjects and patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetes.* 2016;65(1):269-75

154. Toft-Nielsen M, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK, Holst JJ. Determinants of the Impaired Secretion of Glucagon-Like Peptide-1 in Type 2 Diabetic Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(8):3717-23

155. Tolessa T, Gutniak M, Holst JJ, Efendic S, Hellstreo PM. Glucagon-like peptide-1 retards gastric emptying and small bowel transit in the rat: effect mediated through central or enteric nervous mechanisms. *Dig Dis Sci.* 1998;43(10):2284-90

156. Torun AN, Ertugrul DT. Incretin System in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes and the Role of Incretin Based Therapies in the Management of Type 2 Diabetes. Colleen Croniger ed. Treatment of Type 2 Diabetes. Croatia; 2015

157. Tsunekawa Sh, Yamamoto N, Tsukamoto K, Itoh Y, Kaneko Y, Kimura T, Ariyoshi Y, Miura Y, Oiso Y, Niki I. Protection of pancreatic b-cells by exendin-4 may involve the reduction of endoplasmic reticulum stress; in vivo and in vitro studies. *J Endocrinol.* 2007;193(1):65-74

158. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular Biology of the Incretin System. *Endocrine Reviews,* Endocr Rev. 2012;33(2):187-215

159. Varanasi A, Chaudhuri A, Dhindsa S, Arora A, Lohano T, Vora MR, Dandona P. Durability of effect exenatide treatment on glycemic control, body weight, systolic blood pressure, C-reaktif protein, and triglyceride concentrations. *Endocr Pract.* 2011;17(2):192-200

160. Verdich C, Toubro S, Buemann B, Madsen JL, Holst JJ, Astrup A. The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety Ðeffect of obesity and weight reduction. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25(8):1206-14

161. Viby N, Isidor MS, Buggeskov KB, Poulsen SS, Hansen JB, Kissow H. Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Reduces Mortality and Improves Lung Function in a Model of Experimental Obstructive Lung Disease in Female Mice. *Endocrinology.* 2013;154(12):4503-11

162. Wadden D, Cahill F, Amini P, Randell E, Vasdev S, Yi Y, Church J. Sun G. Circulating glucagon-like peptide-1 increases in response to short-term overfeeding in men. *Nutr Metab (Lond).* 2013;10(1):33

163. Wang HH, Lee DK, Liu M, Portincasa P, Wang DQH. Novel Insights into the Pathogenesis and Management of the Metabolic Syndrome. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020;23(3):189-230

164. Wang Q, Brubaker PL. Glucagon-like peptide-1 treatment delays the onset of diabetes in 8 week-old db/db mice. *Diabetologia.* 2002;45(9):1263-73

165. Wang XCh, Liu H, Chen J, Li Y, Qu Sh. Multiple Factors Related to the Secretion of Glucagon-Like Peptide-1 Int J Endocrinol. 2015;2015:651757.

166. Wettergren A, Wojdemann M, Meisner S, Stadil F, Holst JJ. The inhibitory effect of glucagon-like peptide-1 (GLP- 1) 7-36 amide on gastric acid secretion in humans depends on an intact vagal innervation. *Gut.* 1997;40(5):597-601

167. Wilcox G. Insulin and Insulin Resistance. *Clin Biochem Rev.* 2005;26(2):19-39

168. Xiao Ch, Dash S, Morgantini C, Lewis GF. New and emerging regulators of intestinal lipoprotein secretion. *Atherosclerosis.* 2014;233(2):608-615. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.047

169. Xu F, Lin B, Zheng X, Chen Z, Cao H, Xu H, Liang H, Weng J. GLP-1 receptor agonist promotes brown remodelling in mouse white adipose tissue through SIRT1. *Diabetologia.* 2016;59(5):1059-69

170. Xu G, Stoffers DA, Habener JF, Bonner-Weir S. Exendin-4 Stimulates Both b-Cell Replication and Neogenesis, Resulting in Increased b-Cell Mass and Improved Glucose Tolerance in Diabetic Rats. *Diabetes.* 1999;48(12):2270-6

171. Yadav D, Puranik N, Sen A, Mishra M, Kwak M, Jin JO. Metabolic syndrome criteria and its association with type 2 diabetes and cardiovascular diseases. *Progress in Nutrition,* 2020; 22(2):361-369

172. Yamaoka-Tojo M, Tojo T, Takahira N, Matsunaga A, Naoyoshi Aoyama N, Takashi M, Izumi T. Elevated circulating levels of an incretin hormone, glucagon-like peptide-1, are associated with metabolic components in high-risk patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol,* 2010;9:17

173. Yang H, Li H, Wang Z, Shi Y, Jiang G, Zeng F. Exendin-4 ameliorates renal ischemia-reperfusion injury in the rat. J Surg Res. 2013;185(2):825-32

174. Yang Y, Moghadam AA, Cordner ZCh, Liang N, Moran TH. Long Term Exendin-4 Treatment Reduces Food Intake and Body Weight and Alters Expression of Brain Homeostatic and Reward Markers. *Endocrinology.* 2014;155(9):3473-83

175. Yoshida K, Kimura T, Aoki T, Tsunekawa K, Araki O, Shoho Y, Nara M, Sumino H, Murakami M. Fasting serum insulin levels and insulin resistance are associated with blood rheology in Japanese young adults without diabetes. *J Int Med Res.* 2016;44(3):496-507

176. Zhou M, Schulman IH, Zeng Q. Link between the renin–angiotensin system and insulin resistance: Implications for cardiovascular disease. *Vasc Med.* 2012;17(5):330-41

177. Zhou W, Shao W, Zhang Y, Liu D, Liu M, Jin T. Glucagon-like peptide-1 receptor mediates the beneficial effect of liraglutide in an acute lung injury mouse model involving the thioredoxin-interacting protein. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;319(3):E568-E578

178. Zimmet P, Albertia KGMM, Ríos MS. A New International Diabetes Federation Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome: the Rationale and the Results. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58(12):1371-6.

179. Zlobine I, Gopal K, Ussher JR. Lipotoxicity in obesity and diabetes-related cardiac dysfunction. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1861(10):1555-68