



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**METABOLİK SENDROMU OLAN HASTALARDA
KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI İLE FİBROBLAST
GROWTH FAKTÖR BİNDİNG PROTEİN-3 İLİşKİSİ**

Dr. Goncağul AKDAĞ UÇAR

**İç Hastalıkları Kliniği
Tıpta Uzmanlık Tezi**

İSTANBUL - 2019



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**METABOLİK SENDROMU OLAN HASTALARDA
KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI İLE FİBROBLAST
GROWTH FAKTÖR BİNDİNG PROTEİN-3 İLİŞKİSİ**

Dr. Goncagül AKDAĞ UÇAR

**İç Hastalıkları Kliniği
Tıpta Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı
Doç.Dr. Esmâ Güldal ALTUNOĞLU**

İSTANBUL - 2019

ÖNSÖZ

İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bu tezin hazırlanmasında, çalışma süresince ve yazım aşamasında yapıcı ve bilimsel eleştirileri ve desteğiyle yanımda olan, uzmanlık eğitimi aldığım dört yıl boyunca engin tıbbi bilgi, yetenek ve deneyimlerinden faydalanma fırsatı bulduğum, hiçbir konuda desteğini ve emeğini esirgemeyen, öğrencisi olmaktan onur duyduğum saygıdeğer hocam olan tez danışmanım Doç. Dr. Esmâ Güldal ALTUNOĞLU'na;

Her türlü mesleki eğitim ve hayat tecrübesiyle bizlere bilgi ve birikimini aktaran 3-Dahiliye Şefi Uzm.Dr. Mehmet Emin PİŞKİNPASA'ya; kliniğimizin eğitim görevlilerinden 6-Dahiliye Şefi Uzm.Dr. Fettah SAMETOĞLU'na, kliniğimizin idari şefi Doç.Dr.Feray AKBAŞ'a ;

Tezin veri toplama sürecinde destekleriyle yanımda olan Sema Yumrutepe, Sena Hekimoğlu, Doğan Can Çelik'e, zorlu ve yoğun çalışma şartlarına dostluk ve aile samimiyetle göğüs gerdiğimiz benimle birlikte yürüyen, üzüntü ve sevinçlerimizi paylaştığımız eş kudemlerim Selman Baran, Aysel Ünver, Zahide Şencan, Banu Betül Kocaman'a ve Merve Köse'ye;

Dahiliye ve koroner yoğun bakımın öz veriyile çalışan hemşire ve personellerine;

Ve

Dört koca yılın nasıl geçtiğini hissetmeden birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum canım servisim 5-Dahiliye ailesinin üyeleri olan Serhat Kardeşler,Emre Özge, Enes Özsoy, Vahit Can Çavdar'a ;

Her zaman her koşulda desteklerini hissettiğim, evlatları olmaktan gurur ve mutluluk duyduğum, bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan sevgili annem Emine Akdağ ve sevgili rahmetli babam Mehmet Akdağ'a

Bu zorlu süreçte de beni yalnız bırakmayan sevgi ve desteğini her zaman hissettiğim ablam, abim ve değerli eşim Mehmet Burak UÇAR'a teşekkür ederim.

Dr. Goncagül AKDAĞ UÇAR

İstanbul 2019

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. METABOLİK SENDROM.....	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	3
2.1.2. Metabolik Sendrom Prevalansı	3
2.1.3. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.....	3
2.1.4. Metabolik Sendrom Bileşenleri.....	8
2.1.4.1. İnsülin Direnci	8
2.1.4.2. Diyabetes mellitus ve diğer glukoz metabolizması bozuklukları.....	9
2.1.4.3. Hipertansiyon	10
2.1.4.4. Dislipidemi	11
2.1.4.5. Obezite ve bel çevresi.....	12
2.1.4.6. Subklinik İnflamasyon	14
2.1.4.7. Endotel Disfonksiyonu	14
2.1.4.8. Hiperkoagülabilite	15
2.1.5. Metabolik Sendrom Riskleri	15
2.1.5.1. Kardiyovasküler Hastalıklar.....	15
2.1.5.2. Tip 2 Diabetes Mellitus	15
2.1.5.3. Kanser.....	16
2.1.6. Metabolik Sendromla ilişkili diğer durumlar.....	16

2.1.6.1. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	16
2.1.6.2. Polikistik Over Sendromu	16
2.1.6.3. Hipogonadizm	17
2.1.6.4. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu:	17
2.1.6.5. Mikrovasküler Hastalıklar	17
2.1.6.6. Hiperürisemi	17
2.1.7. Metabolik Sendromda Yönetim ve Tedavi	18
2.2. Ateroskleroz	20
2.2.1. Ateroskleroz Risk Faktörleri	21
2.3. Karotis İntima Media Kalınlığı	23
2.4. Fibroblast Growth Faktör Bağlayıcı Protein -3	25
2.4.1. FGF Genel Özellikler	25
2.4.2. FGFBP Genel Özellikler	28
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER	33
3.1. Çalışmaya Alınacak Olguların Seçimi	33
3.2. Antropometrik ve Kan Basıncı Ölçümleri.....	34
3.3. Biyokİmyasal Analizler	34
3.4. CİMT Ölçümü	35
3.5. İstatiksel Analizler.....	36
4.BULGULAR.....	37
5.TARTIŞMA.....	46
6.SONUÇ	55
7.KAYNAKLAR	57

SİMGELER VE KISALTMALAR

AACE	Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
ALT	Alanin amino transferaz
ALP	Alkalen fosfataz
AS	Ateroskleroz
AST	Aspartat amino transferaz
AO	Abdominal Obezite
APO-B	Apolipoprotein B
ATPIII	Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı: Yetişkin Tedavi Paneli 3. Raporu
BAG	Bozulmuş Açlık Glikozu
BBO	Bel Boy Oranı
BÇ	Bel Çevresi
BKO	Bel Kalça Oranı
CRP	C Reaktif Protein
CIMT	Karotis intima media kalınlığı
DM	Diyabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EGFR	Estimate glomerüler filtrasyon hızı
EGIR	Avrupa İnsülin Direnci Araştırma Grubu
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FFA	Serbest Yağ Asitleri
FM	Fizik Muayene
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
FGFBP	Fibroblast büyüme faktör bağlayıcı protein Fibroblast büyüme faktör bağlayıcı protein-3
FGFBP-3	
GDM	Gestasyonel Diyabet
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
GGT	Gama glutamil transferaz
HbA1c	Hemoglobin A1c
HDL-K	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol Hemoglobin
HG	
Hİ	Hiperinsülinemi
HL	Hiperlipidemi
HOMA-IR	Homeostatik Model Değerlendirmesi
HS	Heparan sülfat
HSL	Hormon Duyarlı (Sensitif) Lipaz
HT	Hipertansiyon
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu

IMK	İntima media kalınlığı
İD	İnsülin Direnci
IDF	Ulusal Diyabet Federasyonu
İDS	İnsülin Direnci Sendromu
İL	İnterlökin
İTT	İnsülin tolerans testi
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KHRFAT	Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması
KLa	Klotho a
KLb	Klotho b
KV	Kardiyovasküler
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LDL-K	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
MDA	Malondialdehit
MetS	Metabolik Sendrom
METSAR	Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
NAFLD	Nonalkolik Karaciğer Yağlanması
NHANES	Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi
Ort	Ortalama
OUAS	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
p	p değeri
PAİ-1	Plazminojen Aktivitör İnhibitörü-1
PKOS	Polikistik Over Sendromu
PLT	Platelet
PPAR	Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör
	Postprandial hiperglisemi
PPHG	
RAAS	Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
	Random kan glukoz düzeyi
RBG	
T2D	Tip 2 Diabetes Mellitus
TEKHARF	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TEMD	Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TG	Trigliserit
T-KOL	Total Kolesterol
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
TURDEP	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi
	Ultrasonografi
USG	
VAT	Visseral Adipoz Doku
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VLDL-K	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
	Beyaz adipoz doku
WAT	
YTD	Yaşam Tarzı Değişikliği

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1: Metabolik sendrom kılavuzları ve tanı kriterleri	5
Tablo 2.2: Etnik kökene göre bel çevresi değerleri.....	6
Tablo 2.3: Türkiye’de yapılan metabolik sendrom prevalans çalışmaları	7
Tablo 2.4: Diyabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri.....	10
Tablo 2.5: Vücut kitle indeksine göre antropometrik değerlendirme	13
Tablo 2.6: Metabolik sendromda tedavi önerileri	19
Tablo 2.7: Aterosklerozun patolojik lezyon tipleri veya gelişim evreleri.....	21
Tablo 2.8: Ateroskleroz risk faktörleri.....	23
Tablo 4.1: Çalışma gruplarının demografik, klinik ve biyokimyasal karakteristikleri minimum-maksimum, medyan ve ortalama,standart sapma değerleri	38
Tablo 4.2: FGF3BP-3 ile medikal parametrelerin korelasyonu	39
Tablo 4.3: FGF3BP-3 ile medikal parametrelerin korelasyonu-2.....	40
Tablo 4.4: Sağ ve sol CİMT ile medikal parametrelerin korelasyonu	44

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1: Ana Karotis, Bifürkasyon ve İnternal Karotis Arterde İMK ölçümü.....	25
Şekil 2.2: Obez fare modellerinde karaciğerde ve adipoz yağ dokuda kronik BP3 tedavisinden etkilenen yolların özeti.	30
Şekil 4.1: FGFBP3 ile cinsiyet korelasyonu.....	41
Şekil 4.2: FGFBP3 ile sigara kullanımı arasındaki ilişki	41
Şekil 4.3: FGFBP3 ile DM arasındaki ilişki.....	42
Şekil 4.4: FGFBP3 ile antihiperlipidemik ilaç kullanımı arasındaki ilişki.....	42
Şekil 4.5: FGFBP3 ile antihipertansif ilaç kullanımı arasındaki ilişki	43
Şekil 4.6: FGFBP3 ile metabolik sendrom skoru arasındaki ilişki.....	43

ÖZET

Amaç: Metabolik sendrom obezite ve sedanter yaşam ile ilişkili olarak toplumda giderek sıklığı artan ve ateroskleroza eğilim yaratan bir sendromdur. Aterosklerozun ise erken damarsal değişiklikleri, kendini karotis intima media kalınlığında (CİMT) artış ile göstermektedir. Fibroblast büyüme faktörü bağlayıcı proteinler (FGFBP1, 2 ve 3), hücre dışı matriks içindeki heparan sülfat (HS) depolarından parakrin Fibroblast Büyüme Faktör'lerini (FGF) bağladığı ve harekete geçirdiği bilinen salgılanan şaperonlardır. Salgılanan FGF bağlayıcı proteinler, lokal olarak hareket eden parakrin FGF'leri hücre dışı depolarından harekete geçirir. Burada FGFBP3'ün, metabolik sendromun yağ ve glikoz metabolizmasını değiştirerek ateroskleroza etkileyebildiğini araştıracağız. BP3'ün, metabolik sendromla ilişkili patolojiyi tersine çevirerek ateroskleroza önleyebilmesi için yeni bir terapötik olabileceğini öneriyoruz. Metabolik sendromlu hastalarda aterosklerozun noninvaziv metodlarla erken tanısı, bu hastalarda kardiyovasküler hastalıkların progresyonunu önleyebilir. Böylece olası mortalite ve morbiditeyi azaltmayı amaçlıyoruz.

Gereç Ve Yöntem: Çalışmaya 2019 yılında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi dahiliye ve diyabet polikliniklerine başvuran metabolik sendrom kriterlerini sağlayan 82 hasta (48 kadın ve 34 erkek) alınmıştır. Hastaların prospektif ve gözlemsel olarak demografik verileri (yaş, cinsiyet, kronik hastalık, sigara kullanımı); kilo, bel çevresi (BÇ) ölçümleri, sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri ile biyokimya ve tam kan sayımı tetkikleri (açlık kan şekeri (AKŞ), HbA1c, açlık insülin, AST, ALT, GGT, ALP, albumin, total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL, CRP, üre, kreatinin, GFR, ürik asit, hemoglobin, platelet,) kaydedilmiştir; serum fibroblast growth faktör bağlayıcı protein-3 (FGFBP-3) düzeyleri çalışılmıştır. HOMA-IR ve eGFR değerleri hesaplanmıştır. Karotis intima media kalınlığı (CİMT) subklinik ateroskleroza (AS) taramada güvenilir bir ölçüm metodudur. B-mod ultrasonografi (USG) kullanılarak ölçülebilen, hem ucuz hemde basit bir ölçümdür. Bu ölçüm ise

hastanemiz Radyoloji kliniğinde sağ ve sol olmak üzere iki ölçüm yapılarak çalışılmıştır.

Bulgular: Hasta grubunun % 58,5' i kadın (n= 48), % 41,5' i(n= 34) erkek, yaş ortalaması 59.6 ± 10.6 ' dır. Gruplar arasında FGFBP3 değeri ile yaş arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir. FGFBP3 değeri ile kilo , bel çevresi, HDL, LDL, TG, AST, ALT, GGT, ALP, ürik asit, üre, GFR, AKŞ, insülin, HOMA_IR, Crp, HGBA1c, HG, PLT, CİMT sağ, CİMT sol, diyastolik basınç değeri arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir. FGFBP3 değeri ile kreatin değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) pozitif korelasyon gözlenmiştir. FGFBP3 değeri ile sistolik basınç değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) negatif korelasyon gözlenmiştir. Kadın ve erkeklerde FGFBP3 değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Sigara kullanan ve kullanmayan grupta FGFBP3 değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Diyabetes Mellitus (DM) olan grupta FGFBP3 değeri DM olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Antihiperlipidemik kullanan ve kullanmayan grupta FGFBP3 değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Antihipertansif kullanan ve kullanmayan grupta FGFBP3 değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Metabolik sendrom skoru III, IV, V olan grupta FGFBP3 değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. CİMT ile cinsiyet , sigara ,DM varlığı , HOMA-IR , CRP korelasyonu aranmış fakat anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir. CİMT sol ile HbA1c düzeyi arasında anlamlı ($p < 0.05$) pozitif korelasyon gözlenmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda serum FGFBP-3 düzeyi ile karotis intima media ölçümleri arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Metabolik sendrom, FGFBP-3, ateroskleroz, karotis intima media kalınlığı

ABSTRACT

Aim: Metabolic syndrome is a syndrome that is increasingly associated with obesity and sedentary life and causes a tendency to atherosclerosis. Early vascular changes of atherosclerosis are manifested by increased carotid intima media thickness (CIMT). Fibroblast growth factor binding proteins (BP1, 2 and 3) are secreted chaperones known to bind and mobilize paracrine FGFs from their heparan sulfate (HS) storage in the extracellular matrix. Secreted FGF binding proteins (FGFBP) mobilize locally-acting paracrine FGFs from their extracellular storage. Here we will investigate that FGFBP3 can affect atherosclerosis by altering the metabolism of fat and glucose of the metabolic syndrome. We suggest that BP3 may be a new therapeutic to prevent atherosclerosis by reversing the pathology associated with metabolic syndrome. Early diagnosis of atherosclerosis by noninvasive methods in patients with metabolic syndrome may prevent the progression of cardiovascular diseases in these patients. Thus, we aim to reduce possible mortality and morbidity.

Materials and Methods: The study included 82 patients (48 females and 34 males) who met the criteria for metabolic syndrome admitted to the internal medicine and diabetes outpatient clinics in 2019 Istanbul Education and Research Hospital internal medicine and diabetes polyclinics. Patients' demographic informations (age, gender, chronic diseases); weight, waist circumference, systolic and diastolic blood pressure and biochemical measurements (fasting plasma glucose, HbA1c, insulin, AST, ALT, GGT, ALP, albumin, total cholesterol, triglyceride, LDL, HDL, CRP, urea, creatinine, GFR, uric acid, hemoglobin, platelet) were recorded; serum fibroblast growth factor binding protein-3 (FGFBP-3) levels were examined. HOMA-IR and eGFR values were calculated. Carotid intima media thickness (CIMT) is a reliable method for screening subclinical atherosclerosis (AS). B-mode ultrasound (USG) can be measured using, both cheap and simple measurement. This measurement was

performed in the Radiology Clinic of our hospital by making two measurements, right and left.

Results: 58.5% of the patients were female (n = 48), 41.5% (n = 34) were male, and the mean age was 59.6 ± 10.6 . There was no significant correlation ($p > 0.05$) between FGFBP3 and age. FGFBP3 value with weight, waist circumference, HDL, LDL, TG, AST, ALT, GGT, ALP, uric acid, urea, GFR, AKS, insulin, HOMA_IR, Crp, HGBA1c, HG, PLT, CIMT right, CIMT left, diastolic no significant correlation was found between the pressure value ($p > 0.05$). A significant positive correlation was found between FGFBP3 value and creatine value ($p < 0.05$). A significant negative correlation was found between FGFBP3 value and systolic pressure value ($p < 0.05$). FGFBP3 levels did not differ significantly in women and men ($p > 0.05$). FGFBP3 values were not significantly different in smokers and non-smokers ($p > 0.05$). In the group with diabetes mellitus (DM), the FGFBP3 value was significantly lower than the non-DM group ($p < 0.05$). FGFBP3 levels did not differ significantly in the antihyperlipidemic group and non-antihyperlipidemic group ($p > 0.05$). FGFBP3 levels did not differ significantly between the antihypertensive and non-hypertensive groups ($p > 0.05$). FGFBP3 levels did not differ significantly in the group with metabolic syndrome score III, IV, V ($p > 0.05$). CIMT was correlated with gender, smoking, presence of DM, HOMA-IR, CRP, but no significant correlation was found ($p > 0.05$). A significant positive correlation was found between CIMT left and HbA1c levels ($p < 0.05$).

Conclusion :In our study, no correlation was found between serum FGFBP-3 levels and carotid intima media measurements.

Keywords: Metabolic syndrome, FGFBP-3, atherosclerosis, carotid intima media thickness

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Metabolik sendrom (MetS), kardiyovasküler hastalık (KVH) ve diyabete sebep olan birbiriyle ilişkili risk faktörleri kompleksidir. Bu risk faktörleri disglisemi, artmış kan basıncı, yüksek trigliserid (TG) düzeyleri, düşük HDL düzeyleri ve abdominal obeziteyi (AO) içerir. Bu risk faktörlerinin ilişkisi ve gruplanması on yıllardır bilinmektedir. Yakın zamandaki araştırmalar tanı kriterlerinin oluşturulmasında, patogenezi belirsiz olmasına rağmen, bir bağlantı faktörü olarak insülin rezistansının (İD) olası ilişkisine de odaklanmıştır. Bu risk faktörleriyle sendromun artan obezite ve sedanter yaşam ile ilişkili olarak yaygın olduğu ve dünya genelinde giderek artan prevalansa sahip olduğu kesin olarak gösterilmiştir (1).

Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasına göre, 2000 yılı itibarıyla Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9,2 milyon kişide MetS mevcuttur ve koroner arter hastalığı (KAH) olan kişilerin %53'ünde aynı zamanda MetS bulunmaktadır. Genellikle İD ve AO'nun öncü olduğu kabul edilir.

Ateroskleroz ile de yaş, kan basıncı, vücut kitle indeksi (VKİ), insülin direnci, kan trigliserit seviyesi ve sigara içiciliği gibi risk faktörleri arasında kuvvetli ilişki gösterilmiştir (2, 3). Ancak klinik olarak semptomatik olmayan bazı kişilerde de risk faktörleri görülebilmekte ve ateroskleroz tanısının konmasında, aterosklerotik hastalıkların risk sınıflamasında zorluklara neden olmaktadır (4).

Ateroskleroz endotel disfonksiyonu sonrası intima tabakasında lipoprotein partikülleri ile lökositlerin toplanması ile başlayan ve oluşan köpüksü makrofaj hücrelerinin birikimi ile ilk olarak yağlı çizgilenme şeklinde oluşan bir süreçtir. Bu süreçte media tabakasındaki düz kas hücreleri de proliferasyon olarak aterom plakları oluşturmaya başlamaktadır. Aterosklerotik değişiklikler ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilebilir (5). Ancak B-mod ultrasonografi ile

aterosklerotik plak yokken arter duvarındaki değişiklikler ucuz, güvenilir ve tekrar edilebilir bir yöntem olarak tanımlanabilmektedir(5-6).

Fibroblast büyüme faktörü bağlayıcı proteinler (BP1, 2 ve 3), hücre dışı matriks içindeki heparan sülfat (HS) depolarından parakrin FGF'lerini bağladığı ve harekete geçirdiği bilinen salgılanan şaperonlardır (7-8). Bu ailenin en iyi karakteristik üyesi olan BP1'in hücrel FGF reseptörü sinyalini arttırmak ve HS eksikliğini telafi etmek için FGF1, 2, 7, 10 ve 22 gibi parakrin FGF'lerle etkileşime girdiği bilinmektedir (9). BP1 ekspresyonu bir dizi kanserde yükselir ve anjiyogenez bağımlı kanser büyümesi ve metastazı için hız sınırlayıcıdır(10-11).Bununla birlikte, BP'lerin heparin bağlayıcı olmayan, endokrin FGF19 ailesinin üyeleriyle potansiyel etkileşimleri tam bilinmemektedir. Bu endokrin FGF'ler, yani FGF19, FGF21 ve FGF23, dolaşıma bırakılır ve glukoz, lipidler ve fosfatın metabolik homeostazisini kontrol ederler (12-13).Yapılan 29.12.2018 tarihli fare çalışmasında da obez farelerde eksojen BP3 ekspresyonu, karaciğerde ve beyaz adipoz dokusunda (WAT) lipojenik gen ekspresyonunun baskılanmasına bağlı olarak vücut ağırlığını, hiperglisemiye azaltmış ve hepatik steatozu normalize etmiştir (14).Burada FGFBP3ün , metabolik sendromun yağ ve glikoz metabolizmasını değiştirerek ateroskleroza etkileyebileceğini araştıracamız. Bunun ilişkisinin saptanması adına da CİMT ölçümleriyle FGFBP-3 değerlerini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. METABOLİK SENDROM

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Metabolik sendrom (MetS), direkt olarak aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişimine etki eden birbiriyle ilişkili metabolik risk faktörlerinin kümelenmesidir (15). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 1998'de MetS terimini kullanarak bu sendromun ilk resmi tanımını yapmıştır(16).1988 yılında Reaven (17) dislipidemi, hipertansiyon(HT) ve hiperglisemi gibi çeşitli risk faktörlerini gruplamış ve Sendrom X olarak adlandırmıştır. Bazı araştırmacılar bu metabolik risk faktörleri kümesini Metabolik Sendrom olarak adlandırmışlardır (18).

Metabolik sendromun tüm bileşenlerinin etyopatogenezini açıklayabilecek tek bir genetik, enfeksiyöz ya da çevresel faktör henüz tanımlanamamıştır. Metabolik sendrom, insülin direnci zemininde gelişen heterojen bir hastalıktır. Poligenik yatkınlık söz konusu olsa da, modern kent hayatının getirdiği sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme sendromun seyrini alevlendirmektedir (19).

2.1.2. Metabolik Sendrom Prevalansı

Son 20 yıldır dünya genelinde metabolik sendromlu hasta sayısı ciddi bir artış göstermiştir. Bu artış obezite ve diyabetin dünya genelinde artışı ile ilişki göstermektedir (20).

Son dönemde dünya genelinde yapılan çalışmaların sonucu; Amerika ve Avrupa' da erişkinlerin en az %40' ı metabolik sendromludur (21). TEKHARF çalışmasına göre, 2000 yılı itibariyle Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9.2 milyon kişide metabolik sendrom mevcuttur ve KAH geliştiren bireylerin % 53'ü aynı zamanda metabolik sendromludur. Ülkemizde metabolik sendrom görülme sıklığı, erkeklerde % 28, kadınlarda ise % 40 gibi oldukça yüksek değerlerdedir (22).

2.1.3. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Bu sendromun ilk resmi tanımını yapan DSÖ, 1998'de MetS kılavuzunu yayınlamıştır(16). Kılavuzdaki birincil amaç, Tip-2 DM (T2D)'ye yakalanma ve/veya

KVH geçirme riski yüksek bireyleri erken dönemde tespit edebilmektir. DSÖ MetS tanımının esası; hiperinsülinemi (Hİ), bozulmuş glukoza toleransı(BGT) veya tanı konulmuş T2D ile tanımlanan İD'ye dayanmaktadır. Bu kılavuzda diğerlerinden farklı olarak kriterler içerisinde mikroalbuminürinin olması dikkat çekmektedir. Ayrıca, daha önceleri 160/90 mmHg olarak kabul edilen HT alt sınırı, sonradan 140/90mmHg olarak revize edilmiştir(23). HDL-K ve TG, dislipidemi adı altında tek bir kriter olarak kabul edilmiştir. (Bk. Tablo 2.1.) Ayrıca bu kılavuzda, DSÖ tanı kriterleri içinde yer almasa da hiperürisemi, koagülopati ve artmış plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAİ-1), MetS'in diğer bileşenleri olarak kabul edilmiştir.

Avrupa İnsülin Direnci Araştırma Grubu (EGIR) tarafından 1999'da yayınlanan kılavuzda (24), nonmetabolik özellikler içerdiğinden dolayı bu sendroma insülin direnci sendromu(İDS) denilmesinin daha uygun olduğu, mikroalbuminürinin tanı için gerekli bir kriter olmadığı, AO'yi daha iyi gösterdiği için B'nin tercih edilmesi gerektiği ve ön koşul olarak diyabetik olmayan bireylerde İD ya da Hİ'nin gösterilmesi gerektiği belirtilmiştir.(Bk. Tablo 2.1.)

Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı: Yetişkin Tedavi Paneli 3. Raporu (ATPIII) 2001'de yayınlanmıştır(25). DSÖ ve EGIR'in MetS tanımlarından farklı olarak, İD ya da Hİ'yi bir ön şart olarak sunmamış, MetS terimini kullanmayı tercih etmiş ve KVH'nin nlenmesinde MetS tedavisinin önemini vurgulamıştır(23).(Bk. Tablo 2.1.)

Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE), 2003'te yayınlanan kılavuzda MetS yerine İDS terimini kullanmayı tercih etmiştir(26). Bu kılavuz T2D'li bireyleri dışlayarak İD'ye daha fazla odaklanmıştır(23).AACE kriterleri içerisinde diğer kılavuzlardan farklı bir ön şart mevcuttur. Buna göre KVH, polikistik over sendromu (PKOS), Nonalkolik Karaciğer Yağlanması (NAFLD), akantozis nigrikans, gestasyonel diyabet (GDM), sedanter yaşam tarzı, B'nin erkeklerde 102cm kadınlarda 88cm'den fazla olması, vücut kitle indeksi (VKİ)'nin 25kg/m²'den fazla olması, kafkasya dışı bir etnik kökene sahip olmak ya da ailede T2D, HT ya da KVH hikayesi bulunması risk faktörlerini oluşturmaktadır. Bunlardan en az birine sahip olmak ön şart olarak belirlenmiştir.(Bk. Tablo 2.1.)

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) MetS alışma Grubu tarafından 2005'te MetS tanı kriterleri belirlenmiştir(27).Buna göre ön şart olarak BGT, İD ya da T2D varlığı gerekmektedir. (Bk. Tablo 2.1.)

Tablo 2.1:Metabolik sendrom kılavuzları ve tanı kriterleri

Kılavuzlar	DSÖ 1998 (16)	EGIR 1999 (24)	ATPIII 2001 (25)	AACE 2003 (26)	TEMD 2005 (27)	IDF 2006 (28)
Terim	MetS	İDS	Mets	IDS	MetS	MetS
Ön Şart	İD/BAG/ BGT/ T2D	İD/ Hİ (>75 persentil)		*Risk faktörlerinden en az biri	İD/BGT/ T2D	AO (Bk.Tablo11.2)
Gerekli Kriter Sayısı	≥ 2 (4 kriterden)	≥ 2 (4 kriterden)	≥ 3 (4 kriterden)	≥ 2 (4 kriterden)	≥ 2 (3 kriterden)	≥ 2 (4 kriterden)
Kriterler	DSÖ	EGIR	ATPIII	AACE	TEMD	IDF
Kan Şekeri	(ön şart) BAG: 110-125mg/dl BGT: 140-199mg/dl	1. AKŞ: ≥110 mg/dl (T2D yok)	1. AKŞ: ≥110mg/dl	1. BAG: 110-125mg/dl BGT: 140-200mg/dl (T2D yok)	(ön şart) BAG: 110-125 mg/dl BGT: 140-199 mg/dl İD: >2.7	1. AKŞ: ≥100mg/dl ya da T2D
HDL-K **	1. <35mg/dl (E) <39mg/dl (K)	2. <40 mg/dl	2. <40mg/dl (E) <50mg/dl (K)	2. <40 mg/dl (E) <50 mg/dl (K)	1. <40 mg/dl (E) <50 mg/dl (K)	2. <40mg/dl(E) <50mg/dl(K) ya da Tedavi
Trigliserit **	1. ≥150mg/dl	2. >180mg/dl	2. ≥150mg/dl	3. >150mg/dl	1. >150mg/dl	3. ≥150mg/dl ya da Tedavi
Abdominal Obezite	2. Bel/Kalça: > 0,9 (E) >0,85 (K) ya da VKİ: >30kg/m2	3. BÇ: ≥ 94 cm (E) ≥ 80 cm (K)	3. BÇ: >102 cm (E) >88 cm (K)		2. BÇ: *** > 94 cm (E) > 80 cm (K) ya da VKİ: > 30kg/m2	(ön şart) BÇ:*** > 94cm (E) > 80cm (K) ya da VKİ: > 30kg/m2
Kan Basıncı	3. ≥140/90 mmHg	4. ≥140/90 mmHg ya da Tedavi	4. ≥130/85 mmHg	4. >130/85 mmHg	3. S:>130mmHg ya da D:>85mmHg ya da Tedavi	4. S:>130mmHg ya da D:>85mmHg ya da Tedavi
Mikro-albuminüri	4. İdrar Albümin Atılımı: ≥20 mcg/dk ya da Albümin/Kreatinin: ≥20mg/g					

S: Sistolik D: Diyastolik E: Erkek K: Kadın

* Kardiyovasküler hastalık, polikistik over sendromu, nonalkolik yağlı karaciğer, akantozis nigrikans, gestasyonel diyabet, sedanter yaşam tarzı, vücut kitle indeksi >25 kg/m², bel çevresi erkekte >102 cm kadında >88 cm, kafkasyan olmayan etnik köken ve ailede tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon veya kardiyovasküler hastalık öyküsü

** Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol ve trigliserit; bazı kılavuzlarda dislipidemi adı altında tek kriter olarak kabul edildiği için buradakilere aynı numara, diğerlerinde ayrı birer kriter olarak kabul edildiği için bunlara ayrı numara verilmiştir.

*** Avrupalı kişiler için tanımlanan bel çevresi sınırları

Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun(IDF) 2006'da yayımladığı raporda (28), farklı MetS tanımlamalarının çalışmalardan elde edilen verileri karşılaştırmayı zorlaştırdığını, MetS'nin T2D ve KAH gelişimine ciddi katkıları olmasından dolayı bu sendroma sahip hastaları erken dönemde tanıyabilecek fikir birliğine varılmış bir tanımlamanın var olması gerektiğini vurgulamıştır. IDF, MetS nedeni olarak İD ve AO'yu göstermiş, diğer grupların çalışmalarından farklı olarak, AO'yu ön şart olarak kabul etmiştir. (Bk. Tablo 2.1.) AO tanısı için BÇ ölçümünü öneren kılavuzun diğer bir farkı, BÇ sınır değerlerinin etnik köken doğrultusunda belirlenmiş olmasıdır. (Bk. Tablo 2.2.) VKİ 30 kg/m² üstü olan bireylerde ön şart aranmamaktadır.

Tablo 2.2: Etnik kökene göre bel çevresi değerleri

Etnik Köken (28)	Erkek	Kadın
Avrupa	≥94cm ≥102 cm*	≥80cm ≥88cm*
Güney Asya	≥90cm	≥80cm
Çin	≥90cm	≥80cm
Japon	≥90cm	≥80cm
Güney ve Merkez Amerika	≥90cm	≥80cm
Sahra altı Afrika	≥94cm	≥80cm
Ortadoğu /Doğu Akdeniz	≥94cm	≥80cm

*Birleşik Devletler'de klinik amaçlar için kullanılmaya devam edilmesi muhtemel ATPIII sınır değerleri.

Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun tahminlerine göre MetS'li kişilerde ölüm riski 2 kat, kalp krizi geçirme ya da inme ihtimali 3 kat, T2D geliştirme riski 5 kat daha fazladır. Ayrıca MetS bileşenlerinin KVH risk faktörlerinden olmasından dolayı, MetS yeni bir KVH salgını için itici güç olarak kabul edilmektedir (28). Genç popülasyona baktığımızda bu dönemde var olan MetS varlığının, T2D ve KVH gelişme riskinin önemli bir göstergesi olabileceği öngörülmüştür(23). Tüm bunların yanında, MetS insidasındaki azalmanın, KVH ve T2D ye bağlı ölüm ve sakatlıkları azaltıp azaltmadığı bilinmemektedir (23).

Tablo 2.3: Türkiye’de yapılan metabolik sendrom prevalans çalışmaları

Yıl	Çalışma	Yaş Aralığı	Kişi Sayısı	Kılavuz	Genel MetS %	Erkek MetS %	Kadın MetS %
2002	TEKHARF (30)	>30	2398	ATPIII	32,8	%27	%38,6
2006	TEMD (27)		7148		34,9	25,2	40,1
2007	METSAR (24)	20-90	4259	ATPIII	33,9	28	39,6
2013	Gündoğan K. ve. Ark (32)	33-61	4309	ATPIII	36,6	30,3	41,8
2013	KHRFAT (29)	>15	2862	IDF	23,4	15	31,8
2018	Abacı A. ve ark. (31) (Meta-analiz)		34893	IDF	43,3	35,4	50,4

KHRFAT: Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması

METSAR: Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması

Türkiye’de 2000’li yıllardan itibaren MetS prevalansını belirlemek için farklı çalışmalar yapılmış, bazısında ATPIII kriterleri bazısında IDF kriterleri kullanılmıştır. (Bk. Tablo 2.3.) Bunlara göre, MetS sıklığı bakımından kırsal ve kentsel alan arasında anlamlı bir fark yoktur (29,30). Ancak cinsiyet yönünden bütün çalışmalarda Türk kadınlarının, erkeklerden daha fazla oranda MetS sahibi olduğu görülmektedir. Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması “METSAR”a göre bu durum kadınlarda obezitenin daha fazla olması ile ilişkilidir(29).Her iki cinsiyet içinde MetS prevalansı yaşla artsa da erkekler için 44-49 yaş arası %44 ile en yüksek orana ulaşır ve sonraki yıllar için benzer seyredir. Kadınlarda bu durum 30-39 yaş arasında %29 olup, sonrasında giderek artar ve 60-69 yaş grubunda %56 ile doruğa ulaşır. Erkeklerde MetS’in en sık görüldüğü bölge %56,1 ile Akdeniz bölgesi iken, kadınlarda %63,7 ile Güneydoğu Anadolu bölgesidir(31). 2017’de 15 yaş üstü için prevalans hesaplamaları yapılan Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri

Sıklığı Çalışması "KHRFAT" a göre erkeklerde en sık MetS görülen bölge %18,6 ile Doğu Karadeniz bölgesi, kadınlarda %39,2 ile Batı Karadeniz'dir(30). 2018 tarihli bir meta-analize göre, Türkiye'de yetişkin yaş grubunda yaklaşık olarak her 3 kişiden 1'inde MetS mevcuttur(32).Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de MetS prevalansı oldukça yüksektir.

2.1.4. Metabolik Sendrom Bileşenleri

2.1.4.1. İnsülin Direnci

Metabolik sendrom patofizyolojisini tanımlarken en önemli komponent insülin direncidir(20). Endojen veya ekzojen insüline karşı biyolojik yanıtıdır.Genetik faktörler, fetal malnütrisyon, fiziksel inaktivite, obezite ve yaşın ilerlemesi insülin direncine neden olur. Sağlıklı popülasyonda % 25, bozulmuş glukoz toleransında % 60 ve tip 2 DM'si olanlarda % 60-75 oranında insülin direnci görülür. Bu direnç, öglisemiyi sağlayabilmek için hiperinsülinemiyle karşılanmaya çalışılır. İnsülin direnci genelde hiperinsülinemiyle birlikte, fakat her zaman hiperglisemiyle birlikte seyretmez (22).

Serbest yağ asitleri (FFA)'nın obezite, stres ya da başka bir nedenle kandaki düzeyleri yükselirse, beta hücre fonksiyonunda bozulmaya (33) ve kasta insülin aracılı glikoz transportunu engelleyerek İD oluşumuna neden olabilmektedirler.İD varlığında ise, glikojenin glikoza dönüşümünde azalma, endojen glikoz üretiminde baskılanma (34) ve sonuçta kas içi lipit birikiminde artma görülür (23).Ayrıca yine İD'ye bağlı insülin aracılı glikoz klirensinde azalma mevcuttur (34).Tüm bunlar beslenme sonrası hiperglisemi oluşmasına neden olur (35). Kastaki bozulan bu glikoz metabolizmasını normale çevirmek, bu dirence karşı öglisemiyi sağlayabilmek için fazladan insülin salınımı olur ve Hİ gelişir(34,36).FFA ve özellikle de hiperglisemi, insülin sekresyonu artışından sorumludur(23). İD ve bozulan kompanzasyona da bağlı olarak KC'den glikoz çıkışı artar, hiperglisemi tüm gün görülür hale gelir ve böylece açlık hiperglisemisi oluşur (35). İD'ye sıklıkla Hİ eşlik eder ancak erken dönemde kompanzasyon sayesinde hiperglisemi görülmeyebilir (34). Bu dönemde öglisemiyi sağlamak için pankreastaki beta hücrelerinde kütleli ya da fonksiyonel artış olduğu düşünülmektedir. Bu kompanzasyonu aktive eden faktörler tam olarak

aydınlatılamamıştır. Ancak glikoz sinyalinin ve bazı genetik faktörlerin mekanizmayı tetiklediğini savunan yayınlar mevcuttur (23).

Altın standart tanı yöntemi, öglisemik insülin klemp testidir. Pahalı ve zahmetli bir test olup, klinik pratikte kullanılmaz. Klinik pratikte en sık kullanılan yöntem HOMA formülüdür. Normal bireylerde HOMA değeri 2.7'den düşük olarak bildirilmektedir, 2.7'nin üzeri ise değişik derecelerde insülin direncini yansıtır (22). [HOMA: açlık insülini ($\mu\text{u/ml}$) x açlık plazma glukozu (mg/dl) / 405]

Klinikte sıklıkla tanı için İD homeostatik model değerlendirilmesi (HOMA-IR) kullanılır. HOMA-IR hem sağlıklı hem de T2D'li bireylerde beta hücre fonksiyonunu ve İD'yi klinik şartlarında ölçmek için en kolay yoldur(20). Sadece hastanın insülin ve glikoz değerini bilmek hesaplama için yeterlidir. 2,7 üstü değerler değişik derecelerde İD göstergesidir (27). TEKHARF çalışması 2017 raporunda Türkiye için 2,24 üzerinin İD olarak değerlendirilmesi önerilmiştir (30).

İnsülin direnci; obezite, HT, hipertrigliseridemi, düşük HDL-K gibi KVH risk faktörleriyle bağlantılı olup (33), T2D ve KVH gelişiminde öncüdür (37).

İnsülin direnci genel nüfusun %30-40'ında mevcut olup(33), toplumda sıklıkla görülmektedir. Sağlıklı kişilerde %25, BGT'de %60 ve T2D'de %60-75 (27) İD mevcuttur. Vücut yağının artması ile korelasyon gösterir ancak sadece obezlerde değil VKİ 25-29 kg/m^2 olanlarda da görülmektedir (38).

2.1.4.2. Diyabetes mellitus ve diğer glukoz metabolizması bozuklukları

TEMED tarafından derlenen diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri (Bk. Tablo 2.4.) görülmektedir. Her ne kadar tüm tip 2 diyabetiklerde insülin direnci olmasa da, aşikar DM veya bozulmuş glukoz toleransı varlığı metabolik sendromun tanı kriterlerinin ilk basamağını karşılar. Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde aşikar diyabetes mellitus gelişme riski artmıştır ve bu hastalar “pre-diyabet” olarak tanımlanmaktadır. Tokluk hiperglisemisi, bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilmektedir (22).

İnsülinin glukoz metabolizması üzerine olan etkisinde oluşan defektler, karaciğer ve böbrekten glukoz üretimini baskılama ve kas ve yağ doku gibi insülin duyarlı dokulara glukoz alımı ve metabolizmasını ayarlama kabiliyetinde yetersizliği de kapsar (20).

Tablo 2.4: Diyabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri(*) (19)

	Aşık DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT	DM riski yüksek
APG (≥8st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dL	100-125 mg/dL	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C (**)	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	% 5.7-6.4

(*) Glisemivenez plazmada glukozoksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşık DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır.

(**) Standardize metotlarla ölçülmelidir. DM: Diyabetesmellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impairedfastingglucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impairedglucosetolerance)

2.1.4.3. Hipertansiyon

HT, MetS bileşenlerinden biridir(33).Bazı yayınlara göre MetS'li kişilerin %85'inde(33), bazılarında göre üçte birinde HT problemi mevcuttur(39). Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi "NHANES" 1999-2000 çalışmasında, 20 yaş ve üzerindeki kişilerde MetS bileşenleri değerlendirilmiş. Erkeklerde en sık görülen

MetS bileşeninin %41 ile HT olduğu görülmüştür. Bu oran kadınlarda %37 olup, en sık görülen MetS bileşeni sıralamasında 3. dır. Kadınlarda BÇ %52 ile ilk sıradadır(33). Türkiye’de MetS tanısı en sık HT ve düşük HDL-K birlikteliğiyle konulmaktadır(40).

Hipertansiyon tanısı genellikle gecikir. Geç tanı durumunda hastalarda kalp ve böbrek yetmezliği gibi ciddi hastalıklar ortaya çıkabilir (33). HT, KVH riskini de arttırmaktadır(41). HT’li hastaların yarısında İD görülmektedir (37). Bu nedenle esansiyel HT’nin altında sıklıkla İD olduğu söylenebilir (27). Bu ikili ilişkiyi açıklayacak farklı mekanizmalar tanımlanmıştır (23). İD ve obezite, HT için önde gelen nedenlerden olup , hem bağımsız hem de birlikte HT gelişimine katkıda bulunurlar (37). HT’ye genellikle AO, dislipidemi, glikoz bozuklukları ve insülin metabolizmasındaki bozukluklar eşlik eder. Hİ’si olan kişilerde de genelde HT, BGT ve obezite görülmektedir (39).

Sonuç olarak, İD, sempatik hiperfonksiyon, buna bağlı oluşan taşikardi, artmış renin anjiyotensin aldesteron sistemi (RAAS) aktivasyonu ve tüm bunların sonucunda gelişen HT, KVH ve ani ölüm gibi MetS komplikasyonlarının gelişmesine katkıda bulunur(42).

2.1.4.4. Dislipidemi

Genellikle karaciğerden serbest yağ asidi salınımının artmasıyla, apo-B içeren trigliseridden zengin çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) üretiminde artış meydana gelir. İnsülin direncinin oluşması sırasında, karaciğerden serbest yağ asidi salınımının artması hepatik trigliserid sentezini artırır; fizyolojik koşullar altında insülin sistemik dolaşımında VLDL salınımını inhibe eder. İnsülin, trigliserid sentezinde görevli pek çok gende transkripsiyonu ve enzim aktivitesini artırır ve lipojeniktir. Ek olarak insülin direnci periferik dokularda lipoptotein lipaz konsantrasyonunu azaltır. Bu değişiklik hipertrigliseridemiden daha çok VLDL üretim artışına yol açar. Hipertrigliseridemi insülin direncinin önemli bir göstergesi ve metabolik sendrom tanısının önemli kriterlerinden biridir (20).

Metabolik sendromdaki bir diğerk major lipoprotein bozukluğu HDL kolesterol düzeyinde azalmazdır. Bu azalma HDL yapım ve metabolizmasında oluşan değişikliklerin bir sonucudur. Bu değişiklikler HDL' nin dolaşımdan temizlenmesinde de bir artışa sebep olur. HDL metabolizmasındaki bu değişiklikler ile insülin direnci arasındaki ilişki indirektir; trigliseridden zengin lipoprotein metabolizmasındaki değişiklikler ile ortaya çıkar (20).

HDL gibi LDL üretiminde de benzer yol ile değişiklikler olur. LDL üretimindeki bu değişiklik; LDL trigliserid düzeyinde bir artış ya da değişiklik olmaksızın; esterleşmemiş kolesterol, esterleşmiş kolesterol ve fosfolipid düzeylerindeki rölatif azalma ile ilişkilendirilebilir. Bazı çalışmalarda LDL üretimindeki bu değişiklik kardiyovasküler hastalık için bağımsız risk faktörü olarak belirtilmiştir (20).

Özetle, metabolik sendromda trigliserid ve VLDL yüksek, HDL kolesterol düşük iken, LDL kolesterol genellikle artmamıştır. İnsülin direnci ilerledikçe, trigliserid düzeyleri yükselmekte, HDL düşmektedir (22).

2.1.4.5. Obezite ve bel çevresi

Adipoz dokunun fazla olmasına obezite denir(43). Prevalansı dünya genelinde giderek artmakta, salgın seviyelerine ulaşmaktadır(33). DSÖ 2016 verilerine göre, 18 yaş üstü 1,9 milyar fazla kilolu (%39), 650 milyon obez (%13) kişi bulunmaktadır. Kadınların %40'ı fazla kilolu, %15'i obez, erkeklerin %39'u fazla kilolu %11'i ise obezdir. 1975'ten bu yana dünya genelinde obezite prevalansı neredeyse üçe katlanmıştır(44).Ülkemizde ise, 2010 yılında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi "TURDEP"ye göre, 20 yaş ve üzeri kişiler için obezite prevalansı erkeklerde %27,3, kadınlarda %44,2'dir (30).

Framingham çalışmasında katılımcıların 16 yıl süren takipleri sonucunda, artan 2,25 kg'lık bir vücut ağırlığının MetS riskini %21-45 oranında arttırdığı gösterilmiştir (45).Tüm bunlar yeniden değerlendirildiğinde her obez hastada MetS taraması yapmak yerinde olacaktır.

Visseral bölgedeki yağ daha fazla TG ihtiva eder. TG ise FFA'dan oluşmaktadır. İhtiyaç durumunda dokuların enerji ihtiyacını karşılamak için lipolize uğrar ve plazma FFA seviyesini arttırır. Obezlerde ya da aşırı kilolu kişilerde daha fazla visseral yağ bulunmaktadır(46). Böylece visseral yağ dokusu daha fazla lipolize uğrar. Bu nedenle de kana daha fazla FFA salınır. Salınan bu fazla FFA, başta KC ve kasta olmak üzere dokularda daha fazla yağlanmaya, buna sekonder İD gelişmesine neden olmaktadır(46). Ayrıca bu FFA'lar portal vende birikir. Buna bağlı olarak KC'de glikoz ve VLDL-K üretimi artar. Bunların KC'den artmış sekresyonu ile periferik İD gelişimine katkı sağlanmış olur (47). Yani obezite, glikoz ve lipit metabolizmasını bozmaktadır.

Obezite taraması genellikle pratik, ucuz ve sık tekrarlanabilen VKİ ile yapılır (48). (Bk. Tablo 2.5.) VKİ genel obezitenin iyi bir göstergesi olsa da (49), etnik köken, yaş ve cinsiyetten etkilenir (50). Visseral ve genel obeziteyi ayırt etmekte, AO'yu tanımlamakta ve yağ dağılımını yansıtmakta yetersizdir(51). Her ne kadar santral obezite, genel obeziteden daha aterojenik olsa da (49), VKİ metabolik hastalıklar ve KVH için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (51).

Tablo 2.5: Vücut kitle indeksine göre antropometrik değerlendirme

GRUPLAR (48)	VKİ kg/m²	OBEZ ALT GRUPLAR	VKİ kg/m²
Zayıf	< 18,5	Hafif obez	30-34,99
Normal	18,5-24,99	Orta derecede obez	35-39,99
Fazla kilolu	25-29,99	Morbid obez	40-49,99
Obez	≥ 30	Süper obez	≥ 50

Visseral obezitenin en iyi göstergesi AO, diğer bir deyişle santral obezitedir.(52). AO taramasında sıklıkla BÇ, bel kalça oranı(BKO) veya bel boy oranı (BBO) kullanılır. BÇ için etnik kökene göre sınır değerler belirlenmiştir. (Bk. Tablo 2.2.) Artmış BÇ ve BKO, MetS ve AO ile kuvvetle ilişkilidir(53). Ama önemli sayıda çalışmada desteklenen bulgu şudur ki, BÇ, BKO ve BBO kardiyometabolik

olayları öngörmeye VKİ'den daha iyidir (54). Bel çevresi, arka kosta ve omurga iliaka anterior superior arası mesafenin orta noktasından ölçülmelidir (20).

2.1.4.6. Subklinik İnflamasyon

İnterlökin-6 (IL-6), Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF-alfa) ve CRP gibi proinflamatuvar sitokinlerde artış, artmış yağ doku miktarının bir göstergesidir (20). MetS varlığı veya derecesine bakılmaksızın, CRP'nin bağımsız olarak KVH gelişme riskini öngördüğü düşünülmektedir(23). MetS'li bireylerin de KVH riski CRP düzeyleri ile koreledir. Akut faz reaktanı olan CRP, zeminde bir subklinik inflamasyonu yansıtmaktadır. Ateroskleroz, plak rüptürü ve T2D'nin bu inflamasyondan sorumlu olduğu düşünülmektedir (27). Amerikan Kalp Birliği, MetS'li bireylerde KVH riskini öngörmeye tercihen CRP kullanımını önermektedir (55).

Tümör nekrozis faktör alfa ise; zayıf olan kişilere göre obez bireylerde, adipoz dokudan daha fazla salgılanmaktadır. Obez kişiler kilo verdiklerinde TNF alfa düzeylerinde azalma görülür. MetS'de TNF alfa düzeylerinin yüksek olması da bu gözlemleri desteklemektedir (23). TNF alfa düzeyi, plazma insülini ile pozitif korelasyon gösterdiği için İD ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (23).

İL-6 ise hem inflamatuvar hem antiinflamatuvar etkinlik gösteren, HDL-K ile negatif yönde, VKİ, açlık insülini ve T2D ile pozitif yönde korelasyonu olan, adipoz doku ve iskelet kasından salgılanan bir sitokindir (23).

İnflamatuvar belirteçlerdeki artış MetS bileşen sayısı ile koreledir ve bu durumun adipoz dokudaki kütle artışıyla ilgili olduğu düşünülmektedir. Adipoz dokudan artmış sitokin salınımı, TG lipolizini, hepatik glikoz üretimini, KC'den VLDL-K salınımını ve dolaşımdaki FFA'yı artırır. Bu durum İD' nin derinleşmesine neden olur (23).

2.1.4.7. Endotel Disfonksiyonu

Vasküler endotel, normal koşullar altında birbirini dengeleyen vazodilatör (nitrik oksit) ve vazokonstriktör (anjyotensin II) faktörler salınan aktif endokrin bir organdır. Vasküler endotelin bu iki fonksiyonu arasındaki dengenin kaybı endotel

disfonksiyonu olarak tanımlanır. Metabolik sendromun klinik belirtileri ortaya çıkmadan önceki dönemlerde endotel disfonksiyonu geliştiği gösterilmiştir (27). Endotel disfonksiyonunun tayini için en sık başvurulan noninvaziv yöntem, brakial arterde akıma bağlı dilatasyonun doppler USG ile ölçümüdür (22).

2.1.4.8. Hiperkoagülabilite

İnsülin direnci; plazminojen aktivatör inhibitör-1, koagulan sistem bileşenleri (faktör-VII, faktör-VIII ve von-Willebrand faktör) ve fibrinojen düzeylerini yükselterek makrovasküler hastalık riskini artırır (22).

2.1.5. Metabolik Sendrom Riskleri

Metabolik sendromlu bireylerde KVH riski 3 kat, T2D riski 5 kat daha fazladır (33). Buna rağmen kişi bazında riski öngörebilecek bir algoritma mevcut değildir (41). Bu sendromun etkili bir şekilde yönetimi, KVH ve T2D'nin gelişimini engellemede önemli olabilir (56).

2.1.5.1. Kardiyovasküler Hastalıklar

Her yıl batı dünyasında 17 milyon kişi KVH nedeniyle ölmektedir (33). MetS ile ilgili ilk gözlemlerden biri artmış KVH riski ile olan ilişkisidir. Çalışmaların çoğu, MetS'li bireylerin KVH yönünden daha fazla risk altında olduğunu göstermiştir (23). KVH riski MetS'de 3 kat artmakla birlikte, KV mortalite oranı MetS olanlarda %12, olmayanlarda %2,2'dir (27).

Erken oluşan ateroskleroz için, MetS kabul edilen risk faktörlerinden biridir (27). İD ve ateroskleroz arasındaki direkt bağlantı İnsülin Direnci Ateroskleroz Çalışması'nda gösterilmiştir (33). T2D'li bireylerde ateroskleroz daha sık görülmekle (57) birlikte, MetS diyabetten bağımsız tüm bireylerde KVH riskini ve mortaliteyi ciddi şekilde arttırmaktadır (58). Bu nedenle MetS tanısını doğru bir şekilde koyabilmek, artmış KVH riskini öngörebilmek için önemlidir (33).

2.1.5.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Diyabet tanılı hastaların %75-85'inde, öncesinde obezite, dislipidemi, İD, Hİ ve MetS görülmektedir. Bu nedenle MetS'nin, T2D gelişme riskini öngörebilme kapasitesi çoğu çalışmanın ana konusu olmuştur(23). Yapılan çalışmalar, T2D ile

MetS arasında kuvvetli bir bağ olduğunu ortaya koymaktadır(59-60). MetS'li bireylerde T2D gelişme riski, MetS olmayan bireylere göre 5 kat daha fazladır. MetS ve İD birlikteliğinde ise 6-7 kat artmış T2D gelişme riski mevcuttur(23). MetS prevalansı ise GDM'li kadınlarda 3 kat daha fazladır(23). Yine de MetS varlığının yeni başlangıçlı T2D için yüksek oranda uyarıcı olduğu söylenebilir(59-60).

2.1.5.3. Kanser

Son zamanlarda MetS kanser ilişkisini de ortaya koyan çalışmalar yapılmaktadır. Ancak bu ikili arasındaki ilişkiyi destekleyecek önemli epidemiyolojik çalışmalar eksiktir. Mevcut çalışmalara göre MetS ya da bileşenleri, etiyoloji ve progresyondan sorumlu olabileceği gibi, kanserlerin prognozu konusunda da rol alabilirler(33).

2.1.6. Metabolik Sendromla ilişkili diğer durumlar

2.1.6.1. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Obezite ve metabolik sendrom insidansında artış ile birlikte nonalkolik karaciğer yağlanması son dönem karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinomun sık sebepleri arasında yerini almıştır (20).

İnsülin direnci karaciğerde basit yağ birikiminden (hepatosteatoz), transaminaz yüksekliği (steatohepatit), hatta siroza kadar uzanabilen bir seyir izler. Obezlerin % 75'inde hepatosteatoz, % 20'sinde steatohepatit, % 2'sinde siroz gözlenir (19).

NAFLD görülme sıklığı MetS bulunan erkeklerde 4 kat, kadınlarda 11 kat artmıştır. KC yağ içeriği MetS'li hastalarda olmayanlara göre 4 kat daha fazla artmıştır(23). KC'deki bu yağ birikimi İD'nin bir sonucu olduğu gibi, NAFLD de hepatik İD gelişimine neden olur. Bu iki yönlü dinamik döngü MetS gelişim sürecinin de merkezinde olabilir (23).

2.1.6.2. Polikistik Over Sendromu

İnsülin direnci ile ortaya çıkan kronik anovulasyon ve hiperandrojenizmle karakterizedir. % 40 olguda bozulmuş glukoz toleransı veya aşikar DM görülür. Erken yaşlarda kardiyovasküler hastalık görülme riski artmıştır (22).

2.1.6.3. Hipogonadizm

MetS'li erkekler diğer erkeklere göre daha fazla hipogonadizm sorunu yaşamaktadır. Üstelik MetS ve T2D gelişim riskini arttıran önemli durumlardan biri de hipogonadizmdir. Bu hastalarda testosteron replasmanının, MetS kliniğinde düzelme sağladığı belirtilmiştir (23). Postmenapozal östrojen replasmanının da MetS bileşenleri üzerinde olumlu etkiler gösterdiği ve T2D insidansını azalttığı belirtilmiştir(23).

2.1.6.4. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu:

Obstrüktif uyku apnesi sendromu(OUAS), İD, artmış inflamasyon ve azalmış adiponektin seviyeleri ile de ilişkilidir(23).Bu hastalarda İD 3 kat daha fazla bulunmaktadır (61). Obezite varlığından bağımsız, OUAS'lı hastaların MetS bileşenlerine sahip olma ihtimali OUAS olmayanlara göre daha yüksektir. Ayrıca düzensiz uyku da kilo alımını ve İD oluşumunu tetikleyebilmektedir. Bu nedenle bazı çalışmalarda, OUAS'ın bir MetS bileşeni olarak kabul görmesi gerektiği savunulmaktadır (23).

2.1.6.5. Mikrovasküler Hastalıklar

MetS'nin mikrovasküler olaylarla olan ilişkisi netlik kazanmamıştır. Buna rağmen, yalnızca BAG veya BGT'nin eşlik ettiği MetS tanılı hastalarda yaklaşık %8-10 oranında retinopati mevcuttur (23). Ayrıca MetS'de kronik böbrek hastalığı (KBH) (62) ve mikroalbuminüri (1) görülme riski artmıştır. Bu hastaların %10'unda kronik böbrek yetmezliği geliştiği belirtilmiştir(62) .MetS'nin artmış nöropati riskiyle de ilişkisi bulunmaktadır (23).

2.1.6.6. Hiperürisemi

MetS sıklığı hiperürisemi ile pozitif korelasyon gösterir. Ürik asit düzeyi normal olanlarda %5, 10mg/dl' dan yüksek olanlarda %59 oranında MetS görülür(63).

2.1.7. Metabolik Sendromda Yönetim ve Tedavi

Metabolik sendrom varlığı, kardiyovasküler hastalık ve tip 2 DM için artmış risk taşımaktadır. Bazı hastaların major kardiyovasküler olaylar yönünden kısa vadede (<10 yıl) yüksek ve orta düzeyde riski mevcutken, bazılarının kısa vadede daha az riski vardır ancak oldukça yüksek uzun dönem risk taşımaktadırlar. İkinci grup için tedavi edici yaşam tarzı değişiklikleri ilk basamak tedavidir; ancak 10 yıllık risk yüksekse kardiyovasküler hastalık riskini kontrol edebilmek için ilaç tedavisi gerekebilir. Bu sebeple metabolik sendrom tanısı alan her hastada 10 yıllık risk değerlendirmesi gerekmektedir. Risk değerlendirmesinde sigara kullanımı, kan basıncı, total kolesterol, HDL kolesterol, yaş, cinsiyet ve bazen de DM gibi diğer risk faktörleri varlığı değerlendirilir (20).

Metabolik sendrom tedavi hedefleri; insülin direncine neden olan risk faktörlerinin yaşam şekli değişiklikleri ile kontrol altına alınması ve gerekli koşullarda klinik hedeflere ulaşmak amacıyla ilaç tedavisinin başlanmasıdır. Yaşam tarzı değişikliği dışında, metabolik sendromu tedavi edebilecek tek bir ajan söz konusu değildir. En uygun tedavi yöntemi, kilo kaybının temini ve düzenli egzersiz için yaşam şekli değişikliğinin sağlanması, sağlıklı beslenme ve sigaranın kesilmesidir (19). Aşağıda tabloda TEMD in tedavi önerileri verilmiştir (Tablo 2.6.).

Tablo 2.6: Metabolik sendromda tedavi önerileri(19)

Kilo kaybı	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> %5-10'luk kilo kaybı bile metabolik sendromun tüm bileşenlerini kontrol altına alabilir.<input type="checkbox"/> %7'lik kilo kaybı ile birlikte düzenli fizik aktivite 4 yıl içinde Tip 2 DM gelişme riski %50 azaltmaktadır.<input type="checkbox"/> Total kalorinin % 10'undan azı poliansatüre, % 20'sinden azı ise monoansatüre yağlardan oluşmalıdır. Karbohidratlar total kalorinin %50-60'ını, proteinler ise %15'ini oluşturmalıdır. Diyet 20-30 gram kadar lif içermelidir.<input type="checkbox"/> Diyet önerilerine uyum için davranış tedavisi ve uzun süreli takip gerekir.
Fiziksel aktivite	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Düzenli fizik aktivite insülin direncini düzelterek glukoz, lipid ve kan basıncı kontrolünü sağlar ve kardiyovasküler fonksiyonları düzeltir.<input type="checkbox"/> Kilo alımının engellenmesi için düzenli olarak her gün 45-60 dakika fizik aktivite yapılmalıdır. Kardiyovasküler risk azalması için ise günde 10000 adım atılması önerilmektedir.
İnsülin direnci	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Metformin insülin direncini düzeltir. Anti-hiperglisemik etkilerine ek olarak iştahı azalttığı için kilo kaybı sağlar. Serum lipidleri üzerinde olumlu etkileri vardır. Değişik dokularda kanser gelişimini azaltmaktadır.<input type="checkbox"/> Glitazonlar ise PPAR-g reseptörlerinin aktivasyonunu sağlayarak insülin direncini düzeltirler. Lipidler üzerinde olumlu etkileri vardır. Subkutan yağ dokusunda artış oluşturmaya karşın visseral yağ dokusunda artış yapmazlar. Ödem ve kilo alma gibi yan etkileri vardır.Kalp yetmezliğinde kullanılmamalıdır.Koroner arter hastalığı ve osteoporozu olanlar dikkatle izlenmelidir.<input type="checkbox"/> DM olmayan metabolik sendromlu hastalarda metformin ve glitazonların kullanımı için ülkemizde henüz onay yoktur.
Tip 2 DM	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Metabolik sendromlu hastalarda diyabetes mellitusun tedavisinde ilk seçilecek ilaçlar insülin direncini azaltanlar olmalıdır. Hedeflenen glisemik kontrolün sağlanamaması durumunda diğer ilaçlarla kombinasyon tedavilerine geçilebilir.<input type="checkbox"/> Tip 2 DM tedavisinde kullanılan bazı ilaçların kilo alımına neden olabileceği unutulmamalıdır.
Dislipidemi	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Fibratlar serum trigliseridlerini azaltıp, HDL'yi yükselterek kardiyovasküler risk faktörlerini kontrol ederler.<input type="checkbox"/> Aşikar DM ve KAH varlığında statinler hedef LDL düzeyine ulaşmada etkilidirler.<input type="checkbox"/> HDL düşüklüğünü kontrol etmede sigara kesilmesi ve düzenli egzersiz en etkili yöntemdir.
Obezite	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Yaşam tarzı değişikliği ile ilk 3-6 ayda %5-10 kilo kaybı sağlanamazsa sibutramin ve/veya orlistat kullanılabilir.<input type="checkbox"/> Morbidobez olgularda cerrahi tedavi uygulanabilir.
Hipertansiyon	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Diyetle tuz kısıtlanmalıdır.<input type="checkbox"/> ACE inhibitörleri ve anjiotensin II reseptör antagonistleri insülin sensitivitesini artırmaları ve Tip 2 DM gelişimini önlemelerinin yanı sıra kardiyoprotektif ve renoprotektif etkileri nedeniyle metabolik sendromda kullanılırlar.<input type="checkbox"/> Kalsiyum kanal blokerleri ve alfa-blokerler metabolik sendromun diğer bileşenleri üzerinde olumsuz etki göstermeden hipertansiyonu kontrol ederler.<input type="checkbox"/> Tiazid diüretiklerin dislipidemik ve hiperglisemik yan etkileri, betablokerlerin ise kilo alımına neden olmaları ve HDL düşüklüğüne yol açmaları tedavide göz önünde bulundurulmalıdır.

2.2. ATEROSKLEROZ

AS çocukluk çağından itibaren başlayan, yıllar içinde yavaşça ilerleyen, büyük ve orta damarların temel olarak intima tabakasında meydana gelen kalınlaşmadır. AS, nedenleri tespit edilip tedavi edilebildiği takdirde durdurulabilen veya geriletilebilen, sadece koroner damarları değil tüm arteryel yapıları tutabilen, mortalite ve morbiditeye neden olabilen sistemik bir hastalıktır (64,65).

AS gelişiminde endotel disfonksiyonu, dislipidemi, inflamatuvar ve immünolojik faktörler, plak rüptürü ve sigara içimi dahil olmak üzere birçok faktör katkıda bulunur (Tablo 2.7.). Bilinen risk faktörlerinin hepsi endotelde işlevsel bozukluğa yol açabilir. Bunun sonucunda gelişen inflamatuvar ve proliferatif olaylar dizisi aterosklerotik plağın oluşmasına neden olur. En erken patolojik bulgu yağlı izler (fatty streak) olup daha sonra bu bölgelerde fibröz plaklar gelişir. Komplikasyonlardan sorumlu olan esas lezyonlar bu plaklardır. Başlıca komplikasyonlar; trombüs gelişimine yol açan fissür, ülserasyon veya endotel disfonksiyonu gelişimi, anevrizma gelişimi, sekonder kalsifikasyon gelişimi veya en azından arterde stenoza yol açmaları ve bunlara bağlı olarak, ilgili damarın beslediği organ ve dokularda akut veya kronik iskemik hastalık ve fonksiyon bozukluklarının gelişmesidir (65).

Amerikan Kalp Cemiyeti tarafından yapılan AS'un gelişim evreleri ve buna karşı gelen vasküler değişiklikler Tablo 2.7.'te özetlenmiştir (65).

Tablo 2.7: Aterosklerozun patolojik lezyon tipleri veya gelişim evreleri

Plak tipi	Plak karakteristiği	İlişkili klinik sendrom
1. İntimal kalınlaşma	Köpük hücrelerinin infiltrasyonu	Asemptomatik
2. Yağlı çizgilenme	İnfiltrate makrofaj ve düz kas hücrelerinin içinde lipid birikimi	Asemptomati
3. Preaterom	Ekstraselüler lipid birikimi ve bağ dokusu artışı	Asemptomati
4. Ateroma	Geniş ekstraselüler intimal lipid çekirdeği; makrofaj, köpük hücresi ve T hücrelerini içeren inflamatuvar hücre infiltrasyonu	Genellikle asemptomatik, stabil anjina ile birlikte olabilir
5. Fibroaterom	Fibröz tabakalı aterom Lipid çekirdeğinde yaygın kalsifikasyon Fibroz aterom veya organize mural trombus	Stabil anjina pectoris veya asemptomatik
6. Komplike lezyon	İntramural hemoraji ve/veya trombus olan, yırtılmış tip IV veya V lezyon	Akut koroner sendromlar veya asemptomatik lezyonun progresyonu

2.2.1. Ateroskleroz Risk Faktörleri

AS için genel kabul görmüş risk faktörleri Tablo 2.8.'de verilmiştir (66,67).

- a) **Yaş:** AS gelişiminde önemli bir etkidir. AS'un erken lezyonları çocukluk çağında ortaya çıkmasına rağmen iskemik kalp hastalığına bağlı mortalite ve morbidite yaşla birlikte artmaktadır. Kadınlarda 55 yaş, erkeklerde ise 45 yaş üzerinde bu risk belirginleşmektedir (68).
- b) **Cinsiyet:** Diğer faktörler eşit olsa bile erkeklerde AS gelişimi kadınlardan daha fazladır. Yedi ve sekizinci dekadlarda ise miyokard infarktusu (MI) sıklığı her iki cinsiyette de eşitlenmektedir (68).
- c) **Hiperlipidemi:** Anormal lipoprotein metabolizması AS gelişiminde en önemli risk faktörüdür. KAH olan kişilerin %70'inde dislipidemi görülmektedir. Aterom oluşumunda yüksek LDL-K lipoprotein a (Lp(a)) ve TG düzeyi ile düşük HDL-K düzeyi etkilidir (69). Diğer risk faktörleri normal olsa dahi apoB-100 içeren lipoprotein konsantrasyonu yüksek olan bireylerde AS gelişme riski fazladır (70). Okside LDL-K AS gelişiminde önemli rol oynar. Plazma okside LDL-K düzeyindeki artış endotel yüzeyinin fonksiyonunun bozulmasına neden olur (71).

Düşük LDL-K fenotipine sahip bireylerde yüksek TG, VLDL-K ve ara düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (IDL-K) düzeyi görülmektedir. Aynı zamanda azalmış HDL-K düzeyi ve ID gibi diğer risk faktörleri de görülmektedir (72). Aterojenik lipidlerden biri de VLDL-K'dir. Hipertrigliseridemi olan hastaların VLDL-K'leri apoE bakımından zengindir. Bu durum VLDL-K'de konformasyonel değişikliğe neden olarak makrofajlar tarafından fagositozunu kolaylaştırır ve okside LDL-K'ye benzer etkilere neden olur. Ancak hipertrigliserideminin aterogenezdaki rolü hala tartışmalıdır. Hipertrigliseridemili hastalarda HDL-K seviyesi düşüklüğü belirtilmiştir. TG düzeyinin yüksekliğinden çok HDL-K seviyesindeki azalmanın aterogeneзде rol oynadığı belirtilmektedir (73,74).

- d) Hipertansiyon:** Her yaşta AS için önemli bir risk faktörüdür. Artan riskte hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı seviyeleri önemlidir (75).
- e) Sigara:** Kadınlarda AS'un insidansı ve ağırlığının son yıllardaki göreceli artışından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Sigaranın bırakılması bu artmış riski zaman içinde azaltır (76).
- f) Diyabetes Mellitus:** Hiperkolesterolemiyi uyararak AS'a eğilimi artırır. Tüm faktörler eşitken bile diyabetik kişilerde MI insidansı nondiyabetiklerin iki katı olduğu gösterilmiştir (77).
- g) C reaktif protein (CRP), fibrinojen, plasminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), faktör 7 ve Lp(a)) düzeylerinin artışı yeni aterosklerotik kardiyovasküler risk faktörleri olarak karşımıza çıkmaktadır (78).**
- h) Hiperhomosisteinemi:** Erken AS için bağımsız bir risk faktörüdür. Homosisteinin oksidatif stresi artırarak, endotel fonksiyonunu bozarak ve trombozu indükleyerek AS'u arttırdığı bilinir (79,80).
- i) Diğer faktörler:** Sedanter yaşam, A tipi kişilik davranışı ile rekabetçi, stresli yaşam biçimi, obezite, oral kontraseptif kullanımı, hiperürisemi, sağlıklı beslenmedir (68).

Tablo 2.8: Ateroskleroz risk faktörleri (66, 67)

MAJOR RİSK FAKTÖRLERİ	<ol style="list-style-type: none">1. Dislipidemi<ul style="list-style-type: none">□ Hiperkolesterolemi□ HDL-K düşüklüğü2. HT3. Sigara4. DM5. İnsülin direnci6. Obezite, şişmalık7. Sağlıksız diyet8. Sedanter yaşam9. İleri yaş10. Ailede erken yaşta kalp hastalığı
YENİ RİSK FAKTÖRLERİ	<ol style="list-style-type: none">1. Koagulasyon eğilimini arttıran faktörler<ul style="list-style-type: none">• Fibrinojen• PAI-1• Hiperhomosisteinemi• Lp (a) yüksekliği• F-VII, F-VIII, V-WF yüksekliği2. Enflamasyon göstergeleri (fibrinojen, CRP, Cu, Fe, IL-6, TNF-α gibi)
DİĞER RİSK FAKTÖRLERİ	<ol style="list-style-type: none">1. Uyku apnesi2. Stres3. Alkol

2.3. KAROTIS İNTIMA MEDIA KALINLIĞI

Arter yapısı, en içten dışa doğru intima, media ve adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşmaktadır. İntima tabakası tek sıra endotel hücre tabakasından oluşmaktadır ve aterosklerotik lezyonun geliştiği bölgedir. Media tabakası düz kas hücrelerini, elastik ve kollejen liflerini içerirken, adventisya tabakası en değişken tabaka olup yoğun kollejen ve elastik lifler içermektedir. İntima media kalınlığı (İMK) , intima-media kompleksini yani endotel hücrelerini, konnektif dokuyu, düz kas hücrelerini ve de plak oluşumu için gerekli olan lipid yoğunluğunu gösterir (81).

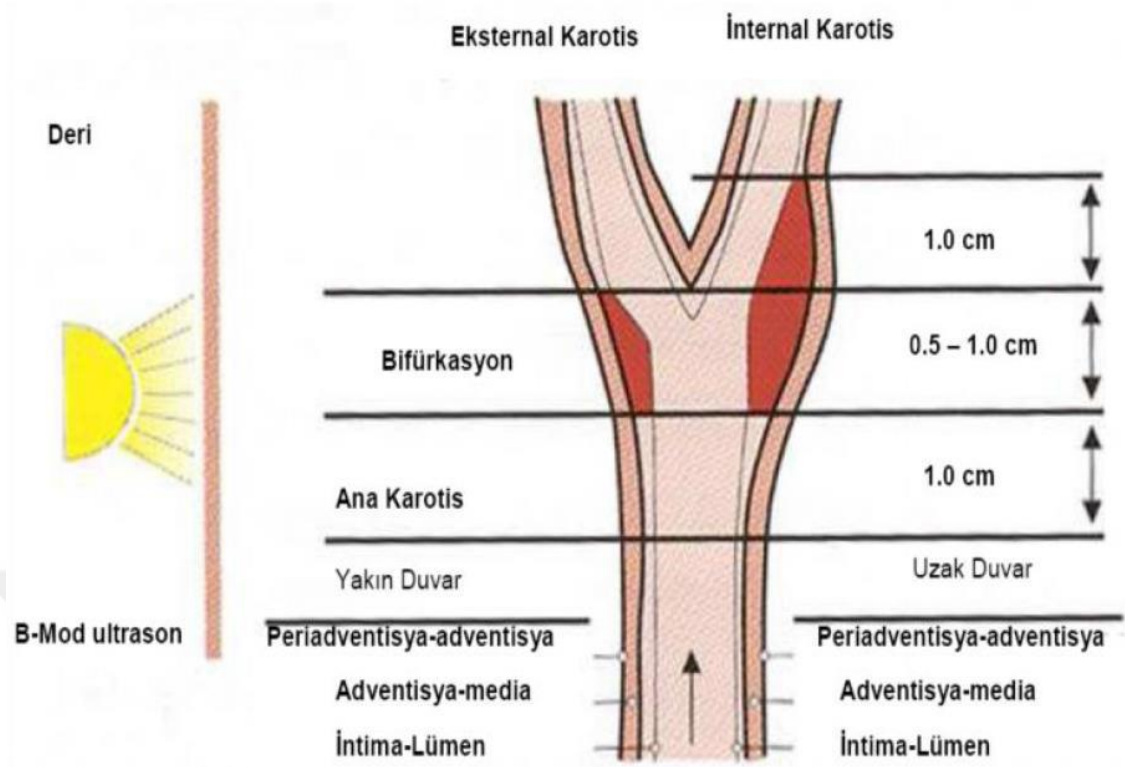
İMK ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod ultrason ile ölçülmüştür (82). Karotis arterler 1990'lı yıllardan sonra yüzeysel olmaları, görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketlerinin kısıtlı olmaları nedeniyle İMK ölçümünde en sık kullanılan vasküler yapılar olmuşlardır (83). Çok sayıda

çalışmadan sonra CİMT, AS'yi belirlemede yeni bir parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır (84,85). CİMT USG ile değerlendirilirken intima ile media tabakaları birbirinden ayırt edilemez. Bu nedenle İMK'nın artışı hem intima hem de media tabakalarının kalınlaşması sonucunda olmaktadır (86,87). Primer olarak endotel fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan AS intimal kalınlaşmada, genellikle HT'ye bağlı oluşan düz kas hipertrofinin de media kalınlaşmasında rol oynadığı düşünülmektedir (86).

USG ile ölçülen CİMT ölçümü erken aterosklerotik değişiklikleri gösterir ve ileride gelişecek kardiyovasküler olayların önemli bir göstergesidir (88). Çok sayıda prospektif epidemiyolojik çalışma, CİMT'nin geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak gelecekteki kardiyovasküler olayların bir göstergesi olduğunu göstermiştir (89, 90).

İMK ölçümü diyastol sırasında, lümen çapının en dar, İMK'nın ise en geniş olduğu an yapılır (91, 92). Sağlıklı bireylerde normal İMK 0.25-1.0 mm olarak kabul edilir (93). İMK yaşla ilişkilidir, her yıl 0.01-0.02 mm artış gösterir (93). Bu nedenle yetişkinlerde 1.0 mm sınırı normal kabul edilirken gençlerde normal olarak kabul edilmemektedir. Bugün için yaşa göre ayarlanmış bir skala bulunmasa da genellikle gençlerde 0.75 mm üzerindeki değerler anormal olarak kabul edilmektedir.

Bazı çalışmalarda ise anormal olarak yorumlamak için o popülasyonun ortalama değerlerinin üzerinde olması gerektiği savunulmaktadır (83, 93). CİMT progresyon hızında ise 0.02-0.05 mm/yıl artış anormal olarak kabul edilmektedir (95).



Şekil 2.1: Ana Karotis, Bifürkasyon ve İnternal Karotis Arterde İMK ölçümü Kaynak:(94)

2.4. FIBLOBLAST GROWTH FAKTÖR BAĞLAYICI PROTEİN -3

2.4.1. FGF Genel Özellikler

Fibroblast growth factor'ler (FGFs) nematodlardan insanlara kadar değişen organizmalarda bulunan polipeptid yapıda growth factor'lerin geniş bir ailesini oluşturur. İnsan fibroblast growth factor (FGF) ailesinin 22 üyesinin molekül ağırlığı 17 kDa ila 34 kDa arasında değişir. FGF'ler arasında % 13 ila % 71 aminoasit benzerliği vardır (94).

FGF'ler heparan sülfat proteoglikanlara yüksek affinite gösterirler ve hücre yüzeyindeki FGF reseptörünü aktive etmek için heparan sülfata ihtiyaç duyarlar(94).

Memeli fibroblast growth factor reseptör (FGFR) ailesi FGFR1, FGFR2, FGFR3 ve FGFR4 olmak üzere dört üyeden oluşur. FGFR'ler, hücre dışı üç immunglobulin tipi (D1-D3) bölge, tek açıklıklı trans membran bölge ve hücre içi ise tirozin kinaz bölge kısmından oluşur. FGF'ler D2 ve D3 bölgeleriyle etkileşirler,

öncelikle ligand bağlama özelliğinden sorumlu etkileşimler D3 ile olur. Heparan sülfat bağlama D3 bölgesi ile olmaktadır.

FGF'ler embriyonik gelişim süresince hücre proliferasyonu, migrasyonu, diferensiyasyonu ve düzenlenmesinde değişik rollere sahiptirler. Yetişkin organizmada homeostatik faktörlerdir. Doku onarımında ve yara iyileşmesinde görev yaparlar. Uygunsuz bir şekilde eksprese edilen bazı FGF'ler ise kanser patogenezinin katkıda bulunabilir. Başka bir deyişle FGF ailesinin 22 üyesinin çoğunluğu asıl olarak mitozis, gelişme, transformasyon, anjiyogenezis ile ilişkilendirilir (94).

Son verilere göre FGF'lerin bazı üyeleri, çeşitli metabolik süreçleri modüle etmenin yanında, bazı hormonal dokuların ve organların fonksiyonlarının belirlenmesinde ve düzenlenmesinde önemli roller oynayabilir (95). Örneğin FGF-19, FGF-21 ve FGF-23'ü içeren, FGF-19 alt ailesinin bu üç üyesi, FGF reseptörleriyle etkileşim ile hormon benzeri metabolik etkilere neden olan endokrin faktörler olarak kanıtlanmışlardır (96).

FGF-19 alt ailesinin üyeleri diğer tüm FGF proteinlerinden iki önemli yönleriyle farklıdır (97). Birincisi ya hiç ya da çok az mitojenik etkilere sahiptirler ve ikincisi ise sistemik yolla etkilerini (hormon benzeri etkiler) gösterirler (98).

Son deneysel çalışmalar da metabolik homeostazisinin önemli bir endokrin ve parakrin düzenleyicisi olarak fibroblast growth factor-21 (FGF-21)'in özellikleri tanımlanmıştır (97,99,100).

İnsan FGF-21 proteini, 28 amino asitli sinyal peptidi ile toplam 209 amino asitten oluşur (97). İnsan FGF-21 geni 19. kromozomda lokalizedir (94). İnsan FGF ailesi üyeleri arasında, FGF-21 en çok yaklaşık olarak % 35 amino asit özdeşliği ile FGF-19'a benzerlik gösterir (97). İnsan ve fare FGF-21'i amino asit düzeyinde % 75 dizi benzerliği vardır (98). Rodent modellerinde, FGF-21 öncelikle karaciğerde eksprese edildiği rapor edilmiştir (97). Ayrıca adipoz doku ve pankreas β hücrelerinde de FGF-21 ekspresyonunun var olduğu gösterilmiştir (101).

Mraz M ve arkadaşları da insan visseral ve subkutanöz adipoz dokusunda ve karaciğerinde FGF-21'in ekspresyonunu göstermişlerdir.

İnsanlarda FGF-21 ekspresyonu adipoz dokuya göre karaciğerde 100 kattan daha fazla olduğu bulunmuştur (102).

Heparin ya da heparin benzeri moleküller, FGF ailesi proteinlerinin biyolojik aktivitesi için esansiyel iken, FGF-21 klasik heparin bağlama bölgesi taşımaz. Bundan dolayı FGF ailesinden farklı bir özellik gösterir (103). Böylece hormon benzeri bir etki ile salgılandığı dokudan farklı yere yayılarak etkisini gösterir.

FGF-21, FGF ailesi üyelerinin çoğunluğunda görülen ve onlar için tipik olan proliferatif ve tümörijenik etkiden yoksundur (100).Hepatik yağ asit oksidasyonunu ve ketogenezi uyarmayı (104) ve büyüme hormonu sinyal yolunu bloke etmeyi indükleyen çeşitli metabolik etkilere sahiptir (105).Ayrıca FGF-21 glukoz homeostazisinin güçlü bir düzenleyicisidir (95).FGF-21 diyabetik rodentlere ya da transgenic farelere uygulandığında insülin sensitivitesi üzerine pozitif bir etkiye sahiptir (95).

Diyabetik farelere ve obez ratlara FGF-21 uygulaması, açlık insülin seviyelerinde ve OGTT süresince glukoz klirensinde düzelen bir azalmanın yanında, sirkülasyondaki glukoz ve trigliseridlerde de anlamlı bir düşüşe yol açmıştır (95).Diyabetik Rhesus maymunlarında rekombinant FGF-21 uygulaması açlık plazma glukozu, insülin ve glukagonda dramatik bir azalmaya neden olmuştur. FGF-21'in bu hayvanlarda insülin duyarlılaştırıcısı gibi bir rolünün bulunabileceği ileri sürülmüştür.Ayrıca, bu hayvanlarda FGF-21 uygulaması, artmış HDL-K'nın yanında, azalmış LDL-K ve TG'leri kapsayan lipid profillerinde anlamlı bir düzelmeye neden olmuştur (99).

Hayvan çalışmalarında anlamlı herhangi bir yan etki olmaksızın FGF-21 uygulaması güçlü bir anti-inflamatuvar, anti-diyabetik ve hipolipidemik etkiler göstermiştir(99).Küçük deney hayvanlarında FGF-21'in önemli metabolik rolüne rağmen insanlarda FGF-21'in düzenleyici etkileri çok az bilinmektedir (102).

2.4.2. FGFBP Genel Özellikler

Fibroblast büyüme faktörü bağlayıcı proteinler (BP1, 2 ve 3), hücre dışı matris içindeki heparan sülfat (HS) depolarından parakrin FGF'lerini bağladığı ve harekete geçirdiği bilinen salgılanan şaperonlardır.

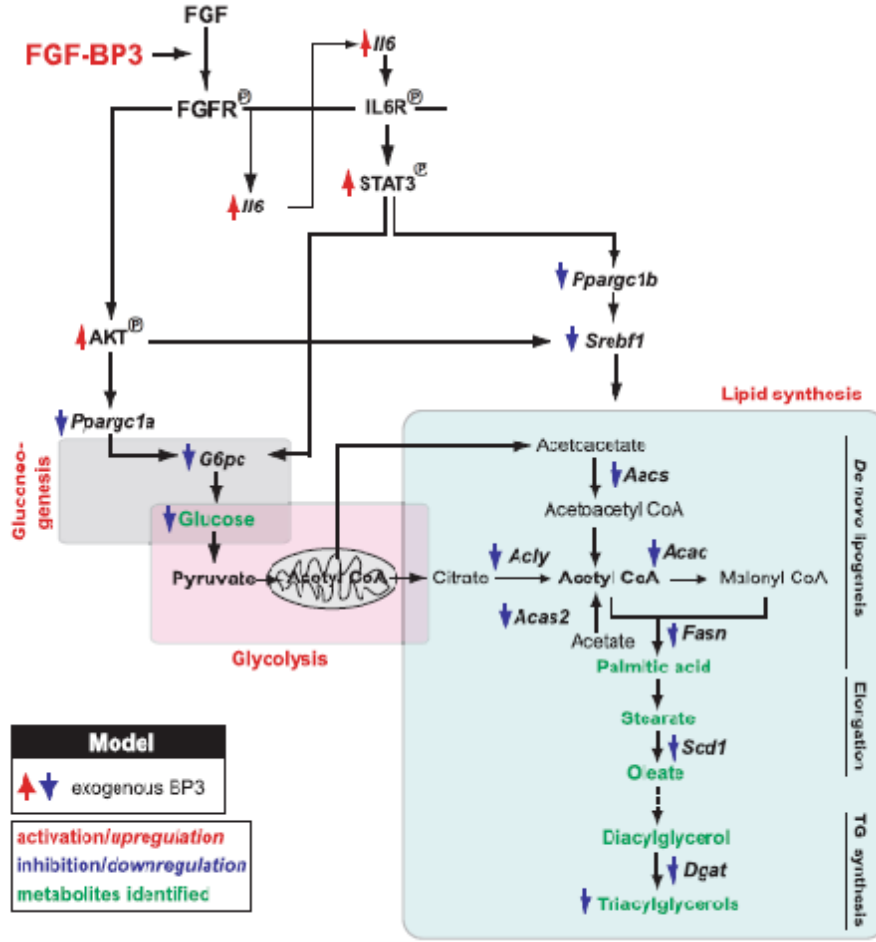
Fibroblast büyüme faktörü bağlayıcı protein 1 (FGF-BP1, BP1'dir), endojen FGF'leri hücre dışı matris depolarından mobilize ederek embriyonik gelişim, tümör büyümesi ve anjiyogenezin düzenlenmesinde rol oynar(7,8). Bu ailenin en iyi karakterize edici üyesi olan BP1'in FGF1, 2, 7, 10 ve 22 gibi parakrin FGF'lerle etkileşime girdiği bilinmektedir (9).

BP1 gelişim, tümörgezenz, doku homeostazı ve doku onarımı sırasında FGF fonksiyonlarını düzenleyebilir. Bunun yanı sıra yapılan tavuk emriyosu çalışmasında BP1'in geçici aşırı ekspresyonu anormal vasküler sızıntıya neden olarak mortal seyir göstermiştir (106,107). BP1 ekspresyonu bir dizi kanserde yükselir ve anjiyogenez bağımlı kanser büyümesi ve metastazı için de hız sınırlayıcıdır (10,11). Ek olarak, BP1 hemolitik üremi sendromundan sonra renal tübüler epitel hücrelerin yenilenmesinde(108),erken aterogenez sırasında aortta (109), spinal kord yaralanmasından sonra sinir liflerinde (110), ayrıca ALS gibi hastalıklarda reinervasyon sırasında miyofiberlerde, erken cevap veren bir gendir (111).

Transgenik farelerde yapılan fonksiyon kazandırma çalışmasında, BP1'in subkutan matrigel tıkaçlarda, iskemik kas yaralanmasında ve ayrıca deri yara iyileşmesi sırasında neoanjiyogenezi arttırdığını (112) ve kan basıncını arttırdığını ortaya koyduğu gösterilmiştir (113). Buna ek olarak, fonksiyon kaybı çalışmalarında, BP1 - / - farelerde azalmış anjiyogenez, gecikmiş yara iyileşmesi ve künt kanserojen kaynaklı cilt papillomatozisi sergilenmiştir (114).

BP2 ve BP3 ün heparine bağlama, parakrin FGF'ler için şaperonlar olarak işlev görmeleri ve FGF sinyalinin arttırmaları gibi bazı biyolojik etkileri ve etki mekanizmaları BP1 ile örtüşmektedir (8,106).Ancak, BP'lerin heparin bağlayıcı olmayan, endokrin FGF19 ailesinin üyeleriyle potansiyel etkileşimleri bilinmemektedir. Bu endokrin FGF'ler, yani FGF19, FGF21 ve FGF23 dolaşıma girer ve glukoz, lipidler ve fosfatın metabolik homeostazını kontrol eder (12,13).

Yapılan fare çalışmasında, obez farelerde eksojen BP3 ekspresyonu, karaciğerde ve beyaz adipoz dokuda (WAT) lipojenik gen ekspresyonunun baskılanmasına bağlı olarak vücut ağırlığını ve hiperglisemiyi azaltmış ve hepatik steatozu normalize etmiştir. BP3'ün endokrin FGF'lerle etkileşime girdiğini ve FGF19 ve FGF21'in in vitro sinyalleşmesini modüle ettiğini göstermiştir. BP3'ün yenilikçi bir ürün sağlayabilecek metabolik kontrole şaşırtıcı bir şekilde katkıda bulunduğunu göstermişlerdir(14). Endojen BP3'ün ablasyonu embriyo canlılığını veya genel sağkalımı etkilememiş, ancak anormal GTT ve azalmış dolaşımdaki trigliserit seviyeleri ile ilişkili olduğu, bu da metabolik hastalık için yüksek risk olduğunu göstermiştir (14). Hem FGF19 hem de FGF21, kemirgenlerde, primatlarda ve insanlarda insülden bağımsız karbonhidrat ve lipid metabolizması modülatörleridir (115). Benzer şekilde, BP3 - / - farelerde, artmış açlık kan glukozu ve anormal insülin direncine neden olabilecek hiperinsülinemi ve hepatik glukoneojenik enzimlerin artma eğilimleri gösterilmiştir (14).



Şekil 2.2: Obez fare modellerinde karaciğerde ve adipöz yağ dokuda kronik BP3 tedavisinden etkilenen yolların özeti.

BP3, Ppargc1a (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha) / G6pc (Glucose-6-Phosphatase Catalytic Subunit) aşağı regülasyonu yoluyla glukoneogenezin inhibisyonuna yol açan Akt ve IL6 / Stat3'ün FGF / FGFR sinyalini ve aktivasyonunu artırır.

Akt ve Stat3'ün paralel aktivasyonu, aşağı yönde lipojenik enzimlerin temel düzenleyicileri olan Ppargc1b ve / veya Srebf1'in inhibisyonu ile sonuçlanır, böylece de novo lipogenezinin ve TG sentezinin inhibisyonuna yol açar. Bununla birlikte, diyabetik insanlardan veya diyabetle ilişkili fare modellerinin dokularında gen ekspresyonu verilerinin araştırılmasında BP3'ün belirgin bir düşüşünü gösterdiği yayınlanmıştır. BP1 ekspresyonu tipik olarak hastalık ile korele değildi. Bu, endojen BP3'ün, BP3 - / - farelerinin fenotipik özelliklerinin ortaya çıkardığı metabolik

hastalığın altında yatan mekanizmalara katkısını destekler. BP3'ün farelerdeki kronik ekspresyonu gerçekten beyaz ve kahverengi yağ kütlesinin dramatik bir şekilde düşmesine ve hepatik steatozun iyileşmesine neden olmuştur (14).

Akut veya kronik BP3 tedavisinden sonra obez farelerde geliştirilmiş glisemik kontrol , muhtemelen sürekli hepatik Akt ve Stat3 aktivasyonu ve Il6 upregülasyonu sonucu ortaya çıkan hızı sınırlayan glukoneojenik enzim olan bir G6pc düşüşü ile paraleldi.Bu çalışmada BP3'ün daha önce bilinmeyen bir FGF yanıt yolunu temsil eden IL6 / STAT3 sinyal eksenini aktive ettiğini bulunmuştur (14).

Yapılan farklı bir çalışmada, IL6'nın STAT3'e bağımlı bir şekilde obezite ve T2D'nin önlenmesinde anti-enflamatuar olarak yararlı bir rolü olabileceği önerilmiştir (116). Ayrıca, IL6 insan iskelet kası içindeki glikoz alımını artırarak ve egzersize yanıt olarak intestinal ve pankreas alfa hücrelerinden glukagon benzeri peptid-1 salgılanmasından sonra insülin salınımını modüle ederek insülin duyarlılaştırıcı bir etkiye sahip olabilir (117). Farklı çalışmada BP3 tedavisinden sonra görülen IL6 yükselmesi, IL6 transgenik farelerde geliştirilmiş insülin duyarlılığı, obezite ve steatoz ile benzer çıkmıştır (118,119,120). Buna ek olarak, hepatosit spesifik IL6R, IL6 veya STAT3 eksikliği olan fareler, yaşla ilgili obezite ve steatozun yanı sıra PI3K / FoxO1'den bağımsız bir yolun ve G6pc yukarı regülasyonu sonucunda glukoneogenez arttığı ve insülin direnci geliştiği görülmüştür (121,122).

Dünya genelinde 650 milyondan fazla insanı etkileyen obezite, aynı zamanda insülin direnci, glukoz intoleransı, hipertansiyon ve dislipidemi gibi hastalıkları da içeren metabolik sendromun başlıca itici gücüdür(9). BP3 ile endokrin FGF'ler arasındaki etkileşimin, metabolik hastalığın ve buna bağlı semptomların tedavisine yeni bir yaklaşım için yararlanılabileceğini gösterilmiştir. Hem FGF19 hem de FGF21, metabolik sendromun tedavisi için potansiyel terapötik ajanlar olarak gösterilmiştir (123,124). Bununla birlikte, FGF19'un mitojenik etkileri ve FGF19 transgenik farelerinde ve rekombinant protein ile muamele edilmiş farelerde hepatoselüler karsinomun indüklenmesi endişe vericidir (125). Buna karşılık FGF21, hem in vitro hem de in vivo olarak proliferatif bir aktiviteye sahip değildir

(95).Ayrıca, bu gözlemler doğrultusunda, yakın tarihli bir rapor, FGF1'in endokrizasyonunun farelerde anti-diabetojenik ve mitojenik olmayan etkenler sergilediğini öne sürmüştür (126).

Sonuç olarak, yağ kütlesi ve yağlı karaciğer hastalığının çarpıcı bir şekilde azaltılması ve aynı zamanda hiperglisemi ve mitojenik cevap eksikliği BP3'ü metabolik hastalığın tedavisi için çekici bir aday yapmaktadır.



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Prospektif tez çalışmamıza 2019 yılında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi dahiliye ve diyabet polikliniklerine başvuran metabolik sendrom kriterlerini sağlayan 82 hasta (48 kadın ve 34 erkek) alınmıştır. Çalışmaya katılan her hasta bilgilendirildi, hastaların onamları alındı ve kendi istekleri ile çalışmaya katılmaları sağlandı.

Bu çalışmanın protokolü Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul birimi tarafından 07.05.2019 tarihinde onaylanmış olup ve karar numarası 190'dır.

3.1. ÇALIŞMAYA ALINACAK OLGULARIN SEÇİMİ

Metabolik sendrom varlığı International Diabetes Federation (IDF)-2006 tanı kriteri esas alınarak;

Ön şart Abdominal obezite (Bel çevresi:Avrupalı erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm) ile; hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130 , diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olanlar), dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl), Açlık kan glukozu >100 mg/dl veya Tip 2 Diyabetes mellitus tanısı varlığından en az ikisinin varlığı ile tanımlandı.

Çalışmamızda MetS u olan hastalarda mevcut kriter sayısı arttıkça hasta gruplarında değişkenlik olabileceğini araştırmak amacıyla kriter sayısı III,IV ve V tane olan üç hasta grubu ayrıca sınıflandırıldı.

Diyabetes mellitus tanısında; açlık plazma glukozunun en az 2 ölçümde 126 mg/dl ve üzerinde olması; rastgele ölçülen kan şekeri değerinin en az 2 ölçümde 200 mg/dl ve üzerinde olmasına eşlik eden poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı vb.

diyabet semptomlarının varlığı; 75 gr oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2. saat plazma glukoz değerinin 200mg/dl ve üzerinde olması, HbA1c değerinin 6,5 ve üzerinde olması durumlarından birinin varlığı arandı.

İnsülin direnci varlığı saptanırken HOMA formülü kullanıldı. $HOMA = \frac{\text{Açlık Glikoz(mg/dL)} \times \text{Açlık İnsülin(uIU/mL)}}{405}$ olarak hesaplandı ve HOMA skoru $\geq 2,7$ olan hastalar insülin direnci pozitif olarak kabul edildi.

Glomerül filtrasyon hızı hesaplanırken CKD-EPI(Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formülü kullanıldı (127). Bu formülde cinsiyet, ırk, yaş ve kreatinin parametreleri kullanılarak hesaplandı.

İnflamasyona neden olabilecek hastalığı (akut enfeksiyöz hastalıklar, maligniteler, inflamatuvar romatizmal hastalıklar gibi), gebeliği,laktasyon döneminde olan, kronik böbrek hastalığı (eGFR<60),akut ve kronik karaciğer hastalığı olanlar, son 6 ayda akut miyokart enfarktüs ve inme geçiren hastalar ,kalp yetmezliği tanısı almış olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. ANTROPOMETRİK VE KAN BASINCI ÖLÇÜMLERİ

Tüm katılımcıların detaylı anamnezi alındı ve ayrıntılı FM'si yapıldı. Sonrasında, demografik özellikler kapsamında; cinsiyet, yaş, sigara kullanımı kaydedildi.Bilinen T2D, HT, HL ya da başka hastalığı olup olmadığı, varsa bu hastalıkları için kullandığı ilaçlar sorgulandı.

Hastaların kan basıncı ölçümleri, hasta muayene öncesi oturur pozisyonda en az 5 dakika dinlendikten sonra her 2 brakial arterden standart Erka marka (Almanya) kol sfıgmo manometresi kullanılarak yapıldı. Tüm katılımcıların vücut ağırlıkları ölçümleri yapıldı.Bel çevresi ölçümleri ve kiloları kaydedildi.

3.3. BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Tüm katılımcıların 8 saatlik açlık sonrası biyokimyasal ve tam kan tetkikleri (açlık kan şekeri, HbA1c, İnsülin, AST, ALT, GGT, ALP,üre,kreatinin,ürik asit, Total kolesterol, Trigliserid, LDL, HDL, CRP,hemoglobin,platelet) kaydedildi;

serum fibroblast büyüme faktör bağlayıcı protein-3 düzeyleri ölçüldü. Serum kolesterol, trigliserid ve HDL düzeyleri enzimatik kolorimetrik yöntemle çalışan kitlerle (COBAS 311, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) ölçüldü, LDL Friedewald formülüne(LDL= Total kolesterol - (VLDL+HDL), VLDL= TG/5 göre hesaplandı. Serum glukoz ölçümleri hegzokinaz metodu(Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) kullanılarak enzimatik yolla saptandı. HbA1c düzeyleri parçacık destekli immünoturbidometrik metot(Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) kullanan bir COBAS 311 analizleri ile ölçüldü. HbA1c sonuçları Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması/ Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (DCCT/NGSP) protokolüne uygun olarak total Hb'nin yüzdesi olarak ifade edildi. İnsülin düzeyi bir elektrokemiluminesens immünoassay (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) ile otomatize Roche Cobas E 411 (Roche Diagnostics) ile ölçüldü.HOMA-IR indeksi açlık kan glukozu ve açlık serum insülin düzeyi kullanılarak $HOMA-IR = \frac{\text{Açlık Glukoz(mg/dL)} \times \text{Açlık İnsülin(uIU/mL)}}{405}$ formülü ile hesaplandı.

Eş zamanlı biyokimya tüpüne fazladan 5cc venöz kan alındı. Bu kan santrifüj edildikten sonra -80C'lik dipfreezde çalışma sonuna kadar saklandı. Bu kandan ELISA yöntemiyle serum FGF3P-3 düzeyi çalışıldı. Bunun için "FGF3P-3 ELISA, USA" kiti kullanıldı. Bu kitin duyarlılık alt sınırı 0,015 ng/ml, algılama aralığı 0,05-15 ng/ml'dur.

3.4. CİMT ÖLÇÜMÜ

Her bir olgunun CİMT, SHIMADZU (Japonya) marka cihazla B-Mod USG ve dublex doppler incelemeleri 7,5-13,5 MHz'lik multifrekans lineer array prob ile yapıldı. Bütün USG incelemeleri aynı kişi tarafından her bir bireyin yaklaşık olarak 15 dakika dinlenmesi sonrasında sessiz bir ortamda gerçekleştirildi. Karotis arter görüntüleme için önce hasta supin pozisyonda yatarken boynuna karşı tarafa doğru yaklaşık 20°açı verilerek boyun kaslarının gevşemesi sağlandı. Sağ ve sol anterior karotis arterin 1 cm distalinden 3 farklı noktadan ölçüm yapıldı ve yalnızca arka 22 (uzak) duvarı değerlendirildi ve İMK ölçümleri yapıldı. Her iki ölçüm sağ ve sol CİMT olarak kaydedildi.

3.5. İSTATİKSEL ANALİZLER

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük , en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t-test ,mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanıldı.



4. BULGULAR

Çalışma gruplarının demografik, klinik ve biyokimyasal karakteristikleri minimum-maksimum, medyan ve ortalama, standart sapma değerleri Tablo 4.1.'de gösterilmektedir.



Tablo 4.1: Çalışma gruplarının demografik, klinik ve biyokimyasal karakteristikleri minimum-maksimum, medyan ve ortalama, standart sapma değerleri

		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Yaş		31.0 - 80.0	60.0	59.6 ± 10.6
Cinsiyet	Kadın			48 58.5%
	Erkek			34 41.5%
Kilo		57.0 - 116.0	80.0	80.4 ± 11.7
Bel Çevresi		84.0 - 150.0	108.0	109.9 ± 13.0
Sigara Kullanımı	(-)			51 62.2%
	(+)			31 37.8%
DM	(-)			8 9.8%
	(+)			74 90.2%
Antihiperlipidemik Kullanımı	(-)			41 50.0%
	(+)			41 50.0%
Antihipertansif Kullanımı	(-)			26 31.7%
	(+)			56 68.3%
Metabolik Sendrom Skoru	III			29 35.8%
	IV			30 37.0%
	V			22 27.2%
HDL		26.0 - 89.0	49.0	50.2 ± 12.7
LDL		64.0 - 400.0	133.5	150.3 ± 74.1
TG		55.0 - 651.0	159.5	203.6 ± 130.9
AST		6.0 - 52.0	19.0	20.8 ± 7.4
ALT		4.0 - 113.0	20.0	23.3 ± 14.7
GGT		11.0 - 319.0	24.0	34.5 ± 37.1
ALP		22.0 - 242.0	79.0	86.1 ± 36.1
ÜRİK		2.5 - 9.7	5.2	5.5 ± 1.4
ÜRE		14.0 - 73.0	32.0	34.1 ± 11.0
Kreatin		0.5 - 1.2	0.7	0.8 ± 0.2
GFR		60.0 - 138.0	94.0	93.1 ± 18.1
AKŞ		16.0 - 419.0	140.0	156.8 ± 65.8
İnsülin		1.8 - 306.0	9.1	19.7 ± 40.4
HOMA-IR		0.5 - 68.0	3.2	6.7 ± 10.7
CRP		0.4 - 28.0	4.2	5.7 ± 5.6
HgbA1C		5.3 - 107.0	7.6	8.8 ± 11.1
HG		9.5 - 17.0	13.0	12.9 ± 1.4
PLT		150.0 - 514.0	257.5	265.7 ± 68.2
CİMT Sağ		0.5 - 1.3	0.8	0.8 ± 0.2
CİMT Sol		0.5 - 1.2	0.8	0.8 ± 0.2
Sistolik Basınç		110.0 - 145.0	120.0	123.2 ± 8.5
Diastolik Basınç		65.0 - 85.0	80.0	79.1 ± 6.1
FGFBP3		0.9 - 12.6	2.0	2.7 ± 2.3

FGFBP3 değeri ile yaş arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmedi. (Tablo 4.2.)

FGFBP3 değeri ile kilo , bel çevresi, HDL, LDL, TG, AST, ALT, GGT, ALP, ürik asit, üre, GFR, AKŞ, insülin, HOMA_IR, Crp, HGBA1c, HG, PLT, CİMT sağ, CİMT sol, diyastolik basınç değeri arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmedi. (Tablo 4.2.)

FGFBP3 değeri ile kreatin değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) pozitif korelasyon gözlendi. (Tablo 4.2.)

FGFBP3 değeri ile sistolik basınç değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) negatif korelasyon gözlendi. (Tablo 4.2.)

Tablo 4.2: FGFBP-3 ile medikal parametrelerin korelasyonu

		Yaş	Kilo	Bel Çevresi	HDL	LDL
FGFBP3	r	-0.013	0.048	0.061	-0.038	0.108
	p	0.906	0.671	0.589	0.732	0.334
		TG	AST	ALT	GGT	ALP
FGFBP3	r	-0.057	-0.075	-0.074	0.017	-0.183
	p	0.608	0.504	0.508	0.881	0.100
		ÜRİK	ÜRE	Kreatin	GFR	AKŞ
FGFBP3	r	0.018	0.179	0.278	-0.057	-0.114
	p	0.871	0.109	0.012	0.614	0.310
		İnsülin	HOMA-IR	CRP	HgbA1C	HG
FGFBP3	r	-0.120	-0.134	-0.041	-0.171	0.169
	p	0.282	0.230	0.713	0.125	0.128
		PLT	CİMT Sağ	CİMT Sol	Sistolik Basınç	Diastolik Basınç
FGFBP3	r	-0.056	0.087	0.042	-0.219	-0.041
	p	0.620	0.439	0.707	0.048	0.713

Spearman Korelasyon

Kadın ve erkeklerde FGFBP3 değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi. (Tablo 4.3.)

Sigara kullanan ve kullanmayan grupta FGFBP3 değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi. (Tablo 4.3.)

DM olan grupta FGFBP3 değeri DM olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 4.3.)

Antihiperlipidemik kullanan ve kullanmayan grupta FGFBP3 değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi. (Tablo 4.3.)

Antihipertansif kullanan ve kullanmayan grupta FGFBP3 değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi. (Tablo 4.3.)

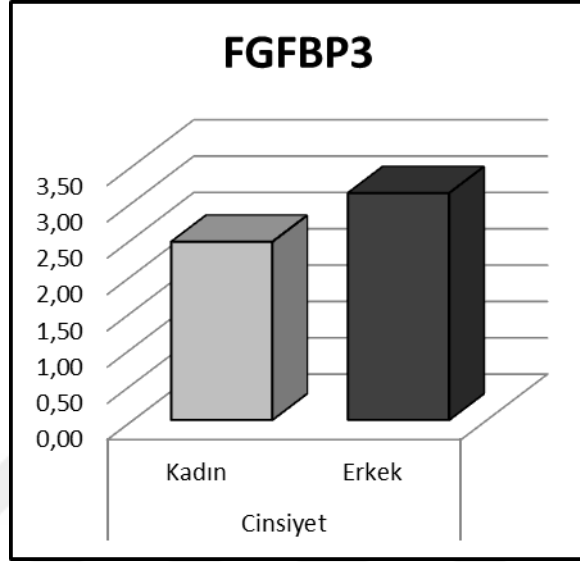
Metabolik sendrom skoru III, IV, V olan grupta FGFBP3 değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi. (Tablo 4.3.)

Tablo 4.3: FGFBP-3 ile medikal parametrelerin korelasyonu-2

		FGFBP3			p
		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.	
Cinsiyet	Kadın	1.22 - 9.57	1.88	2.45 ± 1.91	0.178 ^m
	Erkek	0.87 - 12.59	2.11	3.12 ± 2.80	
Sigara Kullanımı	(-)	0.87 - 11.83	1.87	2.57 ± 2.21	0.105 ^m
	(+)	1.36 - 12.59	2.17	3.00 ± 2.52	
DM	(-)	1.79 - 9.17	2.52	3.21 ± 2.44	0.049 ^m
	(+)	0.87 - 12.59	1.93	2.68 ± 2.33	
Antihiperlipidemik Kullanımı	(-)	0.87 - 9.17	1.87	2.37 ± 1.74	0.250 ^m
	(+)	1.22 - 12.59	2.03	3.09 ± 2.77	
Antihipertansif Kullanımı	(-)	0.96 - 8.96	1.74	2.50 ± 2.12	0.093 ^m
	(+)	0.87 - 12.59	2.11	2.84 ± 2.43	
Metabolik Sendrom Skoru	III	0.87 - 9.17	1.79	2.52 ± 2.25	0.177 ^k
	IV	1.30 - 12.59	2.11	3.01 ± 2.75	
	V	1.25 - 9.57	2.02	2.67 ± 1.86	

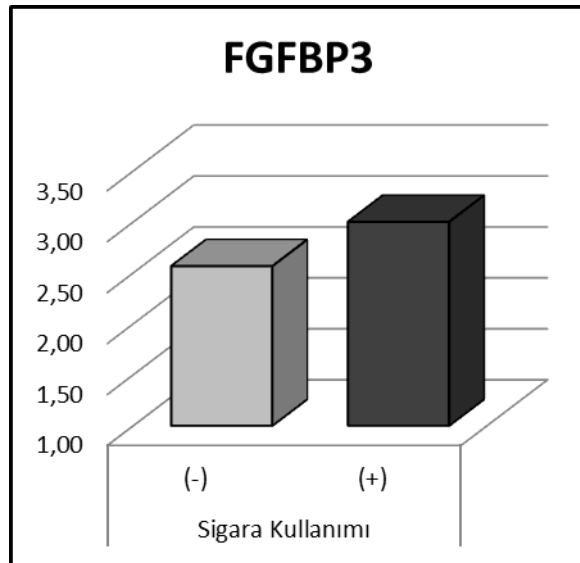
^m Mann-Whitney u test / ^k Kruskal-wallis

Kadın ve erkeklerde FGFBP3 değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi (Şekil 4.1.).



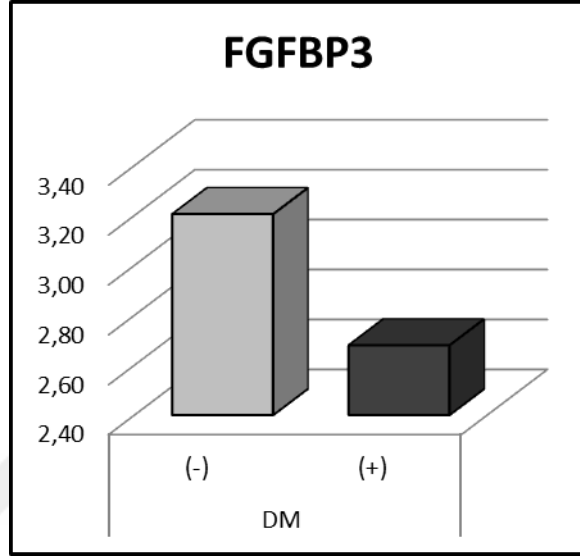
Şekil 4.1: FGFBP3 ile cinsiyet korelasyonu

Sigara kullanan ve kullanmayan grupta FGFBP3 değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi (Şekil 4.2.).



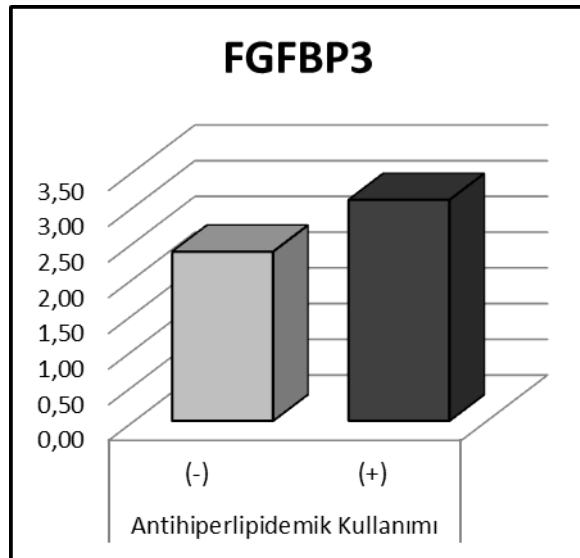
Şekil 4.2: FGFBP3 ile sigara kullanımı arasındaki ilişki

DM olan grupta FGFBP3 değeri DM olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti (Şekil 4.3.).



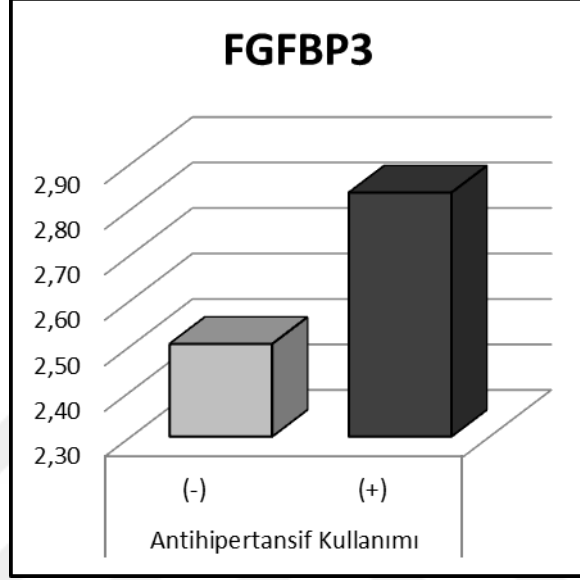
Şekil 4.3: FGFBP3 ile DM arasındaki ilişki

Antihiperlipidemik ilaç kullanan ve kullanmayan grupta FGFBP3 değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi(şekil 4.4.).



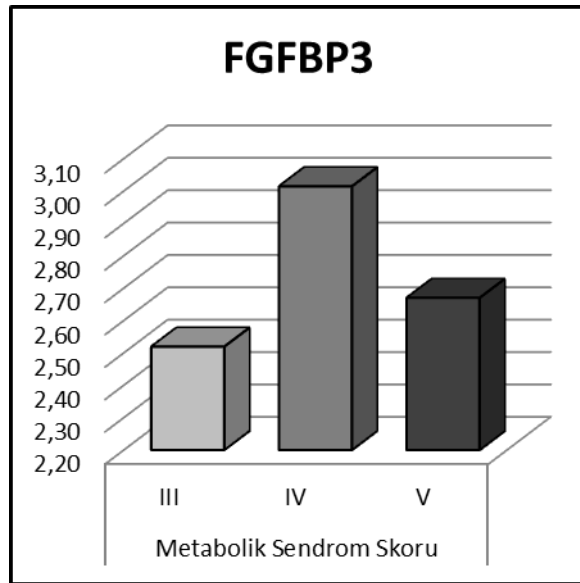
Şekil 4.4: FGFBP3 ile antihiperlipidemik ilaç kullanımı arasındaki ilişki

Antihipertansif kullanan ve kullanmayan grupta FGFBP3 değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi(şekil 4.5.).



Şekil 4.5: FGFBP3 ile antihipertansif ilaç kullanımı arasındaki ilişki

Metabolik sendrom skoru III, IV, V olan grupta FGFBP3 değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi(şekil 4.6.).



Şekil 4.6: FGFBP3 ile metabolik sendrom skoru arasındaki ilişki

Tablo 4.4: Sağ ve sol CİMT ile medikal parametrelerin korelasyonu

	Sağ Carotisİntima Media Kalınlığı ort±ss (min.-maks.)	SolCarotisİntima Media Kalınlığı ort±ss (min.-maks.)
Cinsiyet		
Kadın	0,8±0,2 (0,6-1,3)	0,8±0,1 (0,5-1,2)
Erkek	0,8±0,2 (0,5-1,1)	0,8±0,2 (0,5-1,1)
p	0,402	0,770
Sigara kullanımı		
0	0,8±0,1 (0,6-1,1)	0,9±0,2 (0,6-1,2)
1	0,8±1,2 (0,5-1,3)	0,8±0,2 (0,5-1,0)
p	0,938	0,471
DM varlığı		
0	0,8±0,1 (0,6-0,9)	0,8±0,2 (0,5-1,2)
1	0,8±0,2 (0,5-1,3)	0,8±0,2 (0,5-1,2)
p	0,396	0,233
HOMA-IR		
<2,4	0,8±0,1 (0,5-1,1)	0,9±0,2 (0,5-1,2)
≥ 2,4	0,8±0,2 (0,6-1,3)	0,8±0,1 (0,6-1,1)
p	0,473	0,458
CRP		
<5	0,8±0,2 (0,6-1,3)	0,8±0,2 (0,6-1,2)
≥5	0,8±0,1 (0,5-1,1)	0,8±0,2 (0,5-1,1)
p	0,647	0,775
HbA1c		
<6,5	0,8±0,1 (0,6-1,1)	0,8±0,2 (0,5-1,2)
≥6,5	0,8±0,2 (0,5-1,3)	0,9±0,2 (0,5-1,2)
p	0,132	0,048*

Yöntem:Sayısal değişkenlerin normal dağılımları ShapiroWilk testi ile değerlendirilmiştir.2'li bağımsızgruplar arasında ölçümsel değişkenlerin karşılaştırmalarında veriler normal dağılıma uymadığı için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Yaptığımız ayrı istatistiksel analizde hasta grubumuzda CİMT ile cinsiyet , sigara ,DM varlığı , HOMA-IR , CRP korelasyonu arandı fakat anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmedi.CİMT sol ile HbA1c düzeyi arasında anlamlı ($p < 0.05$) pozitif korelasyon gözlendi(tablo 4.4.).



5. TARTIŞMA

Metabolik sendroma özgü nedensel etiyoloji net olmamakla birlikte İD; MetS patofizyolojisinin merkezinde yer alan bileşenlerden biridir ve prediyabetin de önemli bir göstergesi olarak kabul edilir (22).

Metabolik sendromlu bireylerde KVH riski 3 kat, T2D riski 5 kat daha fazladır (32). Buna rağmen kişi bazında riski öngörebilecek bir algoritma mevcut değildir (15). Bu sendromun etkili bir şekilde yönetimi, KVH ve T2D'nin gelişimini engellemede önemli olabilir (54).

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde 17 milyon kişi KVH nedeniyle ölmektedir(32). MetS ile ilgili ilk gözlemlerden biri artmış KVH riski ile olan ilişkisidir. Çalışmaların çoğu, MetS'li bireylerin KVH yönünden daha fazla risk altında olduğunu göstermiştir(22). KVH riski MetS'de 3 kat artmakla birlikte, KV mortalite oranı MetS olanlarda %12, olmayanlarda %2,2'dir (26).

Erken oluşan ateroskleroz için, MetS kabul edilen risk faktörlerinden biridir (26). İD ve ateroskleroz arasındaki direkt bağlantı İnsülin Direnci Ateroskleroz Çalışması'nda gösterilmiştir (32). T2D'li bireylerde ateroskleroz daha sık görülmekle (55) birlikte, MetS diyabetten bağımsız tüm bireylerde KVH riskini ve mortaliteyi ciddi şekilde arttırmaktadır (56). Bu nedenle MetS tanısını doğru bir şekilde koyabilmek, artmış KVH riskini öngörebilmek için önemlidir (32).

Bizim çalışmamızda aldığımız MetS lu 82 hastanın sağ ve sol CİMT kalınlıkları ortalaması $0,8 \pm 0,2$ mm olarak sonuçlandı. Medyan değeri ise 0,8 mm olduğu görüldü. Benzer çalışmalarla uyumlu sonuç elde edildi.

MetS sıklığı hiperürisemi ile pozitif korelasyon gösterir. Ürik asit düzeyi normal olanlarda %5, 10mg/dl' dan yüksek olanlarda %59 oranında MetS görülür(61). Bizim çalışmamızdaki MetS lu hastaların ürik asit düzeyleri minimum

2,5 , maksimum 9,7 , medyan değeri 5,2 ,ortalama ise 5,5 ±1,4 mg/dl olarak sonuçlandı.Anlamli fark oluşturmadi.

Klein B. ve ark. tarafından Birleşik Devletler'de yapılan ve 2002 yılında yayımlanan prospektif-kohort bir çalışmada; 5 yıllık KVH ve T2D insidansından önce MetS bileşenlerinin varlığı değerlendirilmiştir.43-84 yaş arasında 4423 katılımcı, 5 yıl arayla 2 kez değerlendirilmiştir. Buna göre bir bileşene sahip olanların %1,1'inde, dört veya daha fazla bileşene sahip olanların% 17.9'unda T2D gelişmiştir(128).

Meigs JB. ve ark. tarafından Birleşik Devletler'de yapılan 2007 yılında yayımlanan prospektif-kohort bir çalışmada; MetS'te artan T2D ve KVH risklerinin İD ile ilişkili olup olmadığı değerlendirilmiştir. Çalışma dahilinde 2803 katılımcı 11 yıl boyunca takip edilmiş, MetS tanısı için ATPIII, IDF, EGIR kılavuzları kullanılmıştır. Çalışma sonunda; MetS tanısı ATPIII ile konulanların %56'sının, IDF ile konulanların %52'sinin ve EGIR ile konulanların %100'ünün İD'ye sahip olduğu bildirilmiştir. Hem İD'nin hem MetS'nin, T2D riskini arttırdığı, İD'den bağımsız herhangi bir kılavuzla konulan MetS tanısının T2D riskini 3 kat arttırdığı belirtilmiştir (129).

Literatüre göre MetS'nin T2D için önemli bir risk faktörü olduğu, İD'nin de her iki hastalığın patofizyolojisinde önemli bir yer tuttuğunu söyleyebiliriz. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer olarak, MetS'li katılımcılarda T2D sıklığı ve HOMA-IR düzeylerinin ortalaması yüksek bulunmuştur.MetS lu 82 hastanın HOMA-IR düzeyi minimum 0,5 ,maksimum 68 ,medyan 3,2 ,ortalama ise 6,7 ±10,7 olarak sonuçlandı.Hasta grubumuzun AKŞ düzeyleri ise ortalaması 156,8 ±65,8 idi.Çalışmamızın bu sonuçları literatür ile uyumlu bulundu.

HT, MetS bileşenlerinden biridir(33). Bazı yayınlara göre MetS'li kişilerin %85'inde (33) bazılarına göre üçte birinde HT problemi mevcuttur(39).Çalışmamız literatür ile benzerlik gösterdi ve MetS lu 82 hastanın %68,3 ünün antihipertansif ilaç kullanımını olduğu görüldü.

Metabolik sendromdaki bir diğerk bileşen HDL kolesterol düzeyinde azalmadır.HDL gibi LDL üretiminde de benzer yol ile değışiklikler olur. LDL üretimindeki bu değışiklik; LDL trigliserid düzeyinde bir artış ya da değışiklik olmaksızın; esterleşmemiş kolesterol, esterleşmiş kolesterol ve fosfolipid düzeylerindeki rölatif azalma ile ilişkilendirilebilir(20).Metabolik sendromda trigliserid ve VLDL yüksek, HDL kolesterol düşük iken, LDL kolesterol genellikle artmamıştır. İnsülin direnci ilerledikçe, trigliserid düzeyleri yükselmekte, HDL düşmektedir (19).Çalışmamızda HDL düzeyleri ortalaması $50,2\pm 12,7$, LDL düzeyleri ortalaması $150,3\pm 74,1$, TG düzeyleri ortalaması ise $203,6\pm 130,9$ olarak sonuçlandı.Literatür ile TG sonucu örtüşmüş fakat LDL ortalaması yüksek ve HDL ortalamasının ise beklenene göre düşük olmadığı görülmüştür.Bu sonuç hastaların %50 sinin antihiperlipidemik ilaç kullanımının olmasıyla ilişkili olduğu düşünölmüştür.

Visseral obezitenin en iyi göstergesi AO, diğerk bir deyişle santral obezitedir (50). AO taramasında sıklıkla BÇ, BKO veya BBO kullanılır. Artmış BÇ ve BKO, MetS ve AO ile kuvvetle ilişkilidir(51).Çalışmamıza alınan 82 adet MetS lu hastaların bel çevresi ortalaması $109,9\pm 13$ cm olduğu görüldü.Bu sonuç beklenen bir sonuç idi.

Sattar N. ve ark. tarafından İskoçya’da yapılan ve 2003 yılında yayımlanan prospektif-kohort bir çalışmada; MetS’in KKH ve T2D ile olan olası ilişkisi değerlendirilmiş, bunun için 6447 katılımcı 4,9 yıl boyunca takip edilmiştir. Çalışma sonunda; MetS’i olanlarda olmayanlara göre CRP düzeylerinin daha yüksek olduğu, MetS’te artan KKH ve T2D riski için CRP’nin prognostik özellik taşıdığı bildirilmiştir. Mevcut ATPIII tanımına CRP eklenmesi ile KKH ve T2D tahmininin arttırılabileceğı bildirilmiştir (130).

Ridker P. ve ark. tarafından Birleşik Devletler’de yapılan ve 2003 yılında yayımlanan prospektif-kohort bir çalışmada; CRP, MetS ve KV olaylar arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir. 45 yaş üzerinde 14719 kadın; miyokard enfarktüsü, inme, koroner revaskülarizasyon veya KV ölüm için 8 yıllık bir süre boyunca izlenmiştir. MetS tanısı için ATPIII kriterleri kullanılmıştır. Çalışma sonunda; MetS

bileşen sayısı ile CRP düzeyi arasında pozitif yönde korelasyon olduğu, MetS'den bağımsız bazal CRP seviyelerinin gelecekteki vasküler risk ile ilgili klinik olarak anlamlı prognostik bilgi verdiği gösterilmiştir (131).

Gonzalez AS. ve ark. tarafından İspanya'da yapılan ve 2006 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; inflamasyon belirteçleri, MetS ve İD arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir. Çalışmaya 598 obez ve fazla kilolu hasta dahil edilmiş, MetS tanısı ATPIII kriterlerine göre konulmuştur. Çalışma sonunda; obez ve fazla kilolu hastalarda, santral obezitesi olanlarda olmayanlara göre CRP düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. CRP düzeylerinin MetS bileşenleri ile korele olduğu, MetS varlığında ölçülen serum CRP düzeylerinin, KV risk faktörlerine karşı agresif müdahale gereken aday kişilerin tespitinde yararlı olabileceği belirtilmiştir (132).

Tüm bu çalışmalar doğrultusunda CRP'nin MetS, T2D ve KVH bakımından prognostik önem taşıdığını ve MetS bileşenleri ile korelasyon gösterdiğini söyleyebiliriz. Bizim çalışmamızda da literatüre uygun olarak, MetS olanlarda CRP düzeyleri ortalaması $5,7 \pm 5,6$ mg/L olarak sonuçlanarak yüksek bulundu.

Fibroblast büyüme faktörü sinyallemesi, doku büyümesi ve gelişimi, doku yenilenmesi ve metabolizması gibi birçok fizyolojik işlemin anahtarıdır. FGF sinyalleri, dört ayrı membran tirozin kinaz reseptörüne bağlanan yirmi iki salgılanan faktörden oluşur. FGF'ler parakrin, endokrin ve hücre içi faktörlere ayrılır. Paracrine FGF'ler, heparan sülfata (HS) bağlı hücre dışı matriste hapsedilirken, endokrin FGF'leri, HS'ye düşük afiniteye sahiptir ve uzaktaki hedef organlara etki etmek üzere kan dolaşımında serbestçe dolaşırlar.

Endokrin FGF ailesi üç üyeden oluşur (FGF15 / 19, FGF21, FGF23) ve salgıları sıkı bir şekilde düzenlenir. Örneğin, FGF19, safra asitleri ileumda nükleer farnesoid X reseptörlerini (FXR) aktive ettiğinde salgılanırken FGF21 ise, adipositlerden salınan esterleşmemiş yağ asitleri tarafından peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör alfa (PPAR α) uyarımı sonucu açlık sırasında karaciğerden salgılanır (133).

Endokrin FGF ailesinin üyeleri çeşitli metabolik süreçlerin merkezindedir. Karaciğerde FGF15 / 19, protein ve glikojen sentezini uyarır ve safra asidi sentezinin hız sınırlayıcı enzimi olan 7a-hidroksilazı baskılayarak safra asidi sentezinin düzenleyicisi olarak görev yapar. FGF21, çeşitli mekanizmalar yoluyla, karaciğer, yağ dokusu, iskelet kası, pankreas beta hücreleri ve beyin dahil olmak üzere çok sayıda organda karbonhidrat ve lipid metabolizmasını iyileştirir(134). Ayrıca, FGF21'in NALFD'ye karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Birçok çalışma, obezitenin, tip 2 DM'nin ve NAFLD'nin, anormal plazma FGF19 ve FGF21 seviyeleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir (135,136,137).

Bizim çalışmamızda ise FGFBP3 düzeyi ile kilo arasında anlamlı korelasyon saptanmadı($p > 0.05$). Fakat DM olan grupta FGFBP3 değeri DM olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü.

FGF'lere ve FGF reseptörlerine (FGFR'ler) ek olarak, FGF sinyalleri FGF bağlayıcı proteinlere (FGFBP1, 2, 3) ve kofaktörlere (HS ve klotho proteinlerine) dayanır. HS parakrin FGF'leri için kofaktör olarak gerekli iken, klotho a (KLa) ve b (KLb) endokrin FGF'leri için kofaktör olarak gereklidir. Klotho ekspresyonunun doku dağılımı, endokrin FGF'lerin hedef organlarını belirler. Örneğin, KLb, karaciğerde ve beyaz yağ dokusunda ifade edilir. FGF21, KLb'ye bağlı bir şekilde FGFR4'e bağlanarak karaciğere ve KLb'ye bağlı bir şekilde FGFR1c'ye bağlanarak beyaz yağ dokusuna etki eder (138). FGF19, KLb'ye bağlı bir şekilde FGFR1c'ye bağlanarak beyaz adipoz doku üzerinde etki eder, bunun hakkında çok az şey bilinir.

FGFBP'ler, parakrin FGF'leri hücre dışı rezervuarlarından harekete geçiren, proteolitik bozulmadan koruyan ve bunların reseptörlerine afinitelerini artıran salgılanan şaperon proteinleridir(7,8,14). FGFBP ailesinin en çok çalışılan üyesi olan FGFBP1'in parakrin FGF1, 2, 7, 10 ve 22'ye bağlandığı bilinmektedir(14,139).

Çok sayıda çalışma, FGFBP1'in embriyonik gelişimdeki(106,107) , doku yenilenmesi ve yara iyileşmesi (108,110,111,112,140,141) ve kansere bağlı anjiyogenez ve metastazda (10,142,143) kilit düzenleyici rolünü göstermiştir.

FGFBP3, parakrin FGF'leri için bir şaperon proteini olarak hizmet etmenin yanı sıra, FGFBP1 ile HS'ye bağlanan azalan FGF2 bağlanması ve parakrin FGF sinyalleşmesinin artırılması gibi bazı biyolojik etkileri paylaşır (8).

FGFBP3'ün FGF bağlanması ve FGF reseptörlerinin aktivasyonunu arttırdığı konusundaki mevcut anlayış ve serum kan glukozu ve karaciğer yağ içeriği homeostazı üzerindeki FGF21 düzenleyici etkileri temelinde, FGFBP3'ün glikoz intoleransını, insülin direncini ve hepatosteatozu iyileştirmek için karaciğere etki ettiğini varsayılmıştır.

Bizim çalışmamızda ise FGFBP3 ile açlık kan şekeri, açlık insülini ve HOMA-IR arasında anlamlı korelasyon görülmedi ($p > 0.05$).

Garman ,Khalid ve ark. tarafından yapılan 2018 çalışmasında ;Endokrin Fibroblast Büyüme Faktörü 21'in (FGF21), birçok türde insülin duyarlılığı, glukoz toleransı ve hepatosteatozu iyileştirdiği gösterilmiştir.Fibroblast Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinlerin (FGFBP'ler) FGF'leri proteolitik bozulmalardan koruduğunu ve bunların reseptörlerine bağlanmasını arttırdığını göstermiştir. Bu çalışmada, FGFBP3 - / - farelerin diyetle indüklenen obezite ile daha da ağırlaştırılmış olan insülin direncine ve bozulmuş glikoz homeostazına maruz kaldığını görülmüştür. Endojen FGFBP3'ün yağ asidi sentezi ,yağ asidi alımı ,uzun zincirli yağ asidi aktivasyonu , trigliserit sentezi ve uzun zincirli yağ asidi aktivasyonu üzerindeki etkisi ile karaciğer yağ içeriğini kontrol ettiği gösterilmiştir. Buna karşılık, eksojen FGFBP3 uygulamasının leptin eksikliği olan obez farelerde peroksizomal yağ asidi oksidasyonunun ve trigliserit sekresyonunun teşviki yoluyla hepatosteatozu iyileştirdiğini göstermektedir. Yapılan bu çalışmada beyaz yağ dokusu ile karşılaştırıldığında karaciğerde daha belirgin bir FGFBP3 etkisi olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, bu çalışmalar FGFBP3 ve FGF21 arasında kan glukozu ve karaciğer yağ içeriği homeostazında olası bir işbirliğini göstermiştir (144).

Bizim çalışmamızda MetS lu hastalarda FGFBP3 değeri ile yaş arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmedi.FGFBP3 değeri ile , bel çevresi, HDL, LDL, TG, AST, ALT, GGT, ALP, ürik asit, üre, GFR arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmedi.

Tassi, E. et al ve ark. tarafından yapılan 2017 yılındaki çalışmada Fibroblast büyüme faktörleri (FGF'ler) ile kan basıncı arasındaki ilişki incelenmiştir. İnsan FGFBP1 genindeki genetik bir polimorfizm, daha yüksek gen ekspresyonu ve artmış ailesel hipertansiyon riski ile ilişkilendirilmiştir. Yetişkin hayvanlarda BP1 ekspresyonunun uyarılması, ortalama arter basıncında > 30 mm Hg ile sürekli bir artışa neden olmuştur. BP1 ekspresyonunun hipertansif etkisi, bir anjiyotensin II (AngII) reseptör antagonisti olan kandesartan veya reaktif oksijen türlerinin bir inhibitörü olan tempol tarafından önlendiği görülmüştür. İn vivo olarak BP1 ekspresyonu, periferel direnç damarlarını AngII nin etkisini 20 kat daha hassaslaştırmış ancak adrenerjik vazokonstriksiyonu değiştirmemiştir. FGF reseptörü kinaz inhibisyonu, AngII'ye karşı duyarlılığı tersine çevirmiştir. Ayrıca, AngII ile izole renal afferent arteriyollerin daralması, BP1 ekspresyonundan sonra FGF reseptörü kinaz inhibisyonuyla bloke olarak arttırılmış. BP1 indüksiyonundan sonra böbrek dokularının proteomik ve gen ekspresyon analizi, MKK4 (MAPK kinaz 4), p38 ve JNK (c-Jun N-terminal kinaz) üzerinden sinyal veren MAPK'nin (mitojenle aktive edilen protein kinaz), FGF reseptörünün iletişiminin entegre ettiğini göstermiş ve böylece AngII yolları, vasküler ton ve kan basıncını etkilenmiştir(113). Bizim çalışmamızda da FGFBP3 değeri ile sistolik basınç değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) negatif korelasyon gözlemlendi ve FGFBP3 düzeyi sistolik kan basıncı yüksek olanlarda daha düşük saptandı.

Birçok çalışma FGF21'in insülin direnci ve hepatosteatoz üzerindeki olumlu etkisini gösterse de, biyolojik FGF21 stabilite ve biyoyararlanım sorunları çekmektedir (145). FGFBP3'ün, endojen FGF21'in biyoaktivitesini stabilize edebileceğini ve geliştirebileceğini ve bu nedenle tip 2 diabetes mellitus ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) gibi metabolik hastalıklarda önemli terapötik yararı olabileceği öngörülmüştür.

Khalid Garman ve ark. tarafından 2017'de yapılan "FGFBP-3; glukoz intoleransı ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tedavisi için yeni bir hedef" adlı çalışmada düzenli ve yüksek yağlı diyetle beslenen hayvanlarda endojen FGFBP3'ün kan glukoz kontrolü üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Yüksek yağlı diyetle beslenen hayvanlarda, rastgele kan glukozunu (RBG) ve postprandial hiperglisemi (PPHG)

kontrol etmek için endojen FGF3'e olan ihtiyaç gösterilmiştir. Yüksek yağlı diyetle beslenen hayvanlarda, RBG , PPHG ve G6PC mRNA ekspresyonu FGF3 - / - 'de FGF3 + / + farelere kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca endojen FGF3'ün insülin duyarlılığı için önemini de tanımlanmıştır. Düzenli bir diyetle beslenen FGF3 - / - grubunda test deneklerinde insülin tolerans testi (ITT), kontrollerine kıyasla önemli ölçüde bozuk olduğu görülmüş.Fakat yüksek yağlı diyetle beslenen deneklerde ITT farklı olmadığı görülmüş. Endojen FGF3'ün hem zayıf hem de obez kişilerde kan glukoz kontrolü ve insülin duyarlılığı için gerekli olduğu sonucuna varıldığı ifade edilmiştir.

Yine aynı çalışmada endojen FGF3'ün adiponektin ve IL6 üzerindeki etkisini vurgulanmıştır.Serum adiponektin düzeyleri her iki diyet tipinde de değişmemiş gibi görünse de , hem hepatik hem de abdominal WAT, IL6 mRNA ekspresyonu FGF3'e bağımlı olduğu görünmektedir.Yükselmiş serum IL6 seviyeleri, tip 1 DM'li hastalarda daha kötü FBG seviyelerine bağlanmıştır (146). IL 6'nın yüksek yağlı diyet uygulanan obez hayvanlarda glukoz homeostazını arttırdığı gösterilmiştir(147).Normal diyet yağsız hayvanlarımızda IL6 düzeyleri ile glukoz homeostazi arasında da benzer korelasyonlar bulunmuştur.

Ayrıca obez farelerde eksojen FGF3 uygulamasının etkisini araştırılmış. İlginç bir şekilde, FGF3 ile tedavi edilen hayvanlar, vücut ağırlığında eşzamanlı bir artış olmadan kontrol farelerine kıyasla artan hiperfaji (ortalama günlük gıda alımında% 20 artış) geliştirmiş. FGF3 ile tedavi edilen hayvanların neden yüksek oranda gıda alımlarına rağmen vücut ağırlığını koruduğu hala açıklanamamıştır. Ancak, FGF3 ile tedavi edilen obez farelerde artan gıda alımını dengelemek için FGF3'ün enerji harcamalarını arttırması mümkündür. Bu çalışmada başlangıçta RBG yüksek olan obez farelerde iki kez yapılan FGF3 tedavisinden sonra, RBG seviyeleri kontrol grubuyla karşılaştırılabilir hale gelmiş ve çalışmanın sonuna kadar aynı kaldığı gösterilmiştir.

Bizim çalışmamıza alınan MetS lu hastalarda ise FGF3 değeri ile AKŞ, insülin, HOMA_IR, Crp, HGBA1c, HG, PLT, CİMT sağ, CİMT sol, diyastolik

basınç değeri arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmedi. Fakat .FGFBP3 değeri ile kreatin değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) pozitif korelasyon gözlendi.

Shun-Sheng Wu ve ark. tarafından 2019 kasım ayında yapılan yeni bir çalışmada “Metabolik Sendromlu Hastalarda Serum Ürik Asit, Malondialdehit (MDA) Düzeyleri ve Karotis İntima-Medya Kalınlığı Arasındaki İlişkiler” araştırılmıştır. Bu çalışmaya Changhua Hıristiyan Sağlık Hastanesinde Sağlık Yönetimi Merkezini ziyaret eden 134 katılımcı dahil edilmiş. Bu hastalar arasında yaş, cinsiyet, alkol kullanımı veya sigara kullanımı açısından anlamlı fark yoktu. Pearson korelasyon testini kullanarak 134 katılımcının hepsinde CIMT ve oksidatif stres biyobelirteçleri MDA ve ürik asidi ve inflamatuvar faktörler, hs-CRP'yi arasındaki ilişkileri incelenmiş. Analiz, karotis İMK'nin ürik asit ($r = 0.382$, $p < 0.001$) ve MDA ($r = 0.274$, $p < 0.001$) ile pozitif korelasyon gösterdiğini, ancak hs-CRP (r ile anlamlı korelasyon olmadığını göstermiştir(148).

Yaptığımız ayrı istatistiksel analizde hasta grubumuzda CIMT ile cinsiyet , sigara ,DM varlığı , HOMA-IR , CRP korelasyonu arandı fakat anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmedi. CIMT sol ile HbA1c düzeyi arasında anlamlı ($p < 0.05$) pozitif korelasyon gözlendi.

6. SONUÇ

Çalışmamız ve yapılan çalışmalar FGFBP3'ün glukoz homeostazisine katkıda bulunduğunu ve lipid metabolizması üzerinde önemli bir etkisi olduğunu göstermektedir. Karaciğer üzerinde WAT'a kıyasla daha belirgin bir FGFBP3 etkisi sergilerler. Toplu olarak, bu araştırmalar kan şekeri ve karaciğer yağ içeriğinin homeostazisini düzenlemek için FGFBP3 ve FGF21 arasında olası bir işbirliğini göstermektedir.

Farelerde diyetle indüklenen obezite ve diyabet, insan tip 2 DM şeklini taklit etmiştir, ancak yüksek yağ diyetine verilen yanıt heterojendir. Önceki çalışmalar, FGF21'in diyabetik farelerde ve maymunlarda kan glikozu üzerindeki olumlu etkilerini göstermiştir, ancak bu etki henüz insanlarda gösterilmemiştir.

FGFBP3'ün obezite ve diyabetin farklı hayvan modellerinde metabolik etkileri üzerine çalışmaların yapılması büyük önem taşımaktadır. Yapılan ön çalışmalar FGFBP3'ün karaciğerde mitojenik bir etkisi olmadığını göstermektedir. FGFBP3'ün saflığı ve stabilitesinin çözülmesi, insan deneklerde güvenlik ve etkinliğini etkileyecek ve insanlarda metabolik bozuklukların tedavisi için başarılı olma şansını artıracaktır. Genel olarak, FGFBP3, diabetes mellitus ve NAFLD gibi metabolik hastalıkların tedavisi için egzogen olarak verilme potansiyeline sahiptir.

Georgetown Üniversitesi'nde Prof. Anton Wellstein tarafından, sadece FGFBP3 proteininin tek bir enjeksiyonunun tek başına enjekte edilmesinin vücudun kan şekeri seviyesini 24 saatten fazla bir süre boyunca sağlıklı bir aralıkta düzenleme yeteneği için yeterli olduğunu gösteren yeni bir buluş geliştirmiştir. Çalışmaları, FGFBP3 proteininin, FGFs15 / 19'un hiperglisemiyi azaltmadaki işlevini arttırdığını göstermiştir. Bunun amacı, bu buluşu ticari potansiyel açısından değerlendirmek, pazar araştırması yapmak, metabolik ve kardiyovasküler bozukluklar alanındaki kilit

şirketleri belirlemek ve Georgetown'un teknolojisini (yeni diyabet tedavisi) bu potansiyel ticari ortaklara pazarlamaktır.

Son olarak, Georgetown, teknolojiyi ticarileştirmek amacıyla bir iç ilişkisine girmek için bir CDA sözleşmesi (gizli veri transferi sözleşmesi) imzalamıştır.

FGFBP3'ün, endojen FGF21'in biyoaktivitesini stabilize edebileceğini ve geliştirebileceğini ve bu nedenle gelecekte tip 2 diabetes mellitus ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) gibi metabolik hastalıklarda önemli terapötik yararının olabileceğine öngörüyoruz.



7. KAYNAKLAR

1. Alberti K, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. 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.
2. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: the Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650-6. [CrossRef]
3. . McGill HC Jr, McMahan CA. Determinants of atherosclerosis in the young. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Am J Cardiol* 1998; 82: 30-6. [CrossRef]
4. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation* 2000; 101: 16-22
5. Kuller L, Borhani N, Furberg C, Gardin J, Manolio T, O'Leary D, et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 1164-79.
6. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 75-80.
7. Mongiat, M. et al. Fibroblast growth factor-binding protein is a novel partner for perlecan protein core. *J Biol Chem* 276, 10263–10271 (2001)
8. Zhang, W. et al. Effect of FGF-binding protein 3 on vascular permeability. *J Biol Chem* 283, 28329–28337 (2008)
9. Kaur, J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract* 2014, 943162 (2014).
10. Czubyko, F. et al. A secreted FGF-binding protein can serve as the angiogenic switch in human cancer. *Nat Med* 3, 1137–1140 (1997).
11. Schulze, D., Plohmann, P., Hobel, S. & Aigner, A. Anti-tumor effects of fibroblast growth factor-binding protein (FGF-BP) knockdown in colon carcinoma. *Mol Cancer* 10, 144 (2011)
12. Potthof, M. J., Kliewer, S. A. & Mangelsdorf, D. J. Endocrine fibroblast growth factors 15/19 and 21: from feast to famine. *Genes Dev* 26, 312–324 (2012).
13. . Angelin, B., Larsson, T. E. & Rudling, M. Circulating fibroblast growth factors as metabolic regulators—a critical appraisal. *Cell Metab* 16, 693–705 (2012)

14. Tassi E, Garman KA, Schmidt MO, Ma X, Kabbara KW, Uren A, Tomita Y, Goetz R, Mohammadi M, Wilcox CS, Riegel AT, Carlstrom M, Wellstein A. Fibroblast Growth Factor Binding Protein 3 (FGFBP3) impacts carbohydrate and lipid metabolism. *Sci Rep*. 2018 Oct 29;8(1):15973.
15. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. 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.
16. Alberti KG, 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 Jul;15(7):539-53.
17. Reaven GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Nutrition*. 1997;13(1):64.
18. Grundy SM, Brewer Jr HB, Cleeman JI, Smith Jr SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109(3):433-8.
19. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, Başkal N, Beyhan Z, Bolu E, et al. METABOLİK SENDROM KILAVUZU. 2009.
20. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *The Lancet*. 2005;365(9468):1415-28.
21. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008;28(4):629-36.
22. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR et al. The Metabolic Syndrome. *Endocr Rev* 2008 Dec;29(7):777-822.
23. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999 May;16(5):442-3.
24. 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 May 16;285(19):2486-97
25. American College of Endocrinology Position Statement on the Insulin Resistance Syndrome. *Endocr Pract*. 2003;9(No. 3):236-252.
26. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu. Metabolik Sendrom Kılavuzu, 2009.
27. International Diabetes Federation. The IDF Consensus Worldwide Definition of The Metabolic Syndrome, 2006
28. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kronik Hastalıkları ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması (KHRFAT), 2013.
29. Onat A, Can G, Yüksel H, Ademoğlu E, Erginel-Ünaltuna N, Kaya A ve ark. Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF), 2017

30. Abacı A, Kılıçkap M, Gökşülük H, Karaaslan D, Barçın C, Kayıkçıoğlu M ve ark. 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
31. Bayram F, Gündoğan K, Öztürk A, Yazıcı C. Dünya’da ve Türkiye’de Metabolik Sendromun Dağılımı. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2006;2(3):18-24
32. Wilson PW, D’Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2005 Nov 15;112(20):3066-72.
33. Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epidemiol.* 1993 May 1;137(9):959-65.
34. Berger DN, Harmel AP. Clinical Implications of the Metabolic Syndrome - Medscape - Oct 13, 2003
35. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am.* 2004 Jul;88(4):787- 835, ix.
36. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA et al. 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 Oct 20;120(16):1640-5.
37. Grundy SM. What is the contribution of obesity to the metabolic syndrome? *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004 Jun;33(2):267-82, table of contents.
38. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *Am J Hypertens.* 2000 Jun;13(6 Pt 2):112S-122S.
39. Arslan M. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *Metabolik Sendrom Kılavuzu.* 2003:1- 13.
40. Egan BM. Insulin resistance and the sympathetic nervous system. *Curr Hypertens Rep.* 2003 Jun;5(3):247-54.
41. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000 Aug;106(4):473-81.
42. WHO Fact Sheets. Obesity and Overweight. 2016 [Internet]: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>
43. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D’Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med.* 1999 May 24;159(10):1104-9
44. Kozan O, Oguz A, Abacı A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr.* 2007 Apr;61(4):548-53
45. Klein S. The case of visceral fat: argument for the defense. *J Clin Invest.* 2004 Jun;113(11):1530- 2.
46. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon Çalışma Grubu. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2018.*

47. Lee CM, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 2008 Jul;61(7):646-53.
48. Wang F, Chen Y, Chang Y, Sun G, Sun Y. New anthropometric indices or old ones: which perform better in estimating cardiovascular risks in Chinese adults. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018 Jan 30;18(1):14.
49. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofré JC, Escalada J, Santos S, Millán D et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes (Lond).* 2012 Feb;36(2):286-94.
50. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest.* 1997 Sep 1;100(5):1166-73.
51. Wang H, Liu A, Zhao T, Gong X, Pang T, Zhou Y et al. Comparison of anthropometric indices for predicting the risk of metabolic syndrome and its components in Chinese adults: a prospective, longitudinal study. *BMJ Open.* 2017 Sep 18;7(9):e016062.
52. . Hsieh SD, Yoshinaga H, Muto T. Waist-to-height ratio, a simple and practical index for assessing central fat distribution and metabolic risk in Japanese men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003 May;27(5):610-6.
53. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003 Jun;111(12):1805-12.
54. Alebiosu CO, Odusan BO. Metabolic syndrome in subjects with type-2 diabetes mellitus. *J Natl Med Assoc.* 2004 Jun;96(6):817-21
55. Williams G, Pickup JC. *Handbook of Diabetes Mellitus.* Third Edition. Published by Blackwell. 2004; 185-195
56. Orna JAG, Arnal LML, Herguedas EM, Julian BB, Cordoba DPP. Metabolic syndrome as a cardiovascular risk factor in patients with type 2 diabetes. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:507-13.
57. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the "metabolic syndrome" and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002 Oct;51(10):3120-7.
58. Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, Blauw GJ, Buckley BM, de Craen AJ et al. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet.* 2008 Jun 7;371(9628):1927-35.
59. . Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Mar 1;165(5):670-6.
60. Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Jul;16(7):2134-40.
61. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med.* 2007 May;120(5):442-7.
62. Libby P. The pathogenesis of atherosclerosis. In: Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo DL, Jameson LJ, editors. *Harrison's principles of internal medicine 15th ed.* New York: Mc Graw Hill Co; 2001. p. 1377-86.

63. Gimbrone Jr MA. Vascular endothelium, hemodynamic forces, and atherogenesis. *The American journal of pathology*. 1999;155(1):1.
64. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Douidi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *International journal of preventive medicine*. 2014;5(8):927.
65. Atherosclerosis 2015. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/healthtopics/atherosclerosis>
66. Expert Panel on Detection E. 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
67. . Genest JJ, Martin-Munley SS, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Myers RH, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation*. 1992;85(6):2025-33.
68. Skålen K, Gustafsson M, Rydberg EK, Hultén LM, Wiklund O, Innerarity TL, et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature*. 2002;417(6890):750.
69. Saif A, Mousa S, Assem M, Tharwat N, Abdelhamid A. Endothelial dysfunction and the risk of atherosclerosis in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocrine connections*. 2018;1(aop).
70. Austin MA, King M-C, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation*. 1990;82(2):495-506.
71. Garber AM, Avins AL. Triglyceride concentration and coronary heart disease. *British Medical Journal Publishing Group*; 1994.
72. Avins AL, Neuhaus JM. Do triglycerides provide meaningful information about heart disease risk? *Archives of internal medicine*. 2000;160(13):1937-44.
73. Mann DM, Woodward M, Muntner P, Falzon L, Kronish I. Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Pharmacotherapy*. 2010;44(9):1410-21.
74. Li J, Liu S, Cao G, Sun Y, Chen W, Dong F, et al. Nicotine induces endothelial dysfunction and promotes atherosclerosis via GTPCH 1. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2018;22(11):5406-17.
75. Wake M, Oh A, Onishi Y, Guelfucci F, Shimasaki Y, Teramoto T. Adherence and persistence to hyperlipidemia medications in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and those with diabetes mellitus based on administrative claims data in Japan. *Atherosclerosis*. 2018.
76. Ichiki T. Thyroid hormone and atherosclerosis. *Vascular pharmacology*. 2010;52(3-4):151-6.
77. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *New England journal of medicine*. 1998;338(15):1042-50.
78. Guthikonda S, Haynes WG. Homocysteine: role and implications in atherosclerosis. *Current atherosclerosis reports*. 2006;8(2):100-6.
79. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation*. 1993;87(3 Suppl):II56-65.

80. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *circulation*. 1986;74(6):1399-406.
81. Hennerici M, Meairs S. Ultrasound imaging of early atherosclerosis. Touboul PJ, Hennerici M, editors. *Intima-media thickness. Drugs and Stroke*. 2002;1:83- 9.
82. Valentina VN, Marijan B, Chedo D, Branka K. Subclinical hypothyroidism and risk to carotid atherosclerosis. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2011;55(7):475-80.
83. O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *The American journal of cardiology*. 2002;90(10):L18-L21.
84. Kingwell B. Wall changes induced by blood pressure and antihypertensive drugs in large arteries. Touboul PJ, Hennerici M, editors. *Intima-Media Thickness. Drugs and Stroke*. 2002;1:19-24.
85. Sinha AK, Eigenbrodt M, Mehta JL. Does carotid intima media thickness indicate coronary atherosclerosis? *Current opinion in cardiology*. 2002;17(5):526-30.
86. O'leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson Jr SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *New England Journal of Medicine*. 1999;340(1):14-22.
87. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Völzke H, Tuomainen T-P, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a metaanalysis of individual participant data. *The Lancet*. 2012;379(9831):2053-62
88. . Bots ML, Groenewegen KA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Engström G, et al. Common carotid intima-media thickness measurements do not improve cardiovascular risk prediction in individuals with elevated blood pressure: the USE-IMT collaboration. *Hypertension*. 2014;Hypertensionaha. 113.02683.
89. . Simova I. Intima-media thickness: Appropriate evaluation and proper measurement, described. An article from the e-journal of the ESC Council for Cardiology Practice European Society of Cardiology. 2015;13:21.
90. Geul K, Van Sluisveld I, Grobbee D, Docter R, De Bruyn A, Hooykaas H, et al. The importance of thyroid microsomal antibodies in the development of elevated serum TSH in middle-aged women: associations with serum lipids. *Clinical endocrinology*. 1993;39(3):275-80.
91. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke*. 1999;30(4):841-50.
92. Available from: <https://www.mananatomy.com/basic-anatomy/arteries>.
93. Fathi R, Marwick TH. Noninvasive tests of vascular function and structure: why and how to perform them. *American heart journal*. 2001;141(5):694-703.
94. Ornitz DM, and Itoh N. Fibroblast growth factors. *Genome Biol*. 2001; 2:reviews 3005. doi:10.1186/gb-2001-2-3-reviews 3005.

95. Kharitononkov, A. et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest* 115, 1627–1635 (2005)
96. Fukumoto S. Actions and mode of actions of FGF19 subfamily members. *Endocr J.* 2008;55(1):23-31.
97. Nishimura T, Nakatake Y, Konishi M, et al. Identification of a novel FGF, FGF21, preferentially expressed in the liver. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2000; 1492, 203–206.
98. Ryden M. Fibroblast growth factor 21: an overview from a clinical perspective. *Cell. Mol. Life Sci.* 2009;66:2067–2073.
99. Kharitononkov A, et al. The metabolic state of diabetic monkeys is regulated by fibroblast growth factor-21. *Endocrinology.* 2007;148(2):774-781.
100. Wente W, Efanov AM, Brenner M, Kharitononkov A, Koster A, Sandusky GE, Sewing S, Treinies I, Zitzer H, Gromada J. Fibroblast growth factor-21 improves pancreatic β -cell function and survival by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and Akt signaling pathways. *Diabetes.* 2006;55:2470–2478.
101. Kurosu H, et al. Tissue-specific expression of β Klotho and fibroblast growth factor (FGF) receptor isoforms determines metabolic activity of FGF19 and FGF21. *J Biol Chem* 2007; 282:26687–26695.
102. Mraz M, et al. Serum concentrations and tissue expression of a novel endocrine regulator fibroblast growth factor-21 in patients with type 2 diabetes and obesity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(3):369-375.
103. Goetz R, et al. Molecular insights into the Klotho-dependent, endocrine mode of action of fibroblast growth factor 19 subfamily members. *Mol Cell Biol* 2007;27:3417–3428.
104. Inagaki T, et al. Endocrine regulation of the fasting response by PPAR α -mediated induction of fibroblast growth factor 21. *Cell Metab* 2007; 5:415–425.
105. Inagaki T, et al. Inhibition of growth hormone signaling by the fasting-induced hormone FGF21. *Cell Metab* 2008;8:77–83.
106. Gibby, K. A., McDonnell, K., Schmidt, M. O. & Wellstein, A. A distinct role for secreted fibroblast growth factor-binding proteins in development. *Proc Natl Acad Sci USA* 106, 8585–8590 (2009).
107. McDonnell, K. et al. Vascular leakage in chick embryos after expression of a secreted binding protein for fibroblast growth factors. *Lab Invest* 85, 747–755 (2005).
108. Ray, P. E., Tassi, E., Liu, X.-H. & Wellstein, A. Role of fibroblast growth factor-binding protein in the pathogenesis of HIV-associated hemolytic uremic syndrome. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 290, R105–113 (2006).
109. Napoli, C. et al. Maternal hypercholesterolemia during pregnancy promotes early atherogenesis in LDL receptor-deficient mice and alters aortic gene expression determined by microarray. *Circulation* 105, 1360–1367 (2002).
110. Tassi, E. et al. Effects on neurite outgrowth and cell survival of a secreted fibroblast growth factor binding protein upregulated during spinal cord injury. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 293, R775–783 (2007).

111. Williams, A. H. et al. MicroRNA-206 delays ALS progression and promotes regeneration of neuromuscular synapses in mice. *Science (New York, NY)* 326, 1549–1554 (2009)
112. Tassi, E. et al. Impact of fibroblast growth factor-binding protein-1 expression on angiogenesis and wound healing. *Am J Pathol* 179, 2220–2232 (2011)
113. Tassi, E. et al. Blood Pressure Control by a Secreted FGFBP1 (Fibroblast Growth Factor-Binding Protein). *Hypertension* 71, 160–167 (2018).
114. Schmidt, M. O. et al. The Role of Fibroblast Growth Factor-Binding Protein 1 in Skin Carcinogenesis and Inflammation. *J Invest Dermatol* 138, 179–188 (2018).
115. Degirolamo, C., Sabbà, C. & Moschetta, A. Therapeutic potential of the endocrine fibroblast growth factors FGF19, FGF21 and FGF23. *Nat Rev Drug Discov* 15, 51–69 (2016).
116. Wallenius, K., Wallenius, V., Sunter, D., Dickson, S. L. & Jansson, J.-O. Intracerebroventricular interleukin-6 treatment decreases body fat in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 293, 560–565 (2002).
117. Ellingsgaard, H. et al. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. *Nat Med* 17, 1481–1489 (2011)
118. Sadagurski, M. et al. Human IL6 enhances leptin action in mice. *Diabetologia* 53, 525–535 (2010)
119. Ma, Y., Gao, M., Sun, H. & Liu, D. Interleukin-6 gene transfer reverses body weight gain and fatty liver in obese mice. *Biochim Biophys Acta* 1852, 1001–1011 (2015)
120. Hidalgo, J. et al. Transgenic mice with astrocyte-targeted production of interleukin-6 are resistant to high-fat diet-induced increases in body weight and body fat. *Brain Behav. Immun.* 24, 119–126 (2010).
121. Inoue, H. et al. Role of STAT-3 in regulation of hepatic gluconeogenic genes and carbohydrate metabolism in vivo. *Nat Med* 10, 168–174 (2004)
122. Wunderlich, F. T. et al. Interleukin-6 signaling in liver-parenchymal cells suppresses hepatic inflammation and improves systemic insulin action. *Cell Metab* 12, 237–249 (2010).
123. Degirolamo, C., Sabbà, C. & Moschetta, A. Therapeutic potential of the endocrine fibroblast growth factors FGF19, FGF21 and FGF23. *Nat Rev Drug Discov* 15, 51–69 (2016).
124. Reitman, M. L. FGF21 mimetic shows therapeutic promise. *Cell Metab* 18, 307–309 (2013)
125. Nicholes, K. et al. A mouse model of hepatocellular carcinoma: ectopic expression of fibroblast growth factor 19 in skeletal muscle of transgenic mice. *Am J Pathol* 160, 2295–2307 (2002).
126. Suh, J. M. et al. Endocrinization of FGF1 produces a neomorphic and potent insulin sensitizer. *Nature* 513, 436–439 (2014)
127. The CKD-EPI was derived and validated by Levey et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604-612.
128. Klein BE, Klein R, Lee KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. *Diabetes Care.* 2002 Oct;25(10):1790-4.

- 129.Meigs JB, Rutter MK, Sullivan LM, Fox CS, D'Agostino RB Sr, Wilson PW. Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2007 May;30(5):1219-25.
- 130.Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2003 Jul 29;108(4):414-9.
- 131.Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003 Jan 28;107(3):391-7.
- 132.González AS, Guerrero DB, Soto MB, Díaz SP, Martínez-Olmos M, Vidal O. Metabolic syndrome, insulin resistance and the inflammation markers C-reactive protein and ferritin. *Eur J Clin Nutr*. 2006 Jun;60(6):802-9.
- 133.Huang Y, Gusdon AM, Qu S. Nonalcoholic fatty liver disease: molecular pathways and therapeutic strategies. *Lipids Health Dis*. 2013;12(1):171.
- 134.Itoh N, Ohta H, Nakayama Y, Konishi M. Roles of FGF Signals in Heart Development, Health, and Disease. *Front Cell Dev Biol*. 2016;4(October):1-11.
- 135.Dushay J, Chui PC, Gopalakrishnan GS, et al. Increased fibroblast growth factor 21 in obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2010;139(2):456-463.
- 136.Mráz M, Bartlova M, Lacinova Z, et al. Serum concentrations and tissue expression of a novel endocrine regulator fibroblast growth factor-21 in patients with type 2 diabetes and obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(3):369-375.
- 137.Mráz M, Lacinová Z, Kaválková P, et al. Serum concentrations of fibroblast growth factor 19 in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus: The influence of acute hyperinsulinemia, very-low calorie diet and PPAR- α agonist treatment. *Physiol Res*. 2011;60(4):627-636. http://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/60/60_627.pdf.
- 138.Yang C, Jin C, Li X, Wang F, McKeehan WL, Luo Y. Differential specificity of endocrine FGF19 and FGF21 to FGFR1 and FGFR4 in complex with KLB. *PLoS One*. 2012;7(3).
- 139.Beer HD, Bittner M, Niklaus G, et al. The fibroblast growth factor binding protein is a novel interaction partner of FGF-7, FGF-10 and FGF-22 and regulates FGF activity: Implications for epithelial repair. *Oncogene*. 2005;24(34):5269-5277.
- 140.Kurtz A, Aigner A, Cabal-Manzano RH, et al. Differential Regulation of a Fibroblast Growth Factor-Binding Protein during Skin Carcinogenesis and Wound Healing. *Neoplasia*. 2004;6(5):595-602
- 141.Werner S. A Novel Enhancer of the Wound Healing Process. *Am J Pathol*. 2011;179(5):2144- 2147
- 142.Ray R, Cabal-Manzano R, Moser AR, et al. Up-regulation of fibroblast growth factor-binding protein, by beta-catenin during colon carcinogenesis. *Cancer Res*. 2003;63(23):8085-8089. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14678957>.
- 143.Tassi E, Henke RT, Bowden ET, et al. Expression of a fibroblast growth factor-binding protein during the development of adenocarcinoma of the pancreas and colon. *Cancer Res*. 2006;66(2):1191-1198

144. Garman, Khalid. Georgetown University, ProQuest Dissertations Publishing, 2018. Fibroblast Growth Factor Binding Protein 3: A Novel Target For Glucose Intolerance And Nonalcoholic Fatty Liver Disease Treatment 10742894
145. Kharitononkov A, Adams AC. Inventing new medicines: The FGF21 story. *Mol Metab.* 2014;3(3):221-229. doi:10.1016/j.molmet.2013.12.003.
146. Wegner M, Araszkiewicz A, Piorunski-Stolzmann M, Wierusz-Wysocka B, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Association between IL-6 concentration and diabetes-related variables in DM1 patients with and without microvascular complications. *Inflammation.* 2013;36(3):723-728.
147. Timper K, Denson JL, Steculorum SM, et al. IL-6 Improves Energy and Glucose Homeostasis in Obesity via Enhanced Central IL-6 trans-Signaling. *Cell Rep.* 2017;19(2):267-280
148. Wu SS, Kor CT, Chen TY, Liu KH, Shih KL, Su WW, Wu HM. *Oxid Med Cell Longev.* 2019 Oct 9;2019:6859757. doi: 10.1155/2019/6859757. eCollection 2019.