



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ**

**METABOLİK SENDROMU OLAN HASTALARDA VÜCUT**  
**KOMPOZİSYON İNDEKSLERİ, KARDİYAK FONKSİYONLAR**  
**VE VİSFATİN İLİŞKİSİ**

**Dr. Pelin Kılıçkaya**

**(UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL-2019**





**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ**

**METABOLİK SENDROMU OLAN HASTALARDA VÜCUT  
KOMPOZİSYON İNDEKSLERİ, KARDİYAK FONKSİYONLAR  
VE VİSFATİN İLİŞKİSİ**

**Dr. Pelin Kılıçkaya**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Turgut Karabağ**

**(UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL – 2019**

# İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	i
<b>KISALTMALAR</b> .....	ii
<b>TABLO LİSTESİ</b> .....	v
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	vi
<b>ÖZET</b> .....	vii
<b>ABSTRACT</b> .....	ix
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1. METABOLİK SENDROM.....	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	3
2.1.2. Kılavuzlar ve Tanı Kriterleri.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	6
2.1.4. Patofizyoloji.....	8
2.1.4.a. İnsülin Direnci.....	9
2.1.4.b. Obezite.....	10
2.1.4.c. Dislipidemi.....	15
2.1.4.d. Hipertansiyon.....	16
2.1.4.e. Subklinik İnflamasyon.....	18
2.1.4.f. Endotel Disfonksiyonu.....	19
2.1.4.g. Hiperkoagülabilite.....	19
2.1.4.h. Endoplazmik Retikulum Stresi.....	19
2.1.4.ı. Genetik Faktörler.....	20
2.1.5. Metabolik Sendrom Riskleri.....	20
2.1.5.a. Kardiyovasküler Hastalıklar.....	20
2.1.5.b. Tip 2 Diabetes Mellitus.....	22
2.1.5.c. Kanser.....	23
2.1.6. Metabolik Sendromla ilişkili diğer durumlar.....	23
2.1.6.a. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı.....	23
2.1.6.b. Polikistik Over Sendromu.....	24
2.1.6.c. Hipogonadizm.....	24

2.1.6.d. Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu.....	25
2.1.6.e. Lipodistrofi.....	25
2.1.6.f. Mikrovasküler Hastalıklar.....	25
2.1.6.g. Hiperürisemi.....	25
2.1.7. Metabolik Sendromda Tedavi Seçenekleri.....	26
2.1.7.a. Yaşam tarzı değişiklikleri.....	26
2.1.7.a.1. Kilo kaybı.....	26
2.1.7.a.2. Diyet içeriği.....	28
2.1.7.a.3. Fiziksel aktivite.....	29
2.1.7.b. İlaç tedavisi.....	29
2.1.7.b.1. Aşırı yağlanma.....	29
2.1.7.b.2. İnsülin direnci veya hiperglisemi.....	29
2.1.7.b.3. Dislipidemi.....	30
2.1.7.b.4. Yüksek kan basıncı.....	33
2.1.7.b.5. Protrombotik durum.....	34
2.1.7.b.6. Proinflamatuvar durum.....	34
2.1.7.c. Bariatrik cerrahi.....	35
2.2. VİSFATİN.....	36
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....</b>	<b>41</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>44</b>
4.1. DEĞERLENDİRME (METABOLİK SENDROM/ KONTROL).....	44
4.2. DEĞERLENDİRME (OBEZ/ NONOBEZ).....	55
4.3. DEĞERLENDİRME (METABOLİK SENDROMDA OBEZ/NONOBEZ).....	58
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>63</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>96</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>99</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>113</b>
8.1. EK 1: TEZ ONAY FORMU.....	113
8.2. EK 2: ETİK KURUL ONAY FORMU.....	117
8.3. EK 3: GÖNÜLLÜ ONAM FORMU.....	119
8.4. EK 4: HASTA TAKİP FORMU.....	121
<b>9. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ.....</b>	<b>123</b>

## TEŞEKKÜR

*Yoğun çalışma temposuna rağmen her gün tezim için vakit ayıran, iyi bir hekim olma yolunda örnek aldığım, kardiyojoloji eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle katkı sağlayan, her konuda yardım ve desteğini gördüğüm saygıdeğer hocam, sevgili tez danışmanım Doç. Dr. Turgut Karabağ'a,*

*Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği olan ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocam, eğitim sorumlum Uzm. Dr. Ahmet Cüneyt Müderrisoğlu'na,*

*Aile Hekimliği 1 Polikliniği'nde bana tezim için gerekli çalışma ortamını sağlayan, akademik anlamda beni teşvik eden ve mesleki gelişimime katkı sağlayan saygıdeğer uzmanım Dr. Yalçın Hacıoğlu'na, sekreterlerine ve diğer poliklinik çalışanlarına,*

*İdareci, eğitimci ve hekim kişiliğini kendime örnek aldığım, tezim için gerekli maddi desteği sağlayan Başhekimimiz, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Özgür Yiğit'e,*

*Eğitimim süresince, rotasyonlarımda birlikte çalıştığım ve deneyimlerinden faydalandığım; İstanbul EAH Aile Hekimliği, Koroner YBÜ, Dahiliye Kliniği, Kadın Doğum Kliniği, Genel Cerrahi Kliniği, Enfeksiyon Kliniği, KBB Kliniği, FTR Kliniği, Cildiye Kliniği, Ortopedi Kliniği ve Radyoloji Kliniği, Yedikule EAH 11. Klinik, BRSHH 16. Klinik, Süleymaniye EAH Çocuk Kliniği, Haseki EAH Kardiyojoloji Kliniği değerli Uzman ve Hocalarına, biyokimya uzmanı Dr. Osman Oğuz ve tüm bu bölümlerde birlikte çalıştığım emektar sağlık çalışanlarına,*

*Başta eş kıdemlerim Dr. Zekai, Dr. Gül, Dr. İsa, Dr. Melike ve Dr. Emre olmak üzere birlikte çalıştığım, dostluklarını esirgemeyen tüm Asistan Hekim arkadaşlarıma,*

*Tez sürecim başta olmak üzere her zaman yanımda olan, canım arkadaşım, ailemizin akademisyeni, Dr. Beste Turanlı'ya,*

*Her zaman her koşulda desteklerini hissettiğim, evlatları olmaktan gurur ve mutluluk duyduğum, bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan sevgili annem Halime Kılıçkaya'ya ve sevgili babam Hasan Kılıçkaya'ya,*

*Bana her daim destek olan canım kardeşim, ilk göz ağrım Selin Kılıçkaya'ya,*

*En içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.*

*Dr. Pelin Kılıçkaya*

## KISALTMALAR

<b>AACE</b>	Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği
<b>AKŞ</b>	Açlık Kan Şekeri
<b>AO</b>	Abdominal Obezite
<b>Ao</b>	Aort Kökü
<b>APO-B</b>	Apolipoprotein B
<b>ATPIII</b>	Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı: Yetişkin Tedavi Paneli 3. Raporu
<b>AVİ</b>	Abdominal Volüm İndeksi
<b>BAG</b>	Bozulmuş Açlık Glikozu
<b>BAİ</b>	Beden Adipozite İndeksi
<b>BBO</b>	Bel Boy Oranı
<b>BÇ</b>	Bel Çevresi
<b>BGT</b>	Bozulmuş Glikoz Toleransı
<b>BKO</b>	Bel Kalça Oranı
<b>BŞİ</b>	Beden Şekil İndeksi
<b>BYİ</b>	Beden Yuvarlaklık İndeksi
<b>CRP</b>	C Reaktif Protein
<b>DPP</b>	Diyabet Önleme Programı
<b>DSÖ</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>E</b>	Erkek
<b>EAT</b>	Epikardiyal Adipoz Doku
<b>EDT</b>	E Dalgası Deselerasyon Zamanı
<b>EF</b>	Ejeksiyon Fraksiyonu
<b>EGIR</b>	Avrupa İnsülin Direnci Araştırma Grubu
<b>EIA</b>	Enzyme Immunosorbent Assay
<b>EKO</b>	Ekokardiyografi
<b>ELISA</b>	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
<b>ER</b>	Endoplazmik Retikulum
<b>Eş.</b>	Eşitlik
<b>FFA</b>	Serbest Yağ Asitleri

<b>FM</b>	Fizik Muayene
<b>GDM</b>	Gestasyonel Diyabet
<b>HbA1c</b>	Hemoglobin A1c
<b>HDL-K</b>	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
<b>Hİ</b>	Hiperinsülinemi
<b>HL</b>	Hiperlipidemi
<b>HOMA-IR</b>	Homeostatik Model Değerlendirmesi
<b>HSL</b>	Hormon Duyarlı (Sensitif) Lipaz
<b>HT</b>	Hipertansiyon
<b>IDF</b>	Uluslararası Diyabet Federasyonu
<b>IVRT</b>	Izovolemik Relaksasyon Zamanı
<b>IVS</b>	İnterventriküler Septum Kalınlığı
<b>İD</b>	İnsülin Direnci
<b>İDS</b>	İnsülin Direnci Sendromu
<b>İL</b>	İnterlökin
<b>İR</b>	İnsülin Reseptör
<b>İV</b>	İntravenöz
<b>K</b>	Kadın
<b>KAH</b>	Koroner Arter Hastalığı
<b>KB</b>	Kan Basıncı
<b>KBH</b>	Kronik Böbrek Hastalığı
<b>KC</b>	Karaciğer
<b>KÇ</b>	Kalça Çevresi
<b>KH</b>	Karbonhidrat
<b>Kİ</b>	Koniklik İndeksi
<b>KKH</b>	Koroner Kalp Hastalığı
<b>KV</b>	Kardiyovasküler
<b>KVH</b>	Kardiyovasküler Hastalık
<b>LA</b>	Sol Atriyum
<b>LAB</b>	Laboratuvar
<b>LDL-K</b>	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
<b>LVDSÇ</b>	Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı



<b>LVSSÇ</b>	Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı
<b>MetS</b>	Metabolik Sendrom
<b>n</b>	Number / Frekans
<b>NAD+</b>	Nikotinamid Adenin Dinükleotid
<b>NAFLD</b>	Nonalkolik Karaciğer Yağlanması
<b>NAMPT</b>	Nikotinamid Fosforiboziltransferaz
<b>Ort</b>	Ortalama
<b>OUAS</b>	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
<b>p</b>	p değeri
<b>PAİ-1</b>	Plazminojen Aktivitör İnhibitörü-1
<b>PBEF</b>	B Hücre Koloni Arttırıcı Faktör
<b>PCSK9</b>	Proprotein Konvertaz Subtilisin/ Keksin Tip 9
<b>PKOS</b>	Polikistik Over Sendromu
<b>PPAR</b>	Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör
<b>PW</b>	Arka Duvar Kalınlığı
<b>RAAS</b>	Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
<b>sdLDL-K</b>	Küçük Yoğun Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
<b>SED</b>	Sosyoekonomik Durum
<b>T2D</b>	Tip 2 Diabetes Mellitus
<b>TEKHARF</b>	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
<b>TEMĐ</b>	Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
<b>TG</b>	Trigliserit
<b>T-KOL</b>	Total Kolesterol
<b>TNF</b>	Tümör Nekrozis Faktör
<b>VAİ</b>	Visseral Adipozite İndeksi
<b>VAT</b>	Visseral Adipoz Doku
<b>VEGF</b>	Vasküler Endotel Büyüme Faktörü
<b>VF</b>	Visfatin
<b>VKİ</b>	Vücut Kitle İndeksi
<b>VKP</b>	Vücut Kompozisyon Parametreleri
<b>VLDL-K</b>	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
<b>YTD</b>	Yaşam Tarzı Değişikliği

## TABLO LİSTESİ

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.	Vücut kitle indeksine göre antropometrik değerlendirme.....	13
Tablo 2.5.	Antropometrik ölçümler.....	13
Tablo 2.6.	Framingham 2008 risk skorlaması kriterleri .....	21
Tablo 2.7.	Tip 2 diabetes mellitus tanı kriterleri .....	22
Tablo 2.8.	Metabolik sendromda tedavi önerileri .....	27
Tablo 2.9.	LDL-K hedefleri .....	30
Tablo 2.10.	Dislipidemiye yönelik yeni tedavi seçenekleri .....	33
Tablo 2.11.	Hipertansiyon sınır değerleri ve evreleri.....	34
Tablo 2.12.	Tedavide yaşam tarzı değişikliğinin ve metforminin etkisi.....	35
Tablo 2.13.	Bariatrik cerrahi endikasyonları ve kontrendikasyonları.....	36
Tablo 2.14.	Visfatinin çeşitli dokulardaki biyolojik işlevi.....	38
Tablo 3.1.	Gruplara ve cinsiyete göre araştırmaya katılanların sayısı.....	41
Tablo 4.1.	Sosyodemografik inceleme 1.....	44
Tablo 4.2.	Fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuç inceleme 1.....	50
Tablo 4.3.	Vücut kompozisyon parametreleri inceleme 1.....	51
Tablo 4.4.	Ekokardiyografik inceleme 1.....	51
Tablo 4.5.	Visfatin/ Yaş, fizik muayene ve laboratuvar korelasyonu.....	52
Tablo 4.6.	Visfatin/vücut kompozisyon parametreleri korelasyonu.....	53
Tablo 4.7.	Visfatin/ ekokardiyografi korelasyonu.....	54
Tablo 4.8.	Sosyodemografik inceleme 2.....	55
Tablo 4.9.	Fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuç inceleme 2.....	56
Tablo 4.10.	Vücut kompozisyon parametreleri inceleme 2.....	57
Tablo 4.11.	Ekokardiyografik inceleme 2.....	58
Tablo 4.12.	Sosyodemografik inceleme 3.....	59
Tablo 4.13.	Fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuç inceleme 3.....	60
Tablo 4.14.	Vücut kompozisyon parametreleri inceleme 3.....	61
Tablo 4.15.	Ekokardiyografik inceleme 3.....	61
Tablo 4.16.	Tüm grupların visfatin düzeyi açısından karşılaştırılması.....	62

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1.	İnsülin direnci ve artmış adipoz doku temelinde metabolik sendrom patofizyolojisi.....	11
Şekil 4.1.	Katılımcıların yaş ve cinsiyet dağılımı.....	45
Şekil 4.2.	Katılımcıların eğitim ve sosyoekonomik düzeyi.....	46
Şekil 4.3.	Katılımcıların alkol ve sigara kullanımı.....	46
Şekil 4.4.	Katılımcıların beslenme, fiziksel aktivite ve uyku alışkanlıkları.....	47
Şekil 4.5.	Katılımcılarda diyabet ve hipertansiyon varlığı.....	48
Şekil 4.6.	Katılımcılarda hiperlipidemi ve ailesel risk faktörü varlığı.....	49
Şekil 4.7.	Metabolik sendrom/ kontrol grubu serum visfatin seviyeleri.....	50
Şekil 4.8.	Visfatinin boy, kilo ve bel çevresi ile zayıf negatif korelasyonu.....	52
Şekil 4.9.	Visfatinin bel kalça oranı, beden şekil indeksi, abdominal volüm indeksi ve koniklik indeksi ile negatif yönde zayıf korelasyonu.....	53
Şekil 4.10.	Visfatinin aort çapı, sol atriyum çapı, aort ön duvar kalınlığı ve aort ön duvar kalınlığı M-mod ile zayıf negatif korelasyonu.....	54
Şekil 4.11.	Obez/ nonobez serum visfatin seviyeleri.....	57
Şekil 4.12.	MetS Obez/ MetS nonobez serum visfatin seviyeleri.....	60
Şekil 4.13.	Tüm gruplarda serum visfatin düzeylerinin gösterilmesi.....	62

## EŞİTLİK

Eş. 2.1.	HOMA-IR formülü.....	9
----------	----------------------	---

## ÖZET

**Amaç:** Metabolik sendrom (MetS)'li bireylerde kardiyovasküler hastalık (KVH) riski artmıştır. Obezitede KVH riskini öngörme yetenekleri test edilen vücut kompozisyon parametreleri (VKP)'nin, MetS'li bireylerde ki kullanımıyla ilgili literatürde çok fazla yayın bulunmamaktadır. Visfatin (VF) ise son yıllarda tanımlanan bir adipositokin olup, kronik inflamatuvar süreçlerde rol aldığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Araştırmamızın amacı MetS'li hastalarda VF düzeylerinin transtorasik ekokardiyografi (EKO) ile tespit edilen kardiyak fonksiyonlar ve VKP ile ilişkisini araştırmaktır. Çalışmamız MetS, obezite ve KVH'larda VF'nin klinik bir belirteç olarak kullanımının uygunluğu ile ilgili literatüre katkı sağlayacaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniğine herhangi bir şikayetle başvuran, 18-80 yaş arası, tip 2 diabetes mellitus (T2D), hipertansiyon (HT) ve hiperlipidemi (HL) harici ek kronik hastalığı olmayan toplam 118 gönüllü (60K, 58E; yaş ortalaması: 44,17 yıl) dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin ayrıntılı anamnezleri alınmış, fizik muayeneleri (FM) yapılmıştır. Demografik özellikleri yanısıra, muayene esnasında sistolik ve diyastolik kan basıncı (KB) ile kalp atım hızları kaydedilmiştir. Katılımcıların boy, kilo, bel çevresi (BÇ), kalça çevresi (KÇ) ölçülmüş, bu ölçümlerden VKP'ler hesaplanmıştır. Venöz kan örneğinden açlık kan şekeri (AKŞ), açlık insülin, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K), trigliserit (TG) ve C reaktif protein (CRP) düzeyleri ölçülmüş, insülin direnci (İD) için homeostatik model değerlendirmesi (HOMA-IR) hesaplanmıştır. Tüm hastalar, elde edilen veriler doğrultusunda, Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)'nin 2006'da belirlemiş olduğu MetS kriterlerine göre, MetS'li olanlar ve sağlıklılar olarak 2 ana gruba ayrılmıştır. Çalışmaya alınan tüm hastalara EKO yapılmış, kovansiyonel sistolik ve diyastolik fonksiyonların yanısıra miyokardiyal hızlar, aortik elastik parametreler ve epikardiyal adipoz doku (EAT) kalınlığı ölçümleri kaydedilmiştir. Ayrıca diğer kanlarla eş zamanlı, fazladan bir biyokimya tüpüne venöz kan alınmıştır. Bu kan santrifüj edildikten sonra -80C'lik dolapta çalışma sonuna kadar saklanmış, sonrasında "enzyme-linked immunosorbent assay" (ELISA) yöntemiyle serum VF düzeyi çalışılmıştır. Ayrıca katılımcılar vücut kitle indeksi (VKİ)'ye göre obez olanlar ve

olmayanlar olarak yeniden gruplandırılmış ve aynı veriler kullanılarak ek değerlendirmeler yapılmıştır.

**Bulgular:** Çalışma sonunda MetS'li grup (39K, 39E; yaş ortancası: 51 yıl) ile kontrol grubu (21K, 19E; yaş ortancası: 34,5 yıl) FM bulguları ve laboratuvar (LAB) sonuçları bakımından karşılaştırıldığında; kilo, BÇ, KÇ, sistolik ve diyastolik KB, TG, AKŞ, açlık insülin, CRP ve HOMA-IR düzeyleri MetS'li bireylerde, HDL-K düzeyleri sağlıklı bireylerde daha yüksek bulunmuştur. ( $p<0,05$ ) Gruplar vücut kompozisyon indeksleri bakımından karşılaştırıldığında; VKİ, bel kalça oranı (BKO), bel boy oranı (BBO), beden şekil indeksi (BŞİ), beden yuvarlaklık indeksi (BYİ), abdominal volüm indeksi (AVİ), beden adipozite indeksi (BAİ), koniklik indeksi (Kİ) ve visseral adipozite indeksi (VAİ) ortalamaları MetS'li bireylerde sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur. ( $p<0,001$ ) Mitral E dalga akım hızı, ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve aort ön duvarı ölçümleri sağlıklı bireylerde; sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVDSÇ), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVSSÇ), interventriküler septum kalınlığı (IVS), arka duvar kalınlığı (PW), aort kökü(Ao) çapı, sol atriyum (LA) çapı, mitral A dalga akım hızı, mitral E dalgası deselerasyon zamanı (EDT), mitral izovolemik relaksasyon zamanı (IVRT), aort ön duvar kalınlığı M-mod ve EAT ölçümleri MetS'li bireylerde daha yüksek bulunmuştur. ( $p<0,001$ ) Analiz doğrultusunda; VF seviyeleri ile boy, kilo, BÇ, BKO, BŞİ, AVİ, Kİ, Ao çapı, LA çapı, aort ön duvarı kalınlığı ve aort ön duvarı kalınlığı M-mod ölçümlerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf korelasyon bulunmaktadır. ( $p<0,05$ ) Serum VF düzeyi MetS'li grupta 4,63 ng/ml (0,5-21,2), kontrol grubunda 4,31 ng/ml (0,31-24,22) olarak ölçülmüştür ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. ( $p: 0,55$ ) Serum VF düzeyi obez grupta 4,66 ng/ml (0,5-14,28), nonobez grupta ise 3,93 ng/ml (0,31-24,22)'dir. Bu bakımdan da gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. ( $p: 0,69$ )

**Sonuç:** Sonuçlarımıza göre, MetS ve obezitede VF'nin klinik bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Visfatin, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, obezite, vücut kompozisyon parametreleri

# **BODY COMPOSITION INDEXES, CARDIAC FUNCTIONS AND VISFATIN RELATIONSHIP IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME**

## **ABSTRACT**

**Aim:** The risk of cardiovascular disease has increased in individuals with metabolic syndrome (MetS). Although body composition indices are tested to predict the risk of cardiovascular disease in obesity, there is not much in the literature about their relationship with MetS. VF is an adipocytokine that has been described recently and has been shown to be involved in chronic inflammatory processes. The aim of our study was to investigate the relationships body composition indices and cardiac functions detected by transthoracic echocardiography with VF levels in patients with MetS. Our study will contribute to the literature on the suitability of the use of VF as a clinical marker in MetS, obesity and cardiovascular diseases.

**Materials and Methods:** For this study, a total of 118 patients (60 females, 58 males; mean age 44,17 years; range 18 to 80 years) who applied with any reason to the Family Medicine Outpatient Clinic of Istanbul Education and Research Hospital were chosen. The participants have not any additional chronic disease except than type 2 diabetes mellitus, hypertension, and hyperlipidemia. All the participants was physically examined and their detail of personal health history were recorded. Besides demographic features, also systolic and diastolic blood pressures and pulses were noted. The heights, waist circumferences and hip circumferences of all patients were measured. According to those measures, the body composition indices were calculated. Fasting blood glucose, fasting insulin, high density lipoprotein, triglyceride and C reactive protein levels were measured from venous blood samples and Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) was calculated. According to these datas and using MetS criterias which accepted in 2006 by International Diabetes Federation (IDF), all participants were divided into two main groups; patients with metabolic syndrome and healthy participants. Echocardiography was performed in all participants and all systolic and diastolic functions as well as myocardial velocities, aortic elastic parameters, and epicardial adipose tissue thickness were obtained. Serum visfatin levels were measured by ELISA from blood stored at -

80°C after centrifuged. In addition, participants were regrouped as obese and non-obese subjects according to body mass index and additional evaluations were made using the same data.

**Results:** MetS group (39 females, 39 males; median age: 51 years) and control group (21 females, 19 males; median age: 34.5 years) were compared in terms of physical examination findings and laboratory results; weight, waist circumferences, hip circumferences, systolic and diastolic blood pressures, triglyceride, fasting blood glucose, fasting insulin, C reactive protein and HOMA-IR levels were found to be higher in MetS patients and high density lipoprotein levels were higher in healthy individuals. ( $p < 0.05$ ) When the groups are compared in terms of body composition indices; body mass index, waist to hip ratio, waist to height ratio, body shape index, body roundness index, abdominal volume index, body adiposity index, conicity index and visceral adiposity index were found to be higher in MetS patients than healthy individuals. ( $p < 0.001$ ) E wave, ejection fraction and aortic anterior wall thickness measurements were higher in healthy individuals and left ventricular end-diastolic diameter, left ventricular end-systolic diameter, interventricular septum thickness, posterior wall thickness, aortic root diameter, left atrium diameter, A wave, E deceleration time, isovolemic relaxation time, aortic anterior wall thickness M-mode and epicardial adipose tissue thickness measurements were higher in MetS patients. ( $p < 0.001$ ) According to the analysis, there were statistically slight significant negative correlation between VF levels and height, weight, waist circumferences, waist to hip ratio, body shape index, abdominal volume index, conicity index, aortic root diameter, left atrium diameter, aortic anterior wall thickness and aortic anterior wall thickness M-mode. ( $p < 0.05$ ) Serum VF level was 4.63 ng / ml (0.5-21.2) in the MetS group, 4.31 ng / ml (0.31-24.22) in the control group and the difference between the two groups was not statistically significant. ( $p: 0.55$ ) Serum VF level was 4.66 ng / ml (0.5-14.28) in the obese group and 3.93 ng / ml (0.31-24.22) in the nonobese group. In this regard, the difference between the groups was not statistically significant. ( $p: 0.69$ )

**Conclusion:** Our results suggest that VF may not be used as a clinical marker in MetS and obesity.

**Keywords:** Visfatin, metabolic syndrome, cardiovascular diseases, obesity, body composition indice

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar; sık görülen, prevalansı her geçen gün artan, yaşam beklentisini kısaltan ve önemli morbidite oluşturabilen sağlık sorunlarıdır. Tedavi edilebilen bu hastalıklar, toplumu hem ekonomik anlamda hem de sosyal anlamda etkilemektedir. Kesitsel ve uzun süreli yapılan çalışmalarda MetS'li kişilerde KVH riskinin, olmayanlara göre daha fazla olduğu anlaşılmıştır. Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasına göre, 2000 yılı itibariyle 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.

Metabolik sendrom; İD, abdominal obezite (AO), bozulmuş glikoz toleransı (BGT) veya T2D, dislipidemi, HT ve KAH gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir. Prevalansı da Dünya genelinde giderek artmaktadır. Bütün bileşenlerini açıklayacak tek bir nedensel etiyoloji ortaya konulamamıştır. Genellikle İD ve AO'nun öncü olduğu kabul edilir. Farklı gruplar tarafından farklı MetS tanımlamaları yapılmış olsa da sıklıkla MetS bileşenleri; İD, AO, dislipidemi ve HT'den oluşmaktadır. Sadece erişkinlerde değil çocukluk yaş döneminde de karşımıza çıkmaktadır. Çocukluk çağı obezitesi önemli risk faktörlerinden biridir. Sadece artmış KVH ve T2D riskiyle ilişkili değildir. Üreme, uyku bozuklukları ve kanser dahil birçok hastalıkla da ilişkisi bulunmaktadır. Artan bileşen sayısı ile artmış KVH ve T2D riski korelasyon gösterir. MetS etiyolojisi net olmadığı için spesifik bir tedavisi de yoktur. Genel tedavi yaklaşımı MetS bileşenlerinin tedavi edilmesi yönündedir. Yaşam tarzı değişikliği (YTD) ve kilo kaybı MetS için en önemli ve işlevsel tedavi hedefleridir.

Obezite, MetS'in önde gelen bileşenlerinden biridir. Obezite ilişkili hastalıkların prevalansı da Dünya genelinde artmaktadır. MetS ve KVH bu hastalıklardan bazılarıdır. Artan adipoz doku, endokrin organ görevi görür ve inflamatuvar olayların artışında önemli bir rol üstlenir. VF vb. adipositokinlerin adipoz dokudan salınımı artar. Obezite ilişkili hastalıklarda AO, genel obeziteden daha çok öne çıkmaktadır. Son dönemden klasik obezite tanımlamalarının yerine, yeni VKP'ler önerilmiştir. Yeni parametrelere ihtiyaç duyulmasının başlıca sebepleri; vücut yağ oranını daha iyi tespit etme, AO genel obezite ayırımını yapma ve KVH riskini daha iyi öngörme isteğidir. VKP'lerin obezitede KVH riskini öngörme yetenekleri daha



önce sıkça test edilmiştir. Ancak VKP'lerin MetS'li bireylerdeki kullanımıyla ilgili literatürde çok fazla yayın bulunmamaktadır.

Visfatin, Fukuhara A. ve ark. tarafından 2005 yılında tanımlanan yeni bir adipositokindir. Adipositlerden salgılandığı ve visseral adipoz doku (VAT)'da fazlaca bulunduğu için de VF olarak isimlendirilmiştir. B hücre koloni arttırıcı faktör (PBEF) ve nikotinamid fosforiboziltransferaz (NAMPT) olarak da bilinmektedir. Hem fare hem de insan deneylerinde, VF bakımından VAT'ın oldukça zengin olduğu, obezite arttıkça plazmadaki VF ekspresyonun arttığı bildirilmiştir. VF'nin, in vivo ve in vitro olarak insülin ile benzer özelliklere sahip olduğu iddia edilmiştir. Çalışmadan elde edilen diğer bir sonuç, VF'nin insülin reseptör (İR)'ye bağlanma ve aktive etme özelliğinin bulunmasıdır. Sonuç olarak, VF'nin plazma glikoz konsantrasyonlarını düşürmede fizyolojik bir rol oynadığı, ancak düşük konsantrasyonundan dolayı katkısının düşük olduğu belirtilmiştir. Endokrin, otokrin ve parakrin etkileri mevcut olan VF'nin insüline destek olarak salgılandığı ve kompanzasyon görevi gördüğü de belirtilmektedir.

Literatürde obezite, T2D, MetS ve KVH riskiyle, VF ilişkisini ayrı ayrı inceleyen ve korelasyonunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak VF molekülünün MetS'li hastalarda VKP ve kardiyovasküler (KV) fonksiyonlarla ilişkisi net bilinmemektedir ve bu nedenle bağlantıyı netleştirmek için daha fazla araştırma yapılması gerektiği belirtilmektedir.

Biz de çalışmamızda MetS ve MetS bileşenleri ile serum VF düzeylerinin ilişkisi, MetS'de artan KVH riski ile VF'nin ilişkisi, KVH'la ilgili olarak tanı ve tedavide bir belirteç olarak kullanımının mümkün olup olmadığı, VKP'nin MetS'li bireylerdeki durumu, EKO ile belirlenen kardiyak fonksiyonlar ve VF ile ilişkisini incelemeyi hedefledik.

Visfatinin inflamatuvar olaylardaki rolü hala kesinlik kazanmamıştır. Günümüzde terapötik açıdan da hakkındaki çalışmalar devam etmektedir. Çalışmamız; MetS, obezite ve KVH'larda; VF'nin klinik bir belirteç olarak kullanımının uygunluğu ile ilgili literatüre katkı sağlayacak, gelecekteki çalışmaların planlanmasına yardımcı olacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. METABOLİK SENDROM

#### 2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Metabolik Sendrom, dünyanın genişleyen bel çizgilerini yansıtan bileşenler kümesi olarak tanımlanmaktadır. (1) Bu sendrom, modern toplumlarda aşırı beslenme, “fastfood” tarzı tüketim, hareketsiz yaşam tarzı, sigara kullanımı, stres, çevresel etkenler ve kalıtsal bazı özellikler sonucunda aşırı yağlanma ile ortaya çıkan, KVH gibi ciddi sağlık sorunlarına neden olan ve mortalitede 1,6 kat artış yapan bir endokrinopatidir. (1-4) MetS’yi tanımlamak için farklı kriterler olsa da tüm tanımlamaların katıldığı temel bileşenler; İD, AO, dislipidemi ve HT’dir. Ayrıca bu sendroma protrombotik durum, proinflamatuvar durum, nonalkolik karaciğer yağlanması (NAFLD), üreme problemleri eşlik eder. (1,5-7)

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 1998’de MetS terimini kullanarak bu sendromun ilk resmi tanımını yapmıştır. (8) Tarihte ise MetS terimi ilk olarak 1975’te Haller ve Hanefeld tarafından kullanılmıştır. (4) Ancak geriye dönük HT ve T2D ile ilgili yapılan incelemelerde görülmüştür ki, 1920’nin başlarında Kylin’in hiperglisemi, HT ve gut arasındaki ilişkiyi vurguladığı yayını mevcuttur. (1) 1980’de Margaret Albrink, obezite, TG yüksekliği ve HDL-K ilişkisine dair makalesini yayınlamıştır. (1) 1983’de MetS risk faktörleri aterosklerotik risk faktörler kümesi olarak adlandırılmıştır. (9) İD ve diğer risk faktörlerinin birlikteliğine dikkat çekmek isteyen Reaven, 1988’de ilk kez “Sendrom X” terimini tanımlamış ve bu terim MetS’den önce uzun yıllar kullanılmıştır. (1) Ayrıca daha önce MetS yerine, ölümcül dördü (10), insülin direnci sendromu (İDS) (11), obezite dislipidemi sendromu, polimetabolik sendrom, multiple metabolik sendrom, dismetabolik sendrom ve uygarlık sendromu gibi terimler kullanılmıştır. (7,9) Dislipidemi, İD, obezite, yüksek KB’nin İngilizce karşılıklarının baş harfleriyle oluşturulmuş “DROP” terimi de bunlardan biridir. (9) Tüm bunların yanında, 1990’lardan beri, İDS’nin bir bileşeni olduğu kabul edilen visseral obezite ve etkileri yeterince aydınlatılamamıştır. (1)

#### 2.1.2. Kılavuzlar ve Tanı Kriterleri

Bu sendromun ilk resmi tanımını yapan DSÖ, 1998’de MetS kılavuzunu yayınlamıştır. (8) Kılavuzdaki birincil amaç, T2D’ye yakalanma ve/veya KVH

geçirme riski yüksek bireyleri erken dönemde tespit edebilmektir. DSÖ MetS tanımın esası; hiperinsülinemi (Hİ), BGT veya tanı konulmuş T2D ile tanımlanan İD'ye dayanmaktadır. Bu kılavuzda diğerlerinden farklı olarak kriterler içerisinde mikroalbumürinin olması dikkat çekmektedir. Ayrıca, daha önceleri 160/90mmHg olarak kabul edilen HT alt sınırı, sonradan 140/90mmHg olarak revize edilmiştir. (1) 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 aktivite inhibitörü-1 (PAİ-1), MetS'in diğer bileşenleri olarak kabul edilir.

Avrupa İnsülin Direnci Araştırma Grubu (EGIR) tarafından 1999'da yayınlanan kılavuzda (11), nonmetabolik özellikler içerdiğinden dolayı bu sendroma İDS denilmesinin daha uygun olduğu, mikroalbumürinin tanı için gerekli bir kriter olmadığı, AO'yu daha iyi gösterdiği için BÇ'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. (12) 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 önlenmesinde MetS tedavisinin önemini vurgulamıştır. (1) (Bk. Tablo 2.1.)

Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE), 2003'te yayınlanan kılavuzda MetS yerine İDS terimini kullanmayı tercih etmiştir. (13) Bu kılavuz T2D'li bireyleri dışlayarak İD'ye daha fazla odaklanmıştır. (1) AACE kriterleri içerisinde diğer kılavuzlardan farklı bir ön şart mevcuttur. Buna göre KVH, polikistik over sendromu (PKOS), NAFLD, akantozis nigrikans, gestasyonel diyabet (GDM), sedanter yaşam tarzı, BÇ'nin erkeklerde 102cm kadınlarda 88cm'den fazla olması, vücut kitle indeksi (VKİ)'nin 25kg/m<sup>2</sup>'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 (TEMED) MetS Çalışma Grubu tarafından 2005'te MetS tanı kriterleri belirlenmiştir. (7) 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 (8)	EGIR 1999 (11)	ATPIII 2001 (12)	AACE 2003 (13)	TEMĐ 2005 (7)	IDF 2006 (6)
<b>Terim</b>	MetS	İDS	MetS	İDS	MetS	MetS
<b>Ön Şart</b>	İD/BAG/ BGT/ T2D	İD/ Hİ (>75 persentil)		*Risk faktörlerinde n en az biri	İD/BGT/ T2D	AO (Bk.Tablo11 .2.)
<b>Gerekli Kriter Sayısı</b>	≥ 2 (4 kriterden)	≥ 2 (4 kriterden)	≥ 3 (4 kriterden)	≥ 2 (4 kriterden)	≥ 2 (3 kriterden)	≥ 2 (4 kriterden)
<b>Kriterler</b>	<b>DSÖ</b>	<b>EGIR</b>	<b>ATPIII</b>	<b>AACE</b>	<b>TEMĐ</b>	<b>IDF</b>
<b>Kan Şekeri</b>	(ön şart) BAG: 110-125mg/dl BGT: 140-199mg/dl	<b>1.</b> AKŞ: ≥110 mg/dl (T2D yok)	<b>1.</b> AKŞ: ≥110mg/dl	<b>1.</b> 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	<b>1.</b> AKŞ: ≥100mg/dl ya da T2D
<b>HDL-K **</b>	<b>1.</b> <35mg/dl (E) <39mg/dl (K)	<b>2.</b> <40 mg/dl	<b>2.</b> <40mg/dl (E) <50mg/dl (K)	<b>2.</b> <40 mg/dl (E) <50 mg/dl (K)	<b>1.</b> <40 mg/dl (E) <50 mg/dl (K)	<b>2.</b> <40mg/dl(E) <50mg/dl(K) ya da Tedavi
<b>Trigliserit **</b>	<b>1.</b> ≥150mg/dl	<b>2.</b> >180mg/dl	<b>2.</b> ≥150mg/dl	<b>3.</b> >150mg/dl	<b>1.</b> >150mg/dl	<b>3.</b> ≥150mg/dl ya da Tedavi
<b>Abdominal Obezite</b>	<b>2.</b> Bel/Kalça: >0,9 (E) >0,85 (K) ya da VKİ: >30kg/m2	<b>3.</b> BÇ: ≥ 94 cm (E) ≥ 80 cm (K)	<b>3.</b> BÇ: >102 cm (E) >88 cm (K)		<b>2.</b> BÇ: *** > 94 cm (E) > 80 cm (K) ya da VKİ: > 30kg/m2	(ön şart) BÇ:*** > 94cm (E) > 80cm (K) ya da VKİ: > 30kg/m2
<b>Kan Basıncı</b>	<b>3.</b> ≥140/90 mmHg	<b>4.</b> ≥140/90 mmHg ya da Tedavi	<b>4.</b> ≥130/85 mmHg	<b>4.</b> >130/85 mmHg	<b>3.</b> S:>130mmHg ya da D:>85mmHg ya da Tedavi	<b>4.</b> S:>130mmHg ya da D:>85mmHg ya da Tedavi
<b>Mikro-albuminüri</b>	<b>4.</b> 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/m<sup>2</sup>, 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 2006'da yayımladığı raporda (6), 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/m<sup>2</sup> üstü olan bireylerde ön şart aranmamaktadır.

**Tablo 2.2. Etnik kökene göre bel çevresi değerleri**

Etnik Köken (6)	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 ATP III sınır değerleri

Metabolik sendromla ilgili önerilen farklı kılavuzlar, ortak veri eldesini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle IDF tarafından 2009 tarihinde, sıkça kullanılan ATP III ve IDF 2006 kriterleri göz önünde bulundurularak ortak bir tanım yapılmıştır. IDF 2009 kılavuzunda, 5 kriterden 3'nün varlığı MetS tanısı için yeterli kabul edilmiştir. BÇ ölçümünün yararlı bir tarama aracı olduğu ancak ön şart olmasına gerek olmadığı belirtilmiştir. BÇ değerlendirilirken, etnik farklılıkların gözönünde bulundurulması önerilmiştir. (14)

### 2.1.3. Epidemiyoloji

Metabolik sendrom prevalansı tüm dünyada giderek artmaktadır. (1) IDF'ye göre yetişkin popülasyonun yaklaşık %20-25'inde MetS mevcuttur. (6) Bazı çalışmalara göre bu oran %10-84 arasında değişiklik göstermektedir. (15) Dünya genelinde MetS prevalansının doğru hesaplanmasını etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Araştırmada ele alınan popülasyonun, yaşı, cinsiyeti, ırkı, etnik

kökene, yaşam tarzı alışkanlıkları, sosyoekonomik durumu (SED) ve araştırmada tercih edilen MetS tanımlama kılavuzları sonucu etkilemektedir. (1) Bunun yanında kullanılan kılavuzlardan ve cinsiyetten bağımsız olarak, genel anlamda tüm gruplarda kabul edilen şey, MetS prevalansındaki artışın, obezite (16), VKİ ve yaşla (15) paralel olduğudur. Ailede MetS öyküsü olması (17), postmenapozal durum, alkol ve sigara kullanımı (18), klozapin başta olmak üzere atipik antipsikotik kullanımı (19) ve kardiyorespiratuvar efor kapasitesinde azalma da (20) MetS riskini arttırmaktadır.

Birleşik Devletler’de 2000 nüfus sayımındaki veriler değerlendirilmiş ve ATPIII tanımına göre nüfusun %22,5’unda MetS olduğu tahmin edilmiştir. (15) Aynı kişi tarafından yürütülen 2005 tarihli başka bir çalışmada, ATPIII kriterlerine göre %34,5, Lancet’te 2005’te yayınlanan IDF kriterlerine göre (21) %39 MetS’li birey olduğu ve 5 yıl içinde ciddi bir artış görüldüğü belirtilmiştir (22).

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. (6) Genç popülasyona baktığımızda bu dönemde var olan MetS varlığının, T2D ve KVH gelişme riskinin önemli bir göstergesi olabileceği öngörülmüştür. (1) Tüm bunların yanında, MetS insidasındaki azalmanın, KVH ve T2D ye bağlı ölüm ve sakatlıkları azaltıp azaltmadığı bilinmemektedir. (1)

**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 (23)	>30	2398	ATPIII	32,8	%27	%38,6
2006	TEMD (28)		7148		34,9	25,2	40,1
2007	METSAR (24)	20-90	4259	ATPIII	33,9	28	39,6
2013	Gündoğan K. ve. Ark (29)	33-61	4309	ATPIII	36,6	30,3	41,8
				IDF	44	37	49,8
2013	KHRFAT (25)	>15	2862	IDF	23,4	15	31,8
2018	Abacı A. ve ark. (27) (Meta-analiz)		34893	ATPIII	32,9	26,8	38,3
			8568	IDF	43,3	35,4	50,4

**KHRFAT:** Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması

**METSAR:** Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması

Metabolik sendrom açısından Türkiye'deki durum da çok farklı değildir. TEKHARF çalışmasına göre (23), 2000 yılı itibariyle 30 yaş ve üzeri 9,2 milyon (%32) MetS'li kişi mevcuttur. Prof. Dr. Altan Onat'ın önderliğinde başlayan ve 1990'dan beri devam eden bu çalışmaya göre KAH'ı olan bireylerin %53'ü MetS kriterlerini karşılamaktadır.

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 bakımında kırsal ve kentsel alan arasında anlamlı bir fark yoktur. (24,25) 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. (24) 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 seyrederek. 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. (26) 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. (25) 2018 tarihli bir meta-analize göre, Türkiye'de yetişkin yaş grubunda yaklaşık olarak her 3 kişiden 1'inde MetS mevcuttur. (27) Tüm Dünya'da olduğu gibi Türkiye'de de MetS prevalansı oldukça yüksektir.

#### **2.1.4. Patofizyoloji**

Sendrom teriminin de belirttiği üzere, MetS'ye özgü nedensel etiyoloji net değildir. (1) Tüm bileşenlerin etyopatogenizini açıklayabilecek tek bir genetik, infeksiyöz ya da çevresel faktör henüz tanımlanmamıştır. (7) Bununla birlikte, İD ve AO'nun MetS bileşenlerinin patofizyolojisinin merkezinde yer aldığı kabul edilmektedir. (1) (Bk. Şekil 2.1.) Poligenetik yatkınlık söz konusu olsa da modern hayatın getirdiği sedanter yaşam biçimi, karbonhidrat (KH) ve yağlardan oluşan yüksek kalorili diyet bu iki merkezi klinik özelliğe katkıda bulunur. (7, 15)

**2.1.4.a. İnsülin Direnci:** İnsülin, aminoasit alımı, protein sentezi, proteoliz, adipoz dokuda TG lipolizi, lipoprotein lipaz aktivitesi, çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (VLDL-K) ve TG sekresyonu, kas ve adipoz dokuda glikoz transportu, kas ve karaciğer (KC)'de glikojen sentezi ve glikoz üretimi üzerinde etkili olan pleotropik bir moleküldür. (1) İD'de iskelet kası, kalp kası, KC ve yağda, endojen ve ekzojen insüline karşı oluşması gereken biyolojik yanıt yetersizdir. (7,30) Tüm bu dokuların normal şartlar altında da insülin duyarlılıkları birbirinden farklıdır. (31)

Serbest yağ asitleri (FFA)'nın obezite, stres ya da başka bir nedenle kandaki düzeyleri yükselirse, beta hücre fonksiyonunda bozulmaya (15) ve kasta insülin aracılı glikoz transportunu engelleyerek İD oluşumuna neden olabilmektedirler. (1) İD varlığında ise, glikojenin glikoza dönüşümünde azalma, endojen glikoz üretiminde baskılanma (32) ve sonuçta kas içi lipit birikiminde artma görülür. (1) (Bk. Şekil 2.1.) Ayrıca yine İD'ye bağlı insülin aracılı glikoz klirensinde azalma mevcuttur. (32) Tüm bunlar beslenme sonrası hiperglisemi oluşmasına neden olur. (31) Kastaki bozulan bu glikoz metabolizmasını normale çevirmek, bu dirence karşı öglisemiyi sağlayabilmek için fazladan insülin salınımı olur ve Hİ gelişir. (30,32) FFA ve özellikle de hiperglisemi, insülin sekresyonu artışından sorumludur. (1) İD ve bozulan kompanzasyona da bağlı olarak KC'den glikoz çıkışı artar, hiperglisemi tüm gün görülür hale gelir ve böylece açlık hiperglisemisi oluşur. (31) İD'ye sıklıkla Hİ eşlik eder ancak erken dönemde kompanzasyon sayesinde hiperglisemi görülmeyebilir. (32) Bu dönemde öglisemiyi sağlamak için pankreastaki beta hücrelerinde kütsel 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. (1)

Bireyler oral glikoz veya intravenöz (İV) insülin testlerindeki sonuçlara göre insülin duyarlı ya da insülin dirençli olarak tanımlanmaktadır. İD olan kişilerde, bozulmuş glikoz metabolizması veya toleransı nedeniyle, oral glikoz testlerinde bozulma, AKŞ'de yükselme veya aşikâr hiperglisemi gözlenebilir. İV insülin testlerinde ise insülin etkinliğinde azalma mevcuttur. (1) Pahalı ve zahmetli olduğu için klinik pratikte çok kullanılsa da İD için altın standart tanı yöntemi öglisemik insülin klemp testidir.

#### **HOMA-IR (7):**

[Açlık insülini ( $\mu\text{u/ml}$ ) x açlık plazma glikozu ( $\text{mg/dl}$ )] / 405 (Eş. 2.1.)



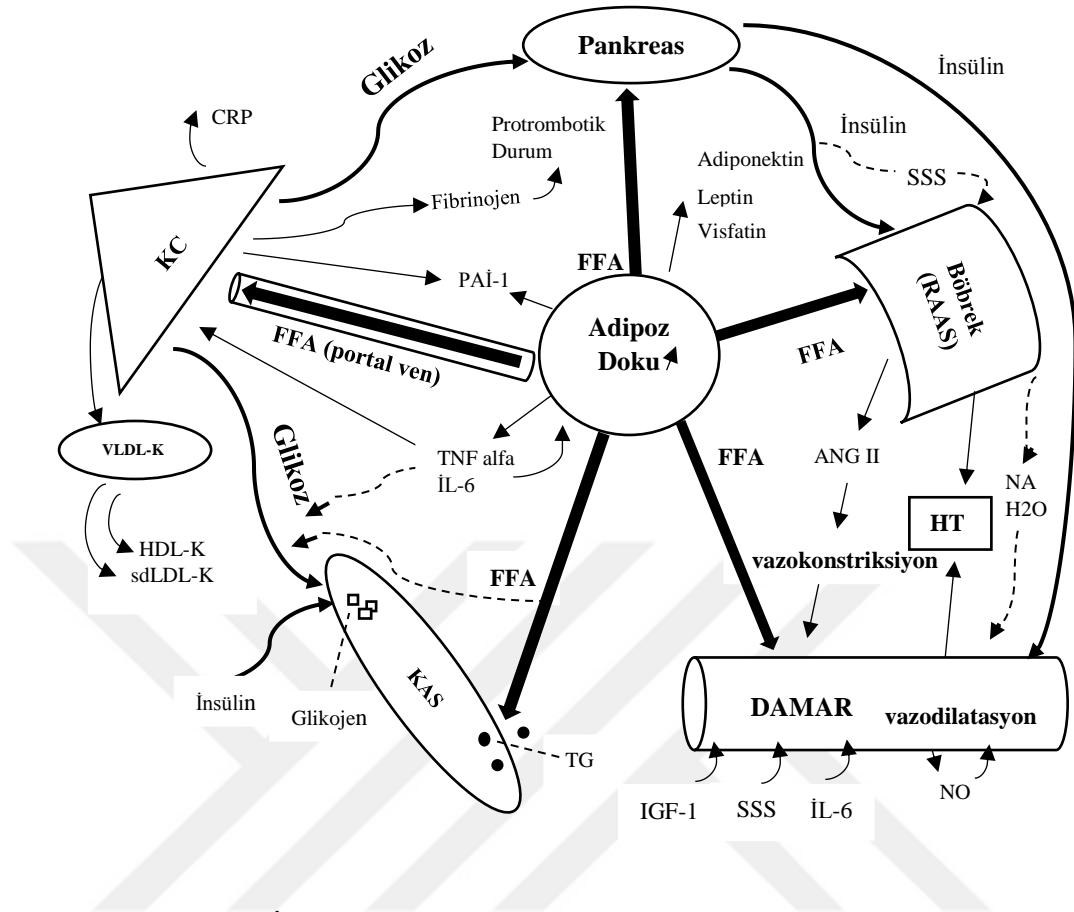
Klinikte sıklıkla tanı için İD homeostatik model değerlendirmesi (HOMA-IR) kullanılır. HOMA-IR hem sağlıklı hem de T2D'li bireylerde beta hücre fonksiyonunu ve İD'yi klinik şartlarında ölçmek için en kolay yoldur. (33) Sadece hastanın insülin ve glikoz değerini bilmek hesaplama için yeterlidir. (Eş. 2.1.) 2,7 üstü değerler değişik derecelerde İD göstergesidir. (7) TEKHARF çalışması 2017 raporunda Türkiye için 2,24 üzerinin İD olarak değerlendirilmesi önerilmiştir. (26)

İnsülin direnci; obezite, HT, hipertrigliseridemi, düşük HDL-K gibi KVH risk faktörleriyle bağlantılı olup (15), T2D ve KVH gelişiminde öncüdür. (35) Genetik faktörler, sedanter yaşam, KH ağırlık beslenme, obezite, özellikle AO, ileri yaş, hormonal faktörler, fetal malnutrisyon buna neden olabilmektedir. (7,30)

İnsülin direnci genel nüfusun %30-40'ında mevcut olup, (15) toplumda sıklıkla görülmektedir. Sağlıklı kişilerde %25, BGT'de %60 ve T2D'de %60-75 (7) İD mevcuttur. Vücut yağının artması ile korelasyon gösterir ancak sadece obezlerde değil VKİ 25-29 kg/m<sup>2</sup> olanlarda da görülmektedir. (36)

**2.1.4.b. Obezite:** Adipoz dokunun fazla olmasına obezite denir. (37) Prevalansı dünya genelinde giderek artmakta, salgın seviyelerine ulaşmaktadır. (15) 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. (38) Ülkemizde ise, 2010 yılında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi "TURDEP" 2'ye göre, 20 yaş ve üzeri kişiler için obezite prevalansı erkeklerde %27,3, kadınlarda %44,2'dir. (25)

Obezite artan KVH, T2D, İD ve MetS'nin de muhtemel nedenidir. (35) MetS'nin diğer bileşenlerinden sıklıkla daha önce ortaya çıktığı için önemlidir (15) ve kilo artışının MetS için önemli bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. (21) Bugün obezite bir salgın haline gelmeseydi, MetS'nin olmayacağını iddia edenler bulunmaktadır. (34) Framingham çalışmasında katılımcıların 16 yıl süren takipleri sonucunda, artan 2,25 kg'lık bir vücut ağırlığının MetS riskini %21-45 oranında arttırdığı gösterilmiştir. (39) Tüm bunlar yeniden değerlendirildiğinde her obez hastada MetS taraması yapmak yerinde olacaktır.



**Şekil 2.1. İnsülin direnci ve artmış adipoz doku temelinde metabolik sendrom patofizyolojisi**

Visseral adipoz doku fazlaca trigliserit ihtiva eder. Enerji ihtiyacı arttığıında ve her türlü stres durumunda trigliserit lipolize uğrar, kana serbest yağ asitleri salınır. Karaciğere yağ asidi akışı artar ve portal vende birikir. Yağ asitleri karaciğerde mitokondri içine girip okside olurlar ya da trigliserit formuna dönüşerek çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol üretimini artmasını sağlarlar. Çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, trigliseritten zengin olan yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol ve küçük yoğun- düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol partiküllerine dönüşür. Plazmadaki artmış yağ asitleri, kastaki glikoz yağ asidi döngüsünü bozar. Kasta insülin aracılı glikoz transportu inhibe olur ve kasta glikoz yıkımı azalır. Glikojenin glikoza dönüşümünde baskılanma ve endojen glikoz üretiminde azalma görülür. Kas içerisinde lipit birikimi olur. İnsülin aracılı glikoz klirensi de azalır. Yağ asitleri nedeniyle beta hücre fonksiyonu bozular. İnsülin direnci ve yine yağ asitleri etkisiyle hepatik insülin etkinliği de azalır, hepatik glikoz sekresyonu artar. Tüm bunlar hiperglisemiye neden olur. Ögliseminin sağlanması için insülin salgınımı artar ve hiperinsülinemi oluşur. İnsülin sempatik sinir sistemini aktive ederek, böbrekten tuz ve su tutulumunu artırır. Hiperinsülinemiye bağlı renin-anjiotensin-aldosteron sistemi aktive olur ve vazokonstriksiyon meydana gelir. İnsülin direnci ya da obezite durumunda, nitrik oksit gibi vazodilatör ve anjiotensinojen II gibi vazokonstriktör faktörler arasındaki denge bozular, endotel disfonksiyonu görülür. İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörü I etkisiyle damar düz kasları proliferer olur ve lümeninde daralma meydana gelir. Periferik vazodilatasyona karşı olan bu direnç hipertansiyon ile sonuçlanır. Adipoz doku leptin, adiponektin, rezistin, visfatin, tümör nekrozis faktör alfa, interlökin 6, interlökin 8 'in de içinde bulunduğu birçok sitokin ve hormon salgılar. Dolaşımda artan sitokinler ve yağ asitleri, fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör I üretimini artırır. Ayrıca faktör VII, faktör VIII ve von Williebrand faktör gibi koagülan sistem bileşenleri de artar. Bunların artışı protrombotik ortam oluşumuna neden olur. SSS: sempatik sinir sistemi IGF-1: insülin benzeri büyüme faktörü I NO: Nitrik oksit

Şekil R.H. Eckel et al. Lancet 365:1415–1428, 2005 (33) temel alınarak yeniden oluşturulmuş, üzerinde ekleme ve değişiklikler yapılmıştır.

Obezler ve aşırı kilolu bireylerin çoğu, metabolik olarak sağlıklı olmasalar da İD'ye sahiptir. (1) Ancak şuna dikkat çekmek gerekir ki, her obezin İD yoktur ve İD sadece obezlerde görülmez. (40) İD'nin hareketsizlik, obezite ve ateroskleroz diyetin birlikteliğinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. (41) HT, KVVH, hiperlipidemi ve T2D gelişme riski açısından bakıldığında, gluteal bölgeden yağlanması olanlar, AO'su olanlara göre daha az risk taşımaktadır. (42) Ayrıca İD'de subkutan yağlanmadan çok visseral yağlanma ön plandadır.

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 artırır. Obezlerde ya da aşırı kilolu kişilerde daha fazla visseral yağ bulunmaktadır. (23) Böylece visseral yağ dokusu daha fazla lipolize uğrar. (43) 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. (23) Ayrıca bu FFA'lar portal venede birikir. Buna bağlı olarak KC'de glikoz ve VLDL-K üretimi artar. Bunların KC'den artmış sekresyonu ile periferik İD gelişimine katkı sağlanmış olur. (43) Yani obezite, glikoz ve lipid metabolizmasını bozar.

Visseral obezite artışı AKŞ, insülin ve KB ile pozitif yönde, HDL-K ile negatif yönde korelasyon gösterir. (44) Adipoz dokunun vasküler olaylar ve MetS bileşenleri ile olan bu korelasyonu, proinflamatuar olaylarla ilgisi olduğunu düşündürmektedir. (43) Ayrıca trombolitik ve fibrinolitik sistem üzerinde de etkileri mevcuttur. (45) Vücut için enerji deposu olan adipoz doku aynı zamanda aktif bir endokrin organdır, birçok sitokin ve hormon salgılar. Leptin, adiponektin, rezistin, VF, tümör nekrozis faktör (TNF) alfa, interlökin (İL) 6, İL 8'in de içinde bulunduğu bu sitokinler adipositokin ya da adipokin olarak adlandırılırlar. (7,46,47) Adipoz doku artışı ile bu sitokinlerin salgılanması artar. Yağ dokuda adipositler ve monosit kaynaklı makrofajlar tarafından üretildikleri düşünülmektedir. (1) Adipositokinler hem yağ dokusu üzerinde lokal hem de dolaşıma katılarak iskelet kası ve KC gibi organlarda sistemik etki gösterirler. (1,43) Bu nedenle koroner ateroskleroz (48), HT ve İD'de rol oynadıkları düşünülmektedir. (46,47) (Bk. Şekil 2.1.

Obezite taraması genellikle pratik, ucuz ve sık tekrarlanabilen VKİ ile yapılır. (49) (Bk. Tablo 2.4.) VKİ genel obezitenin iyi bir göstergesi olsa da (50), etnik köken,

yaş ve cinsiyetten etkilenir. (51) Visseral ve genel obeziteyi ayırt etmekte, AO'yu tanımlamakta ve yağ dağılımını yansıtmakta (52) yetersizdir. (53) Her ne kadar santral obezite, genel obeziteden daha aterojenik olsa da (50) VKİ metabolik hastalıklar ve KVH için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. (52).

**Tablo 2.4. Vücut kitle indeksine göre antropometrik değerlendirme**

GRUPLAR (49)	VKİ kg/m <sup>2</sup>	OBEZ ALT GRUPLAR (49)	VKİ kg/m <sup>2</sup>
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. (40). AO taramasında sıklıkla BÇ, BKO veya 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) BÇ her ne kadar İD varlığını kesin olarak göstermese de İD'nin varlığı ile ilişkilidir. (40) Bazı çalışmalara göre BBO kardiyometabolik riski öngörmeye en iyi parametre iken, bazı çalışmalara göre BÇ daha iyidir. (51) Ama önemli sayıda çalışmada desteklenen bulgu şudur ki, BÇ, BKO ve BBO kardiyometabolik olayları öngörmeye VKİ'den daha iyidir. (54). Kişide ölüm riskini değerlendirmek açısından hem genel hem de visseral obezitenin eş zamanlı bakılması gerektiğini belirten yayınlar da mevcuttur. (55).

**Tablo 2.5. Antropometrik ölçümler**

Ölçümler	Formüller (53)
BÇ	Arkus kostaryum ve spina iliaka anterior superior arasındaki mesafenin tam ortası
KÇ	Önde simfizis pubis, arkada gluteus en çıkıntılı kısmı
VKİ	Kilo (kg) / Boy <sup>2</sup> (m)
BKO	BÇ (cm) / KÇ (cm)
BBO	BÇ (cm) / Boy (cm)
BŞİ	BÇ (m) / [VKİ <sup>2/3</sup> (kg/m <sup>2</sup> ) x Boy <sup>1/2</sup> (m)]
BYİ	$364.2 - 365.5[1 - (\pi^{-2} BÇ^2 (m) Boy^{-2} (m))]^{1/2}$
AVİ	$[2BÇ^2 (cm) + 0.7(BÇ - KÇ)^2 (cm)] / 1000$
BAİ	$[(100 \times KÇ(m)) / [Boy(m)( Boy^{1/2}(m)) - 18]$
Kİ	$0.109^{-1} BÇ (m) [Kilo (kg) / Boy (m)]^{-1/2}$
VAİ (56)	E: $BÇ (cm)[TG(mm\text{ol/L}) / 1.03][1.31/HDL\text{-Kmmol/L}] / [39.68 + 1.88VKİ(kg/m^2)]$ K: $BÇ (cm)[TG(mm\text{ol/L}) / 0.81][1.52/HDL\text{-Kmmol/L}] / [36.58 + 1.89VKİ(kg/m^2)]$

Bunların dışında obeziteyi tanımlamak, vücut yağ dağılımını daha iyi tahmin etmek ve KVH riski ile daha iyi bir ilişki kurabilmek için farklı antropometrik ölçümler tanımlanmıştır. (53,56) (Bk. Tablo 2.5.)

Beden şekil indeksi, VKİ, BÇ ve boy uzunluğu kullanılarak hesaplanır. HT ve T2D ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar olduğu kadar (51) KVH ve onun risk faktörlerini tanımlamak için uygun olmadığını belirten yayınlar da mevcuttur. (57) 2012 yılında bu indeksi tanımlayan yazarlar, BŞİ'nin abdominal yağ dokusu ile büyük ilişki içinde olduğunu, ayrıca erken ölümleri tahmin etmede VKİ ve BÇ'den daha iyi olduğunu belirtmektedirler. (58)

Beden yuvarlaklık indeksi, BÇ ve boy uzunluğu kullanılarak hesaplanır. KVH varlığını belirleme de kullanılabileceği belirtilmiştir. (57) Ancak hem BŞİ'nin hem de BYİ'nin, VKİ ya da BÇ'ye göre KVH ile daha fazla ilişkili olduğu gösterilmemiştir. (53)

Abdominal volüm indeksi, toplam karın hacmini ölçmek için BÇ ve KÇ kullanılarak hesaplanan ve glikoz metabolizmasındaki bozukluklarla da ilişkili olduğu düşünülen parametredir. (59)

Beden adipozite indeksi, boy uzunluğu ve KÇ kullanılarak hesaplanır. Visseral ve genel adipozite ayırımında kullanılabilecek iyi bir parametre olduğu belirtilse de her zaman kesin sonuç elde edilemeyeceğini belirten yayınlar da mevcuttur. (51) Adipozite ile olan ilişki bakımından VKİ'nin BAİ'den üstün olduğunu belirten yayınlar bulunmaktadır. (60).

Koniklik indeksi; BÇ, kilo ve boy uzunluğu kullanılarak hesaplanmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda sıklıkla kullanılır. (53)

Visseral adipozite indeksi; BÇ, VKİ, HDL-K ve TG değerleri kullanılarak hesaplanır. Diğer parametrelere karşı üstünlüğü olup olmadığı ise hala belirsizdir. (53)

Antropometrik indekslerin MetS ile olan ilişkisi inceleyen bir çalışmada; BKİ, BÇ, BKO, BŞİ, BRİ,BAİ, AVİ, Kİ ve VAI indeksleri karşılaştırılmıştır. MetS tanısı için tüm indekslerin klinik öneme sahip olduğu, ancak VAI'nin diğer indekslerden daha üstün olduğu belirtilmiştir. 4,5 yıllık takip sonunda, MetS gelişimini en iyi öngören indekslerin erkekler için VKİ, kadınlar için AVİ olduğu belirtilmiştir. Ancak, BÇ ile bu iki indeks arasında anlamlı bir fark olmadığı, ayrıca BŞİ'nin her iki cinsiyette de MetS'i öngörmediği belirtilmiştir. (53)

Framingham skoruyla hesaplanan 10 yıllık KAH riski ile VKP'nin ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, BKİ, BÇ, BKO, BBO, BŞİ, BYİ, ve BAİ incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda KAH riskini öngörmeye kadınlarda BBO ve BYİ'nin, erkeklerde ise BŞİ'nin daha iyi olduğu saptanmıştır. (51). Başka bir çalışmada, KVH ve risk faktörlerini öngörme yetisi bakımından VKP incelenmiş, BŞİ'nin bu amaçla kullanılmaya uygun bir parametre olmadığı, ancak VKİ, BÇ ve BYİ'nin kullanılabileceği belirtilmiştir. (57).

**2.1.4.c. Dislipidemi:** MetS bileşenlerinden biri de dislipidemidir. İD ve obeziteye ek olarak görülür. MetS'de oluşan dislipidemi tablosu; TG, küçük yoğun-düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (sdLDL-K), apolipoprotein B (APO-B) ve FFA'nın artışı, HDL-K'nin ise azalmasını içermektedir. (7,15,61) sdLDL-K daha kolay okside olduğu için daha aterosjenik olup, APO-B salınımı (61) ve HDL-K katabolizmasını (15) artırır. Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeyi ise genellikle değişmez. (61) Bu dislipidemi tablosu İD'nin bir sonucu olabilir. (15) Çünkü dislipidemideki tüm bu değişimler İD ile korelasyon göstermektedir. (7)

Düşük HDL-K düzeyi ve hipertrigliseridemi, KVH gelişimi için risk faktörü olarak kabul edilir. (7) Yapılan bir çalışmaya göre 10mg/dl'lik HDL-K artışında KVH riski %50 azalmaktadır. (62) Türkiye'ye baktığımızda, aşırı kilosu ve TG yüksekliği olmayan bireylerin, diğer ülkelerdeki çalışmalardan farklı olarak, HDL-K değerleri 35 mg/dl altında olabilmektedir. Erkeklerin %53'ünde kadınların %26'sında bu şekilde olduğu belirtilmiştir. (63)

Adipoz doku artışı ve İD, MetS patofizyolojisinde önemli bir yer tutmaktadır. (1,34,35) Bunların varlığında depolanmış yağ dokusu TG'sinden FFA mobilizasyonu hızlanır. (35) Bu olay plazma FFA'sının artışıyla sonuçlanır. (1) Normalde insülin adipoz dokunun lipolize uğramasını engeller. İD olursa, insülin bu görevini yerine getiremez ve hormon duyarlı lipaz (HSL) inhibe edilemez. Böylece lipoliz engellenemediği için daha fazla FFA plazmaya salınır. (34) Bu lipolizden HSL'nin yanında adipoz triglisitrit lipaz da sorumludur. İkisi birlikte toplam TG hidrolizinin %95'ini gerçekleştirir. (1) Aşırı miktarda serbestlenen FFA'ların KC'ye akışı artar. Burada mitokondri içine girip okside olurlar ya da TG formuna dönüşerek VLDL-K üretiminin artmasını sağlarlar. VLDL-K, TG'den zengindir ve APO-B içerir. (34) Normalde insülin intrahepatik bozunmayı arttırarak APO-B düzeyini azaltır (1) ama

İD'de APO-B düzeyi de artış gösterir. Çoğunlukla İD nedeniyle gelişen dislipideminin, KC tarafından sekresyonu artan VLDL-K'ye bağlı olduğu düşünülmektedir. (1) Oluşan bu VLDL-K partikülleri HSL tarafından TG'den zengin olan HDL-K ve LDL-K partiküllerine dönüştürülür. TG'den zengin olduğu için bu LDL-K'ler tekrar lipolize uğrarlar ve sdLDL-K partiküllerine dönüşürler. Yine TG'den zengin HDL-K'ler ise daha çabuk hidrolize olurlar ve kandaki seviyeleri düşer. (35) Burada eşlik eden hipertrigliseridemi HDL-K'deki azalmayla ilgilidir. (1) (Bk. Şekil 2.1.)

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, İD ve FFA arasındaki ilişki çift yönlüdür. İD FFA artışına neden olur, artan FFA İD yapar. Portal teorisine göre, visseral adipoz dokunun venöz drenajı doğrudan portal sisteme olmakta, böylece KC yoğun FFA akışına maruz kalmaktadır. (1,34) Artan FFA hepatik insülin etkinliğini azaltır yani İD gelişmesine neden olur. İleri dönemde KC'de biriken bu TG'ler, nonalkolik steatohepatit gibi daha geniş bir inflamasyona da neden olabilirler. Günümüzde hepatik steatoz etiyolojisinde, İD' nin göz önünde bulundurulması önerilmektedir. (1) Ayrıca artan plazma FFA'sı, kastaki glikoz yağ asidi döngüsünü bozar ve insülin aracılı glikoz transportunu inhibe eder. İskelet kasında biriken TG'nin de İD gelişmesinde direkt olarak etkili olduğu düşünülmektedir. Sadece kasta değil tüm vücutta insülin duyarlılığı ve TG miktarı arasında ters ilişki olduğu belirtilmiştir. (1) (Bk. Şekil 2.1.)

Visseral adipositler, subkutan olanlara nazaran katekolaminle uyarılan lipolize daha duyarlıdır. Her türlü stres durumunda B1 reseptörleri ile lipoliz uyarılmakta ve dolaşımdaki FFA artmaktadır. Yani obezite durumunda da artmış sempatik aktivite, FFA artışına katkı sağlamaktadır. (1)

**2.1.4.d. Hipertansiyon:** HT, MetS bileşenlerinden biridir. (15,41) Bazı yayınlara göre MetS'li kişilerin %85'inde, (15) bazılarında göre üçte birinde HT problemi mevcuttur. (64) 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. (15) Türkiye'de MetS tanısı en sık HT ve düşük HDL-K birlikteliğiyle konulmaktadır. (63)

Hipertansiyon tanısı genellikle gecikir. Geç tanı durumunda hastalarda kalp ve böbrek yetmezliği gibi ciddi hastalıklar ortaya çıkabilir. (15) HT, KVH riskini de arttırmaktadır. (41) HT'li hastaların yarısında İD görülmektedir. (35) Bu nedenle esansiyel HT'nin altında sıklıkla İD olduğu söylenebilir. (7) Bu ikili ilişkiyi açıklayacak farklı mekanizmalar tanımlanmıştır. (1) İD ve obezite, HT için önde gelen nedenlerden olup (15), hem bağımsız hem de birlikte HT gelişimine katkıda bulunurlar. (35) HT'ye genellikle AO, dislipidemi, glikoz bozuklukları (64) ve insülin metabolizmasındaki bozukluklar eşlik eder. (64) Hİ'si olan kişilerde de genelde HT, BGT ve obezite görülmektedir. (64)

İnsülin, sempatik sinir sisteminin aktivitesini doğrudan etkiler. (66) Buna bağlı böbrekten tuz ve su tutulumu artar. (7) Ancak normal ve sağlıklı koşullar altında kandaki insüline sekonder nitrik oksit salınır ve periferik vazodilatasyon görülür. (35) Bu sayede totalde KB'de yükselme olmaz. (7) Ancak İD olan ya da obez bireylerde bu vazodilatör etki görülmez. (35) Ayrıca İD varlığında, Hİ nedeniyle renin anjiyotensin aldoesteron sistemi (RAAS) aktive olur ve vazokonstriksiyon gelişir. (15,66) İD ya da obezite durumunda, periferik vazodilatör etkiye direnç geliştiği, insülinin vazokonstriksiyon etkisi dengelenemediği (7) ve sodyum tutulumunda artış olduğu için HT ile sonuçlandığı düşünülmektedir. (67) Ayrıca adipoz doku da bir anjiotensinojen kaynağı olup, HT ve MetS ile olan ilişkisi şaşırtıcı değildir. (1) Tüm bunların yanında, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 "IGF-1" aracılığıyla, damar düz kaslarında proliferasyon oluşur. Böylece, damar lümeni daralır, periferik damar direnci artar ve KB' de yükselme olur. (67) (Bk. Şekil 2.1.)

Metabolik sendromdaki HT gelişimine başka bir neden olarak FFA gösterilmektedir. Kemirgenlerde, portal ven içine FFA infüzyonu yapıldığında sempatik sistemi aktive ettiği ve KB'ni yükselttiği gösterilmiştir. FFA direkt etkiyle de vazokonstriksiyona aracılık edebilir. (1) Bazı çalışmalara göre de İD olan kişilerde gelişen HT patogenezinde, adipoz doku kaynaklı resistin, leptin gibi adipositokinlerin rolü olabilir. Ancak tüm mekanizmalar ırklar arasında farklılık gösterebilmektedir. Örneğin MetS'li beyaz bireylerde Hİ ile sodyum reabsorpsiyonu artarken, bu etki Afrikalı ve Asyalı bireylerde görülmemektedir. (1)

Sonuç olarak, İD, sempatik hiperfonksiyon, buna bağlı oluşan taşikardi, artmış RAAS aktivasyonu ve tüm bunların sonucunda gelişen HT, KVH ve ani ölüm gibi MetS komplikasyonlarının gelişmesine katkıda bulunur. (68)



**2.1.4.e. Subklinik İnflamasyon:** CRP; genel bir inflamasyon belirteci olmakla birlikte, MetS'yi değerlendirmeyi de mümkün kılmaktadır. (1) İD, hiperglisemi, BÇ, VKİ, TG yüksekliği ve HDL-K düşüklüğü (7) ve MetS bileşenlerinin sayısı ile CRP düzeyleri arasında pozitif korelasyon mevcuttur. (1) MetS varlığı veya derecesine bakılmaksızın, CRP'nin bağımsız olarak KVH gelişme riskini öngördüğü düşünülmektedir. (1) 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 (7) Amerikan Kalp Birliği, MetS'li bireylerde KVH riskini öngörmede tercihen CRP kullanımını önermektedir. (69)

Tümör nekrozis faktör alfa; 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. (1) TNF alfa düzeyi, plazma insülini ile pozitif korelasyon gösterdiği için İD ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. (1) Ayrıca literatürde TNF alfanın, BÇ, TG ile pozitif, HDL-K ile negatif korelasyon gösterdiğini belirten yayınlar mevcuttur. MetS bileşenlerinin sayısı arttıkça TNF alfa düzeyi de artar. (1)

İnterlökin 1B'nin genetik varyasyonları MetS risk faktörleri ve kronik inflamasyon ile ilişkilidir. (1) İL 6 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. (1) İL 10 önemli bir antiinflamatuvar sitokin olup, obezite, İD, T2D ve MetS ile ilişkilidir. (1) İL 18 pleotropik proinflamatuvar bir sitokindir. İL 6 ve TNF alfa üretimiyle ilgili inflamatuvar kaskatta pozitif rol oynar. Avustralya'da yapılan bir çalışmada İL 18'nin MetS bileşenlerinden HDL-K ile negatif, diğer bileşenler ile pozitif yönde ilişkili olduğu belirtilmiştir. MetS bileşenlerinin sayısı ile de pozitif yönde korelasyon gösterir. (1)

Adiponektin, antiinflamatuvar bir molekül olup, MetS'de plazma seviyesi azalır. HDL-K ile pozitif yönde korelasyon gösterirken, vücut ağırlığı, BÇ, açlık insülin, HOMA-IR, VKİ, KB ve TG ile negatif yönde ilişki gösterir. (1) Kistik fibrozis, romatoid artrit gibi klasik kronik inflamatuvar ya da otoimmün hastalıklarda, adipozite

ilişkili hastalıkların tersine, diğer inflamatuvar belirteçlerle pozitif yönde korelasyon gösterir ve seviyesi artar. (1)

Resistin, inflamatuvar hücrelerden ve adipositlerden salgılanır. VKİ, obezite, İD ve T2D'li hastalarda inflamasyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir (1)

Visfatin; PBEF olarak da bilinen bir adipositokindir. Visseral yağda yüksek oranda bulunur ve yağlanma derecesi ile korelasyon gösterir. (70) Visseral doku VF mesajcı ribonükleik asit "mRNA"sı ile plazma VF düzeyleri arasında da korelasyon mevcuttur. (71) MetS'li bireylerde plazma VF seviyeleri yükselir. (1) (Bk. Bölüm 2.2. Visfatin)

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 (1) (Bk. Şekil 2.1.)

**2.1.4.f. Endotel Disfonksiyonu:** Vasküler endotel, normal şartlar altında nitrik oksit gibi vazodilatör, anjiotensinojen II gibi vazokonstriktör aktivite gösteren faktörler salgılar. Bu faktörler arasında bir denge bulunmaktadır ve bunun bozulması endotel disfonksiyonu olarak adlandırılır. Brakiyal arter doppler ultrasonografisi, endotel disfonksiyonu tanısı için klinikte en sık kullanılan noninvaziv yöntemdir. (7) MetS yüksek inflamatuvar bir süreçle ilgilidir (1) MetS'nin klinik yansımaları ortaya çıkmadan önce endotel disfonksiyonunun var olduğu gösterilmiştir. (7)

**2.1.4.g. Hiperkoagülabilite:** Adipoz doku tarafından sekresyonu artan sitokinler, dolaşımda artan FFA ve İD, KC tarafından fibrinojen ve PAİ-1 üretimini artırır. (1,7) Ayrıca faktör VII, faktör VIII ve von Willebrand faktör gibi koagülan sistem bileşenleri de artar. (7) Tüm bunlar protrombotik bir ortam yaratır. (1) Makrovasküler hastalık riski artar. (7) PAİ-1 düzeylerinin MetS bileşen sayısı ile korelasyon gösterdiği belirtilmektedir. (1)

**2.1.4.h. Endoplazmik Retikulum Stresi:** Endoplazmik retikulum (ER), proteinlerin katlanmasından sorumlu bir organeldir. Bu işlem ER lümeni içerisinde şaperonlar tarafında gerçekleştirilir. ER stresine neden olan durumlarda, katlanmamış proteinler yüzünden lümeninde protein birikimi olur. Bu birikme katlanmamış protein

yanıtını aktive eder. Protein katlanma kapasitesini arttırmak ve ER stresini azaltmak için şaperon gen transkripsiyonu artırılır. ER stresini azaltmaya çalışan bu mekanizmaya rağmen, bazen ER stresi, c-Jun N-terminal kinaz aktivitesini arttırabilir. Bu artışa bağlı insülin reseptör substrat 1 “IRS-1” serin fosforilasyonuna uğrarsa, insülin sinyal iletimi azalabilir ve İD gelişebilir. ER stresi oluşturan nedenler, İD gibi MetS bileşenlerini dolaylı yoldan tetikleyebilir. (1)

**2.1.4.1. Genetik Faktörler:** Bu sendromun karmaşık olması, yaşam tarzındaki farklılıklar ve ortak bir tanım eksikliği MetS'nin genetik temelini aydınlatmayı zorlaştırmaktadır. Buna rağmen MetS'nin genetik ayağını tanımlamak için bağlantı analizi, aday gen yaklaşımı ve genom çapında bağlantı çalışmaları “GWAS” yapılmaktadır. (15) Kiel Obezite Önleme Çalışması, santral obezite, İD ve MetS'nin diğer bileşenleri arasındaki genetik arka planı incelemektedir. Bu çalışmadan elde edilen bulgular, diğer bileşenleri birbirine bağlayan temel özelliğin santral obezite olduğunu göstermektedir. (1) MetS genetiği hakkında aile ikiz çalışmaları da oldukça bilgi sağlamaktadır. ATPIII kriterleri baz alınarak yapılan çalışmalardan birinde MetS'nin kalıtım derecesi %24 (p: 0.006), diğerinde %27 (p: 0.002) olarak bulunmuştur. (15)

Metabolik sendromun bileşenleri nedeniyle birçok çalışma direkt MetS'i değil, tek tek bileşenlerini ve bileşenlerin birbirleriyle olan ilişkileri incelemiştir. Genetik tanımlama için bağlantı çalışmaları yapılmış, aday kantitatif özellik lokusları “QTL” belirlenmiştir. Örneğin yapılan bir çalışmada KB, glikoz, insülin, TG, artmış vücut yağı, abdominal visseral yağ ve azalmış HDL-K için yapılan değerlendirmede, kromozom 10p11.2 ile, Kafkas katılımcılarda 19q13.4 ile, Afrikalı-Amerikalı bireylerde 1p34.1 ile bağlantı bulunmuştur. (15)

### **2.1.5. Metabolik Sendrom Riskler**

Metabolik sendromlu bireylerde KVH riski 3 kat, T2D riski 5 kat daha fazladır. (15) 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. (72)

**2.1.5.a. Kardiyovasküler Hastalıklar:** Her yıl batı dünyasında 17 milyon kişi KVH nedeniyle ölmektedir. (15) 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. (1) KVH riski MetS’de 3 kat artmakla birlikte, KV mortalite oranı MetS olanlarda %12, olmayanlarda %2,2’dir. (7) 36 farklı rapor dahil edilerek yapılan bir meta-analiz sonucuna göre, MetS’li bireylerde gelişen KV olaylara bağlı ölüm için genel göreceli risk 1.78’dir. (% 95CI, 1.58-2.00) (1)

Her bir MetS bileşeni tek başına KVH riskini arttırmaktadır. (15) Üstelik her bir fazla bileşen sayısı riski daha da artırır. (1) Framingham çalışmasında obezitenin KVH üzerine etkisi değerlendirilmiş, sonuca göre obez ancak MetS’yi olmayan hastaların KVH riskinde anlamlı bir artış bulunmadığı, obez ve MetS’li hastalarda 2 kat artmış KVH ve 10 kat artmış T2D riski bulunduğu belirtilmiştir. (73) Kuopio İskemik Kalp Hastalığı Risk Faktörü çalışmasında, 11 yıl boyunca takip edilen ve öncesinde KVH öyküsü bulunmayan erkekler değerlendirilmiş, MetS’li katılımcıların KVH ilişkili ölüm riskinin 2,6-3 kat, koroner kalp hastalığı (KKH) ilişkili ölüm riskinin 3-4 kat ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskinin 2 kat daha fazla olduğu görülmüştür. (1) Mevcut KKH’li bireylere bakıldığında da MetS varlığının KV olaylar ve mortalite riskindeki artışla ilişkili olduğu, üstelik önceden bilinen KKH’si olmayanlara göre daha da fazla risk oluşturduğu belirtilmiştir. (1) Bazı çalışmalara göre MetS’de artmış bu KVH riski, endotel disfonksiyonu, hiperkoagülabilitate ve hızlanmış ateroskleroz ile ilişkilendirilmiştir. (74)

Erken oluşan ateroskleroz için, MetS kabul edilen risk faktörlerinden biridir. (7) İD ve ateroskleroz arasındaki direkt bağlantı İnsülin Direnci Ateroskleroz Çalışması’nda gösterilmiştir. (15) T2D’li bireylerde ateroskleroz daha sık görülmekle (75) birlikte, MetS diyabetten bağımsız tüm bireylerde KVH riskini ve mortaliteyi ciddi şekilde arttırmaktadır. (76) Bu nedenle MetS tanısını doğru bir şekilde koyabilmek, artmış KVH riskini öngörebilmek için önemlidir. (15)

**Tablo 2.6. Framingham 2008 risk skorlaması kriterleri**

1. Cinsiyet	2. Yaş	3. T-KOL mg/dl
4. HDL-K mg/dl	5. Sistolik KB	6. HT Tedavisi
7. Sigara	8. Bilinen T2D	<b>Not:</b> Bilinen KVH olmamalı
<b>10 yıllık Risk:</b> <%10: Düşük      %10-20: Orta      > %20: Yüksek		

Tüm bunların yanında, MetS’nin Framingham (77) (Bk. Tablo 2.6.) vb. KVH risk değerlendirme ölçütlerinden daha üstün olup olmadığı araştırılmıştır. Buna göre

literatürde, MetS'in Framingham'dan daha iyi bir öngörü sunmadığını, hatta Framingham'ın KKH ve inme konusunda daha iyi bir belirleyici olduğunu belirten yayınlar mevcuttur. (1)

**2.1.5.b. Tip 2 Diabetes Mellitus:** Dünya'da 2017 itibariyle yaklaşık 425 milyon T2D tanılı hasta bulunmaktadır. IDF verilerine göre, bu sayının 2045'te %48 artış ile 629 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. (78) T2D prevalansındaki bu artış, obezite artışı ile ilişkilendirilmektedir. (15)

Bozulmuş açlık glikozu (BAG), BGT ya da aşikâr T2D varlığı MetS rehberleri tarafından pozitif tanı kriteri olarak kabul edilmektedir. (Bk. Tablo 2.1.) T2D tanısı için; yukarıdaki Tablode belirtilen T2D koşullarından herhangi birine sahip olmak yeterlidir. (79) (Bk. Tablo 2.7.) BAG ve BGT olan durumlar prediyabet olarak kabul edilir ve bu durumlarda T2D gelişme riski artmıştır. (7)

**Tablo 2.7. Tip 2 diabetes mellitus tanı kriterleri**

<b>Açlık Kan Şekeri</b>	110-125 mg/dl	<b>BAG</b>
	$\geq 126$ mg/dl	<b>T2D</b>
<b>75gr Oral Glikoz Tolerans Testi</b> (2.saat plazma glikozu)	140-199 mg/dl	<b>BGT</b>
	$\geq 200$ mg/dl	<b>T2D</b>
<b>Herhangi bir zamanda ölçülen plazma glikozu</b>	$\geq 200$ mg/dl + Diyabet semptomları	<b>T2D</b>
<b>Herhangi bir zamanda ölçülen HbA1c</b>	$\geq 6,5$	<b>T2D</b>

Hem genetik hem de çevresel faktörler T2D patogenezinde rol almaktadır. İnsülin üretiminden veya fonksiyonundan kaynaklanan kusurların tek tek ya da kombine bir şekilde, plazma glikoz konsantrasyonunda artışa neden olmasıyla tanı konulur. İD prediyabetin önemli bir göstergesi olarak kabul edilse de T2D'deki temel patolojinin insülin sekresyonundaki kusurlar ile ilgili olduğu düşünülmektedir. (1) Ayrıca pankreasın alfa hücrelerinden salgılanan glukagonun da göz önüne alınması gerektiği, glukagon sekresyonundaki patolojilerin, T2D' de beta hücre fonksiyonlarındaki bozukluktan daha önce meydana gelebileceği belirtilmiştir. (15) Glukagon seviyeleri T2D'de anormal derecede yüksek olup, glikoz regülasyon bozukluklarına katkı sağlayabileceği ve böylece hiperglisemiye neden olabileceği düşünülmektedir. Glukagon benzeri peptid 1 "GLP-1" bağırsaklarda salgılanan bir integrin olarak insülin ve glukagon seviyelerini düzenlemektedir. Düzeyi hem T2D

hem de MetS bileşenlerinin sayısı ile koreledir. Glukagon benzeri peptid 1 seviyesi yüksek olan MetS'li bireylerdeki KVH riskinin, T2D'den bağımsız olarak daha fazla olduğu belirtilmektedir. (15)

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. (1) Yapılan çalışmalar, T2D ile MetS arasında kuvvetli bir bağ olduğunu ortaya koymaktadır. (80-83) 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. (1) MetS prevalansı ise GDM'li kadınlarda 3 kat daha fazladır. Ancak GDM varlığı tek başına da T2D gelişme riskini arttırmaktadır. MetS'nin nasıl tanımlandığı tahmin yeteneğini etkiler. (1) Yine de MetS varlığının yeni başlangıçlı T2D için yüksek oranda uyarıcı olduğu söylenebilir. (80,83)

**2.1.5.c. Kanser:** DSÖ verilerine göre, 2018 yılı içerisinde 18,1 milyon yeni kanser vakası, 9,6 milyon kanser ilişkili ölüm tanımlanmıştır. Yaşamları boyunca her 5 erkekten birinde ve her 6 kadından birinde kanser geliştiği görülmektedir. Yine dünya genelinde her 8 erkekten birinde ve 11 kadından birinde kanser ilişkili ölüm meydana gelmektedir. (84) 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. (15)

### **2.1.6. Metabolik Sendromla ilişkili diğer durumlar**

**2.1.6.a. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı:** NAFLD tanımı, basit yağ birikimi “hepatosteatoz”, transaminaz yüksekliği “steatohepatit” ve siroza kadar uzanan geniş bir hastalık grubunu tanımlar. (1,7) Görüntülemelerinde yağlı KC'yi olan ve/veya KC enzim yüksekliği bulunan kişilerde, diğer patolojiler dışlanarak NAFLD tanısı konulabilmektedir. Yine de kesin tanı KC biyopsisi ile konulur. (1) NAFLD genel popülasyonun %3-36'sında görülür, ancak bu değer NAFLD'nin nasıl tanımlandığına göre değişmektedir. (1)

Diyabetli bireylerinin %70'inde, obezitesi olan bireylerin de %95'inde NAFLD olduğu düşünülmektedir. (1) Obezlerdeki NAFLD dağılımı, %75 hepatosteatoz, %20 steatohepatit ve %2 siroz şeklindedir. (7) Obezite ve İD'nin tetiklediği lipoliz sonucu artan FFA'nın KC'ye yoğun akışı olur. Burada artmış de novo lipojenezin bir sonucu olarak KC'de yağ birikimi görülmektedir. Mitokondriyal fonksiyon bozuklukları ve buna bağlı yağ asidi oksidasyonundaki sorunlar bu birikime katkı sağlarlar. (1) Adipositokinlerin de NAFLD gelişiminde önemli olduğu belirtilmektedir. (1)

Nonalkolik yağlı KC, MetS'nin tüm bileşenleri ile de ilişkili olup, MetS riski için kuvvetli bir belirteçtir. 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. (1) 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. (1)

**2.1.6.b. Polikistik Over Sendromu:** PKOS İD temelinde ortaya çıkan, kronik anovülasyon ve hiperandrojenizm ile karakterize bir sendromdur. (7) Hastalar genellikle fertilizasyon ve hiperandrojenizme bağlı sorunlar nedeniyle kliniğe başvursalar da İD nedeniyle T2D ve KVH gelişme riskleri artmıştır. Bu hastaların üçte birinde BGT mevcuttur ve bu nedenle T2D gelişim riskleri yüksektir. (1) PKOS'lu kadınlar daha fazla KVH risk faktörüne sahiptir (1), buna bağlı olarak erken yaşta KVH görülme riskleri daha fazladır. (7)

Prevalansı her geçen gün artan PKOS, obez kadınlarda %28 oranında görülür. Obezite ve İD varlığı, bu hastalarda metabolik bozukluklar ve KVH gelişim riskini ciddi ölçüde artırır, bu açıdan da MetS ile önemli benzerlikler gösterir. PKOS'lu kadınlarda, özellikle de obezitesi olanlarda MetS sıkça görülür. (1) Bu hastalarda MetS prevalansı %40 civarındadır ve PKOS'lu olmayan kişilere göre rölatif risk 2 kat daha fazladır. (85)

**2.1.6.c. 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. (1)

Yapılan çalışmalarda, kadınlarda postmenapozal dönemde MetS prevalansının arttığı gösterilmiştir. Ancak bunun sebebi tam olarak bilinmemektedir. Bu durum hormonal değişimin ya da yaşlanmanın bir sonucu olabilir. Ayrıca bu dönemde İD ve dislipidemi de daha sık görülür. Bu durumun östrojen eksikliğine sekonder mi yoksa santral obezite artışına bağlı mı meydana geldiği belirsizdir. Postmenapozal östrojen replasmanının da MetS bileşenleri üzerinde olumlu etkiler gösterdiği ve T2D insidansını azalttığı belirtilmiştir. (1)

**2.1.6.d. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu:** Obezitenin neden olduğu sorunlardan bir tanesi de obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS)'tır. VKİ ile pozitif korelasyon gösterir. OUAS, İD, artmış inflamasyon ve azalmış adiponektin seviyeleri ile de ilişkilidir. (1) Bu hastalarda İD 3 kat daha fazla bulunmaktadır. (86) 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. (1)

**2.1.6.e. Lipodistrofi:** Adipoz doku depolarının selektif kaybı lipodistrofi olarak tanımlanır. Patogenezi karmaşık olsa da bu durum kalıtsal ya da kazanılmış olabilir. Parsiyel ve total formda lipodistrofisi olanlarda şiddetli İD de mevcuttur. Bu nedenle dislipidemi, NAFLD, T2D ve KVH gelişimi açısından risk altındadırlar. Bu yönüyle MetS ile benzerlik gösterirler. (1)

**2.1.6.f. 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. (1) Ayrıca MetS'de kronik böbrek hastalığı (KBH) (87) ve mikroalbuminüri (1) görülme riski artmıştır. Bu hastaların %10'unda kronik böbrek yetmezliği geliştiği belirtilmiştir. (87) MetS'nin artmış nöropati riskiyle de ilişkisi bulunmaktadır. (1)

**2.1.6.g. Hiperürisemi:** MetS sıklığı hiperürisemi ile pozitif korelasyon gösterir. Ürik asit düzeyi normal olanlarda %5, 10mg/dl' dan yüksek olanlarda %59 oranında MetS görülür. (88)



### 2.1.7. Metabolik Sendromda Tedavi Seçenekleri

Metabolik sendrom tedavisine yönelik yapılmış, randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca MetS'e dair net ve birleştirici bir patofizyolojik mekanizma tanımlanamadığı için, MetS'nin tedavi edilip edilemeyeceği de açık değildir. Bu nedenle tedavi hedefleri T2D ve KVH riskini azaltma ve önleme yöntemlerine odaklanmıştır. Bu konuda başarıya ulaşmak için İD ve obezite ile mücadele en önemli basamak olarak görülmektedir. (Bk. Tablo 2.8.) (1,7,12) Bu amaçla YTD ve gerekli koşullarda klinik hedefe ulaşabilmek için ilaç desteği verilmesi önerilmektedir. MetS'yi tedavi edebilecek tek bir ajan bulunmamaktadır. En uygun yaklaşım, sağlıklı beslenme ve düzenli fiziksel aktivite ile kilo kaybının sağlanması ve sigaranın kesilmesidir. (7) Ayrıca kılavuzlar bir ve daha fazla metabolik risk taşıyan bireylerin 3 yılda bir yeniden değerlendirilmesini ve herhangi bir sebepten kliniğe başvuran hastalar için rutinde metabolik risk değerlendirmesi yapılmasını önermektedir. (89)

**2.1.7.a. Yaşam tarzı değişiklikleri:** Genel olarak YTD kavramı; kilo kaybı, diyet değişikliği ve fiziksel aktiviteyi kapsar. (90) BÇ'nin azaltılması ve obezite ile mücadele YTD'nin ana hedefini oluşturur. (91)

2.1.7.a.1. Kilo kaybı: 18-30 yaş arasında yürütülen Genç Yetişkinlerde Koroner Arter Risk Gelişimi "CARDIA" çalışmasında, 5115 genç 15 yıl boyunca takip edilmiş ve başlangıç VKİ ne olursa olsun, yıllık VKİ artışının MetS riskini arttırdığı gösterilmiştir. (92) Kilo kaybı MetS' in tüm bileşenlerini olumlu yönden etkilemektedir. Vücut ağırlığındaki %5-10'luk ufak kayıplar dahi, HDL-K'yi arttırmakta ve TG'yi önemli ölçüde azaltabilmektedir. Kilo kaybı ile, AKŞ, insülin, hemoglobin A1c (HbA1c) düzeylerinde de olumlu etkiler görülür. Kaybedilen her kilo başına T2D riskinde %16 azalma sağlanır. Üstelik kilo kaybı olmasa dahi, 7 gün süresince enerji alımı azaltıldığında insülin duyarlılığında artış olmaktadır. (1) Tüm bu nedenlerden dolayı kilo kaybı oldukça önemlidir. (92) İD'ni kırmak ve kilo kaybı sağlamak için en etkili diyetin yüksek oranda meyve, sebze, baklagil ve zeytinyağı içeren akdeniz diyeti olduğu belirtilmektedir. Düşük yağ içeren diyetle karşılaştırıldığında, Akdeniz diyetinin MetS bileşenleri üzerine daha olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. (93) Dislipidemi ve hiperglisemi, glisemik indeksi düşük yiyeceklerden fayda görür. (94)

**Tablo 2.8. Metabolik sendromda tedavi önerileri**

<b>Yaşam Tarzı Değişiklikleri</b>	
<b>Kilo Kaybı</b>	Toplam vücut ağırlığının %5-10'luk kaybı
<b>Diyet İçeriği</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Toplam kalori dağılımı; %45-65'i KH, %10-35'i protein, %20-35'i yağ, olmalıdır.</li><li>(%20'den azı monoansatüre yağ, %10'dan azı poliansatüre yağ) olmalıdır.</li><li>• Doymuş yağ tüketimi azaltılmalıdır.</li><li>• Günlük diyet 20-30gr kadar lif içermelidir.</li><li>• Diyette tuz tüketimi kısıtlanmalıdır.</li><li>• Davranış değişikliği sağlanmalı, gerekirse davranış tedavisi uygulanmalıdır.</li><li>• Hastalar uzun süre takip edilmelidir.</li></ul>
<b>Fiziksel Aktivite</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Haftanın çoğunda, günde en az 30dk süren fiziksel aktivite yapılmalıdır.</li><li>• KV riski azaltmak için her gün 10.000 adım atılmalıdır.</li></ul>
<b>İlaç Tedavisi</b>	
<b>Aşırı Yağlanma</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Metformin:</b> İştah azaltarak kilo kaybı sağlar.</li><li>• <b>Sibutramin ve/ veya orlistat:</b> YTD ile ilk 3-6 ayda %5-10'luk kilo kaybı sağlanamazsa kullanılabilirler.</li></ul>
<b>İD/ Hİ/ T2D</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>BAG'lı hastalarda:</b> Kilo kaybı ve düzenli egzersiz önerilmelidir.</li><li>• <b>T2D'li hastalarda:</b> HbA1c, 7'nin altında tutulmalıdır.</li><li>• <b>Metformin:</b> İD'ni düzeltir.</li><li>• <b>Glitazonlar:</b> Kalp yetmezliğinde kullanılmaz. KAH ve osteoporozlu hastalarda yakından izlem gerekir.</li><li>• MetS'de T2D varsa; İlk seçenek İD azaltanlar olmalıdır. Yeterli olmazsa kombinasyon tedaviye geçilmelidir.</li><li>• MetS'de T2D yoksa; Metformin ve Glitazonlar Türkiye'de onaylı değildir.</li><li>• Metformin ve akarboz harici antidiyabetik ajanlar kilo alımı yapabilir.</li></ul>
<b>Dislipidemi</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Tedavi sırası:</b> İlk hedef: LDL-K İkincil hedef: Non-HDL-K Üçüncül Hedef: HDL-K</li><li>• <b>LDL-K Hedefler:</b> (Bk. Tablo 11.9.)</li><li>• <b>Non-HDL-K:</b> TG&gt;200mg/dl HDL-K&lt;30mg/dl olursa ek tedavi verilmelidir.</li><li>• <b>HDL-K:</b> E&lt;40 mg/dl K&lt;50 mg/dl ise ek tedavi gereksinimi düşünülmelidir.</li><li>HDL-K regülasyonunda düzenli egzersiz ve sigara kesilmesi en etkili yöntemdir.</li><li>• <b>Statinler:</b> T2D ve KAH varlığında hedef LDL'ye ulaşmada etkilidirler.</li><li>• <b>Fibratlar:</b> TG'yi azaltıp, HDL'yi yükselterek KV risk faktörlerini kontrol ederler.</li><li>• <b>Metformin ve glitazonlar:</b> Lipitler üzerine olumlu etkileri mevcuttur.</li></ul>
<b>Yüksek Kan Basıncı</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• KB 140/90 mmHg altında tutulmalıdır.</li><li>• T2D ve KBH' de hedef 130/80 mmHg olmalıdır.</li><li>• <b>ACE inhibitörleri ve ARB'ler;</b> İnsülin duyarlılığını arttırırlar, T2D gelişimini önlerler, kardiyoprotektif ve renoprotektif etkileri sayesinde MetS kullanımı için uygundur.</li><li>• <b>Kalsiyum kanal blokerleri ve alfa blokerler:</b> MetS' in diğer bileşenlerini kötüleştirmeden KB regülasyonu sağlarlar.</li><li>• <b>Tiyazidler:</b> Hiperglisemik ve dislipidemik yan etkileri olabilir.</li><li>• <b>Beta blokerler:</b> Kilo alımı ve HLD-K düşüklüğü yapabilirler.</li></ul>
<b>Protrombotik</b>	T2D ve KAH olanlarda 75-100mg/gün asetilsalisilat kullanılmalıdır.
<b>Proinflamatuvar</b>	Özel hedef yoktur, yukarıdaki diğer risk faktörleri tedavi edilmelidir.
<b>Bariatrik Cerrahi</b>	
Morbid obezitesi olanlarda düşünülebilir.	

ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim

ARB: Anjiotensin II reseptör blokerleri

2.1.7.a.2. Diyet içeriği: KH günlük diyetle toplam kalorinin %45-65'ini oluşturmalıdır. KH alımının dislipidemi üzerine etkileri incelendiğinde, total kolesterol (T-KOL), LDL-K ve TG düzeyleri ile pozitif yönde, HDL-K ile negatif yönde korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Düşük KH içerikli diyetlerin İD ve T2D üzerinde olumlu etkileri olduğu da belirtilmiştir. (1) Ayrıca KH'lerin glisemik indeks açısından da ayrı ayrı değerlendirilmesi gerekmektedir. Düşük glisemik indeksli KH, yani minimal işlenmiş olanlar iyi KH, yüksek glisemik indeksli olanlar kötü KH olarak adlandırılabilirler. Düşük glisemik indeksli KH'ler MetS'nin tüm bileşenleri üzerine olumlu etki sağlarken, yüksek glisemik indeksli olanlar İD ve MetS prevalansı ile pozitif yönde korelasyon gösterir. (1)

Protein, nefropatili bireyler hariç günlük toplam kalorinin %10-35'ini oluşturmalıdır. Yapılan alışmalarda MetS insidansı ile et tüketiminin ilişkili olduğu belirtilmektedir. (1)

Yağ, günlük toplam alınan kalorinin %20-35'ini oluşturmalıdır. Birleşik Devletler' de zaman içerisinde yağ tüketimi normal aralığa gelmesine rağmen, aynı zaman diliminde MetS ve obezite prevalansında artış gözlenmiştir. Bu nedenle MetS bileşenleri üzerinde, KH metabolizmasında olduğu gibi total miktardan ziyade tüketilen yağın türünün etkili olduğu düşünülebilir. (1) Bu hususta, diyetleki doğmuş yağ içeriği ile plazma açlık insülin düzeyi arasında pozitif yönde korelasyon olduğu doymamış yağların ise insülin duyarlılığı üzerine etkisi olmadığı ya da arttırdığı yönünde raporlanan çalışmalar mevcuttur. Bazı çalışmalarda kalorik olarak artmış yağ tüketiminin, insülin duyarlılığı üzerine etki göstermediği belirtilmiştir. (1) Ayrıca İD'yi olan ve olmayan obez kadınlar 16 hafta boyunca 2 grup olarak takip edilmiş, İD olanların yüksek yağ düşük KH diyetiyle, İD olmayanların ise düşük yağ yüksek KH diyetiyle daha fazla kilo verdiği grlmştir. Bu durumda İD düzeyine göre diyetleki makro besini seçmek yerinde olacaktır. (1) KVH riski ve T-KOL seviyesindeki iyileşme için, diyetleki doymuş yağ tüketiminin azaltılmasının ve doymamış yağ tüketiminin arttırılmasının, total yağ tüketimindeki değişiklikten daha önemli olduğu belirtilmiştir. Ayrıca günlük diyetle doymuş yağ içeriğinde %5'lik bir artış koroner riskle %17'lik artışla sonuçlanmakta, tekli ya da çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin bir beslenme ise KAH ile ters yönde ilişki göstermektedir. (1)

Sodyum tüketimindeki artışla HT arasında pozitif yönde bir ilişki mevcuttur. Sodyum kısıtlaması, KB üzerinde hem nleme hem de tedavi amaçlı katkı sağlar.

Üstelik KV olayları ve konjestif kalp yetmezliği riskini de azaltmaktadır. (1) Sodyum kısıtlamasının yanı sıra diyetteki potasyum miktarının artırılması da özellikle artmış sodyum tüketiminde KB regülasyonuna destek olur ve KB'yi düzenler. Bu bağlamda diyetteki günlük sodyumun 65-100 mmol ile sınırlandırılması potasyum tüketiminin de artırılarak hedefin 90-120 mmol olarak belirlenmesi önerilmektedir. (1) Sodyum kısıtlaması da dahil, diyetle ilgili YTD'lerin hepsi KB üzerinde olumlu etki gösterir. (1)

2.1.7.a.3. Fiziksel aktivite: Artmış fiziksel aktivitenin etkisini kilo kaybından ayrı olarak değerlendirmek zordur. Ancak yine de egzersize bağlı kardiyorespiratuar kapasitedeki artış, BGT ve T2D insidansını azaltmakta ve KVH mortalitesi üzerine olumlu etki göstermektedir. (1) Yüksek egzersiz kapasitesine sahip orta yaşlı kadın ve erkeklerin, takip eden dönemde ortalama 5,7 yıl boyunca MetS insidansının düşük olduğu öngörülmektedir. (20) Haftada en az 150dk aktivite yapmayan bireyler, orta ya da yüksek seviyede aktivite yapan kişilerle kıyaslanmış, bu kişilerin MetS gelişme risklerinin iki katına çıktığı görülmüştür. (1) Aktivite sırasında ve sonrasında gerçekleşen kas kasılması sayesinde kas glikoz transportu ve duyarlılığı artar. Özellikle İD, obezite ve T2D'si olan bireylerde egzersizin bu etkisinin ortaya çıkabilmesi ve devamlılığı için, haftanın çoğunda, günde en az 30dk süren fiziksel aktivite gösterilmesi gerekmektedir. (1) Egzersiz tipine göre, direnç ve aerobik olarak ikiye ayrılrsa da genel anlamıyla fiziksel aktivite artışının her bir MetS bileşeni üzerine olumlu etki gösterdiği ve koruma sağladığı söylenebilir. (1)

### **2.1.7.b. İlaç tedavisi:**

2.1.7.b.1. Aşırı yağlanma: Bazı rehberler kilo kaybını desteklemek için, VKİ'si 30 kg/m<sup>2</sup> ve üstü olanlar ile VKİ'si 27 kg/m<sup>2</sup> ve üstü olup eşlik eden komorbiditeleri olan kişilerin farmasötik tedavi açısından değerlendirilmelerini önermektedir. MetS'li bireyler bu kriterleri çoğunlukla karşılamaktadır. Bu amaçla onaylı ilaçlar sibutramin ve orlistat olup, ilaç tedavisi ile sağlanan kilo kaybının MetS'nin tüm bileşenlerini olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. (1)

2.1.7.b.2. İnsülin direnci veya hiperglisemi: Bir oral antidiyabetik olan metformin hepatik glikoz üretimini baskılar. (1) İştahı azaltır ve kilo kaybını neden olur. Diyabet Önleme Programı (DDP)'de metforminin BGT'den T2D'ye ilerlemeyi

%31 oranında azalttığı gösterilmiştir. (95) Ayrıca başlangıçta DDP katılımcılarından %53'ü MetS kriterlerini karşılamış ve metformin kullanımı sonrası MetS insidansında %17'lik bir azalma görülmüştür. Bu etkiyi temel olarak BÇ ve AKŞ üzerinde gösterdiği olumlu etkiler ile sağlamıştır. (96) Metformin diğer KV risk faktörleri üzerinde, yoğun YTD'ye rağmen benzer derecede etki göstermemiştir. (97)

Glitazonlar, peroksizom proliferatör aktive edici reseptör (PPAR) gama aktivasyonu sağlayarak insülin duyarlılığını artırırlar. MetS'den bağımsız olarak, yüksek riskli bireylerde ve GDM öyküsü olan kişilerde T2D gelişimini önledikleri ve yavaşlattıkları gösterilmiştir. Glitazonlar vücut ağırlığını arttırsalar da BKO'da azalma sağlarlar ve diğer MetS bileşenleri üzerine olumlu yönde etki oluştururlar. Vücut ağırlığındaki artış, subkutan yağ dokusundaki artışla ve ödemle ilgilidir. Visseral yağ dokuda artış olmaz. Ancak başta rosiglitazon olmak üzere glitazonların KV sonuçları endişe vericidir. Evre 3-4 kalp yetmezliğinde kullanılmamalıdır. KAH ve osteoporozu olan hastalar yakından takip edilmelidir. (1)

Akarboz, KH emilimini engelleyerek etki gösterir ve hastalar tarafından genellikle kolay tolere edilemez. Yapılan çalışmalarda BGT'nin T2D'ye ilerlemesini azalttığı, ayrıca HT ve KV olaylarla ilişkisinin zayıf olduğu gösterilmiştir. (1)

Ülkemizde T2D'nin olmadığı MetS durumunda, oral antidiyabetik başlanması ile ilgili henüz bir düzenleme yoktur. (7)

**Tablo 2.9. LDL-K hedefleri**

10 yıllık risk	Risk Faktörü	Total Risk	Hedef LDL-K (99)	Farmakoterapiye Geçiş
	0-1	Düşük	<160mg/dl	YTD sonrası $\geq$ 190 mg/dl ise
<%10	$\geq$ 2	Orta	<130mg/dl	YTD sonrası $\geq$ 160 mg/dl ise
<%10	$\geq$ 2	Orta-Yüksek	<130mg/dl ya da İsteğe bağlı <100mg/dl	YTD sonrası $\geq$ 130 mg/dl ise ya da İsteğe bağlı $\geq$ 100 mg/dl ise
%10-20	KKH ya da KKH eşdeğeri	Yüksek	<100mg/dl ya da İsteğe bağlı <70mg/dl	YTD sonrası $\geq$ 100 mg/dl ise ya da İsteğe bağlı $\geq$ 70 mg/dl ise

2.1.7.b.3. Dislipidemi: MetS'de görülen dislipidemi, düşük HDL-K, yüksek TG ve sdLDL-K olarak karşımıza çıkar. Yüksek LDL-K düzeylerinin uygun tedavi ile kontrol altına alınması KV olayları önler ve azaltır. Bu nedenle önemli bir değiştirilebilir risk faktörüdür. (98) ATPIII kılavuzlarında dislipidemideki ilk tedavi hedefinin yüksek LDL-K olması gerektiği belirtilmekte ve diğer dislipidemik

faktörlerin daha sonra tedavi edilmesi önerilmektedir. (12) LDL-K hedefleri bireylerin KKH risklerine göre belirlenir. Tedavi için öneriler, yüksek riskli hastalarda LDL-K düzeyinin 100mg/dl'nin altında, çok yüksek riskli hastalarda 70 mg/dl'nin altında tutulması yönündedir. (Bk. Tablo 2.9.) (99)

Tedavideki ikincil hedef olarak non-HDL-K gösterilmektedir. Non-HDL-K, LDL-K ve VLDL-K'nin toplamını ifade eder. LDL-K hedefine ulaşıldıktan sonra TG'si 200' ün üzerinde olan bireylerde, non-HDL-K hedefinin LDL-K'nin 30mg/dl üstü olarak belirlenmesi önerilir. Tedavi bu hedefe göre yeniden düzenlenmelidir. (12) Genel olarak düşük HDL-K 40 mg/dl'nin altı ve yüksek TG 150 mg/dl'nin üstü olarak tanımlansa da her ikisi için de tedavide belirlenmiş bir hedef değeri yoktur. (1)

Statinler, yüksek LDL-K düzeylerini tedavide ilk tercih edilen ajanlardır. 3-hidroksi-3-metil glutaril koenzim A redüktaz "HMG-CoA" inhibitörleri olarak da bilinirler. (1) Bu enzim kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı basamaktır. (100) Diğer ilaçlarla etkileşimleri ve yan etkileri sınırlı olduğu için hedef LDL-K'ye ulaşmada etkili ilaç olarak görülürler. (98) Kullanılan statinin tipine ve dozuna bağlı olarak LDL-K seviyesinde yaklaşık 15-60mg/dl'lik bir düşüş (1), HDL-K seviyelerinde %5-10'luk bir artış, orta yüksek dozlarda TG seviyesinde %7-30'luk bir azalma sağlarlar. (101) Ayrıca inflamasyon, KV olaylar ve endotel disfonksiyonu üzerine de olumlu etkileri mevcuttur. (1)

Safra asidi bağlayıcı ilaçlar, bağırsaktan safra asitlerinin emilimini %90 oranında engelleyerek etki gösterirler. (100) Bu şekilde LDL-K düzeyinde %15-30'luk bir iyileşme sağlarlar. (1) Yapılan çalışmalarda bu ilaçların büyük koroner olay riskini azalttığı gösterilmiştir. (102)

Kolesterol emilim inhibitörleri, KC'de ve ince bağırsak fırçamsı yüzeyinde bulunan niemann pick C-1 benzeri protein ekspresyonunu inhibe ederler. Bu sayede diyetle alınan kolesterolün ve biliyer kolesterolün intestinal emilimi engellenir. (100) Bu gruptan olan ezetimibin, LDL-K düzeylerinde %15-25'lik bir iyileşme sağladığı ve MetS'li bireylerde kardiyak olay riskini azalttığı gösterilmiştir. (1,102) Hem safra asidi bağlayıcıları hem de kolesterol emilim inhibitörleri, tekli tedavide LDL-K düzeyleri üzerine yeterince etkilidir. Ancak yine de statinlerle olan kombinasyonlarının tedavide daha başarılı olduğu belirtilmektedir. (1)

Fibrik asid deriveleri, PPAR alfa agonistidirler. (100) Etki spektrumları geniştir. Hipertrigliseridemi olan bireylerde daha başarılı sonuçlar elde edilmekle

birlikte, TG düzeylerinde ortalama %25-50'lik bir iyileşme sağlarlar. (1) HDL-K üzerinde yaklaşık %5-15'lik bir artış, LDL-K üzerinde %0-30'luk bir azalma göstermektedirler. Ancak dikkat edilmelidir ki, hipertrigliseridemi olan ve düşük HDL-K düzeylerine sahip bireylerde LDL-K seviyesini arttırabilirler. (98) Bu durum, TG'lerdeki azalmaya sekonder LDL-K boyutunun artması ve normal boyutlu LDL-K'nin meydana gelmesi ile açıklanmaktadır. (1) Hasta grubu MetS'li bireylerden oluşmasa da gemifibrozille yapılan Helsinki Kalp Çalışması'nda, fibrat kullanımının KVH insidansını önemli derecede azalttığı gösterilmiştir. (1) Buna karşın fibratla yapılan diğer çalışmalar, KVH üzerine olumlu etkisinin daha az olduğunu iddia etmektedir. (103)

Nikotik asit, adipoz dokudan KC'ye olan FFA akışını azaltarak antilipidemik etki gösterir. Böylece KC'den VLDL-K sekresyonu azalır. (100) Metabolik dislipideminin tüm parametreleri üzerine olumlu etkileri vardır. HDL-K üzerinde %15-35'lik artma, TG üzerinde %20-50'lik ve LDL-K üzerinde %5-25'lik azalma (98) sağlar. (1) HDL-K düzeyini ve HDL-K partikül boyutunu arttırmada en etkili ajandır. Niasin kullanımındaki kısıtlılıklar, hiperglisemi ve niasin ilişkili kızarma "flushing"dir. Niasin ve statin kombinasyonu her iki ilacın tekil kullanımından daha fazla yarar sağlamaktadır. (1)

Omega 3 yağ asitleri, kombine dislipidemi olan MetS'li hastalarda kullanabilecek ajanlardan biridir. Yapılan çalışmalar, günlük takviye olarak 2-4 gr omega 3 poliansatüre yağ asiti "PUFA" alınımının, açlık ve postprandiyal TG üzerinde %20-40'lık bir iyileşme sağladığını göstermiştir. Bu etki hipertrigliseridemi olanlarda daha belirgindir. LDL-K düzeylerinde %5-10'luk bir artış yaparken, HDL-K üzerinde etkisi çok azdır ya da hiç yoktur. Statinlerle olan kombinasyonlarında, LDL-K değerlerini kötüleştirmeden TG düzeylerinde anlamlı gerileme sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca bu kombinasyon sayesinde ani kalp ölümü ve miyokard infarktüsü gibi koroner olayların anlamlı derecede azaldığı belirtilmektedir. (1) Bunun dışında MetS'li hastalarda yüksek doz kullanımlarında, trombosit agregasyonunda azalma, potansiyel antiaritmik etki, inflamatuvar olaylarda, KB'de ve endotel fonksiyonunda düzelme görülmektedir. (1) Buna karşın, günlük 2g/gün üzerindeki alımlarda T2D insidansında artış olacağını belirten çalışmalar da bulunmaktadır. (100)

Protein konvertaz subtilisin/ keksin tip 9 (PCSK9), KC'de bulunan ve kolesterol regülasyonunda görev alan bir proteazdır. Hepatositdeki LDL-K

reseptörüne bağlanır ve hücre içinde bu reseptörün yıkılmasını sağlar. Artan PCSK9 düzeyleri reseptör sayısını azaltarak kolesterolün bağlanmasına engel olur ve dolaşımdaki miktarını artırır. Ailesel hiperkolesterolemi görülen bazı vakalarda, mutasyonel olarak PCSK9’da fonksiyon artışı görülmüştür. Mutasyonel olarak PCSK9’da fonksiyon kaybı olduğunda ise, LDL-K düzeylerinde ve KVH riskinde azalma olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle yeni çalışmalar, PCSK9 sistemini inhibe etmeye odaklanmıştır. Bunlar içerisinde klinik kullanıma en uygun olan Anti PCSK9 monoklonal antikordur ve maksimum doz statin ile sağlanan LDL-K düzeyine %50-70’lik ek azalma sağlarlar. Statinlerden farklı olarak lipoprotein (a) düzeylerini de düşürürler. Alirocumab ve Evolocumab şu an klinik kullanımda olan iki ilaçtır. (100) Yapılan bir çalışmada yüksek riskli hastalar bu ajanlar ile ortalama 2,5 yıl takip edilmiş ve LDL-K düzeyleri 50mg/ dl’ye kadar düşürülmüştür. Buna bağlı olarak majör KV olay riskinde yaklaşık %15’lik bir azalma sağlandığı gösterilmiştir. Bu ilaçlar maksimum doz statin ile LDL-K hedefine ulaşamamış yüksek riskli hastalarda, statine ek olarak kullanılmaktadır. Tüm bunların dışında, dislipidemiye yönelik yeni tedavi seçenekleri de mevcuttur. (Bk. Tablo 2.10.) (100)

**Tablo 2.10. Dislipidemiye yönelik yeni tedavi seçenekleri**

Etki Mekanizması	İlaç Adı (100)
Antisens APO-B inhibitörü	Miporsen
Mikrozomal trigliserit transfer protein inhibitörü	Lomitapid
Kolesteril ester transfer protein inhibitörleri	Torcetrapib ve türevleri
Adenozin trifosfat sitratliiaz ve adenozin monofosfatın aktive ettiği protein kinaz modülatörü	Bempedoik Asit
Diaçilgliserol açıl transferaz 1 inhibitörü	Pradigastat
Antisens apolipoprotein C3 inhibitörü	Volanesorsen
Niasin analogu	ARI3037MO
Gen tedavisi	Alipogene Tiparvovec

2.1.7.b.4. Yüksek kan basıncı: Evde, ambulatuvar olarak ya da klinikte yapılan KB ölçümü ile HT tanısı konulabilir. (Bk. Tablo 2.11.) (104) Ama genel olarak KBH ve T2D varlığında 130/80mmHg, diğer kişilerde 140/90 mmHg KB sınır değeri olarak kabul edilmektedir. (1) Tedavide YTD ön plandadır, ancak çoğunlukla yeterli olmadığı için ilaç desteğine ihtiyaç duyulur. Özellikle T2D ve KBH öyküsü bulunan



MetS’li bireylerde, KB regülasyonu için ilk sırada anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin veya anjiotensin II reseptör blokerlerinin tercih edilmesi önerilmektedir. Bu ilaçlar, T2D’li bireylerde albuminüri insidansını ve nefropatinin progresyonunu azaltmaktadır. (1) Tiyazidler, metabolik profil üzerine olan etkileri sebebiyle MetS’li hastalarda çok tercih edilmeseler de KVH olaylar bakımından sonuçları kalsiyum kanal blokerleri, alfa blokerler ve anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerine göre daha üstündür. (1) Tiyazidler ve beta blokerler T2D riskini arttırlar. Ancak T2D’li hastalarda bile KVH riskini azalttıkları gösterilmiştir. (105)

**Tablo 2.11. Hipertansiyon sınır değerleri ve evreleri**

	Sistolik KB (mmHg)		Diyastolik KB (mmHg)
<b>Ölçüm Yerlerine Göre HT Sınırları (104)</b>			
<b>Evde</b>	≥ 130	ve / veya	≥ 80
<b>Ambulatuvar gece</b>	≥ 110	ve / veya	≥ 65
<b>Ambulatuvar gündüz</b>	≥ 130	ve / veya	≥ 80
<b>Ambulatuvar 24 saat</b>	≥ 125	ve / veya	≥ 75
<b>Ofis</b>	≥ 140	ve / veya	≥ 90
<b>Evreleme (104)</b>			
<b>Normal</b>	< 120	ve	< 80
<b>Artmış KB</b>	120-139	ve / veya	80-89
<b>Evre 1 HT</b>	140-159	ve / veya	90-99
<b>Evre 2 HT</b>	≥ 160	ve / veya	≥ 100
<b>Evre 3 HT</b>	≥ 180	ve / veya	≥ 110

2.1.7.b.5. Protrombotik durum: MetS’li bireylerde artan koagülasyon faktörleri nedeniyle düşük doz aspirin öneren çalışmalar olsa da primer korunmadaki yeriyile ilgili yeterli veri yoktur. (1) Yüksek riskli bireylerde özellikle de KVH riski olan kişilerde (41) uzun süreli aspirin kullanımı ikincil korunma için önerilmektedir. (1)

2.1.7.b.6. Proinflamatuvar durum: CRP, sistemik inflamatuvar bir belirteçtir. MetS’ de artması, yüksek KVH riski ile ilişkilendirilmektedir. Buna rağmen direkt CRP’yi hedef alan bir tedavi önerilmemiştir. (1) YTD ve kilo kaybı, MetS bileşenleri üzerinde olumlu değişiklikler meydana getirdiği gibi, yüksek CRP düzeylerinde de gerileme sağlamaktadır. (1)

**Tablo 2.12. Tedavide yaşam tarzı değişikliğinin ve metforminin etkisi**

Obezite, BAG veya BGT' si olan 3234 hasta (T2D yok) (95)			
Başlangıçtaki MetS Prevalansı: %53 (96)			
Gruplar (95,96)	1. Grup Yoğun YTD	2.Grup Metformin	3.Grup Plasebo
<b>Tedavi</b>	Yağdan fakir beslenme Kalori alımını azaltma Egzersiz: En az 150/dk/ hafta Amaç: %7 Kilo kaybı ve davranış değişikliği	Metformin:2x850mg/g Diyet: Bilgilendirme Egzersiz: Bilgilendirme	Plasebo Diyet: Bilgilendirme Egzersiz: Bilgilendirme
3 Yıllık Takip Sonrası İnsidansları			
<b>MetS (96)</b>	%34	%45	%51
<b>T2D (95)</b>	%14,4	%21,7	%28,9

Birleşik Devletler'de DPP Araştırma grubu tarafından tedavi yöntemlerinin T2D üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır. Katılımcılar yoğun YTD, metformin ve plasebo etkilerini gözlemlemek için 3 gruba ayrılmış ve yaklaşık 3 yıl boyunca takip edilmiştir. Sonrasında MetS için de aynı gruplar kullanılmıştır. ATPIII kriterlerine göre hesaplanan başlangıç MetS prevalansı %53 olarak bulunmuştur. Bu çalışmaya göre T2D ve MetS insidansını azaltma konusunda tek yoğun YTD, tek metformin ve tek plasebo kullanımına üstündür. Ayrıca tek metformin kullanımı da tek plasebo kullanımına göre daha etkilidir. (95,96) (Bk. Tablo 2.12.)

**2.1.7.c. Bariatrik cerrahi:** Ciddi obezitesi olan bireylerde MetS'e bağlı riskleri azaltmak için en umut verici yaklaşım bariatrik cerrahidir. Toplumdaki obezite, diyabet ve belki de MetS salgınını azaltabileceği öngörülmektedir. Obez hastalarda eşlik eden hiperkolesterolemide hariç dislipidemi, T2D, HT, KVH, kardiyopulmoner yetmezlik, NAFLD, OUAS, PKOS, infertilite, artritis ve hiperürisemi gibi birçok komorbiditenin tedavisinde bariatrik cerrahinin olumlu etkileri olduğu belirtilmektedir. (1)

22,094 tane bariatrik cerrahi geçirmiş morbid obez hastanın içerdiği bir meta-analizde, cerrahi sonrasında %76,8'inde T2D' nin tamamen düzeldiği, %86'sında ise iyileşme gözlemlendiği belirtilmiştir. Başka bir çalışmada rastgele seçilen T2D'li hastalarda, laparoskopik ayarlanabilir gastrik bant tedavisinin, T2D remisyonunda geleneksel tedaviler göre 5 kat daha etkili olduğu gösterilmiştir. 7925 kişinin dahil

edildiği retrospektif başka bir çalışmada, cerrahi geçiren kişilerin 7,1 yıllık mortalite takiplerinde, özellikle T2D, KVH ve kanser nedeniyle olan mortalitenin %40 oranında azaldığı görülmüştür. Tüm bu nedenlerden dolayı, oluşturduğu risklerin, bileşenlerinin ve MetS'nin tedavisinde bariatrik cerrahinin anlamlı bir yeri olduğu söylenebilir. (1) Cerrahi kriterleri karşılayan bireylerin tedavisinde göz önüne alınmalıdır. (106) (Bk. Tablo 2.13.) Son olarak “liposuction” gibi vücut yağlarının alınması işlemleri, İD ya da KAH riski üzerine olumlu bir etki yapmamaktadır. (107)

**Tablo 2.13. Bariatrik cerrahi endikasyonları ve kontrendikasyonları**

<b>Endikasyonlar (106)</b>	<b>Kontrendikasyonlar (106)</b>
1. VKİ $\geq 40$ kg/m <sup>2</sup>	1. <18 yaş / >65 yaş (T2D ve HT varlığında düşünülebilir)
2. VKİ $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup> ve aşağıdakilerden en az biri:	2. Obeziteye neden olan tedavi edilmemiş endokrin bir patolojinin olması (Cushing ve hipotiroidizm gibi)
• T2D	3. Tedavi edilmemiş yeme bozukluğu olması (bulmia nervoza gibi)
• HT	4. Tedavi edilmemiş majör depresyon ya da psikoz olması
• Dislipidemi	5. Ciddi koagülopati varlığı
• OUAS	6. Anestezi almayı engelleyecek kardiyak hastalık varlığı
• Obezite hipoventilasyon sendromu	7. Alkol ve madde bağımlılığının olması
• Pickwick sendromu	8. Ömür boyu sürecek vitamin replasmanı ve diyet önerilerine uyum sağlayamayacak olmak.
• NAFLD / Nonalkolik steatohepatit	9. Gebe olmak ya da 12-18 ay içerisinde gebe kalmayı planlamak
• Pseudotümör serebri	10. Bilinen kanser hastalığı olması
• Gastroözofageal reflü hastalığı	11. Şiddetli gastroözofageal reflü hastalığı (özellikle sleeve gastrektomi için)
• Astım	12. Portal hipertansiyon
• Venöz staz hastalığı	13. Crohn olanlarda gastrik bypass cerrahisi
• İleri derecede üriner inkontinans	
• Günlük yaşamı etkileyen artrit	

## 2.2. VİSFATİN

Visfatin, 2005 yılında Fukuhara ve ekibi tarafından tanımlanmıştır. Adipositlerden salgılandığı ve visseral yağ dokuda fazlaca bulunduğu için VF olarak isimlendirilmiş bir adipositokindir. 491 aminosit kodlayan bir gene sahiptir ve molekül ağırlığı 52 KDa'dır. PBEF-1 ve NAMPT olarak da bilinmektedir. NAMPT; Nikotinamid adenin dinükleotid (NAD<sup>+</sup>) biyosentezinde hız kısıtlayıcı enzimdir. (70)

Bu çalışma kapsamında, insan deneklerden tomografi ile visseral yağ miktarı tayini yapılmış ve plazma VF düzeyleri ile korele olduğu gösterilmiştir. Yapılan fare deneylerinde obezite arttıkça plazma VF düzeylerinin arttığı, obezitesi olan diyabetik farelerde VF enjeksiyonu sonrası glikoz düşürücü etki görüldüğü ve VF'nin İR'ye bağlanma özelliği bulunduğu iddia edilmiştir. Ayrıca VF'nin adiposit farklılaşması ve

proliferasyonu sürecinde önemli olduğu, 3T3-L1 adipositlerde VF düzeyinin arttığı belirtilmiştir. (70) Ancak hipoglisemik özelliklerinin tekrarlanabilirliğinin olmaması, VF'nin insülinomimetik etkisi üzerinde şüpheler oluşturmuş, ilk makale, yazarları tarafından geri çekilmiştir. (108)

Visfatin tanımlandığı ilk makalenin aksine Berndt J. ve ark. tarafından Almanya'da yapılan ve 2005 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; visseral ve subkutanöz yağdaki mRNA ekspresyonunun ve plazma VF konsantrasyonlarının, antropometrik ölçümler ve metabolik parametreler ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir. 24-86 yaş arasındaki 189 katılımcının bulunduğu çalışmanın sonucunda; plazma VF konsantrasyonunun visseral yağ visfatin mRNA ekspresyonu, VKİ ve vücut yağ oranı ile pozitif yönde, subkutan yağ visfatin mRNA ekspresyonu ile negatif yönde korele olduğu gösterilmiştir. Ancak katılımcılar arasından oluşturulan 73 kişilik alt grubun visseral yağ kütleleri tomogoraf ile hesaplandığında; plazma VF düzeyleri ile visseral yağ kütlesi arasında korelasyon olmadığı belirtilmiştir. Açlık insülin düzeyleri, açlık plazma glikoz konsantrasyonları ve vücut yağ oranından bağımsız glisemik-hiperinsulinemik klemp testindeki glikoz infüzyon hızının dahil olduğu insülin duyarlılık testleri ile plazma VF konsantrasyonları arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadığı belirtilmiştir. Visseral ve subkutan yağ dokudaki VF gen ekspresyonunun benzer bulunmuştur. (71)

Visfatinin, endokrin, parakrin ve otokrin etkileri bulunmaktadır. Perivasküler ve epikardiyal yağ dokusundan salgılanması parakrin etkisine örnek olarak gösterilebilir. (109) KC, böbrekler, iskelet kası ve lökositler gibi ekstra-adipoz dokudan da VF sekreyonu mevcuttur. (110,111) Ancak dolaşımında artan VF düzeyinin artmış adipoz doku ile ilgili ilişkili olduğu belirtilmiştir. (112) Bunun yanında, sadece adipositlerden değil, obezite ilişkili olarak adipoz dokuda infiltrasyonu belirgin şekilde artmış olan aktive makrofajlar gibi inflamatuvar hücrelerden de VF salındığı belirtilmektedir. Üstelik adipositlerden ziyade aktive makrofajlardan, inflamatuvar sinyale yanıt olarak salgılandığını belirten yayınlar da vardır. (110)

Yapılan bazı çalışmalarda, plazma VF düzeyleri ile T2D arasında pozitif yönde korelasyon tanımlansa da (113) literatürde bunu desteklemeyen yayınlar da mevcuttur. (114) Diğer hastalıklarla ilişkisine bakıldığında ise, literatürde plazma VF düzeylerinin plazma glikoz (114) İD (115) KVH (113,116,117) obezite ve MetS (115) varlığında arttığını belirten yayınlar mevcuttur, ancak bu hastalıkların patogenezindeki

VF'nin rolü üzerine tartışmalar da devam etmektedir. (118) VF'nin bu hastalıklardaki düzeyini araştıran bir meta-analizde, obezite, AO, T2D, MetS ve KVH ile pozitif yönde korelasyon gösterdiği, glikoz homeostazisiyle ve HOMA-IR ile yapılan değerlendirmede İD ile de ilişkili olduğu belirtilmiştir. (112) Ayrıca MetS'li ve T2D'li bireylerde görülen ileri karotis aterosklerozunun, artmış plazma VF düzeyleri ile korele olduğu iddia edilmektedir. (113,119) Morbid obezlerde EKO yardımıyla değerlendirilen EAT'ın da plazma VF düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (115) İL 6 ve CRP gibi inflamatuvar belirteçlerle de pozitif korelasyonu mevcuttur. (116)

**Tablo 2.14. Visfatinin çeşitli dokulardaki biyolojik işlevi**

<b>Mezengial Hücreler</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Artmış glikoz alımı</li> <li>• RAAS aktivasyonu</li> <li>• Fibrozis</li> </ul>	<b>Düz Kas Hücreleri</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proliferasyon</li> <li>• İnflamasyon</li> </ul>	<b>Kardiyak Fibroblastlar ve Kardiyomiyositler</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiapoptozis</li> <li>• Proliferasyon</li> <li>• Kollajen depolanması</li> </ul>
<b>Monosit ve Makrofajlar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proliferasyon</li> <li>• İnflamasyon</li> <li>• İL 6 aracılığıyla hücre sağkalımı</li> <li>• TNF alfa ve İL 8 salgılanması</li> <li>• Aşırı kolesterol alımı</li> <li>• MMP 2 ve 9 salgılanması</li> </ul>		<b>Endotel Hücreleri</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proliferasyon ve göç</li> <li>• İnflamasyon</li> <li>• eNOS ekspresyonu ve nitrik oksit üretimi</li> <li>• Anjiogenez</li> <li>• ECM remodelingi (MMP 2 ve 9)</li> <li>• Bozulmuş endotel bağımlı dilatasyon</li> </ul>

**MMP:** Matriks metalloproteinaz **eNOS:** Endotelial nitrik oksit sentaz **ECM:** Ekstraselüler matriks Romacho T. et al. Mediators of Inflammation 2013(5850):946427 (124)' dan Tablo haline çevrilmiştir.

Visfatin, yani diğer adıyla NAMPT, enzimatik aktivite göstermektedir. (120) Memelilerde, hücre içi NAMPT “iNAMPT”, “salvage” yolağındaki hız kısıtlayıcı basamağı, redoks reaksiyonlarında esansiyel bir koenzim olan NAD<sup>+</sup> sentezi üzerinden katalizler. (121) NAD bağımlı enzimlerin aktivitesinin korunmasında ve hücrel metabolizmanın düzenlenmesinde merkezi rol oynayan hücre içi NAMPT (121) ve farklı hücre tipleri tarafından salgılanan, hücre dışı NAMPT “eNAMPT” olmak üzere (122), memelilerde iki adet NAMPT izoformu mevcuttur. Yani, VF için, adipoz dokusunun ötesinde her yerden salgılanan ve birden fazla biyolojik işlevi olan bir molekül olduğu söylenebilir. (123,124) (Bk. Tablo 2.14.)

Obezlerde ve T2D'lilerde beta hücre fonksiyonunun devam ettirilmesinde NAMPT aktivitesinin önemli olduğu düşünülmektedir. (122) Fare deneylerinde beta hücrelerinin VF ile inkübasyonun insülin regülasyonunu 9 kat arttırdığı, düşük glikoz ortamında insülin sekresyonunu anlamlı şekilde arttırdığı görülmüştür. (125) T2D'de

ölçülen VF seviyesindeki yükseklik, hiperglisemiye verilmiş fizyolojik bir yanıtla alakalı olabilir. (112)

Visfatinin KV etkisine bakıldığında; miyokard reperfüzyonu başlangıcında oluşan kardiyomiyosit ölümünü akut VF uygulaması ile önlediği (126), ancak yapılan diğer çalışmalara göre ise kronik VF maruziyetinde aterojenik etki gösterdiği belirtilmiştir. (112) Ayrıca VF'nin vasküler inflamatuvar bir mediatör olduğu, kronik maruziyetinde adezyon moleküllerini indükleyerek endotel hücrelerine ve aort endoteline lökosit adezyonunu arttırdığı iddia edilmiştir. (127) Bunun dışında akut miyokard infarktüsü geçiren hastalardan elde edilen aterojenik plakların VF'den zengin olduğu gösterilmiştir. VF'nin, insan endotel hücrelerinde anjiogenezi arttıran matriks metalloproteinaz 2 ve 9 ekspresyonunu aktive ettiği, aterojenik plakların stabilizasyonunu bozduğu, (128) insan aort düz kas hücrelerinde proinflamatuvar sinyaller ortaya çıkardığı (129) belirtilmiştir. Sıçan deneylerinde, perivasküler VF'nin büyüme faktörü gibi davranarak aort düz kas hücrelerinde proliferasyona neden olabileceği gösterilmiştir. (109) İnsan umbilikal ven endotel hücrelerinde vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF)'nin aracılığıyla, endotel hücre proliferasyonuna, göçüne ve kılcal tüp oluşumuna neden olabileceği iddia edilmektedir. VEGF sentezi ve sekresyonunu arttırmasının yanı sıra, VEGF-2 reseptör sayısında da artış sağlar. (130-132) Endotel hücrelerinde VEGF dışında, fibroblast büyüme faktörü 2 ve monosit kemoatraktanprotein 1 gibi proanjiogenik faktörlerin düzenlenmesi üzerine de etki göstermektedir ve bunlar VF aracılı anjiogenezin mediatörleri olarak tanımlanmaktadır. (133) Hem koroner hem karotis ateroskleroz, bu anormal anjiogenezin bir sonucu olarak kabul edilebilir. (134) Aterosklerotik süreçte ilk adım olan endotel disfonksiyonunun belirlenmesinde VF'nin bir belirteç olarak kullanılabilmesi de iddia edilmektedir. (135)

Tüm bunların dışında VF'nin proanjiogenik etkileri sayesinde, neovaskularizasyonun gerekli olduğu iskemik inme veya periferik arter hastalığı gibi durumların tedavisi için bir umut olabilir. (124) Bununla ilgili yapılan hayvan deneylerinde, tek taraflı arka bacak iskemisine bırakılmış farede ekstremitte perfüzyonunu geliştirdiği (131), fonksiyonel neodamar oluşumunu tetikleyebileceği (132) belirtilmiştir. VF'nin bu proanjiogenik etkileri, endotel hücrelerinden tromboksan A2 salınımının indüklenmesi ve buna bağlı İL 8 artışının olması ile ortaya çıkmaktadır. (136) VF fibroblastlar üzerinde de proliferatif etki gösterir. Kardiyak

fibroblastların proliferasyonuna ve böylece miyokardiyal fibrozise neden olmaktadır. (124)

Visfatinin gastrik, kolorektal (137) ve endometrial (138) kanserlerle de ilişkili olduğu belirtilmektedir. (124) Kanser tedavi çalışmaları dahilinde, NAD enzim aktivitesinin inhibisyonu üzerinde çalışılmaktadır. (111) Bu bağlamda antikanser ajan olarak klinik çalışmalarda kullanılan iki ajan APO866 ve CSH-828'dir. (139)



### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi aile hekimliği ve iç hastalıkları polikliniklerine, Nisan 2018 ve Aralık 2018 tarihleri arasında herhangi bir şikâyet ile başvuran 118 gönüllü hasta çalışmaya dahil edilmiştir. 60 kadın 58 erkekten oluşan ve yaş aralığı 18-80 arasında değişen katılımcılar ile 3 ayrı değerlendirme yapılmıştır.

İlk olarak, 1. değerlendirmede, MetS'li bireyler ve kontrol grubu adını verdiğimiz sağlıklı bireyler karşılaştırılmıştır. MetS kriterlerini karşılayan hastalar IDF tanımı doğrultusunda belirlenmiştir. (Bk. Tablo 2.1.) 1.değerlendirme çalışmanın temel değerlendirmesidir. Bunun ardından, tüm katılımcılar obez olanlar ( $VKİ>30\text{kg/m}^2$ ) ve obez olmayanlar ( $VKİ<30\text{kg/m}^2$ ) olarak ikiye ayrılmış ve 2. değerlendirme yapılmıştır. Son olarak da sadece MetS'li bireyler içerisinde 3. ek bir değerlendirme yapılmıştır. Bu aşamada MetS'li bireyler obez olanlar ( $VKİ>30\text{kg/m}^2$ ) ve olmayanlar ( $VKİ<30\text{kg/m}^2$ ) olarak iki alt gruba ayrılmıştır. (Bk. Tablo 3.1.)

**Tablo 3.1. Gruplara ve cinsiyete göre araştırmaya katılanların sayısı**

	MetS: 78kişi		Kontrol
	Obez: 54 kişi	Nonobez: 24 kişi	Nonobez: 40kişi
<b>Kadın</b>	33	6	21
<b>Erkek</b>	21	18	19
<b>Toplam: 118 katılımcı (60 kadın, 58 erkek)</b>			
<b>1. Değerlendirme: MetS ve Kontrol</b>			
<b>2. Değerlendirme: Obez ve Nonobez</b>			
<b>3. Değerlendirme: MetS Obez ve Mets Nonobez</b>			

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu Komisyonu'nun 06.04.2018'li ve 1124 karar numaralı etik kurul onayıyla çalışmaya başlanmıştır. (Bkz. EK 1) Rutin LAB parametreleri ve VF kitleri için Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu "TUEK"den maddi destek alınmıştır. Çalışma dahilindeki tetkikler için katılımcıların sağlık güvencelerine herhangi bir ek ödeme yansıtılmamıştır. Katılımcıların çalışmaya dahil olmayı kabul ettiklerine dair onamları alındıktan sonra (Bkz. EK 2), demografik özellikleri, gerekli FM bulguları, EKO ve LAB sonuçları hasta takip formu üzerine kaydedilmiştir. (Bkz. EK 3) Hastaların EKO incelemeleri, mesai dışında yapılmıştır.



Çalışmaya, kooperasyonu ve oryantasyonu yerinde olan, imzalı onamı bulunan hastalar dahil edilmiştir. T2D, HT ve dislipidemi hariç bilinen böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, KAH, atriyal fibrilasyon, malignite, romatolojik hastalık gibi ek kronik hastalığı olan hastalar, akut enfeksiyon bulguları, akut vasküler olay öyküsü, gebeliği, bilinen genetik hastalığı ve kontrolsüz tiroid fonksiyon testleri olanlar ile kardiyak fonksiyonları etkileyebilecek ilaç kullananlar çalışma dışı bırakılmıştır. Katılımcılar çalışma kriterlerine uyan hastalar arasından rastgele olarak seçilmiştir.

Tüm katılımcıların detaylı anamnezi alınmıştır ve ayrıntılı FM'si yapılmıştır. Sonrasında, demografik özellikler kapsamında; cinsiyet, yaş, eğitim ve SED, alkol ve sigara kullanımı, diyet türü-beslenme şekli, fiziksel aktivite sıklığı, “sosyal jetlag” varlığı yani düzenli gece uykusu alıp almadığı, bilinen T2D, HT, HL ya da başka hastalığı olup olmadığı, varsa bu hastalıkları için kullandığı ilaçlar, ailesel dislipidemi varlığı ya da ailede erken yaşta geçirilen KAH öyküsü olup olmadığı sorgulanmıştır.

Fizik muayene esnasında; metre cinsinden boy, kilogram cinsinden kilo, santimetre cinsinden BÇ ve KÇ, mmHg olarak sistolik ve diyastolik KB ve nabız ölçümleri yapılmıştır. LAB ölçümleri dahilinde minimum 8 saat açlık sonrası venöz kandan, AKŞ, açlık insülini, TG, HDL-K ve CRP düzeyleri çalışılmıştır. HOMA-IR, ilgili formüle göre hesaplanmıştır. (Eş. 2.1.)

Eş zamanlı biyokimya tüpüne fazladan bir tüp venöz kan alınmıştır. Bu kan santrifüj edildikten sonra -80C’lik dolapta çalışma sonuna kadar saklanmıştır. Bu kandan ELISA yöntemiyle serum VF düzeyi çalışılmıştır. Bunun için “Elabscience Human Visfatin ELISA, USA” kiti kullanılmıştır. “Sandwich ELISA” metodunu kullanan bu kitin duyarlılık alt sınırı 0,19 ng/ml, algılama aralığı 0,31-20 ng/ml, tekrarlanabilirlik açısından varyasyon katsayısı <10’dur.

Hastaların FM bulgularından ve LAB sonuçlarından elde edilen veriler kullanılarak, ilgili Tablodaki formüller yardımıyla VKP hesaplanmıştır. (Bkz. Tablo 2.5.) Bu parametreler VKİ, BKO, BBO, BŞİ, BYİ, AVİ, BAİ, Kİ ve VAİ’dir.

Transtoraksal ekokardiyografi “Philips EPIQ” 7 cihazı (Philips healthcare, 3000 Minuteman Road, Andover, MA, USA) kullanılarak yapılmıştır. Parasternal uzun eksen görüntüsünden M-mod ve 2-D ölçümleri yapılmıştır. Sol lateral dekübit pozisyonunda, 2.5-3.5 MHz transdüser ile m-mod kayıtlar 50 mm/sn ve renkli doppler kayıtları 100 mm/sn hızla alınmıştır. Hastalara konvansiyonel eko parametreleri, sol atrial mekanik fonksiyon parametreleri, interatrial coupling parametreleri, doku doppler

parametreleri, miyokard performans parametreleri ve EF ölçülmüştür. Bunlara ilaveten aort ön duvarı, aort ön duvarı M-mod ölçümleri ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığı da kaydedilmiştir.

Verilerin değerlendirilmesi ve analizi SPSS 16.0 bilgisayar paket programı kullanılarak yapılmıştır. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Simirnov testi kullanılarak, varyansların homojenliği Levene testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler açısından; nicel değişkenlerin ifadesinde ortalama ve standart sapma, ortanca ve minimum-maksimum aralık kullanılmıştır. Kategorik değişkenler ise frekans (n) ve geçerli yüzde(%) ile ifade edilmiştir. Hipotez testleri bakımından iki grup arası farkın değerlendirilmesinde; kategorik değişkenler arasında Ki-kare testi, Ki kare testi varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda Fisher Exact testi kullanılmıştır. Bağımsız iki grup arasındaki nicel değişkenlerin karşılaştırılması, varsayımlar sağlanıyorsa Student T testi; sağlanmadığı durumlarda Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. Nicel değişkenlerde ikiden fazla bağımsız grup için varsayımların karşılandığı durumlarda tek yönlü ANOVA testi, karşılanmıyorsa Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ikili ilişkiler, varsayımlar sağlanıyorsa Pearson, karşılanmıyorsa Spearman Rho korelasyon testleri ile analiz edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için, p değeri (p) <0,05 kabul olarak kabul edilmiştir. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilmiştir.

## 4. BULGULAR

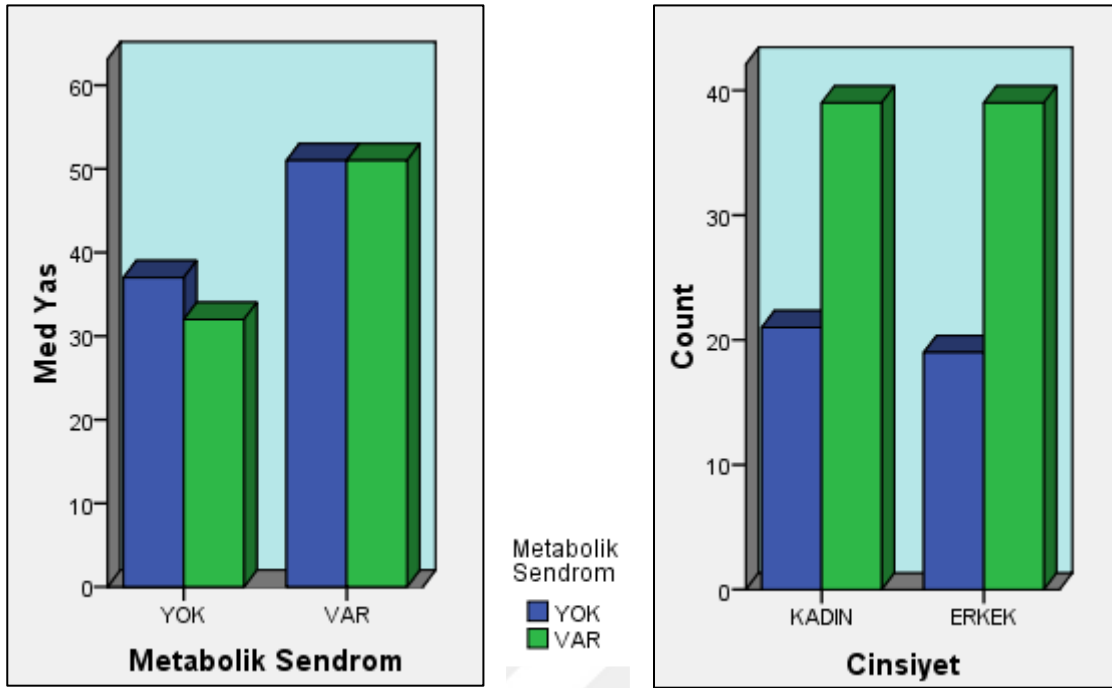
### 4.1. DEĞERLENDİRME (METABOLİK SENDROM/ KONTROL)

Araştırmaya, yaşları 18-80 arasında değişen 118 gönüllü (60K, 58E; yaş ort: 44,17 yıl) dahil edilmiştir. Katılımcılar 2 ana gruba ayrılmıştır. 1. grup IDF 2006 kriterlerine göre belirlenen 78 MetS'li bireyden oluşmaktadır. 2.grup kontrol grubu olarak belirlenmiştir ve içinde 40 sağlıklı katılımcı bulunmaktadır.

**Tablo 4.1. Sosyodemografik inceleme 1**

	MetS (n:78)	Kontrol (n:40)	p değeri (x <sup>2</sup> )
<b>Yaş (yıl)</b>	51/ 18-76	34,5/ 19-55	p<0,001 <sup>M</sup>
<b>Cinsiyet</b>	78 (100)	40 (100)	p: 0,79
Kadın:	39 (50)	21 (52,5)	
Erkek:	39 (50)	19 (47,5)	
<b>Eğitim</b>	78 (100)	40 (100)	p: 0,004
Okur yazar değil-ilkokul:	38 (48,7)	7 (17,5)	
Ortaokul-lise:	24 (30,8)	20 (50)	
Üniversite ve üstü:	16 (20,5)	13 (32,5)	
<b>Sosyoekonomi</b>	78 (100)	39 (100)	p: 1,0
Alt:	54 (69,2)	27 (69,2)	
Orta:	24 (30,8)	12 (30,8)	
Üst:	0	0	
<b>Alkol</b>	78 (100)	40 (100)	p: 0,002
Yok ya da bırakmış:	73 (93,6)	29 (72,5)	
Var:	5 (6,4)	11 (27,5)	
<b>Sigara</b>	78 (100)	40 (100)	p: 0,16
Yok:	53 (67,9)	20 (50)	
Var:	20 (25,6)	16 (40)	
Bırakmış:	5 (6,4)	4 (10)	
<b>Diyet Türü</b>	78 (100)	40 (100)	p: 0,47
Dengeli:	52 (66,7)	30 (75)	
Yağ-KH ve Vejeteryan:	17 (21,8)	5 (12,5)	
Protein ağırlıklı:	9 (11,5)	5 (12,5)	
<b>Fiziksel Aktivite</b>	78 (100)	40 (100)	p: 0,004
Yok:	60 (76,9)	21 (52,5)	
Arasıra:	8 (10,3)	14 (35)	
Düzenli:	10 (12,8)	5 (12,5)	
<b>Uykusuzluk</b>	78 (100)	40 (100)	p: 0,004
Yok:	53 (67,9)	24 (60)	
Var:	25 (32,1)	16 (40)	
<b>T2D öyküsü</b>	77 (100)	40 (100)	p<0,001
Yok:	49 (63,6)	40 (100)	
Var:	28 (36,4)	0	
<b>HT öyküsü</b>	78 (100)	40 (100)	p<0,001
Yok:	44 (56,4)	40 (100)	
Var:	34 (43,6)	0	
<b>HL öyküsü</b>	78 (100)	40 (100)	p: 0,002
Yok:	44 (56,4)	34 (85)	
Var:	34 (43,6)	6 (15)	
<b>Ailesel risk faktörleri</b>	77 (100)	40 (100)	p: 0,84
Yok:	59 (76,6)	30 (75)	
Var:	18 (23,4)	10 (25)	

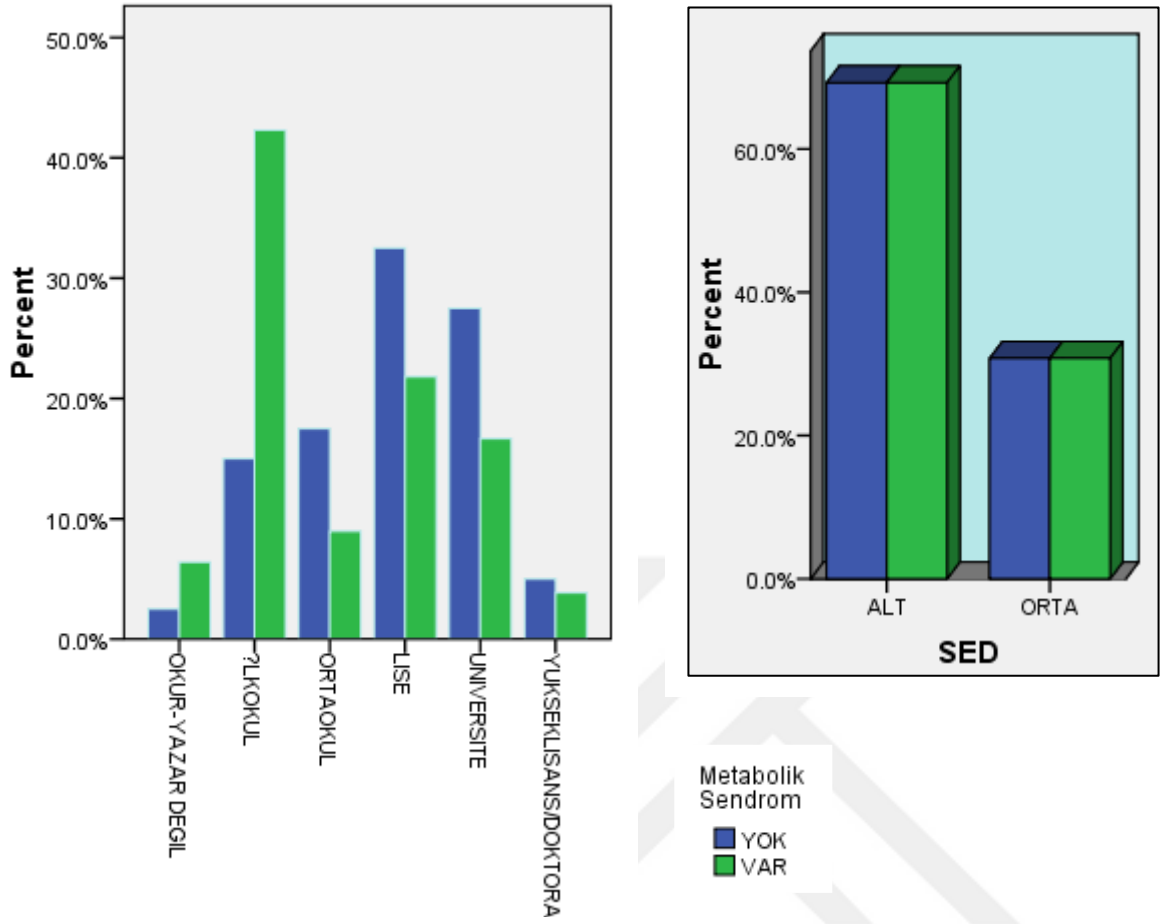
**Ki-kare testi (x<sup>2</sup>):** n (geçerli %) **Mann White U testi (M):** Ortanca/ Minimum-Maksimum



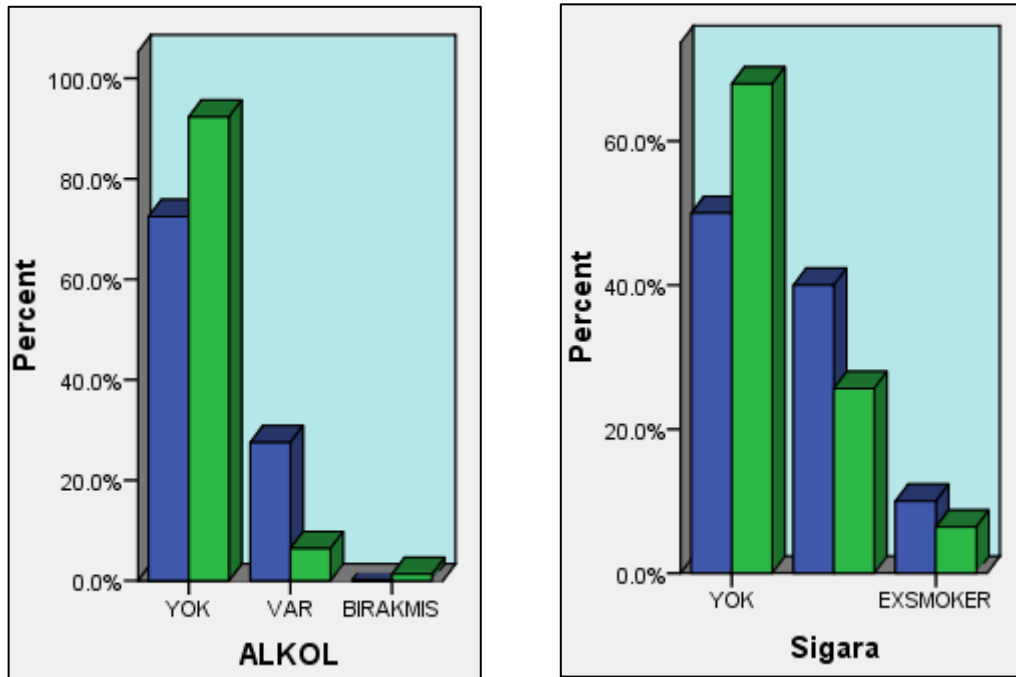
**Şekil 4.1. Katılımcıların yaş ve cinsiyet dağılımı**

Öncelikle MetS’li bireyler ve sağlıklı katılımcılar sosyodemografik özellikler bakımından karşılaştırılmıştır. (Bkz. Tablo 4.1) Analizin gerek koşullarını sağlayabilmek için; eğitim durumu, alkol ve diyet değişkenlerinde yeniden gruplama yapılmıştır. Buna göre çalışmamızda, MetS’li grubun yaş ortancası 51 yıl (18-76), kontrol grubunun yaş ortancası 34,5 yıl (19-55)’dir. (Bkz. Şekil 4.1) MetS’li ve sağlıklı katılımcılar arasındaki bu yaş farkı istatistiksel olarak anlamlıdır. ( $p < 0,001$ ) MetS’li grupta 39K ve 39E, kontrol grubunda 21K ve 19E katılımcı bulunmaktadır. (Bkz. Şekil 4.1) MetS’li ve sağlıklı katılımcıların cinsiyet dağılımları benzerdir ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. ( $p: 0,79$ )

Metabolik sendromlu bireylerde okur yazarlığı olmayan veya ilköğretim mezunu olan katılımcı sayısı, ortaokul, lise, üniversite ve üstünden mezun olanlardan daha fazladır. Kontrollerde ortaokul-lise eğitimi alan katılımcı sayısı, diğerlerinden daha fazladır. Okur yazarlık ve yüksek öğrenim sıklığı bakımından sağlıklı bireylerin eğitim düzeyi daha yüksektir. (Bkz. Şekil 4.2) Gruplar arasındaki bu fark, istatistiksel olarak anlamlıdır. ( $p: 0,004$ ) Çalışmamızda üst SED grubundan hiçbir katılımcı bulunmamaktadır. Her iki grupta alt SED’de olduğunu belirten katılımcı sayısı orta SED’den daha fazladır. (Bkz. Şekil 4.2) Grupların SED bakımından dağılımları benzerdir ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. ( $p: 1,0$ )

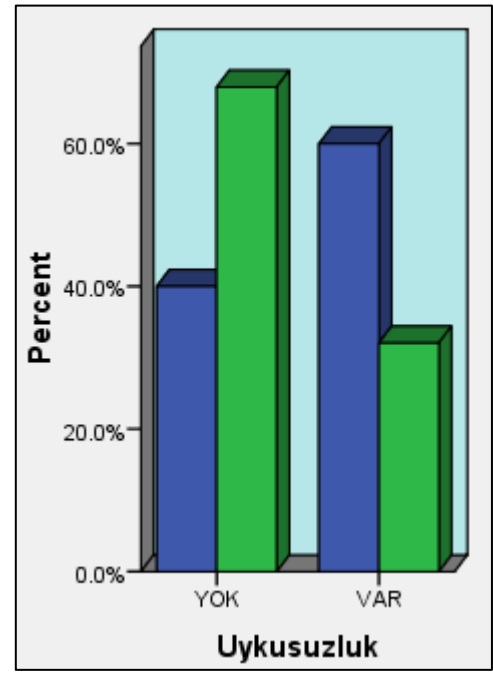
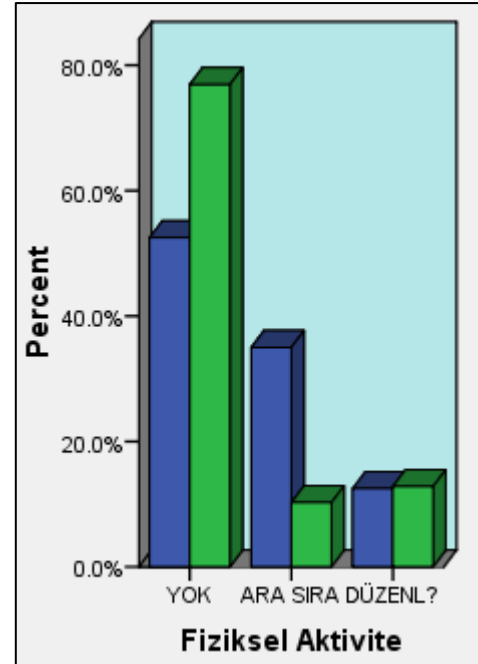
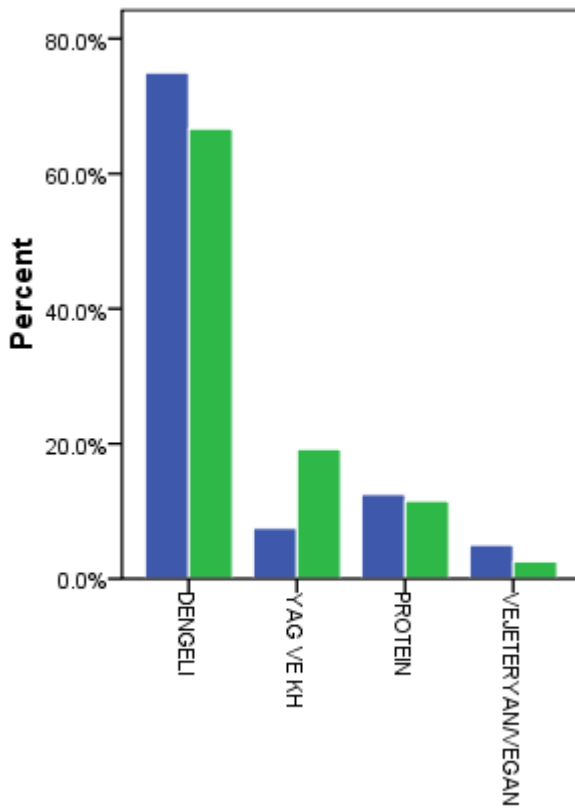


Şekil 4.2. Katılımcıların eğitim ve sosyoekonomik düzeyi



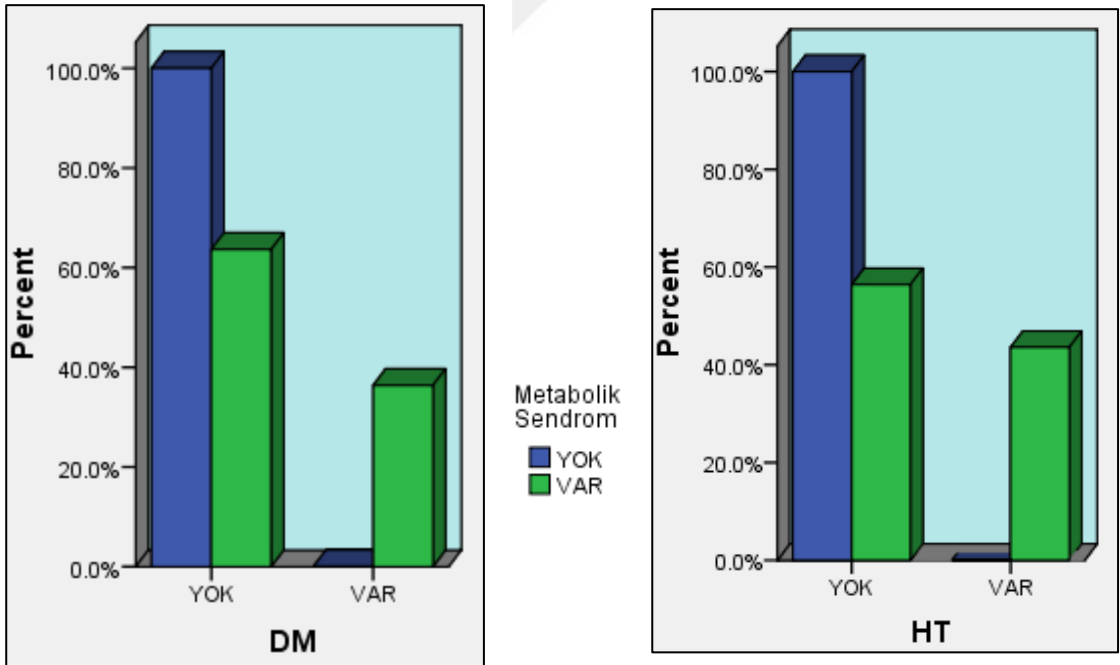
Şekil 4.3. Katılımcıların alkol ve sigara kullanımı

Alkol kullanımı bakımından her iki grupta da kullanmayan ya da bırakanların sayısı, aktif olarak kullananlardan daha fazladır. (Bkz. Şekil 4.3) Alkol kullananların oranı, sağlıklı bireylerde MetS’li olanlara göre daha fazladır ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. (p: 0,002) Sigara kullanımı bakımından her iki grupta da kullanmayanların sayısı, aktif olarak kullananlardan ya da bırakanlardan daha fazladır. (Bkz. Şekil 4.3) Sigara kullanım oranı, sağlıklı bireylerde MetS’li olanlara göre daha fazla olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. (p: 0,16)



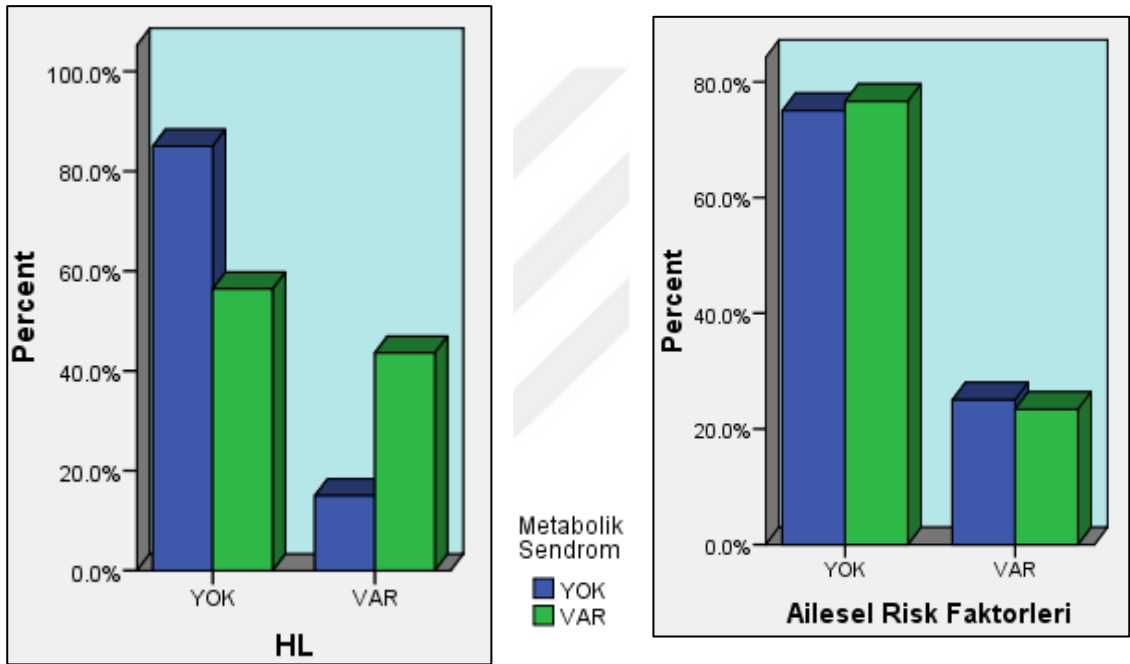
Şekil 4.4. Katılımcıların beslenme, fiziksel aktivite ve uyku alışkanlıkları

Beslenme bakımından her iki grupta da dengeli beslendiğini belirten katılımcı sayısı, protein ağırlıklı, vejetaryen ya da yağ ve KH ağırlık beslendiğini belirten katılımcı sayısından daha fazladır. (Bkz. Şekil 4.4) Dengeli beslenenlerin oranı, sağlıklı bireylerde MetS’li olanlara göre daha fazla olmasına rağmen, gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. (p: 0,47) Fiziksel aktivite sıklığı bakımından her iki grupta da spor yapmadığını belirten katılımcı sayısı, ara sıra ya da düzenli olarak yaptığını belirten katılımcı sayısından daha fazladır. (Bkz. Şekil 4.4) Herhangi bir fiziksel aktivitede bulunanların oranı, sağlıklı bireylerde MetS’li olanlara göre daha fazladır ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. (p: 0,004) Her iki grupta da düzenli uyku uyduğunu belirten katılımcı sayısı; uykusuzluk problemi yaşayan, vardiyalı iş sebebiyle ya da sosyal yaşantı nedeniyle düzenli gece uykusu almadığını belirten katılımcı sayısından daha fazladır. (Bkz. Şekil 4.4) Herhangi bir nedenle uykusuzluk problemi yaşayanların oranı, sağlıklı bireylerde MetS’li olanlara göre daha fazladır ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. (p: 0,004)



Şekil 4.5. Katılımcılarda diyabet ve hipertansiyon varlığı

Tip 2 diyabetes mellitus, HT ve HL öyküsü bakımından her iki grupta da tanı konulmuş hastalığı olmayanların sayısı, bilinen hastalığı olanlardan daha fazladır. (Bkz. Şekil 4.5) (Bkz. Şekil 4.6) T2D, HT ve HL öyküsü olanların oranı, MetS’li grupta sağlıklı bireylere göre daha fazladır ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. (sırasıyla;  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p: 0,002$ ) Ailede risk faktörü bulunması bakımından her iki grupta da bilinen risk faktörü olmayanların sayısı, ailesel dislipidemi ya da KAH öyküsü olanlardan daha fazladır. (Bkz. Şekil 4.6) MetS’li ve sağlıklı katılımcıların risk faktörü bakımından dağılımları benzerdir ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. ( $p: 0,84$ )



**Şekil 4.6. Katılımcılarda hiperlipidemi ve ailesel risk faktörü varlığı**

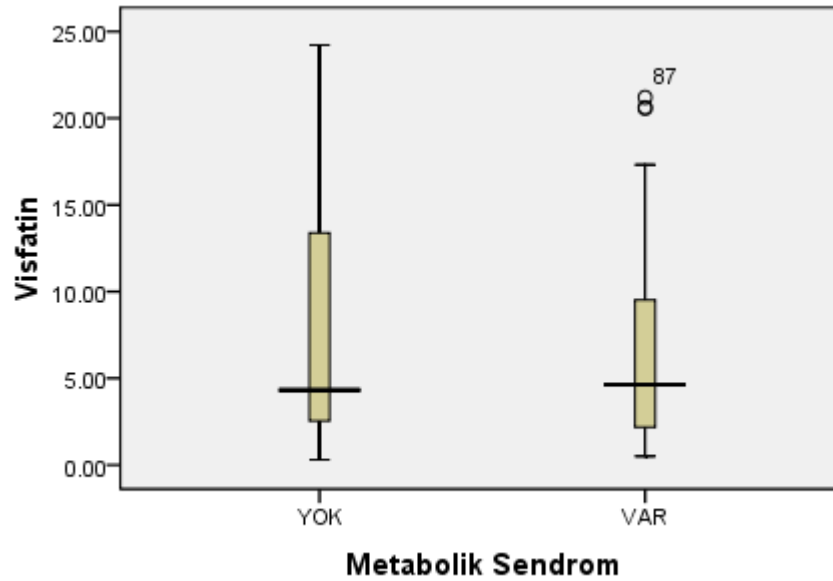
Katılımcılar FM ve LAB sonuçları bakımından değerlendirildiğinde; kilo, BÇ, KÇ, sistolik ve diyastolik KB, TG, AKŞ, açlık insülin, CRP ve HOMA-IR düzeyleri MetS’li bireylerde, HDL-K düzeyleri sağlıklı bireylerde daha yüksektir ve tüm bu parametreler açısından gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır. ( $p < 0,05$ ) Boy ve nabız değerleri her iki grupta benzer olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. ( $p > 0,05$ ) (Bkz. Tablo 4.2.) Serum VF düzeyi MetS’li grupta 4,63 ng/ml (0,5-21,2), kontrol grubunda 4,31 ng/ml (0,31-24,22) olarak ölçülmüştür. Her iki grup arasında serum VF düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. ( $p: 0,55$ ) (Bkz. Şekil 4.7.)



**Tablo 4.2. Fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuç inceleme 1**

	MetS (n:78)	Kontrol (n:40)	p değeri
Boy (m)	1,64±0,1	1,66±0,09	p: 0,18 T
Kilo (kg)	89,7/57-171,5	69/46-88,4	p<0,001 M
Bel çevresi (cm)	107,81±12,59	81,72±9,06	p<0,001 T
Kalça çevresi (cm)	111,5/94-165	98/85-111	p<0,001 M
Nabız (atım/dk)	80,6±11,03	81,2±12,45	p: 0,79 T
Sistolik KB (mmHg)	137,39±18,96	115,72±13,92	p<0,001 T
Diyastolik KB (mmHg)	80/60-120	70/60-90	p<0,001 M
Trigliserit (mg/dl)	153,5/51-630	77/36-185	p<0,001 M
HDL-K (mg/dl)	45,6±10,82	54,62±10,8	p<0,001 T
AKŞ (mg/dl)	105/71-452	87/69-116	p<0,001 M
Açlık insülini (IU/ml)	11,05/2,2-44,87	5,57/2,04-23,63	p<0,001 M
CRP (mg/L)	4,61/0,07-33,97	1,21/0,02-9,34	p<0,001 M
Serum Visfatin (ng/ml)	4,63/0,5-21,2	4,31/0,31-24,22	p: 0,55 M
HOMA-IR	2,84/0,53-28,92	1,29/0,44-4,55	p<0,001 M

**Student T test (T):** Ortalama±standart sapma **Mann White U testi (M):** Ortanca/ Minimum-Maksimum



**Şekil 4.7. Metabolik sendrom/ kontrol grubu serum visfatin seviyeleri**

Vücut kompozisyon parametreleri içerisinde VKİ, BKO, BBO, BŞİ, BYİ, AVİ, BAİ, Kİ ve VAİ bulunmaktadır. Her iki grup VKP bakımından karşılaştırıldığında, tüm indekslerin ortalamaları MetS’li bireylerde sağlıklı bireylere göre daha yüksektir. Gruplar arasındaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlıdır. (p<0,001) (Bkz. Tablo 4.3.)

**Tablo 4.3. Vücut kompozisyon parametreleri inceleme 1**

	MetS (n:78)	Kontrol (n:40)	p değeri
VKİ	32,31/23,42-63,76	24,59/19,66-29,49	p<0,001 <sup>M</sup>
BKO	0,95±0,07	0,83±0,07	p<0,001 <sup>T</sup>
BBO	0,64/0,48-0,93	0,49/0,39-0,58	p<0,001 <sup>M</sup>
BŞİ	0,08±0,005	0,075±0,004	p<0,001 <sup>T</sup>
BYİ	6,44/2,97-14,97	3,29/1,54-5,03	p<0,001 <sup>M</sup>
AVİ	22,05/12,82-46,33	13,79/8,7-20	p<0,001 <sup>M</sup>
BAİ	33,96/23,62-60,56	27,81/19,58-36,38	p<0,001 <sup>M</sup>
Kİ	1,32±0,08	1,17±0,07	p<0,001 <sup>T</sup>
VAİ	2,39/0,78-10,21	0,96/0,32-2,89	p<0,001 <sup>M</sup>

**Student T test (τ):** Ortalama±standart sapma **Mann White U testi (M):** Ortanca/ Minimum-Maksimum

Çalışmamızda katılımcıların kardiyak fonksiyonları EKO ile değerlendirilmiştir. Bunun için katılımcıların LVDSÇ, LVSSÇ, IVS, PW, AO çapı, LA çapı, mitral E ve mitral A dalga akım hızı, mitral EDT, mitral IVRT, EF, aort ön duvar kalınlığı, aort ön duvar kalınlığı M-mod ve EAT ölçümleri alınmıştır. (Bkz. Tablo 4.4.) Mitral E, EF ve aort ön duvarı ölçümleri sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda, diğer parametreler ise MetS'li bireylerde daha yüksek bulunmuştur. Tüm parametrelerde, MetS ve kontrol grubu arasındaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlıdır. (p<0,001)

**Tablo 4.4. Transtorasik ekokardiyografi inceleme 1**

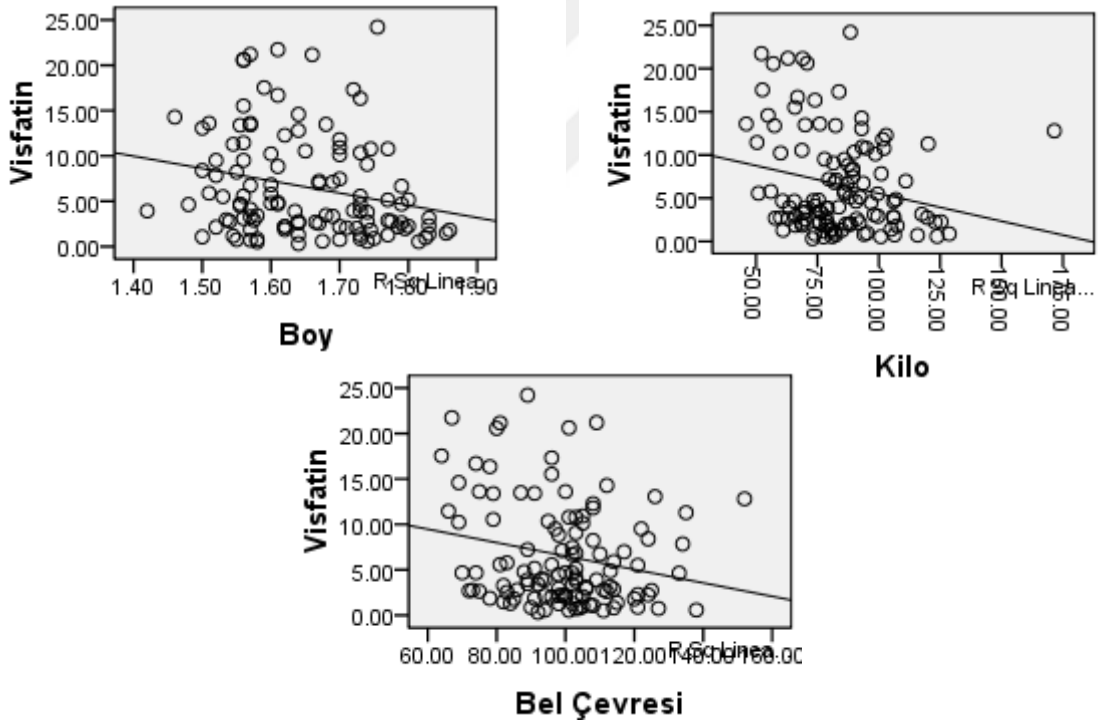
	MetS (n:78)	Kontrol (n:40)	p değeri
LVDSÇ (cm)	4,85±0,38	4,59±0,39	p<0,001 <sup>T</sup>
LVSSÇ (cm)	2,81±0,4	2,59±0,41	p<0,001 <sup>T</sup>
IVS (cm)	1,06±0,19	0,84±0,15	p<0,001 <sup>T</sup>
PW (cm)	1,0±0,16	0,82±0,13	p<0,001 <sup>T</sup>
AO ÇAPI (cm)	2,67±0,31	2,39±0,35	p<0,001 <sup>T</sup>
LA ÇAPI (cm)	3,53±0,34	2,96±0,41	p<0,001 <sup>T</sup>
Mitral E (m/sn)	0,70±0,16	0,82±0,13	p<0,001 <sup>T</sup>
Mitral A (m/sn)	0,74/0,46-1,05	0,58/0,43-0,84	p<0,001 <sup>M</sup>
Mitral EDT (msn)	200,58±37,58	172,5±30,41	p<0,001 <sup>T</sup>
Mitral IVRT (msn)	63/28-127	51/28-88	p<0,001 <sup>M</sup>
EF %	65/45-70	69/66-71	p<0,001 <sup>M</sup>
Aort ön duvarı (cm)	0,31/0,2-0,43	0,4/0,22-0,79	p<0,001 <sup>M</sup>
Aort ön duvarı M-mod (cm)	0,42/0,27-0,81	0,34/0,19-0,45	p<0,001 <sup>M</sup>
Epikardiyal yağ kalınlığı (cm)	0,59±0,14	0,36±0,12	p<0,001 <sup>T</sup>

**Student T test (τ):** Ortalama±standart sapma **Mann White U testi (M):** Ortanca/ Minimum-Maksimum

**Tablo 4.5. Visfatin/ Yaş, fizik muayene ve laboratuvar korelasyonu**

	n	r değeri	r <sup>2</sup>	p değeri (p)	r s değeri	p değeri (s)
Yaş (yıl)	116	0,07	0,004	p: 0,41	0,09	p: 0,32
Boy (m)	116	-0,23	0,052	p: 0,01	-0,27	p: 0,003
Kilo (kg)	116	-0,22	0,048	p: 0,01	-0,19	p: 0,034
BÇ (cm)	116	-0,21	0,044	p: 0,01	-0,19	p: 0,04
KÇ (cm)	116	-0,11	0,012	p: 0,20	-0,11	p: 0,23
Nabız (atım/dk)	116	0,10	0,010	p: 0,28	0,10	p: 0,24
Sistolik KB (mmHg)	116	-0,05	0,002	p: 0,53	-0,02	p: 0,79
Diyastolik KB (mmHg)	116	-0,06	0,003	p: 0,49	-0,03	p: 0,73
Trigliserit (mg/dl)	116	-0,04	0,001	p: 0,66	-0,03	p: 0,68
HDL-K (mg/dl)	116	0,15	0,022	p: 0,09	0,11	p: 0,22
AKŞ (mg/dl)	116	-0,03	<0,001	p: 0,69	-0,06	p: 0,48
Açlık insülini (IU/ml)	111	-0,04	0,001	p: 0,61	-0,09	p: 0,30
CRP (mg/L)	115	-0,08	0,006	p: 0,39	-0,01	p: 0,89
HOMA-IR	116	-0,09	0,008	p: 0,32	-0,07	p: 0,43

(p): Pearson korelasyon analizi (s): Spearman's Rho korelasyon analizi



**Şekil 4.8. Visfatinin boy, kilo ve bel çevresi ile zayıf negatif korelasyonu**

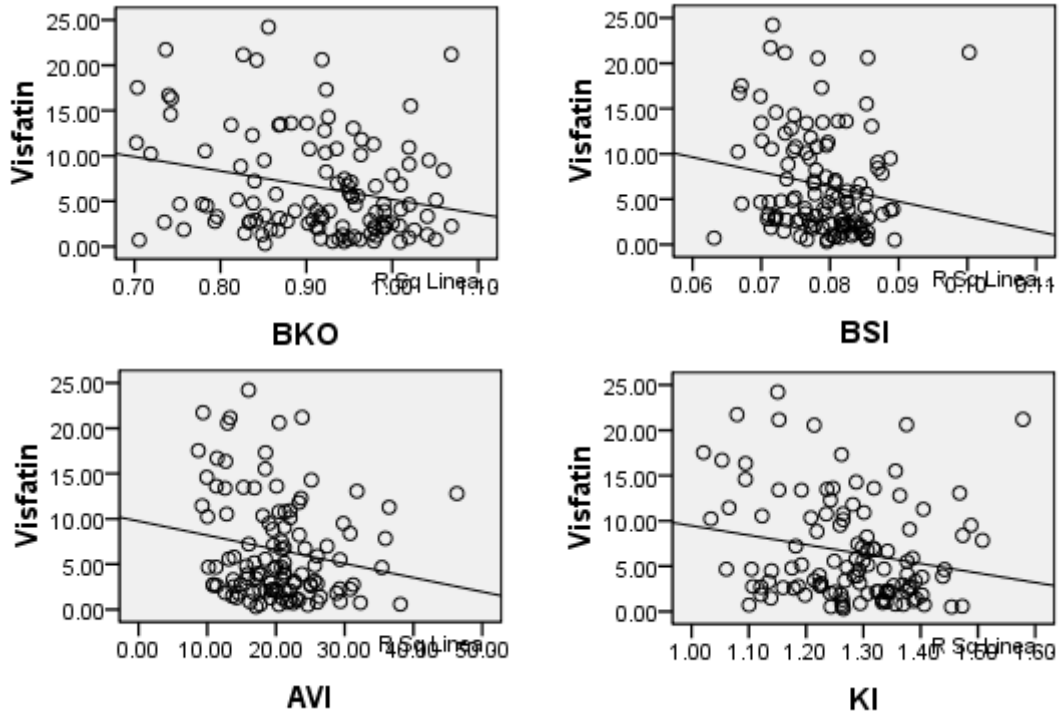
Katılımcıların yaşlarının, FM bulgularının ve LAB parametrelerinin serum VF düzeyi ile olan korelasyonu incelenmiştir. Analiz doğrultusunda, VF seviyeleri ile boy, kilo ve BÇ arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf korelasyon bulunmaktadır. ( $p < 0,05$ ) (Bkz. Şekil 4.8.) VF ile yaş, KÇ, nabız, sistolik ve diyastolik

KB, TG, HDL-K, AKŞ, açlık insülin, CRP ve HOMA-IR düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. ( $p>0,05$ ) (Bkz. Tablo 4.5.)

**Tablo 4.6. Visfatin/vücut kompozisyon parametreleri korelasyonu**

	n	r değeri	r <sup>2</sup>	p değeri (p)	r s değeri	p değeri (s)
VKİ	116	-0,106	0,011	p:0,256	-0,094	p:0,317
BKO	116	-0,249	0,062	p:0,007	-0,215	p:0,020
BBO	116	-0,122	0,014	p:0,191	-0,114	p:0,221
BŞİ	116	-0,170	0,028	p:0,068	-0,238	p:0,010
BYİ	116	-0,091	0,008	p:0,329	-0,114	p:0,221
AVİ	116	-0,185	0,034	p:0,047	-0,189	p:0,042
BAİ	116	0,024	0,0005	p:0,795	0,096	p:0,308
Kİ	116	-0,203	0,041	p:0,029	-0,211	p:0,023
VAİ	116	-0,077	0,005	p:0,409	-0,038	p:0,682

(p): Pearson korelasyon analizi (s): Spearman's Rho korelasyon analizi



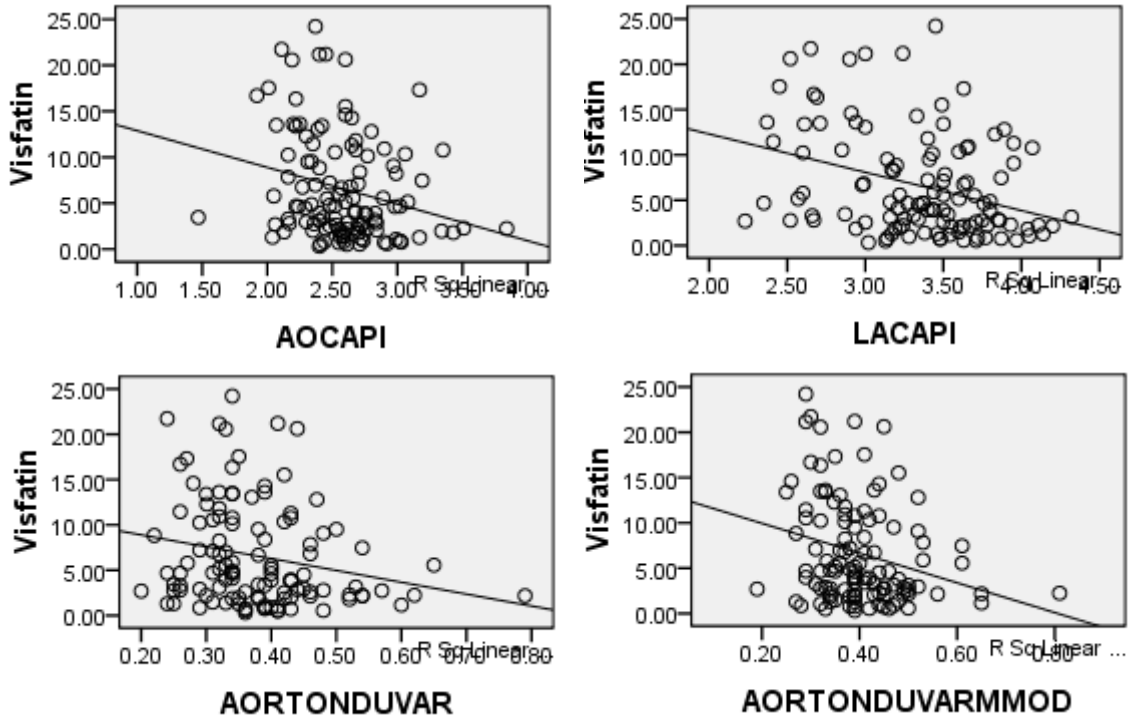
**Şekil 4.9. Visfatinin bel kalça oranı, beden şekil indeksi, abdominal volüm indeksi ve koniklik indeksi ile negatif yönde zayıf korelasyonu**

Visfatinin, VKP ile olan ilişkisi incelendiğinde; BKO, BŞİ, AVİ ve Kİ ile VF arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf korelasyon olduğu görülmüştür. ( $p<0,05$ ) (Bkz. Şekil 4.9.) VKİ, BBO, BYİ, BAİ ve VAİ ile VF arasında ise istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon bulunmamaktadır. ( $p>0,05$ ) (Bkz. Tablo 4.6.)

**Tablo 4.7. Visfatin/ transtorasik ekokardiyografi korelasyonu**

	n	r değeri	r <sup>2</sup>	p değeri (p)	r s değeri	p değeri (s)
LVDSÇ (cm)	116	-0,11	0,012	p:0,21	-0,097	p:0,30
LVSSÇ (cm)	115	-0,13	0,016	p:0,14	-0,098	p:0,29
IVS (cm)	116	-0,11	0,012	p:0,22	-0,019	p:0,83
PW (cm)	116	-0,08	0,006	p:0,35	-0,044	p:0,63
AO ÇAPI (cm)	116	-0,24	0,057	p:0,007	-0,27	p: 0,003
LA ÇAPI (cm)	115	-0,33	0,108	p:<0,001	-0,31	p: 0,001
Mitral E (m/sn)	116	0,07	0,004	p:0,40	0,06	p:0,49
Mitral A (m/sn)	116	0,04	0,001	p:0,65	0,04	p:0,65
Mitral EDT (msn)	116	-0,036	0,001	p:0,7	0,02	p:0,75
Mitral IVRT(msn)	116	-0,07	0,004	p:0,4	-0,08	p:0,37
EF %	112	0,11	0,012	p:0,22	0,06	p:0,48
Aort ön duvarı (cm)	116	-0,219	0,047	p:0,018	-0,233	0,012
Aort ön duvarı M-mod (cm)	114	-0,264	0,069	p:0,005	-0,254	0,006
Epikardiyal yağ kalınlığı (cm)	115	-0,077	0,005	p:0,413	-0,094	0,318

(p): Pearson korelasyon analizi (s): Spearman's Rho korelasyon analizi



**Şekil 4.10. Visfatinin aort çapı, sol atriyum çapı, aort ön duvar kalınlığı ve aort ön duvar kalınlığı M-mod ile zayıf negatif korelasyonu**

Visfatinin EKO parametreleri ile korelasyonu incelendiğinde; AO çapı, LA çapı, aort ön duvarı kalınlığı ve aort ön duvarı kalınlığı M-mod ölçümlerinin, VF ile

istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf korelasyonu bulunmaktadır. ( $p < 0,05$ ) (Bkz. Şekil 4.10.) LVDSÇ, LVSSÇ, IVS, PW, Mitral E, Mitral A, Mitral EDT, Mitral IVRT, EF ve EAT ile serum VF seviyeleri arasında herhangi bir korelasyon bulunamamıştır. ( $p > 0,05$ ) (Bkz. Tablo 4.7.)

## 4.2. DEĞERLENDİRME (OBEZ/ NONOBEZ)

**Tablo 4.8. Sosyodemografik inceleme 2**

		Obez (n:54)	Nonobez (n:64)	p değeri ( $\chi^2$ )
<b>Yaş (yıl)</b>		47,46±13,09	41,39±13,27	p: 0,014 $\tau$
<b>Cinsiyet</b>		54 (100)	64 (100)	p: 0,041
	Kadın:	33 (61,1)	27 (42,2)	
	Erkek:	21 (38,9)	37 (57,8)	
<b>Eğitim</b>		54 (100)	64 (100)	p: 0,043
	Okur yazar değil-ilkokul:	27 (50)	18 (28,1)	
	Ortaokul-lise:	15 (27,8)	29 (45,3)	
	Üniversite ve üstü:	12 (22,2)	17 (26,6)	
<b>Sosyoekonomi</b>		54 (100)	63 (100)	p: 0,51
	Alt:	39 (72,2)	42 (66,7)	
	Orta:	15 (27,8)	21 (33,3)	
	Üst:	0	0	
<b>Alkol</b>		54 (100)	64 (100)	p: 0,21
	Yok ya da bırakmış:	49 (90,7)	53 (82,8)	
	Var:	5 (9,3)	11 (17,2)	
<b>Sigara</b>		54 (100)	64 (100)	p: 0,84
	Yok ya da bırakmış:	38 (70,4)	44 (68,8)	
	Var:	16 (29,6)	20 (31,2)	
<b>Diyet Türü</b>		54 (100)	64 (100)	p: 0,32
	Dengeli:	36 (66,7)	46 (71,9)	
	Yağ-KH ve Vejeteryan:	13 (24,1)	9 (14,1)	
	Protein ağırlıklı:	5 (9,3)	9 (14,1)	
<b>Fiziksel Aktivite</b>		54 (100)	64 (100)	p: 0,002
	Yok:	46 (85,2)	35 (54,7)	
	Arasıra:	4 (7,4)	18 (28,1)	
	Düzenli:	4 (7,4)	11 (17,2)	
<b>Uykusuzluk</b>		54 (100)	64 (100)	p: 0,82
	Yok:	31 (57,4)	38 (59,4)	
	Var:	23 (42,6)	26 (40,6)	
<b>T2D öyküsü</b>		54 (100)	63 (100)	p: 0,002
	Yok:	34 (63)	55 (87,3)	
	Var:	20 (37)	8 (12,7)	
<b>HT öyküsü</b>		54 (100)	64 (100)	p: 0,002
	Yok:	31 (57,4)	53 (82,8)	
	Var:	23 (42,6)	11 (17,2)	
<b>HL öyküsü</b>		54 (100)	64 (100)	p: 0,001
	Yok:	27 (50)	51 (79,7)	
	Var:	27 (50)	13 (20,3)	
<b>Ailesel risk faktörleri</b>		54 (100)	63 (100)	p: 0,97
	Yok:	41 (75,9)	48 (76,2)	
	Var:	13 (24,1)	15 (23,8)	

**Ki-kare testi ( $\chi^2$ ):** n (geçerli %) **Student T test ( $\tau$ ):** Ortalama±standart sapma

Araştırmadaki 118 gönüllü katılımcının hepsi (60K, 58E; yaş ort: 44,17 yıl) VKİ'ye göre obez olanlar ( $VKİ > 30 \text{ kg/m}^2$ ) ve olmayanlar ( $VKİ < 30 \text{ kg/m}^2$ ) olarak yeniden iki alt gruba ayrılıp ek değerlendirme yapılmıştır. Obes bireylerden oluşan 1. grupta 54 katılımcı, nonobes bireylerden oluşan 2. grupta ise 64 katılımcı bulunmaktadır.

Gruplar sosyodemografik özellikler bakımından incelendiğinde, analizin gerek koşullarını sağlayabilmek için; eğitim durumu, alkol, sigara ve diyet türünde yeniden gruplama yapılmıştır. Analiz sonucunda obez ve nonobes grupları arasında; yaş, cinsiyet, eğitim durumu, fiziksel aktivite, T2D, HT ve HL varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. ( $p < 0,05$ ) Gruplar arasında SED, alkol kullanımı, sigara, beslenme türü, uykusuzluk ve ailesel risk faktörleri varlığı açısından değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. ( $p > 0,05$ ) Obes grupta bulunan 33K ve 21E katılımcının yaş ortalaması  $47,46 \pm 13,09$ 'dur. Nonobes grupta ise 27K, 37E bulunmaktadır ve yaş ortalamaları  $41,39 \pm 13,27$ 'dir. İki grubun yaş farkı istatistiksel olarak anlamlıdır. ( $p: 0,014$ ) (Bkz. Tablo 4.8).

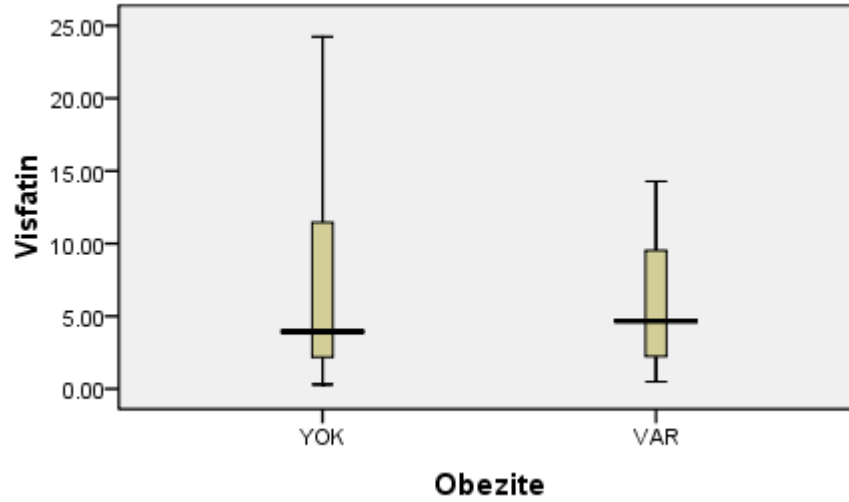
**Tablo 4.9. Fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuç inceleme 2**

	<b>Obez (n:54)</b>	<b>Nonobes (n:64)</b>	<b>p değeri</b>
Boy (m)	1,62±0,10	1,67±0,08	p: 0,006 $\tau$
Kilo (kg)	98±17,98	72,05±11,91	p<0,001 $\tau$
Bel çevresi (cm)	111,8±12,42	88,10±11,77	p<0,001 $\tau$
Kalça çevresi (cm)	117/100-165	100/85-111	p<0,001 $M$
Nabız (atım/dk)	81,11±11,41	80,54±11,64	p: 0,79 $\tau$
Sistolik KB (mmHg)	138,27±19,20	123,10±18,41	p<0,001 $\tau$
Diyastolik KB (mmHg)	80/60-120	80/60-100	p: 0,002 $M$
Trigliserit (mg/dl)	169,03±93,82	113,18±60,04	p<0,001 $\tau$
HDL-K (mg/dl)	44,61±9,59	52,07±12,099	p<0,001 $\tau$
AKŞ (mg/dl)	108,5/82-452	92/69-263	p<0,001 $M$
Açlık insülini (IU/ml)	11,61/4,62-44,87	6,1/2,04-23,63	p<0,001 $M$
CRP (mg/L)	5,29/0,3-33,97	1,73/0,02-9,34	p<0,001 $M$
Serum Visfatin (ng/ml)	4,66/0,5-14,28	3,93/0,31-24,22	p: 0,69 $M$
HOMA-IR	3,46/1,03-28,92	1,36/0,44-6,89	p<0,001 $M$

**Student T test ( $\tau$ ):** Ortalama±standart sapma **Mann White U testi ( $M$ ):** Ortanca/ Minimum-Maksimum

Obes ve nonobes grupların FM bulguları ve LAB sonuçları karşılaştırıldığında; boy, kilo, BÇ, KÇ, sistolik ve diyastolik KB, TG, HDL-K, AKŞ, açlık insülin, CRP ve HOMA-IR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. ( $p < 0,05$ ) Nabız ve serum VF düzeyi bakımından ise, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı

bir fark bulunmadığı görülmüştür. ( $p>0,05$ ) (Bkz. Tablo 4.9) Serum VF düzeyi obez grupta 4,66 ng/ml (0,5-14,28), nonobez grupta ise 3,93 ng/ml (0,31-24,22)'dir. ( $p: 0,69$ ) (Bkz. Şekil 4.11.)



**Şekil 4.11. Obez/ nonobez serum visfatin seviyeleri**

Obez ve nonobez gruplar, vücut kompozisyon indeksleri bakımından karşılaştırıldığında; VKİ, BKO, BBO, BYİ, AVİ, BAİ, Kİ ve VAİ indeksleri, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulunmuştur. ( $p<0,05$ ) BŞİ indeksi bakımından ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. ( $p:0,47$ ) (Bkz. Tablo 13.2.3.)

**Tablo 4.10. Vücut kompozisyon parametreleri inceleme 2**

	Obez (n:54)	Nonobez (n:64)	p değeri
VKİ	36,78/30,02-63,76	25,95/19,66-29,55	$p<0,001^M$
BKO	0,95/0,71-1,07	0,87/0,70-1,07	$p:0,001^M$
BBO	0,69±0,09	0,52±0,06	$p<0,001^T$
BŞİ	0,079±0,005	0,07±0,006	$p:0,47^T$
BYİ	7,32/4,33-14,97	3,76/1,54-7,74	$p<0,001^M$
AVİ	23,93/ 16,87-46,33	15,97/ 8,7-23,8	$p<0,001^M$
BAİ	40,08/25,76-60,56	27,7/19,58-38,7	$p<0,001^M$
Kİ	1,32±0,08	1,23±0,11	$p<0,001^T$
VAİ	2,48/0,91-10,21	1,32/0,32-5,23	$p<0,001^M$

**Student T test (T):** Ortalama±standart sapma **Mann White U testi (M):** Ortanca/ Minimum-Maksimum



Obez ve nonobez hastaların EKO sonuçlarının analizinde LVSSÇ, IVS, PW, AO çapı, LA çapı, mitral A, mitral EDT, EF, aort ön duvar kalınlığı, aort ön duvar kalınlığı M-mod ve EAT ortalamaları açısından, gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır. ( $p<0,05$ ) LVDSÇ, mitral E ve mitral IVRT açısından ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. ( $p>0,05$ ) (Bkz. Tablo 13.2.4.)

**Tablo 4.11. Transtorasik ekokardiyografi inceleme 2**

	<b>Obez (n:54)</b>	<b>Nonobez (n:64)</b>	<b>p değeri</b>
LVDSÇ (cm)	4,81±0,34	4,73±0,45	p: 0,253 $\tau$
LVSSÇ (cm)	2,85±0,39	2,64±0,41	p: 0,006 $\tau$
IVS (cm)	1,06±0,19	0,93±0,21	p:0,001 $\tau$
PW (cm)	1,0±0,17	0,88±0,15	p:0,001 $\tau$
AO ÇAPI (cm)	2,66±0,33	2,50±0,35	p: 0,012 $\tau$
LA ÇAPI (cm)	3,54/2,94-4,32	3,22/2,23-4,2	p<0,001 <sup>M</sup>
Mitral E (m/sn)	0,72±0,17	0,76±0,15	p:0,14 $\tau$
Mitral A (m/sn)	0,75±0,15	0,66±0,13	p:0,001 $\tau$
Mitral EDT (msn)	199,07±41,9	184,31±32,3	p: 0,033 $\tau$
Mitral IVRT (msn)	63,05±19,9	58,46±19,0	p: 0,20 $\tau$
EF %	65/59-70	68/45-71	p<0,001 <sup>M</sup>
Aort ön duvarı (cm)	0,40±0,082	0,35±0,10	p: 0,004 $\tau$
Aort ön duvarı M-mod (cm)	0,43±0,09	0,37±0,08	p<0,001 $\tau$
Epikardiyal yağ kalınlığı (cm)	0,58±0,15	0,46±0,17	p<0,001 $\tau$

**Student T test ( $\tau$ ):** Ortalama±standart sapma **Mann White U testi (<sup>M</sup>):** Ortanca/ Minimum-Maksimum

### **4.3. DEĞERLENDİRME (METABOLİK SENDROMDA OBEZ/ NONOBEZ)**

Araştırmada, IDF 2006 kriterlerine göre belirlenmiş 78 MetS'li birey (39K, 39E; yaş ort: 48,92 yıl); VKİ'ye göre obez olanlar ( $VKİ>30\text{kg/m}^2$ ) ve olmayanlar ( $VKİ<30\text{kg/m}^2$ ) olarak iki alt gruba ayrılıp 3. bir değerlendirme yapılmıştır. MetS ve obez olan bireylerden oluşan 1. grupta 54 katılımcı, MetS ve nonobez bireylerden oluşan 2. grupta ise 24 katılımcı bulunmaktadır.

Gruplar sosyodemografik özellikler bakımından incelendiğinde analizin gerek koşullarını sağlayabilmek için; eğitim durumu, alkol, sigara, diyet ve fiziksel aktivite türünde yeniden gruplama yapılmıştır. Analiz sonucunda MetS'li obez ve MetS'li nonobez grupları arasında; cinsiyet, fiziksel aktivite ve uykusuzluk açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. ( $p<0,05$ ) Gruplar arasında, yaş, eğitim durumu, SED, alkol kullanımı, sigara, beslenme türü, T2D, HT, HL öyküsü ve ailesel risk

faktörleri varlığı açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. ( $p>0,05$ ) MetS'li obez grupta bulunan 33K ve 21E katılımcının yaş ortalaması  $47,46\pm13,09$ 'dur. MetS'li nonobez grupta ise 6K, 18E bulunmaktadır ve yaş ortalamaları  $52,21\pm12,14$ 'dür. İki grubun yaş farkı istatistiksel olarak anlamlıdır. ( $p: 0,135$ ) (Bkz. Tablo 13.3.1)

**Tablo 4.12. Sosyodemografik inceleme 3**

	<b>MetS+Obez (n:54)</b>		<b>MetS+Nonobez (n:24)</b>		<b>p değeri (x<sup>2</sup>)</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	47,46±13,09		52,21±12,14		p: 0,135 $\tau$
<b>Cinsiyet</b>	54 (100)		24 (100)		p: 0,003
Kadın:	33 (61,1)	6 (25)			
Erkek:	21 (38,9)	18 (75)			
<b>Eğitim</b>	54 (100)		24 (100)		p: 0,66
Okur yazar değil-ilkokul:	27 (50)	11 (45,8)			
Ortaokul-lise:	15 (27,8)	9 (37,5)			
Üniversite ve üstü:	12 (22,2)	4 (16,7)			
<b>Sosyoekonomi</b>	54 (100)		24 (100)		p: 0,39
Alt:	39 (72,2)	15 (62,5)			
Orta:	15 (27,8)	9 (37,5)			
Üst:	0	0			
<b>Alkol</b>	54 (100)		24 (100)		p: 0,31 F
Yok ya da bırakmış:	49 (90,7)	24 (100)			
Var:	5 (9,3)	0			
<b>Sigara</b>	54 (100)		24 (100)		p: 0,22
Yok ya da bırakmış:	38 (70,4)	20 (83,3)			
Var:	16 (29,6)	4 (16,7)			
<b>Diyet Türü</b>	54 (100)		24 (100)		p: 0,54
Dengeli:	36 (66,7)	16 (66,7)			
Yağ-KH ve Vejeteryan:	13 (24,1)	4 (16,7)			
Protein ağırlıklı:	5 (9,3)	4 (16,7)			
<b>Fiziksel Aktivite</b>	54 (100)		24 (100)		p: 0,009
Yok:	46 (85,2)	14 (58,3)			
Arasıra ve Düzenli:	8 (14,8)	10 (41,7)			
<b>Uykusuzluk</b>	54 (100)		24 (100)		p: 0,003
Yok:	31 (57,4)	22 (91,7)			
Var:	23 (42,6)	2 (8,3)			
<b>T2D öyküsü</b>	54 (100)		23 (100)		p: 0,85
Yok:	34 (63)	15 (65,2)			
Var:	20 (37)	8 (34,8)			
<b>HT öyküsü</b>	54 (100)		24 (100)		p: 0,79
Yok:	31 (57,4)	13 (54,2)			
Var:	23 (42,6)	11 (45,8)			
<b>HL öyküsü</b>	54 (100)		24 (100)		p: 0,08
Yok:	27 (50)	17 (70,8)			
Var:	27 (50)	7 (29,2)			
<b>Ailesel risk faktörleri</b>	54 (100)		23 (100)		p: 0,82
Yok:	41 (75,9)	18 (78,3)			
Var:	13 (24,1)	5 (21,7)			

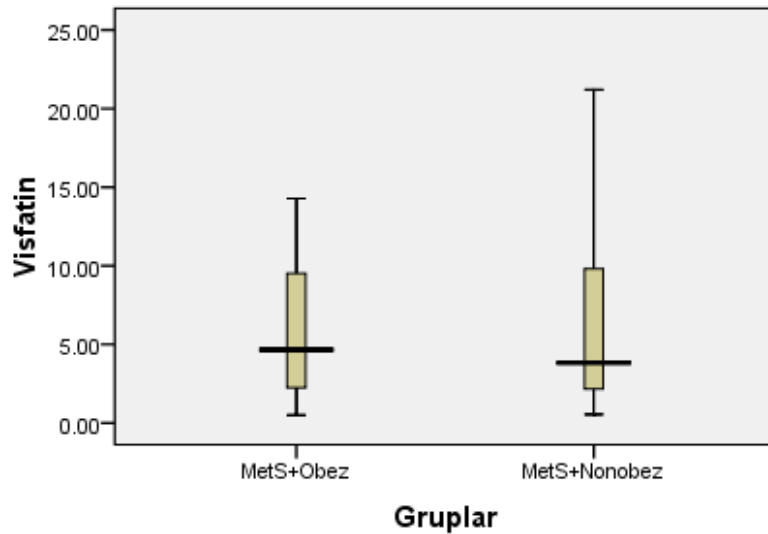
**Ki-kare testi (x<sup>2</sup>):** n (geçerli %) **Student T test ( $\tau$ ):** Ortalama=standart sapma (F): Fischer Exact Test

**Tablo 4.13. Fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuç inceleme 3**

	MetS+Obez (n:54)	MetS+Nonobe(n:24)	p değeri
Boy (m)	1,62±0,10	1,68±0,08	p: 0,016 T
Kilo (kg)	95/ 63,5-171,5	79,75/ 57-95,2	p<0,001 M
Bel çevresi (cm)	109/ 91-152	99,5/ 79-109	p<0,001 M
Kalça çevresi (cm)	117/100-165	101/94-110	p<0,001 M
Nabız (atım/dk)	81,11±11,41	79,45±10,29	p: 0,545 T
Sistolik KB (mmHg)	138,27±19,20	135,41±18,64	p: 0,542 T
Diyastolik KB (mmHg)	80/60-120	80/60-100	p: 0,88 M
Trigliserit (mg/dl)	169,03±93,82	159,91±64,18	p: 0,667 T
HDL-K (mg/dl)	44,61±9,59	47,83±13,14	p: 0,227 T
AKŞ (mg/dl)	108,5/ 82-452	97,5/ 71-263	p:0,24 M
Açlık insülini (IU/ml)	11,61/4,62-44,87	6,98/ 2,2-16,13	p:0,001 M
CRP (mg/L)	6,17±6,27	3,26±2,54	p: 0,035 T
Serum Visfatin (ng/ml)	4,66/0,5-14,28	3,83/ 0,54-21,2	p: 0,98 M
HOMA-IR	3,46/1,03-28,92	1,78/ 0,53-6,89	p<0,001M

**Student T test (T):** Ortalama±standart sapma **Mann White U testi (M):** Ortanca/ Minimum-Maksimum

Metabolik sendrom kriterlerini karşılayan obez ve nonobez bireylerin FM bulguları ve LAB sonuçları karşılaştırıldığında; boy, kilo, BÇ, KÇ, açlık insülin, CRP ve HOMA-IR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. (p<0,05) Nabız, sistolik ve diyastolik KB, TG, HDL-K, AKŞ ve serum VF düzeyi bakımından ise, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı görülmüştür. (p>0,05) (Bkz. Tablo 4.13) Serum VF düzeyi MetS'li obez grupta 4,66 ng/ml (0,5-14,28), MetS'li nonobez grupta 3,83 ng/ml (0,54-21,2)'dir. (p: 0,98) (Bkz. Şekil 13.3.1.)



**Şekil 4.12. MetS Obez/ MetS nonobez serum visfatin seviyeleri**

**Tablo 4.14. Vücut kompozisyon indeksleri inceleme 3**

	MetS+Obez (n:54)	MetS+Nonobez (n:24)	p değeri
VKİ	36,78/ 30,02-63,76	27,69/ 23,42-29,55	p<0,001 <sup>M</sup>
BKO	0,94±0,07	0,97±0,06	p: 0,083 <sup>T</sup>
BBO	0,67/ 0,55-0,93	0,58/ 0,48-0,69	p<0,001 <sup>M</sup>
BŞİ	0,07±0,005	0,08±0,005	p: 0,001 <sup>T</sup>
BYİ	7,32/4,33-14,97	5,13/ 2,97-7,74	p<0,001 <sup>M</sup>
AVİ	23,93/16,87-46,33	19,81/ 12,82-23,8	p<0,001 <sup>M</sup>
BAİ	40,08/ 25,76-60,56	27,65/ 23,62-38,79	p<0,001 <sup>M</sup>
Kİ	1,32±0,08	1,33±0,08	p: 0,72 <sup>T</sup>
VAİ	2,87±1,65	2,36±1,09	p: 0,17 <sup>T</sup>

**Student T test (τ):** Ortalama±standart sapma **Mann White U testi (M):** Ortanca/ Minimum-Maksimum

Metabolik sendrom kriterlerini karşılayan obez ve nonobez bireyler vücut kompozisyon indeksleri bakımından karşılaştırıldığında; VKİ, BBO, BŞİ, BYİ, AVİ ve BAİ indeksleri açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. (p<0,05) BKO, Kİ ve VAİ indeksleri açısından, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. (p>0,05) (Bkz. Tablo 4.14)

**Tablo 4.15. Transtorasik ekokardiyografi inceleme 3**

	MetS+Obez (n:54)	MetS+Nonobez (n:24)	p değeri
LVDSÇ (cm)	4,81±0,34	4,95±0,46	p: 0,15 <sup>T</sup>
LVSSÇ (cm)	2,85±0,39	2,72±0,41	p: 0,18 <sup>T</sup>
IVS (cm)	1,06±0,19	1,08±0,2	p: 0,69 <sup>T</sup>
PW (cm)	1,0±0,17	0,99±0,13	p: 0,67 <sup>T</sup>
AO ÇAPI (cm)	2,66±0,33	2,69±0,25	p: 0,77 <sup>T</sup>
LA ÇAPI (cm)	3,56±0,32	3,47±0,4	p: 0,29 <sup>T</sup>
Mitral E (m/sn)	0,72±0,17	0,67±0,14	p: 0,21 <sup>T</sup>
Mitral A (m/sn)	0,75±0,15	0,75±0,12	p: 0,97 <sup>T</sup>
Mitral EDT (msn)	194/ 130-317	204,5/ 162-250	p: 0,38 <sup>M</sup>
Mitral IVRT (msn)	63,05±19,99	69,29±21,43	p: 0,21 <sup>T</sup>
EF %	65/ 59-70	64/ 45-69	p:0,18 <sup>M</sup>
Aort ön duvarı (cm)	0,40±0,08	0,42±0,12	p: 0,47 <sup>T</sup>
Aort ön duvarı M-mod (cm)	0,43±0,09	0,42±0,09	p: 0,85 <sup>T</sup>
Epikardiyal yağ kalınlığı (cm)	0,58±0,15	0,61±0,13	p: 0,38 <sup>T</sup>

**Student T test (τ):** Ortalama±standart sapma **Mann White U testi (M):** Ortanca/ Minimum-Maksimum

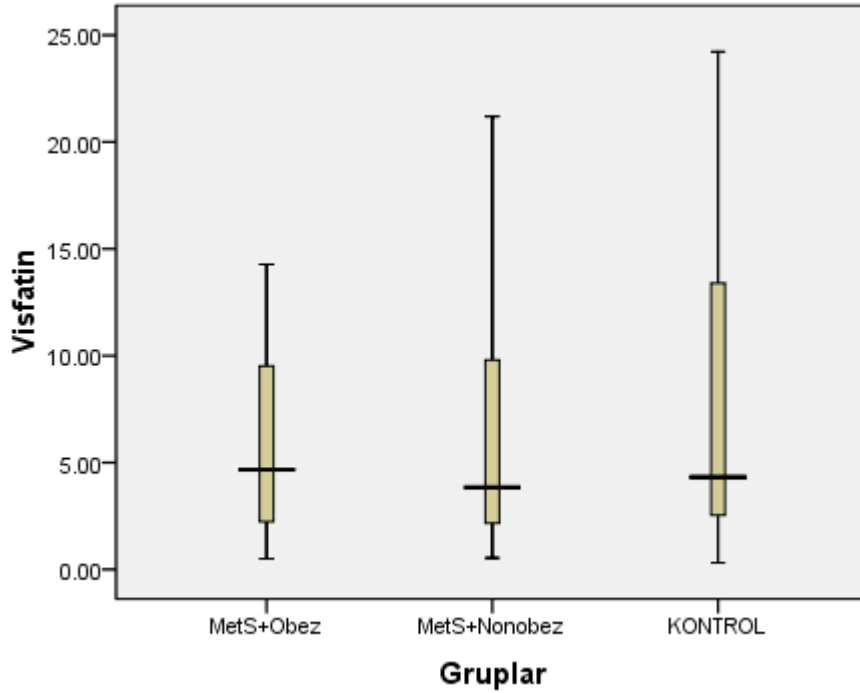
Metabolik sendrom kriterlerini karşılayan obez ve nonobez bireylerin EKO sonuçları karşılaştırıldığında, değerlendirme kapsamında bakılan parametrelerden; LVDSÇ, LVSSÇ, IVS, PW, AO çapı, LA çapı, mitral E, mitral A, mitral EDT, mitral IVRT, EF, aort ön duvar kalınlığı, aort ön duvar kalınlığı M-mod ve EAT açısından gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. ( $p>0,05$ ) (Bkz. Tablo 4.15)

Son olarak çalışmadaki tüm gruplar, serum VF düzeyi açısından karşılaştırılmıştır. (Bkz. Şekil 4.13) Varyansların homojenitesi varsayımı sağlanamadığı için analiz için Kruskal-Wallis testi seçilmiştir. Buna göre gruplar arasında serum VF düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. ( $p: 0,837$ ) (Bkz. Tablo 4.16)

**Tablo 4.16. Tüm grupların visfatin düzeyi açısından karşılaştırılması**

	n	Ortanca	Minimum-Maksimum	Ortalama Sıra	p değeri ( $\kappa$ )
<b>MetS+ Obez</b>	54	4,66	0,5-14,28	57,18	p: 0,837
<b>MetS+ Nonobez</b>	24	3,83	0,54-21,2	57,25	
<b>Kontrol</b>	38	4,31	0,31-24,22	61,17	

( $\kappa$ ): Kruskal –Wallis testi



**Şekil 4.13. Tüm gruplarda serum visfatin düzeylerinin gösterilmesi**

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda MetS olanlar ile olmayanlar arasında serum VF düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Serum VF seviyelerinin; boy, kilo, BÇ, BKO, BŞİ, AVİ ve Kİ ile istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf korelasyonu olduğu görülmüştür. EKO parametrelerinden AO çapı, LA çapı, aort ön duvarı kalınlığı ve aort ön duvarı kalınlığı M-mod ölçümlerinin de VF ile istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf korelasyonu mevcuttur.

Metabolik sendromlu hastalardaki KV fonksiyonlar ve VKP ile VF molekülünün ilişkisi net bilinmemektedir ve bu nedenle bağlantıyı netleştirmek için daha fazla araştırma yapılması gerektiği belirtilmektedir. (112) MetS’de artan KVH riski açısından VF’nin bir belirteç olup olamayacağını ve KVH riskini öngörme bakımından son dönemlerde sıkça araştırılan obezite indekslerinin MetS’li bireylerdeki durumunu incelediğimiz çalışmamıza, yaşları 18-80 arasında değişen 118 gönüllü (60K, 58E; yaş ort: 44,17 yıl) dahil edilmiştir. Katılımcılar 2 ana gruba ayrılmıştır. 1. grup IDF 2006 kriterlerine göre belirlenen 78 MetS’li bireyden oluşmaktadır. 2.grup kontrol grubu olarak belirlenmiştir ve içinde 40 sağlıklı katılımcı bulunmaktadır. Çalışmamızın tartışma sunumu şu sırada ilerlemektedir:

- 5.1. Metabolik Sendromun Diyet ve Fiziksel Aktivite ile İlişkisi
- 5.2. Metabolik Sendromda Tip 2 Diabetes Mellitus ve İnsülin Direnci
- 5.3. Metabolik Sendrom ve C-Reaktif Protein
- 5.4. Metabolik Sendrom ve Kardiyovasküler Hastalıklar
- 5.5. Metabolik Sendromda Obezite İndeksleri ve Kardiyovasküler Hastalıklar
- 5.6. Visfatin ve Metabolik Sendrom
- 5.7. Visfatin ve Kardiyovasküler Hastalıklar
- 5.8. Visfatin ve Obezite
- 5.9. Visfatinin Antropometrik ve Metabolik Parametrelerle Korelasyonu
- 5.10. Çalışmanın Kısıtlılıkları

### 5.1. Metabolik Sendromda Diyet ve Fiziksel Aktivite

Metabolik Sendrom, dünyanın genişleyen bel çizgilerini yansıtan bileşenler kümesi olarak tanımlanmaktadır. (1) Aşırı beslenme, “fastfood” tarzı tüketim ve hareketsiz yaşam tarzının yoğun olduğu modern toplumlarda sıklıkla görülür.

Esposito K. ve ark. tarafından İtalya’da yapılan ve 2004 yılında yayımlanan randomize tek kör çalışmada; MetS’li bireylerde Akdeniz tarzı beslenmenin endotel fonksiyonu ve vasküler inflamatuvar belirteçler üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. 37-51 yaş arasında, ATPIII kriterlerine göre belirlenen 180 MetS’li birey 2 eşit gruba ayrılmış, bu çalışma kapsamında yaklaşık 2 yıl boyunca takip edilmiştir. Çalışmanın sonucunda, Akdeniz diyetiyle beslenen bireylerin serum CRP, İL 7, İL 18 konsantrasyonlarında ve İD’de kontrol grubuna göre azalma gözlenmiştir. Ayrıca, Akdeniz diyetiyle beslenen grupta MetS’li birey sayısı 40’a, kontrol grubunda 78’e gerilemiştir ve bu aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (93)

McKeown NM. ve ark. tarafından Birleşik Devletler’de yapılan ve 2004 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; KH ile ilişkili diyet faktörleri, İD ve MetS prevalansı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. 2834 katılımcının bulunduğu çalışmada MetS tanısı koymak için ATPIII kriterleri kullanılmıştır. Çalışma sonunda; HOMA-IR ile toplam diyet lifi, tahıl lifi, meyve lifi ve kepekli tahılların alımlarının negatif yönde, glisemik indeks ve glisemik yük pozitif yönde ilişkili olduğu bulunmuştur. Toplam KH, diyet lifi, meyve lifi, bitkisel lif, baklagil lifi, glisemik yük ve rafine tahıl alımı ise MetS prevalansı ile ilişkili bulunmamıştır. Tam tahıl alımının, HOMA-IR ile ters ilişkili olduğu ve MetS prevalansının düşük olduğu belirtilmiştir. Glisemik indeksin, HOMA-IR ve MetS prevalansı ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir. Diyetle tam tahıl lifinin artırılmasının, KH’nın T2D ve KVH gelişim riski üzerindeki potansiyel etkilerini azaltabileceği belirtilmiştir. (140)

Bizim çalışmamızda beslenme şekli açısından katılımcılara; dengeli, KH ve yağ ağırlıklı, protein ağırlıklı ve vejetaryen beslenme biçimlerinden hangisine daha yakın oldukları sorulmuştur. Her iki grupta da dengeli beslendiğini belirten katılımcı sayısı diğerlerinden daha fazladır. Sonuç olarak, MetS ve kontrol grubu arasında, literatürden farklı olarak beslenme yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. (p:0,47) Grupların SED bakımından birbirine benzer olması ya da katılımcıların beslenme konusunda yeterince bilinçli olmamalarından dolayı soruyu yeterince cevaplandıramamış olmaları, gruplar arasında benzer sonucun ortaya çıkmasına neden olmuş olabilir.

La Monte M. ve ark. tarafından, Birleşik Devletler’de yapılan ve 2005 yılında yayımlanan prospektif-kohort bir çalışmada; kardiyorespiratuvar kondisyon ile ATPIII kriterlerine göre belirlenen MetS insidansı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Yaşları

35-53 arasında değişen, başlangıçta MetS'i olmayan 9007 erkek ve 1491 kadın katılımcı ortalama 5,7 yıl takip edilmiştir. Buna göre yüksek egzersiz kapasitesine sahip orta yaşlı kadın ve erkeklerin, takip eden dönemde MetS insidansının düşük olduğu öngörülmektedir. Düşük kardiyorespiratuar kapasitenin MetS riskini arttırdığı, kadınlarda ve erkeklerde MetS'in güçlü ve bağımsız bir göstergesi olduğu belirtilmektedir. (20)

Ford ES. ve ark. tarafından Birleşik Devletler'de yapılan ve 2005 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; fiziksel aktivite, hareketsiz davranış ve MetS arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. 20 yaş üzeri 1626 katılımcı çalışmaya dahil edilmiş, 524'üne ATPIII kriterlerine göre MetS tanısı konulmuştur. Çalışma sonunda;  $\geq 150$  dakika/hafta egzersiz yapanlara göre boş zamanlarında herhangi bir fiziksel aktiviteye katılmayanların MetS olma ihtimalinin yaklaşık 2 kat arttığı bildirilmiştir. Televizyon ya da video için ayrılan sürenin azaltılması, fiziksel aktivitedeki artışlarla birleştiğinde, MetS prevalansında azalma sağlayabileceği belirtilmektedir. (141)

Literatüre göre fiziksel aktivite sıklığının MetS dahil birçok kronik hastalığın gelişmesinde belirleyici olduğu söylenebilir. Bizim çalışmamızda fiziksel aktivite sıklığı açısından katılımcılara; yok, ara sıra ve düzenli aktivite seçenekleri sunulmuştur. Sonuçta literatüre benzer olarak, MetS olanlarda fiziksel aktivite sıklığı MetS olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur. Her iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. (p: 0,004)

## **5.2. Metabolik Sendromda Tip 2 Diabetes Mellitus ve İnsülin Direnci**

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. (1)

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. (81)

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. ATPIII'e



göre tanımlanan MetS kriterleri, BÇ yerine VKİ kullanılarak modifiye edilmiş, bu doğrultuda 1691 katılımcıya MetS tanısı konulmuştur. Çalışma sonunda; MetS'in T2D riskini arttırdığı, MetS'in 4 veya 5 bileşenine sahip erkeklerin T2D riskinin, hiçbir bileşene sahip olmayan erkeklere göre 24,5 kat arttığı, MetS bileşen sayısı ile riskin korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Sonuç olarak MetS için ATPIII tanımının değiştirilmiş bir versiyonu ile yeni başlayan T2D'yi daha güçlü bir şekilde öngörmenin mümkün olduğu belirtilmiştir. Mevcut ATPIII tanımına CRP eklenmesi veya glikoz alt sınırının düşürülmesi ile T2D tahmininin arttırılabileceği bildirilmiştir. (82)

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. Tek bir MetS tanımının, T2D risk tespiti için açık bir avantaj sunmadığı, eşzamanlı MetS varlığı ve İD'nin özellikle yüksek riskli bireyi tanımladığı belirtilmiştir. (142)

Olszanecka-Glinianowicz M. ve ark. tarafından Polonya'da yapılan ve 2012 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; MetS'i olan ve olmayan obez kadınlarda dolaşımdaki VF ve insülin düzeyleri, VF/insülin oranı değerlendirilmiştir. 42-62 yaş arası 92 obez kadın arasından IDF 2005 kriterlerini karşılayan 72 kadın MetS'li gruba, kalan 21 kadın kontrol grubuna dahil edilmiştir. Çalışma sonunda; MetS'li obez kadınlarda kontrol grubuna göre, insülin ve HOMA-IR değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. VF/insülin oranının MetS'li obez kadınlarda anlamlı olarak düşük olduğu, artan visseral obezite ile VF/insülin oranının azalmasından dolayı İD gelişmesine yatkınlık oluşabileceği belirtilmiştir. (143)

Güdücü N. ve ark. tarafından Türkiye'de yapılan ve 2013 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; postmenapozal MetS'li kadınların serum VF düzeyleri ve serum VF düzeylerinin diğer çeşitli hormonal ve metabolik parametreler ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışmaya 51-65 yaş arasında, postmenapozal dönemde olan, 17 MetS'li 51 kontrol grubunda olan birey katılmış, MetS tanısı için ATPIII kriterleri kullanılmıştır. Çalışma sonunda, postmenapozal MetS'li kadınlarda; insülin ve

HOMA-IR seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir. (144)

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 MetS olmayanlara göre, T2D sıklığı ve HOMA-IR düzeylerinin ortalaması daha yüksek bulunmuştur. Her iki grup arasındaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlıdır. (p:<0,001)

### **5.3. Metabolik Sendrom ve C-Reaktif Protein**

Karaciğerden salgılanan ve genel bir inflamasyon belirteci olan CRP klinik kullanımda oldukça önemlidir. MetS'yi değerlendirmeyi de mümkün kılmaktadır. (1) Amerikan Kalp Birliği, MetS'li bireylerde KVH riskini öngörmede tercihen CRP kullanımını önermektedir. (69)

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 arttırılabileceği bildirilmiştir. (82)

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. (145)

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. (146)

Kocelak P. ve ark. tarafından Polonya’da yapılan ve 2015 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; yaşlı popülasyonda serum VF düzeyi ile MetS bileşenlerinin oluşumu arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. 65 yaş üstü 2174 katılımcı IDF 2009 MetS kriterlerine göre 2 gruba ayrılmıştır. Çalışmanın sonunda; yaşlı popülasyonda MetS’li kadınların MetS’li olmayanlara göre daha yüksek CRP konsantrasyonlarına sahip olduğu belirtilmiştir. (147)

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 olmayanlara göre, CRP düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Her iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. ( $p < 0,001$ )

#### **5.4. Metabolik Sendrom ve Kardiyovasküler Hastalıklar**

MetS ile ilgili ilk gözlemlerden biri de artmış KVH riski ile olan ilişkisidir. Çalışmaların çoğu, MetS’li bireylerin KVH yönünden daha fazla risk altında olduğunu göstermiştir. (1)

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 katılımcıdan 5 yıl arayla 2 değerlendirme yapılmıştır. MetS tanısı için DSÖ kriterleri kullanılmıştır. Buna göre, bir MetS bileşeni olanların %2,5’i, dört veya daha fazla bileşeni olanların %14,9’u KVH geliştirmiştir. (81)

Lakka HM. ve ark. tarafından Finlandiya’da yapılan ve 2002 yılında yayımlanan prospektif-kohort bir çalışmada; DSÖ ve ATPIII’ün MetS kriterleri ile KV ve genel mortalite arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışma dahilinde 42-60 yaş arası 1209 erkek ortalama 11,4 yıl takip edilmiştir. Çalışma sonunda; kılavuza göre değişmekle birlikte katılımcıların %8,8 – %14’ünün MetS tanısı aldığı bildirilmiştir. Kılavuz fark etmeksizin, MetS tanısı konulan erkeklerde, bazalde T2D ve KVH olmasa bile, KVH ve tüm nedenlere bağlı ölümlerde artış olduğu belirtilmiştir.

DSÖ'nün MetS tanımının ATPIII'e göre, KVH hastalığa bağlı mortalite ile 2,6 kat, tüm nedenlere bağlı ölümler ile 1,9 kat daha fazla ilişkili olduğu gösterilmiştir. (148)

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. ATPIII'e göre tanımlanan MetS kriterleri, BÇ yerine VKİ kullanılarak modifiye edilmiş, bu doğrultuda 1691 katılımcıya MetS tanısı konulmuştur. Çalışma sonunda; MetS'in 4 veya 5 bileşenine sahip erkeklerin, hiçbir bileşene sahip olmayan erkeklere göre KKH riskinin 3,7 kat arttığı belirtilmiştir. (82)

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'in 5 bileşeninden en az 3'ünün varlığında KV olayların öngörülebileceği belirtilmiştir. (145)

Malik S. ve ark. tarafından Birleşik Devletler'de yapılan ve 2004 yılında yayımlanan prospektif-kohort bir çalışmada; MetS'in, KKH, KVH ve genel mortalite üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmaya 30-75 yaş arası 6255 katılımcı dahil edilmiş, 13±4 yıl takip edilmiş, MetS tanısı koymak için ATPIII kriterleri kullanılmıştır. Çalışma sonunda; MetS'in, KKH, KVH ve toplam ölüm riskinde artışa neden olduğu, T2D ve / veya önceden mevcut KVH'li kişilerde riskin daha fazla olduğu, 1 veya 2 MetS risk faktörünün bile KKH ve KVH mortalitesi riskini arttırdığı bildirilmiştir. MetS'in, bireysel risk faktörlerinden daha kötü prognoz ile ilişkili, ciddi bir klinik durum olduğu belirtilmiştir. (149)

Kullo IJ. ve ark. tarafından Birleşik Devletler'de yapılan ve 2004 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; MetS ve koroner arter kalsiyum düzeyi arasındaki olası ilişki değerlendirilmiştir. Çalışmaya 20-79 yaş arasında 1.129 asemptomatik erişkin dahil edilmiş, MetS tanısı ATPIII kriterlerine göre konulmuştur. Çalışma sonunda; MetS'in subklinik koroner aterosklerozun bir belirteci olan koroner arter kalsiyum varlığı ve miktarıyla ilişkili olduğu ve bu ilişkinin, Framingham risk puanına dayanan 10 yıllık KKH riskinden bağımsız olduğu bildirilmiştir. Buna göre, ateroskleroza katkıda bulunan faktörlerin, geleneksel risk faktörleri ile yakalanmadığı,

MetS'li bireylerde artmış KKH riskinin, koroner aterosklerotik plakta artışa neden olan bir mekanizma ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. (150)

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; İD'nin ve kılavuz fark etmeksizin tüm MetS tanılarının KVH riskini arttırdığı belirtilmiştir. Ancak ATP III kriterlerine göre MetS tanımında KVH riski öngörüsünü arttırmak için İD gerekebileceği bildirilmiştir. Yine de tek bir MetS tanımının KVH risk tespiti için açık bir avantaj sunmadığı, eşzamanlı MetS varlığı ve İD'nin özellikle yüksek riskli bireyi tanımladığı belirtilmiştir. (142)

Hong Y. ve ark. tarafından Birleşik Devletler'de yapılan ve 2007 yılında yayımlanan prospektif-kohort bir çalışmada; MetS ile KKH ve tüm nedenlere bağlı ölüm arasındaki olası ilişki değerlendirilmiştir. "ARIC" çalışması olarak da bilinen bu çalışmaya 14.699 orta yaşlı Amerikalı dahil edilmiş ve 9 yıl boyunca yeni KKH gelişimi ve ölümü için takip edilmiştir. MetS tanı kriterleri için ATPIII baz alınmıştır. Çalışma sonunda; orta yaşlı Amerikalıların %30'undan fazlasında MetS olduğu, MetS'in KKH gelişimi ve tüm nedenlere bağlı ölümlerle önemli ölçüde ilişkili olduğu, MetS'li kadınların MetS'li erkeklerden daha fazla risk altında olduğu, MetS bileşen sayısı ile KKH riski ve buna bağlı ölüm oranı arasında açık bir ilişki olduğu ve hem yüksek KB hem de yüksek AKŞ'si olan MetS kümelerinin en yüksek riske sahip olduğu bildirilmiştir. Bu verilerin, KKH'yi ve erken ölümü önlemede MetS'i hedeflemenin önemini vurguladığı belirtilmiştir. (151)

Sacks HS. ve Fain JN. tarafından 2007 yılında yayımlanan bir derlemede; EAT ve koroner ateroskleroz ilişkisi değerlendirilmiştir. Bu derlemede; EAT'ın miyokardiyal enerji tüketimi için TG depoladığı, adipokin ürettiği, mezenterik ve omental yağ ile ortak bir embriyolojik kökene sahip olduğu, obezite varlığında VAT gibi artış gösterdiği belirtilmiştir. EAT'ın, koroner aterogenezi ve miyokard fonksiyonunu etkileyebileceği, çünkü arada, altta ki damarlara veya miyokarda, FFA ve adipokinlerin difüzyonunu engelleyen fibröz fasiyal bir tabaka olmadığı belirtilmiştir. EAT'tan yoksun koroner arter segmentlerinin ateroskleroz gelişimine karşı korunduğu, ancak konjenital jeneralize lipodistrofi gibi EAT'ın tamamen bulunmadığı durumlarda da koroner ateroskleroz görülebildiği belirtilmiştir.

Makrofajların, aterosklerotik koroner arterlerin periadventisyel adipoz dokusunda, aterosklerotik olmayan koroner arterlere göre daha yoğun bulunduğu belirtilmiştir. KV risk faktörleri olan obez hastalarda; ateromatöz koronerlerin etrafındaki epikardiyal yağdan, makrofajlar, lenfositler ve bazofiller tarafından, obez olmayanlara göre daha fazla proinflamatuvar sitokin daha az adiponektin veya vazoprotektif bir adipokin salgılandığı belirtilmektedir. (152)

Pierdomenico S. ve ark. tarafından 2013 yılında yayımlanan bir meta-analizde; EKO ile ölçülen EAT kalınlığının, MetS ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Bu kapsamda belirlenen 9 çalışmada ,1030'u MetS olan 2027 kişi bulunmaktadır. Buna göre; EKO ile ölçülen EAT kalınlığının, MetS'li hastalarda olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu, ancak etnik kökene göre farklılıklar gösterdiği belirtilmiştir. (153)

Bornachea O. ve ark. tarafından 2018 yılında yayımlanan bir derlemede; EAT'ın koruyucu ve patolojik rolü ve EAT tarafından salınan moleküllerin kardiyometabolik değişikliklerin biyobelirteçleri olma potansiyeli değerlendirilmiştir. Derlemede; MetS, T2D, NAFLD ve KAH'ta, EAT kalınlığının arttığı, EAT'ın termojenez kapasitesinde, FFA'nın depolanması ve bırakılmasında koruyucu bir rol oynadığı, parakrin ve vazokrin etkileri yoluyla ise koroner aterosklerozun başlangıcına ve gelişimine katkıda bulunduğu belirtilmiştir. EAT'ın aritmi ve kalp yetmezliği gibi miyokard fonksiyonunu bozan doğrudan zararlı etkileri olduğu ve salgılanan moleküllerin bazılarının EAT'a spesifik olup sadece buradan salgılandığı bildirilmiştir. Metabolik hastalıkları olan hastaların yönetimini kolaylaştırmak ve EAT kalınlığını modüle etmek için, yaşam tarzı değişikliklerinin ve uygun tedavi seçeneklerinin tercih edilmesi önerilmektedir. (154)

Görüldüğü üzere literatürde, MetS'li bireylerin KVH ve KKH riskinin arttığı birçok kez gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda, katılımcıların kardiyak fonksiyonları EKO ile değerlendirilmiştir. Bunun için katılımcıların LVDSÇ, LVSSÇ, IVS, PW, AO çapı, LA çapı, mitral E ve mitral A dalga akım hızı, mitral EDT, mitral IVRT, EF, aort ön duvar kalınlığı, aort ön duvar kalınlığı M-mod ve EAT ölçümleri alınmıştır. Mitral E, EF ve aort ön duvarı ölçümleri sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda, diğer parametreler ise MetS'li bireylerde daha yüksek bulunmuştur. Tüm parametrelerde, MetS ve kontrol grubu arasındaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlıdır. ( $p<0,001$ ) Genel olarak sol ventrikül yapısal ölçümlerinin MetS'lerde kontrollere göre arttığı, sol

ventrikül diyastolik işlevi açısından ölçülen değerlerin de MetS'lerde kontrollere göre daha yüksek olduğu söylenebilir. EF, beklenildiği gibi kontrol grubunda daha yüksektir. Aort ön duvar kalınlığı M-mod ve EAT bizim çalışmamızda da MetS'lerde kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu ölçümler, MetS'in kardiyak zararlarını öngörmek bakımından yararlı olabilir. EAT, daha önceki çalışmalarda belirtildiği üzere bu kardiyak zararların ortaya çıkmasında aracı bir rol sahibi olabilir.

### **5.5. Metabolik sendromda Obezite İndeksleri ve Kardiyovasküler Hastalıklar**

Obezite artan İD, MetS, T2D ve KVH'nin muhtemel nedenidir. (35) MetS'nin diğer bileşenlerinden sıklıkla daha önce ortaya çıkmaktadır. (15) Bugün obezite bir salgın haline gelmeseydi, MetS'nin olmayacağını iddia edenler bulunmaktadır. (34) Günümüzde obeziteyi tanımlamak, vücut yağ dağılımını daha iyi tahmin etmek ve KVH riski ile daha iyi bir ilişki kurabilmek için farklı antropometrik ölçümler tanımlanmıştır. (53,56)

Lloyd-Jones DM. ve ark. tarafından Birleşik Devletler'de yapılan, 2007 yılında yayımlanan ve "CARDIA" olarak da bilinen prospektif-kohort bir çalışmada; genç erişkinlerde stabil VKİ'nin uzun dönem MetS bileşenleri ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışmada, 18-30 yaş arasında 1358 erkek ve 1321 kadın, 15 yıl boyunca takip edilmiştir. Katılımcılar VKİ'deki değişimlere göre gruplandırılmış ve toplamda 15 yıl içinde 6 kez değerlendirme yapılmıştır. MetS tanımı bakımından ATPIII kriterinin baz alındığı çalışmada, katılımcıların %16,3'ünün stabil VKİ'ye, %73,9'unun artmış VKİ'ye ve %9,8'inin değişken VKİ'ye sahip olduğu belirtilmiştir. 15 yıldan uzun bir süre boyunca stabil VKİ'si olan katılımcıların bazal VKİ'ye bakılmaksızın MetS bileşen sayılarında bir değişiklik gözlenmediği, VKİ artışına sahip olanlarda ise gittikçe kötüleşen seviyelere sahip olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak, zaman içinde VKİ'yi sabit tutan genç erişkinlerde daha düşük MetS görüldüğü için, fazla kilolu olsalar bile, diğer KV risk faktörlerinin ilerlemesini önleyebilecekleri, halk sağlığı çabalarının uzun vadeli kilo dengelemeyi hedeflemesi önerilmiştir. (92)

Wang H. ve ark. tarafından Çin'de yapılan ve 2017 yılında yayımlanan prospektif-kohort bir çalışmada; antropometrik indekslerin MetS riskini değerlendirme yetenekleri değerlendirilmiştir. 40-65 yaş arası 379 katılımcının bulunduğu ve MetS tanısının 2009 IDF kriterlerine göre konulduğu bu çalışmada

başlangıç MetS oranı %33,2'dir. Bu MetS'li hastalarda BÇ, BKİ, BKO, BŞİ, BRİ, BAİ, AVİ, Kİ ve VAI indeksleri incelendiğinde; tümünün klinik öneme sahip olduğu, ancak ROC eğrisi altında en geniş alana sahip olan VAI'nin diğer indekslerden daha üstün olduğu belirtilmiştir. 4,5 yıllık takip sonunda, ROC eğrisi analizine göre; MetS gelişimini en iyi öngören indekslerin erkekler için VKİ, kadınlar için AVİ olduğu gösterilmiştir. Ancak, BÇ ile bu iki indeks arasında anlamlı bir fark olmadığı, ayrıca BŞİ'nin her iki cinsiyette de MetS'i öngörmediği belirtilmiştir. Bu çalışmada her indeksin MetS için farklı ayırt edici bir yeteneğe sahip olduğu, ama yine de BÇ'nin, ROC eğrisi altındaki en geniş alana sahip olmamasına rağmen, sadeliği ve geniş kullanımı nedeniyle MetS için daha iyi bir indeks olduğu belirtilmiştir. (53)

Hsieh SD. ve ark. tarafından Japonya'da yapılan ve 2003 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; VKİ'ye göre normal ya da fazla kilolu aralıkta olan kişilerin BBO ile merkezi yağ dağılımları hesaplanmış ve metabolik riskleri değerlendirilmiştir. 40-61 yaş arasında 6141 erkek ve 2137 kadın çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma sonunda normal kilodaki erkeklerin %45,5 inde ve kadınların %28,3'ünde, fazla kilolu bireylerin ise neredeyse tamamında BBO'nun  $\geq 0,5$  olduğu görülmüştür. VKİ, BÇ ve BBO içinde, normal ve fazla kilolu Japonlarda metabolik riskleri öngörmeye en iyi indeksin BBO olduğu belirtilmiştir. (54)

Gomez-Ambrosi J. ve ark. tarafından İspanya'da yapılan ve 2012 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada, VKİ indeksine göre nonobez ama vücut yağ oranı bakımından obez sınıfında olan bireyler kardiyometabolik risk açısından değerlendirmiştir. 18-80 yaş arası, 6123 gönüllünün bulunduğu çalışmada, VKİ ile zayıf olarak değerlendirilenlerin %29'unun ve fazla kilolu olarak değerlendirilenlerin %80'inin, vücut yağ oranı bakımından obezite aralığında oldukları görülmüştür. Bu kişilerde CRP gibi kardiyometabolik risk faktörü olarak kabul edilen parametreler, VKİ'ye göre obez olarak kabul edilen bireylerde olduğu gibi, normal yağ oranına sahip zayıf kişilerden daha yüksektir. Bu nedenle obezite tanı ve tedavisinde ve ayrıca morbidite değerlendirmesi yaparken, vücut kompozisyon indekslerinin günlük rutin muayenenin bir parçası olması önerilmektedir. (52)

Maessen M. ve ark. tarafından Hollanda'da yapılan ve 2014 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; BŞİ ve BRİ'nin KVH ve risklerini öngörme kapasitesinin, VKİ ve BÇ'ye üstün olup olmadığı değerlendirilmiştir. 42-66 yaş arası 4627 katılımcının %27,7'sinde yapılan muayene sonucu KVH ya da KVH riski mevcut



olduğu görülmüştür. Çalışmanın sonucunda, BYİ, VKİ ve BÇ'nin KVH için belirleyici olduğu ancak BYİ'nin bu konuda VKİ ya da BÇ'ye bir üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir. BŞİ'nin ise KVH ve risklerini öngörme yetisinin olmadığı belirtilmiştir. (57)

Wang F. ve ark. tarafından Çin'de yapılan ve 2018 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; Framingham skoruyla hesaplanan 10 yıllık KKH riski kullanılarak, obezitenin değerlendirilmesinde kullanılan vücut kompozisyon indekslerinin KKH riskini tahmin etme yeteneği değerlendirilmiştir. 35 yaş üstü 11,247 katılımcının BÇ, BKİ, BKO, BBO, BŞİ, BYİ, BAİ ve AVİ indekslerinin değerlendirildiği çalışmada; KKH riskini öngörmede kadınlarda BBO ve BYİ'nin, erkeklerde ise BŞİ'nin daha iyi olduğu saptanmıştır. KKH'dan korunmak için, erkeklerin BŞİ'yi 0,078 altında, kadınların BBO ve BYİ sırasıyla, 0,54 ve 4,21'in altında tutması önerilmektedir. (51)

Obezite ve vücut yağ oranı tayininde kullanılan birçok antropometrik indeks, MetS varlığında da önemli ve yol göstericidir. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer olarak, MetS'li hastalarda sağlıklı bireylere göre kilo, BÇ, KÇ, VKİ, BKO, BBO, BŞİ, BYİ, AVİ, BAİ, KI ve VAİ değerleri daha yüksek bulunmuştur. Her iki grup arasındaki antropometrik farklar istatistiksel olarak anlamlıdır. (p:<0,001)

Çalışmamızda ayrıca, 118 gönüllü katılımcının hepsi (60K, 58E; yaş ort: 44,17 yıl) VKİ'ye göre obez olanlar ( $VKİ > 30 \text{kg/m}^2$ ) ve olmayanlar ( $VKİ < 30 \text{kg/m}^2$ ) olarak iki alt gruba ayrılıp ek değerlendirme yapılmıştır. Obez bireylerden oluşan 1. grupta 54 katılımcı, nonobez bireylerden oluşan 2. grupta ise 64 katılımcı bulunmaktadır. Bu değerlendirmeye göre; kilo, BÇ, KÇ, BKO, BBO, BYİ, AVİ, BAİ, KI, VAİ düzeyleri obez grupta nonobez gruba göre daha yüksek bulunmuştur ve iki grup arasındaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlıdır. (p<0,05) BŞİ indeksi bakımından ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. (p:0,47)

BŞİ'nin MetS'li bireylerde kontrollerden yüksek seyrederken, obez bireylerde kontroller ile benzer olması dikkat çekicidir. BŞİ'yi ilk tanımlayan yazarların da belirttiği üzere abdominal yağ dokusu ile daha fazla ilişki içinde olması (58) buna neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda ayrıca MetS'li bireylerde obezitenin etkisini değerlendirmek için 3. bir değerlendirme yapılmıştır. IDF 2006 kriterlerine göre belirlenmiş 78 MetS'li birey (39K, 39E; yaş ort: 48,92 yıl); VKİ'ye göre obez olanlar ( $VKİ > 30 \text{kg/m}^2$ ) ve olmayanlar ( $VKİ < 30 \text{kg/m}^2$ ) olarak iki alt gruba ayrılmıştır. MetS ve obez olan

bireylerden oluşan 1. grupta 54 katılımcı, MetS ve nonobez bireylerden oluşan 2. grupta ise 24 katılımcı bulunmaktadır. MetS kriterlerini karşılayan obez ve nonobez bireyler VKP bakımından karşılaştırıldığında; VKİ, BBO, BYİ, AVİ ve BAİ indeksleri MetS ve obez grupta daha yüksek, BŞİ indeksi MetS ve nonobez grupta daha yüksek bulunmuştur ve iki grup arasındaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlıdır. ( $p<0,05$ ) BKO, Kİ ve VAİ indeksleri açısından, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. ( $p>0,05$ ) Tüm bu veriler değerlendirildiğinde BŞİ'nin obeziteden çok MetS ile ilişkili bir gösterge olabileceği düşünülebilir.

Obez ve nonobez hastaların EKO sonuçlarının analizinde LVSSÇ, IVS, PW, AO çapı, LA çapı, mitral A, mitral EDT, aort ön duvar kalınlığı, aort ön duvar kalınlığı M-mod ve EAT ortalamaları obez grupta, EF değerleri ise nonobez grupta daha yüksek olup, gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır. ( $p<0,05$ ) LVDSÇ ve mitral IVRT değerleri obez grupta, mitral E değerleri nonobez grupta daha yüksek olup, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. ( $p>0,05$ ) Genel olarak sol ventrikül yapısal ölçümlerinin obezlerde nonobezlere göre arttığı, sol ventrikül diyastolik işlevi açısından ölçülen değerlerin de obezlerde nonobezlere göre daha yüksek olduğu söylenebilir. EF beklenildiği gibi nonobez grupta daha yüksektir. Daha önce visseral obezite artışı ile çok kez ilişkilendirilen aort ön duvar kalınlığı, aort ön duvar kalınlığı M-mod ve EAT bizim çalışmamızda da obezlerde nonobezlere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu değerlerin klinik kullanımı obezitenin kardiyak zararlarını öngörmek bakımından yararlı olabilir.

Metabolik sendrom kriterlerini karşılayan obez ve nonobez bireylerin EKO sonuçlarının analizinde; LVDSÇ, IVS, AO çapı, mitral EDT, mitral IVRT, aort ön duvar kalınlığı ve EAT, MetS ve obez grupta, LVSSÇ, PW, LA çapı, mitral E, mitral A, EF, aort ön duvar kalınlığı M-mod ise MetS ve nonobez grupta daha yüksektir, ancak gruplar arasındaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir. ( $p>0,05$ ) Bu açıdan bakıldığında, MetS'li bireylerde obezitenin kardiyak açıdan ek bir değişiklik yaratmadığı görülmektedir. Daha doğru bir yorum için, daha geniş bir örnekleme ile çalışmanın tekrarlanması yerinde olacaktır.

## **5.6. Visfatin ve Metabolik Sendrom**

Fukuhara A. ve ark. tarafından 2005 yılında yayımlanan bir çalışmada yeni bir adipositokin tanımlanmıştır. Adipositlerden salgılandığı ve VAT'da fazlaca

bulunduğu için de VF olarak isimlendirilmiştir. 491 aminoasit kodlayan bir gene sahiptir, molekül ağırlığı 52 KDa'dır. PBEF-1 ve NAMPT olarak da bilinmektedir. NAMPT; NAD biyosentezinde hız kısıtlayıcı enzimdir. Çalışma sonunda hem fare hem de insan deneylerinde, VF bakımından VAT'ın oldukça zengin olduğu, obezite arttıkça plazmadaki VF ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir. Ayrıca VF'nin adiposit farklılaşması ve proliferasyonu sürecinde önemli olduğu, 3T3-L1 adipositlerde de VF düzeyinin arttığı belirtilmiştir. VF'nin, in vivo ve in vitro olarak insülin ile benzer özelliklere sahip olduğu iddia edilmiştir. VF'nin kültürlenmiş hücrelerde insülinomimetik etki yaptığı hem İD'li hem de insülin eksikliği bulunan farelerde yüksek dozlarda rekombinant VF enjeksiyonu sonrası glikoz seviyelerinde düşüş gözlemlendiği bildirilmiştir. Obez KKAY tip farelerde, bir adenovirüs vektörü sayesinde plazma VF seviyeleri ikiye katlanmış, bunun hem plazma glikoz hem de insülin konsantrasyonlarını azalttığı belirtilmiştir. VF geninde mutasyonu olan heterozigot farelerin (+/-), yabani tip farelere göre, ılımlı düzeyde, daha yüksek seviyelerde plazma glikozuna sahip olduğu gösterilmiştir. Çalışmadan elde edilen diğer bir sonuç, VF'nin İR'ye bağlanma ve aktive etme özelliğinin bulunmasıdır. VF'nin İR yoluyla ancak insülininden farklı bir şekilde, insülin sinyalini aktive ettiği, bununla birlikte VF ve insülin arasında önemli farklılıklar bulunduğu belirtilmiştir. Plazma VF seviyelerinin farelerde açlık ya da beslenmenin ardından önemli ölçüde değişmediği, plazma insülin seviyelerinin ise beslenen durumda arttığı ve açlık durumunda azaldığı belirtilmiştir. VF plazma konsantrasyonu, açlık durumunda insülininin %10'u kadar, tokluk durumunda %3'ü kadar olduğu gösterilmiştir. Bu düşük VF konsantrasyonlarının, VF geninde mutasyonu olan heterozigot farelerin (+/-) analizinde gösterildiği gibi, insülininkine kıyasla plazma glikoz seviyeleri üzerindeki ılımlı etkisi ile açıklanabileceği belirtilmiştir. Benzer konsantrasyonlardaki VF ve insülinin, insülin sinyal yolağı, glikoz alımını aktive etme ve glikoz salınımını inhibe etme özellikleri bakımından karşılaştırılabilir oldukları gösterilmiştir. Sonuç olarak, VF'nin plazma glikoz konsantrasyonlarını düşürmede fizyolojik bir rol oynadığı, ancak düşük konsantrasyonundan dolayı katkısının düşük olduğu düşünülmektedir. VF'nin insülinomimetik etkisinin keşfinin glikoz ve lipid homeostazı, adiposit proliferasyonu ve farklılaşması, insülin ile ilgili biyolojinin diğer yönleri üzerinde yeni bir ışık tutabileceği, plazma VF seviyeleri visseral yağ birikimi ile orantılı olarak arttığından dolayı, VF ve MetS arasındaki potansiyel ilişkinin daha fazla araştırmayı hak ettiği

belirtilmiştir. (70) Fukuhara A. ve ark. tarafından 2007 yılında, VF ile ilgili yayınladıkları bu ilk makale geri çekilmiştir. Yazarlar ilk makaledeki sonuçların arkasında olduklarını, ancak hem adipogenik hem de insülinomimetik aktivitelerine sahip dört farklı saflaştırılmış rekombinant VF proteini tespit ettiklerini bildirdiler. Bu preparatların aktivite bakımından farklılıklar gösterdiği, hepsinin insülin alıcısına bağlanmadığı ve aktive etmediği belirtilmiştir. (108)

Visfatinin keşfinden sonra, VF'nin MetS'deki rolüde sıkça araştırılmıştır. Birçok çalışmada MetS ile serum VF düzeyi arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu belirtilmiştir. Örneğin, Filippatos T.D. ve ark. tarafından Yunanistan'da yapılan ve 2008 yılında yayımlanan kesitsel başka bir çalışmada; MetS olan ve olmayan deneklerde plazma VF düzeyleri bakımından olası farklılıklar değerlendirilmiştir. ATPIII kriterlerine göre belirlenen 90 MetS'li ve 96 non-MetS'li birey çalışmaya dahil edilmiştir. VF tayini için "enzyme immunosorbent assay" (EIA) kit (Phoenix Pharmaceuticals, Belmont, Birleşik Devletler) kullanılmıştır. Çalışma sonunda; MetS'li bireylerde kontrol grubuna göre, plazma VF düzeylerinin daha yüksek olduğu ve MetS bileşen sayısı ile VF seviyelerinin orantılı olarak arttığı bildirilmiştir. (155)

Zhong M. ve ark. tarafından Çin'de yapılan ve 2008 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; MetS'li hastalarda serum VF düzeylerinde değişiklik olup olmadığı araştırılmış, karotis plağı olan ve olmayan hastalar arasındaki VF seviyeleri karşılaştırılmıştır. 45-63 yaş arası, 40 karotid plaklı 99 karotid plaksız olmak üzere 139 MetS'li birey ve 105 sağlıklı birey çalışmaya dahil edilmiştir. VF tayini için C-terminal (human) EIA kit (Phoenix Pharmaceuticals, Burlingame, Birleşik Devletler) kullanılmıştır. Çalışmanın sonunda; tüm MetS'li bireylerde serum VF düzeylerinin kontrollere göre arttığı belirtilmiştir. (119)

Chang YH. ve ark. tarafından yapılan ve 2011 yılında yayımlanan bir meta-analizde; VF'nin, fazla kilo/obezite, T2D, İD, MetS ve KVH ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda; MetS tanısı alan katılımcılarda plazma VF konsantrasyonlarının arttığı belirtilmiştir. Bununla birlikte VF, KVH ve MetS arasındaki bağlantıyı netleştirmek için daha fazla araştırma yapılması gerektiği belirtilmiştir. (112)

Esteghamati A. ve ark. tarafından İran'da yapılan ve 2012 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; MetS'li hastalarda VF'nin rolü değerlendirilmiştir. 48-52 yaş arası, IDF 2005 kriterlerine göre belirlenen 70 MetS'li hasta ve 76 kontrol çalışmaya

dahil edilmiştir. VF tayini için ELISA kit (AdipoGen, Kore) kullanılmıştır. Çalışma sonunda; MetS'li hastalarda serum VF düzeyinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. (156)

Kural B. ve ark. tarafından Türkiye'de yapılan ve 2014 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; MetS'li hastalarda İD indeksleri ve adipokin seviyeleri değerlendirilmiştir. 31-47 yaş arası 90 kişi 2 gruba ayrılmıştır. VF tayini için ELISA kit (BioVision, Milpitas, Birleşik Devletler) kullanılmıştır. MetS tanısı koymak için ATPIII kriterlerinin kullanıldığı bu çalışmanın sonunda; MetS'li bireylerde, MetS olmayanlara göre VF seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir. (157)

Chang X. ve ark. tarafından Uygur Özerk Bölgesi'nde yapılan ve 2014 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; adiponektin ve VF'nin Uygur popülasyonunda MetS için tanı markeri olarak kullanılıp kullanılmayacağı değerlendirilmiştir. 62 MetS ve 41 kontrolden oluşan, yaş aralığı 42-64 olan katılımcıların adiponektin ve VF düzeyleri için hem serumdan hem de abdominal subkutanöz ve omental yağ dokulardan toplanan örnekler toplanmıştır. VF tayini için ELISA kit (Beijing Aidi Bo, Çin) kullanılmıştır. Çalışmanın sonunda; MetS grubunda kontrol grubuna göre, serum VF düzeyinin arttığı, serum adiponektin düzeyinin ise azaldığı belirtilmiştir. Western blot analizinde; MetS'li bireylerde kontrollere göre VF'nin arttığı, real time RT-PCR analizinde VF ekspresyonunun transkripsiyonel bir mekanizma yoluyla değiştirildiği gösterilmiştir. Tüm bu sonuçlara göre, VF'nin Uygur popülasyonunda MetS tanısı için kullanılabileceği belirtilmiştir. (158)

Tüm bu çalışmalarda, MetS'de serum VF düzeylerinin arttığı belirtilmektedir. Ancak literatürde serum VF düzeyleri ile MetS arasında ilişki bulunmadığını ya da cinsiyete göre farklı sonuçlar elde edileceğini belirten yayınlar da mevcuttur. Örneğin Kocelak P. ve ark. tarafından Polonya'da yapılan ve 2015 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; yaşlı popülasyonda serum VF düzeyi ile MetS bileşenlerinin oluşumu arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. 65 yaş üstü 2174 katılımcı IDF 2009 MetS kriterlerine göre 2 gruba ayrılmıştır. VF tayini için ELISA kit (BioVendor, Brno, Çek Cumhuriyeti) kullanılmıştır. Çalışmanın sonunda; yaşlı popülasyonda kadınlarda MetS tanısının erkeklerden daha sık teşhis edildiği, MetS'li kadınlarda MetS'i olmayan kadınlara göre serum VF düzeyleri daha yüksek olduğu, ancak erkekler arasında böyle bir ilişki gözlenmediği belirtilmiştir. Artan serum VF düzeyleri ile

MetS bileşen sayısı arasında kadınlarda erkeklere göre daha güçlü bir ilişki olduğu belirtilmiştir. MetS bileşenlerinden hangisinin daha yüksek VF seviyeleri ile özellikle ilişkili olduğunu ayırt etmenin zor olduğu bildirilmiştir. (147)

Klötting N. ve Klötting I. tarafından 2005 yılında yayımlanan bir çalışmada; adipositlerdeki VF gen ekspresyonu ile poligenetik olarak kalıtsal MetS'i olan WOKW sıçanlarındaki MetS arasında bir ilişki bulunmadığı ve sonuçların Fukuhara'nın insandaki bulgularını desteklemediği belirtilmiştir. (159)

Chen CC. ve ark. tarafından Tayvan'da yapılan ve 2007 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; VF seviyelerinin, antropometrik ölçümler ve MetS parametreleri ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışmaya 40 yaş üstü 500 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. VF tayini için C-terminal (human) EIA kit (Phoenix Pharmaceuticals, Belmont, Birleşik Devletler) kullanılmıştır. Çalışma sonunda; VF'nin çoğu antropometrik parametrelerle ve çoğu MetS'nin biyolojik belirteçleriyle ilişkili olmadığı bildirilmiştir. (160)

Güdücü N. ve ark. tarafından Türkiye'de yapılan ve 2013 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; postmenapozal MetS'li kadınların serum VF düzeyleri ve serum VF düzeylerinin diğer çeşitli hormonal ve metabolik parametreler ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışmaya 51-65 yaş arasında, postmenapozal dönemde olan, 17 MetS'li 51 kontrol grubunda olan birey katılmış, MetS tanısı için ATPIII kriterleri kullanılmıştır. VF tayini için ELISA kit (RayBio, Norcross, Birleşik Devletler) kullanılmıştır. Çalışma sonunda, MetS'li kadınlarda; AKŞ, HDL-K, TG, insülin ve HOMA-IR seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir. VF düzeyleri bakımından iki grup arasında farklılık olmadığı ve postmenapozal kadınlarda serum VF düzeyleri ile MetS arasında ilişki bulunmadığı bildirilmiştir. (144)

Görüldüğü üzere literatürde MetS'de VF düzeylerinin belirleyiciliği bakımından fikir birliğine varılamamıştır. Bunun sebebi örneklemdeki etnisite, yaş ve cinsiyet bakımından farklılıklar olabilir. Ayrıca MetS tanımında seçilen kılavuz ve serum VF tayininde kullanılan yöntemler de birbirinden farklılık göstermekte ve farklı sonuçların elde edilmesine neden olabilmektedir. Bununla ilgili olarak, Körner A. ve ark. tarafından Almanya'da yapılan ve 2007 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; VF'nin moleküler özellikleri, farklı immünolojik testlerle VF tespiti, obezite ve glikoz metabolizması ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışma dahilinde; EIA (Phoenix

Europe GmbH, Karlsruhe, Almanya), RIA (Phoenix) ve ELISA (AdipoGen, Kore)'den ticari olarak temin edilebilen üç immünoassay incelenmiş, sonuçta analizler arasında tam bir korelasyon olmadığı, ELISA'nın insan serumunda VF tespiti için en spesifik ve bu nedenle de uygulanabilir test olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada; zayıf veya obez hastalar arasında VF serum seviyeleri bakımından bir fark görülmediği, serum VF düzeyleri ile glikoz metabolizması parametreleri arasında ve subkutan veya visseral yağ VF mRNA ekspresyonu arasında ilişki bulunmadığı, VF tespitinde kullanılan immünolojik testlerdeki bu farklılığın, obezite ve İD ile olan çelişkili gözlemleri açıklayabileceği belirtilmiştir. (161)

Tüm bunların yanında MetS'e eşlik eden T2D veya obezite varlığında da farklı sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Örneğin, Schindler K. ve ark. tarafından Avusturya'da yapılan ve 2012 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; MetS'li hastalarda, T2D'nin adipokinleri ve inflamatuvar belirteçleri bağımsız olarak etkileyip etkilemediği değerlendirilmiştir. Yaş aralığı 49-56 olan ATPIII kriterlerine göre belirlenen MetS'li hastalar, T2D'si olmayan 36 hasta ve T2D'si olan 39 hasta olarak 2 gruba ayrılmıştır. VF tayini için EIA kit (Phoenix Pharmaceuticals, Karlsruhe, Almanya) kullanılmıştır. Çalışmanın sonunda; T2D'si olan MetS'li hastaların, T2D'si olmayan MetS'li hastalara göre anlamlı derecede düşük VF konsantrasyonlarına sahip oldukları belirtilmiştir. (162)

Filipatos T.D. ve ark. tarafından Yunanistan'da yapılan ve 2007 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; MetS olan ve olmayan obez ve fazla kilolu denekler arasında, plazma VF seviyesindeki olası farklılıklar değerlendirilmiştir. Çalışmada, VKİ>28kg/m<sup>2</sup> olan 56 katılımcı ATPIII kriterlerine göre MetS'i olan ve olmayan olarak sayıca iki eşit gruba ayrılmıştır. VF tayini için EIA kit (Phoenix Pharmaceuticals, Belmont, Birleşik Devletler) kullanılmıştır. Çalışma sonunda; MetS'li grupta kontrol grubuna göre, BÇ, KB, AKŞ ve TG değerlerinin anlamlı derecede arttığı, HDL-K değerlerinin azaldığı bildirilmiştir. Plazma VF konsantrasyonlarının MetS'li bireylerde kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir. (163)

Araki S. ve ark. tarafından Japonya'da yapılan ve 2008 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; obez çocuklardaki plazma VF seviyesinin, visseral veya subkutan yağ birikimini ve metabolik düzensizliği yansıtıp yansıtmadığı değerlendirilmiştir. Adipoz doku tayininin bilgisayarlı tomografi ile yapıldığı

çalışmaya, 5-15 yaş arası 56 obez (49 MetS 7 non-MetS) ve 20 nonobez çocuk dahil edilmiştir. VF tayini için ELISA kit (Phoenix Peptides, Belmont, Birleşik Devletler) kullanılmıştır. Çalışma sonunda; obez çocuklarda, plazma VF konsantrasyonunun kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. MetS'i olan obez, MetS'i olmayan obez ve kontrol grupları karşılaştırıldığında, üç grup arasındaki VF seviyelerinin birbirinden anlamlı derecede farklı olduğu belirtilmiştir. Plazma VF seviyesinin, obez çocuklarda visseral yağ birikimi için spesifik bir belirteç olduğu, ancak insülin metabolizması için bir belirteç olmadığı not edilmiştir. (164)

Nourbakhsh M. ve ark. tarafından İran'da yapılan ve 2015 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; çocukluk çağı obezitesinde VF ile metabolik parametreler arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir. VF tayini için ELISA (human) kit (Enzo Life Sciences, İsviçre) kullanılmıştır. 7-16 yaş arası, 42 obez 31 kontrol çocuk ve adolesanın dahil edildiği çalışmanın sonunda; serum VF düzeylerinin obez çocuklarda kontrol grubuna göre, MetS'li veya İD'li obez çocuklarda, MetS veya İD'si olmayan obez çocuklara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Obezlerde serum VF düzeylerinin; AKŞ, insülin ve HOMA-IR ile pozitif, adiponektin ile negatif korelasyon göstermekte olduğu ancak leptin ile herhangi bir korelasyon göstermediği belirtilmiştir. VF'nin obezlerde arttığı, leptin ve adiponektine göre İD ve MetS parametreleriyle daha belirgin bir ilişki içinde olduğu not edilmiştir. (165)

Filippatos TD, Araki S. ve Nourbakhsh M'nin çalışmalarında olduğu gibi obez katılımcılardan oluşan bazı çalışmalarda MetS'li bireylerdeki serum VF düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu belirtilmektedir. Ancak yine obez bireylerde yapılan başka çalışmalarda MetS ve serum VF arasında ilişki olmadığı belirtilmektedir. Örneğin: Olszanecka-Glinianowicz M. ve ark. tarafından Polonya'da yapılan ve 2012 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; MetS'i olan ve olmayan obez kadınlarda dolaşımdaki VF ve insülin düzeyleri, VF/insülin oranı değerlendirilmiştir. 42-62 yaş arası 92 obez kadın arasından IDF 2005 kriterlerini karşılayan 72 kadın MetS'li gruba, kalan 21 kadın kontrol grubuna dahil edilmiştir. VF tayini için ELISA kit (Phoenix Pharmaceuticals, Burlingame, Birleşik Devletler) kullanılmıştır. Çalışma sonunda; MetS'li obez kadınlar ve kontrol grubu arasında VF düzeyleri bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır. VF/insülin oranının MetS'li obez kadınlarda anlamlı olarak düşük olduğu, bu oranın vücut kütlesi, VKİ, vücut yağ oranı ve BÇ gibi antropometrik



parametrelerle ters korelasyon gösterdiği, artan visseral obezite ile VF/insülin oranının azalmasından dolayı İD gelişmesine yatkınlık oluşabileceği belirtilmiştir. (143)

de Luis DA. ve ark. tarafından İspanya’da yapılan ve 2013 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; obez kadın bireylerde MetS ve VF düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Yaş aralığı 35-61 olan 826 obez birey çalışmaya dahil edilmiş, 350’sine ATPIII kriterlerine göre MetS tanısı konulmuştur. VF tayini için ELISA kit (Phoenix Peptides, Belmont, CA, Birleşik Devletler) kullanılmıştır. VF için 3 ayrı aralık belirlenmiş, düşük, orta ve yüksek VF düzeyi olarak belirlenmiştir. Çalışma sonunda; yüksek VF düzeyine sahip olanların, orta ve düşük VF düzeyine sahip olanlara göre daha düşük VKİ, kilo, yağ kütlesi, BÇ değerlerine ve daha yüksek CRP seviyelerine sahip olduğu bildirilmiştir. Obez kadınlardaki serum VF düzeylerinin, MetS faktörlerinin birikimi veya MetS tanısı ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir. (166)

Tüm bu çalışmalar doğrultusunda MetS ve obezite birlikteliğinin kümülatif etkisinin de serum VF düzeyleri üzerinde belirleyici olmadığı söylenebilir. Çalışmalarda cinsiyet ve yaş sınırlamalarının olması, VF düzeyleri üzerinde fikir birliği oluşmasını engelliyor olabilir.

Bizim çalışmamızda serum VF tayini için Visfatin terminal (human) ELISA (Elabscience, USA) kiti kullanılmıştır. Çalışma sonunda; serum VF düzeyi MetS’li grupta 4,63 ng/ml (0,5-21,2), kontrol grubunda 4,31 ng/ml (0,31-24,22) olarak bulunmuştur. Çalışmamızda MetS olanlar ve olmayanlar arasında serum VF düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. (p: 0,55)

Çalışmamızda ayrıca, MetS ve obezite birlikteliğinin serum VF üzerine etkileri bakımından ek değerlendirmeler yapılmıştır. MetS’li obez ve MetS’li nonobez gruplar karşılaştırıldığında; serum VF düzeyi MetS’li obez grupta 4,66 ng/ml (0,5-14,28), MetS’li nonobez grupta 3,83 ng/ml (0,54-21,2) olarak bulunmuştur. Serum VF düzeyi bakımından bu iki grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. (p: 0,98)

Son olarak çalışmadaki tüm gruplar, serum VF düzeyi açısından karşılaştırılmıştır. MetS obez, MetS nonobez ve sağlıklı kontroller olarak ayırdığımız 3 grubun değerlendirmesinde varyansların homojenitesi varsayımı sağlanamadığı için analizde Kruskal-Wallis testi seçilmiştir. Buna göre gruplar arasında serum VF düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. (p: 0,837)

Bizim çalışmamıza göre, VF düzeyleri bakımından, MetS’de obezite olsun ya da olmasın, kontrollerle arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ve VF’nin MetS için bir belirteç olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir.

### **5.7. Visfatin ve Kardiyovasküler Hastalıklar**

Visfatin sitokin ve enzim aktivitesi gösteren, inflamatuvar olaylarda rolü sıkça araştırılan bir moleküldür. Birçok dokudan salgılanır. KVH’nın patogenezinde de önemli olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle sık sık araştırmalara konu olmaktadır.

Malavazos A ve ark. tarafından İtalya’da yapılan ve 2007 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; kardiyak yağlanma belirtisinin bir göstergesi olan ekokardiyografik EAT’ın, visseral obezitede artan VF vb. adipositokin seviyeleri ile ilişkili olup olmadığını değerlendirilmiştir. VF tayini için EIA kit (Phoenix Pharmaceuticals, Belmont, Birleşik Devletler) kullanılmıştır. 25-45 yaş arası, 27’si ciddi obez olan 42 komplikasyonu olmayan obez kadın ve normal ağırlıkta olan 15 kontrol katılımcı ile yapılan çalışmanın sonucunda; obez bireylerin daha kalın EAT’a ve daha yüksek VF düzeyine sahip olduğu gösterilmiştir. Hem VF’nin hem de EAT’ın, visseral adipoz doku ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. (115)

Cheng K-H. ve ark. tarafından Tayvan’da yapılan ve 2008 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; KAH’lı olan ve olmayan bireylerin epikardiyal ve abdominal adipoz dokularındaki adipositokin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Koroner arter baypas ameliyatı geçirmiş 46 KAH’lı hasta ve diğer nedenlerle açık kalp ameliyatı yapılan 12 kontrol katılımcı çalışmaya dahil edilmiştir. VF tayini için ELISA kit (Phoenix Pharmaceuticals, Belmont, Birleşik Devletler) kullanılmıştır. Çalışmanın sonunda; KAH’lı bireylerde kontrol grubuna göre, VF doku seviyelerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir. KAH’lı bireylerde, abdominal adipoz dokudaki sitokin düzeyinin, epikardiyal adipoz dokudan daha yüksek olduğu, bu nedenle de abdominal adipozitenin, koroner ateroskleroz patogenezinde epikardiyal yağdan daha önemli bir rol oynayabileceği belirtilmiştir. (167)

Zhong M. ve ark. tarafından Çin’de yapılan ve 2008 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; MetS’li hastalarda serum VF düzeylerinde değişiklik olup olmadığı araştırılmış, karotis plağı olan ve olmayan hastalar arasındaki VF seviyeleri karşılaştırılmıştır. 45-63 yaş arası, 40 karotid plaklı 99 karotid plaksız olmak üzere 139 MetS’li birey ve 105 sağlıklı birey çalışmaya dahil edilmiştir. VF tayini için C-

terminal (human) EIA kit (Phoenix Pharmaceuticals, Burlingame, Birleşik Devletler) kullanılmıştır. Çalışmanın sonunda; serum VF düzeyi, karotis plağı olan Met'li bireylerde karotis plağı olmayanlara göre daha fazla olduğu belirtilmiştir. (119)

Liu S. ve ark. tarafından Çin'de yapılan ve 2009 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; plazma VF seviyesinin inflamasyon, ateroskleroz ve akut koroner sendromlar (AKS) ile ilişkili olup olmadığı değerlendirilmiştir. 45-75 yaş arası 253 katılımcının bulunduğu çalışmada, koroner anjiyografi sonuçlarına göre KAH, AKS ve kontrol olmak üzere 3 grup oluşturulmuştur. VF tayini için ELISA kit (Phoenix Pharmaceuticals, Belmont, Birleşik Devletler) kullanılmıştır. Çalışmanın sonucuna göre; plazma VF düzeyleri KAH ve AKS'de, kontrol hastalarına göre anlamlı olarak yüksek bulunduğu belirtilmiştir. Plazma VF seviyelerinin, bilinen KAH risk faktörlerinden bağımsız olarak KAH ve özellikle de AKS ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu belirtilmiştir. (116)

Sun Q. ve ark. tarafından 2009 yılında yayımlanan bir çalışmada; VF'nin insülin duyarlılığı üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda; VF'nin aşırı ekspresyonunun, sıçanlarda tüm vücut insülin duyarlılığını ve lipit profilini değiştirdiği, in vivo olarak hipervisfatineminin tüm vücut insülin duyarlılığının arttırdığı, KC'de ve yağ dokusunda artmış PPAR $\gamma$  mRNA ekspresyonuna yol açtığı ve kısmen PPAR $\gamma$  aktivitesinin düzenlenmesi yoluyla hipokolesterolemik etkileri olduğu bildirilmiştir. VF'nin, İD ve ateroskleroz tedavisi için potansiyel bir terapötik hedef olabileceği belirtilmiştir. (168)

Saddi-Rosa P. ve ark. tarafından 2010 yılında yayımlanan bir derlemede; VF'nin glikoz metabolizması ve vasküler hastalık ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir. VF'nin adipozite, glikoz metabolizması, vasküler fonksiyon ve aterosklerotik süreç mekanizmaları arasındaki karmaşık ilişkiyi daha iyi anlamaya katkı sağlayacağı, VF ile ilgili çalışmaların T2D ve KVH için yüksek riskli bireylerin tanımlanmasına ve yeni terapötik yaklaşımlara olanak sağlayabileceği belirtilmiştir. (169)

Chang YH. ve ark. tarafından yapılan ve 2011 yılında yayımlanan bir meta-analizde; VF'nin, fazla kilo/obezite, T2D, İD, MetS ve KVH ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda; KVH tanısı alan katılımcılarda plazma VF konsantrasyonlarının arttığı, bununla birlikte, VF, KVH ve MetS arasındaki bağlantıyı netleştirmek için daha fazla araştırma yapılması gerektiği belirtilmiştir. (112)

Filippatos T.D. ve ark. tarafından Yunanistan'da yapılan ve 2011 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; non-diyabetik bireylerde plazma VF düzeylerinin KVH riski ve aterosklerozla ilişkili metabolik değişkenlerle olan bağlantısı değerlendirilmiştir. 27-78 yaş arası 179 katılımcı VF düzeylerine göre 3 gruba ayrılmıştır. Çalışmanın sonunda; üst VF tertil ile alt tertil karşılaştırıldığında, Framingham risk skorlamasına göre 10 yıllık KVH riskinin belirgin şekilde arttığı, KVH riskinde artışla sonuçlanan birçok metabolik anormalliğin saptanmasında VF'nin rolü olduğu belirtilmiştir. (170)

Friebe D. ve ark. tarafından 2011 yılında yayımlanan bir çalışmada; dolaşımdaki NAMPT, obezite, girişimler ve glikoz metabolizması arasındaki ilişki ve altta yatan inflamatuvar mekanizmalar değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda; lökositlerin, obezite ve inflamasyonu birbirine bağlayan dolaşımdaki VF'nin ana kaynağı olduğu bildirilmiştir. Çeşitli dokular arasında NAMPT ekspresyonu sistematik olarak değerlendirildiğinde, NAMPT'ın ağırlıklı olarak lökositlerden eksprese edildiği gösterilmiştir. Dolaşan NAMPT'ın, zayıf çocuklara kıyasla obezlerde anlamlı şekilde yükseldiği, obezite tedavisi sonrası VKİ, CRP ve lökosit sayısındaki düşüşle birlikte düştüğü belirtilmiştir. NAMPT, çocuklarda obezite ve obezite ile ilişkili metabolik ve KV sekeller ile ilişkili bulunmuş ve glikoz provokasyonundan sonra akut bir şekilde yeniden düzenlendiği gözlenmiştir. NAMPT'ın; obezite, inflamasyon ve İD ile ilgili bir belirteç veya bir mediatör olabileceği belirtilmiştir. (171)

Romacho T. ve ark. tarafından 2013 yılında yayımlanan bir derlemede; VF'nin KV etkisi incelenmiştir. Buna göre; VF'nin KVH için potansiyel bir taşıyıcı klinik belirteç olmanın ötesinde, vasküler inflamasyonu ve aterosklerozu destekleyen aktif bir oyuncu olduğu belirtilmiştir. VF'nin; sitokin ve kemokin sekresyonunu, makrofaj sağ kalımını, endotel hücreleri tarafından lökosit alımını, vasküler düz kas inflamasyonunu ve plak destabilizasyonunu etkilediği, bu nedenle ateroskleroz gelişmesinde ve ilerlemesinde aktif bir faktör olduğu bildirilmiştir. Bu adipokinin hücrel etkilerine aracılık eden mekanizmaları tam olarak anlamak ve tüm bu patolojik senaryolarda VF ekspresyonunu, salınımını düzenleyen faktörleri daha iyi karakterize etmek için daha fazla araştırma yapılması gerektiği, ancak o zaman VF'nin kardiyometabolik hastalıklarda terapötik bir hedef olup olmadığı sonucuna varılabileceği belirtilmiştir. (124)

Naz S. ve ark. tarafından Pakistan'da yapılan ve 2016 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; aterosklerozda serum VF ile İL-6 arasında KAH'a yol açan bir bağlantı bulmak için bu adipositokinlerin KAH içindeki korelasyonu değerlendirilmiştir. Stabil KAH oldukları koroner anjiyografi ile kanıtlanan 35-55 yaş arası 40 semptomatik erkek katılımcı, obez ve nonobez olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. VF tayini için ELISA (human) kit (Enzo Life Sciences, İsviçre) kullanılmıştır. Çalışmanın sonunda; KAH'ı olan obez ve non-obez erkek hastalarda; serum VF ile serum İL-6 arasında anlamlı ve güçlü pozitif korelasyon bulunduğu, bu nedenle serum VF'nin KAH'daki proinflamatuvar etkilerle ilişkili olabileceği belirtilmiştir. (172)

Görüldüğü üzere literatürde çoğunlukla KVH ve KKH varlığında VF düzeylerinde artış olduğu ancak aradaki ilişkinin açıklanabilmesi için daha çok inceleme gerektiği bildirilmiştir. Ancak KVH ve serum VF arasında ilişki bulunmadığına dair çalışmalar da mevcuttur. Örneğin Choi K ve ark. tarafından Kore'de yapılan ve 2008 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; KKH olan hastalar ve kontrol grubu arasında lipokalin-2 ve VF konsantrasyonları karşılaştırılmış ve KV risk faktörleriyle ilişkileri değerlendirilmiştir. Çalışmaya koroner anjiyografi ile KKH olduğu belirlenen 49 hasta ve yaş ve cinsiyet uyumlu 42 kontrol katılımcı dahil edilmiştir. VF tayini için ELISA kit (Phoenix Pharmaceuticals, Belmont, Birleşik Devletler) kullanılmıştır. Çalışma sonunda; KKH'lı bireylerde kontrol grubuna göre VF düzeyleri bakımından anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir. (173)

Bizim çalışmamızda, katılımcıların kardiyak fonksiyonları EKO ile değerlendirilmiştir. Serum VF'nin, EKO parametreleri ile korelasyonu incelendiğinde; AO çapı, LA çapı, aort ön duvarı kalınlığı ve aort ön duvarı kalınlığı M-mod ölçümlerinin, VF ile istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf korelasyonu bulunmaktadır. ( $p < 0,05$ ) LVDSÇ, LVSSÇ, IVS, PW, Mitral E, Mitral A, Mitral EDT, Mitral IVRT, EF ve EAT ile serum VF seviyeleri arasında herhangi bir korelasyon bulunamamıştır. ( $p > 0,05$ ) Genel olarak serum VF düzeyleri ile sol ventrikül yapısal ölçümleri ve sol ventrikül diyastolik belirteçleri arasında herhangi bir ilişki olmadığı söylenebilir. AO çapı, LA çapı, aort ön duvar kalınlığı ve aort ön duvar kalınlığı M-mod ile bulunan negatif yönlü zayıf korelasyonun daha geniş örneklerle yeniden değerlendirilmesi yerinde olacaktır.

## 5.8. Visfatin ve obezite

Visfatinin VAT'la olan ilişkisi, obezite ve vücut yağ oranı ile korelasyonunun sıkça araştırılmasına neden olmuştur. Obezite ilişkili hastalıkların patogenezinde önemli bir rol sahibi olduğu düşünülmektedir. VF'yi keşfeden Fukuhura ve arkadaşları dahil birçok çalışma serum VF düzeyi ile obezitenin pozitif yönde ilişkiye sahip olduğunu belirtmiştir.

Curat C. ve ark. tarafından 2006 yılında yayımlanan bir çalışmada; artmış VAT ile T2D gelişme riski ilişkisi değerlendirilmiştir. VF tayini için ELISA kit (Phoenix Europe, Karlsruhe, Almanya) kullanılmıştır. Çalışma sonunda; VAT'ın obezite ile artmış oranda makrofaj içerdiği ve obezlerin VAT'ında artan makrofaj popülasyonunun, olgun adipositlerden daha yüksek seviyelerde VF gibi sitokinler salgıladığı bildirilmiştir. VAT'ın obezitede proinflamatuvar bir durum geliştirdiği, resistin ve VF'nin proinflamatuvar belirteçler olarak kabul edilebileceği belirtilmiştir. (110)

Haider DG. ve ark. tarafından Avusturya'da yapılan ve 2006 yılında yayımlanan prospektif-kohort bir çalışmada; obezite hastalarında plazma VF düzeylerinin kilo kaybı ile değişip değişmeyeceği değerlendirilmiştir. 31 morbid obez ve 14 sağlıklı katılımcının dahil edildiği çalışmada, obez hastalarda gastrik bant cerrahisinden önce ve sonra olacak şekilde, tüm katılımcılarda 6 ay arayla iki ölçüm yapılmıştır. VF tayini için ELISA kit (Phoenix Peptides, Karlsruhe, Almanya) kullanılmıştır. İlk ölçümlerde VF plazma konsantrasyonlarının obez bireylerde kontrollere kıyasla belirgin şekilde yüksek olduğu belirtilmiştir. Gastrik bant cerrahisi sonrası 6.ayda, VKİ, VF düzeylerinde azalma olduğu bildirilmiştir. Serum VF düzeyindeki azalmanın, zaman içindeki İD'deki değişim ile ilgili olabileceği belirtilmiştir. HOMA-IR değerlerinin değişmediği, ancak VF ve İD'deki bireysel değişikliklerin anlamlı olarak ilişkili olduğu ve VF'nin, kilo kaybının İD üzerindeki yararlı etkisine dahil olabileceği bildirilmiştir. (174)

Choi K ve ark. tarafından Kore'de yapılan ve 2007 yılında yayımlanan prospektif-kohort bir çalışmada; egzersizin plazma VF düzeyi üzerindeki etkisi, KV risk faktörleri ile birlikte değerlendirilmiştir. 30-55 yaş arası 48 non-diyabetik kadın, haftada beş kez, aerobik ve direnç egzersizi içeren,12 haftalık egzersiz programına alınmış, öncesi ve sonraki bulgular karşılaştırılmıştır. VF tayini için EIA kit (Phoenix Pharmaceuticals, Belmont, Birleşik Devletler) kullanılmıştır. Çalışma sonunda;

obezlerde plazma VF konsantrasyonlarının obez olmayanlara göre arttığı, egzersiz programı sonrasında vücut ağırlığının, KB'nın, AKŞ'nin, İD'nin ve plazma VF seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı belirtilmiştir. (118)

Zahorska-Markiewicz B. ve ark. tarafından Polonya'da yapılan ve 2007 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; obez ve normal kilolu kadınlar arasında serum VF düzeyleri karşılaştırılmıştır. VF tayini için EIA kit (Phoenix Pharmaceuticals, Burlingame, Birleşik Devletler) kullanılmıştır. 21 obez 16 sağlıklı normal kilolu katılımcının bulunduğu çalışmanın sonunda; obez kadınlarda serum VF konsantrasyonunun kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu, obez grupta VF serum konsantrasyonları ile insülin düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunduğu, kontrol grubunda ise serum VF ve glikoz konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon gözlemlendiği belirtilmiştir. Buna göre şişmanlıkta gözlenen VF artışının, daha fazla glikoz artışını önlemeye yönelik bir düzenleme olabileceği bildirilmiştir. (175)

Jin H. ve ark. tarafından Çin'de yapılan ve 2008 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; adolesan obezitesinin dolaşımdaki VF seviyeleri üzerine etkisi ve VF'nin antropometrik indeksler, insülin duyarlılığı ve kan lipitleri ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir. 11-18 yaş arası 72 obez ve 76 nonobez gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. VF tayini için EIA kit (Phoenix Pharmaceuticals, Birleşik Devletler) kullanılmıştır. Çalışmanın sonunda; obezlerde nonobezlere göre, serum VF düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu, nonobezlerde serum VF konsantrasyonu ile antropometrik indeksler ya da lipid parametreleri arasında anlamlı ilişki bulunmadığı, obezlerde ise yaş ile negatif HDL-K ile pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. (176)

Catalan V. ve ark. tarafından İspanya'da yapılan ve 2011 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; obezitenin, insan periferik kan hücrelerinde NAMPT gen ekspresyon seviyeleri üzerine ve dolaşımdaki NAMPT konsantrasyonu üzerine etkisi ve bunun yanı sıra inflamasyon, glikoz ve lipid metabolizmasına katılımı incelenmiştir. 14 zayıf ve 30 obez gönüllüden alınan serum, periferik kan hücreleri, omental yağ dokusu ve KC biyopsi örnekleri analize dahil edilmiştir. NAMPT tayini için ELISA kit (ALPCO Diagnostics, Salem, Birleşik Devletler) kullanılmıştır. Çalışma sonunda; obez hastalarda zayıf olanlara göre, dolaşımdaki NAMPT konsantrasyonları ve periferik kan hücrelerinde NAMPT gen ekspresyon seviyeleri

anlamli olarak arttiğı, T-KOL, HDL-K ve TG düzeylerinin dolaşımdaki NAMPT konsantrasyonlarının önemli ve bağımsız belirleyicisi olduğu belirtilmiştir. (177)

Chang YH. ve ark. tarafından yapılan ve 2011 yılında yayımlanan bir meta-analizde; VF'nin, fazla kilo/obezite, T2D, İD, MetS ve KVH ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda; fazla kilo/obezite tanısı alan katılımcılarda plazma VF konsantrasyonlarının arttığı belirtilmiştir. (112)

Li RZ. ve ark. tarafından Çin'de yapılan ve 2013 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; obez çocuklarda serum VF konsantrasyonları ile sistemik inflamasyon belirteçlerinin ilişkisi değerlendirilmiştir. VF tayini için ELISA kit (AdipoGen) kullanılmıştır. 44 obez ve 50 normal kilolu çocuğun dahil edildiği çalışma sonunda; obez olanlarda kontrol grubundakilere göre serum VF, CRP ve İL-6 düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu, serum TNF alfa düzeylerinde anlamlı bir farklılık görülmediği ve İD ile VF arasında herhangi bir korelasyon gözlenmediği bildirilmiştir. VF'nin, obezitede düşük dereceli bir inflamatuvar durumu temsil eden önemli bir sitokin olabileceği belirtilmiştir. (178)

Nourbakhsh M. ve ark. tarafından İnan'da yapılan ve 2015 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; çocukluk ağı obezitesinde VF ile metabolik parametreler arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir. VF tayini için ELISA (human) kit (Enzo Life Sciences, İsviçre) kullanılmıştır. 7-16 yaş arası, 42 obez 31 kontrol ocuk ve adölesanın dahil edildiği çalışmanın sonunda; serum VF düzeylerinin obez çocuklarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. (165)

Visfatin ve obezite arasında pozitif ilişki olduğunu belirten tüm bu yayınların yanında, VF ve obezite arasında bir ilişki olmadığını, obezitede serum VF düzeylerinin daha düşük olduğunu ya da obezitedeki artan VF düzeylerinin yüksek glikoz değerleri ile ilişkili olduğunu belirten yayınlar da mevcuttur. Örneğin Garcia-Fuentes E. ve ark. tarafından İspanya'da yapılan ve 2007 yılında yayımlanan prospektif-kohort bir çalışmada; ciddi obez kişilerde, bariatrik cerrahiye kilo kaybı sonrası glikoz konsantrasyonuyla ilgili olarak plazma VF seviyesindeki değişim değerlendirilmiştir. Çalışmaya 53 ciddi obez, 28 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Ciddi obez hastalarda bariatrik cerrahiden önce ve sonra olacak şekilde, her iki grupta da 7 ay arayla VF ve leptin düzeyleri llmştir. VF tayini için EIA kit (Phoenix Pharmaceuticals, Belmont, Birleşik Devletler) kullanılmıştır. Çalışma sonunda; cerrahi öncesinde ciddi obeziteye sahip hastalarda VF'nin plazma seviyelerinin arttığı, ancak sadece yüksek



glikoz seviyelerinin eşlik ettiği durumlarda ortaya çıktığı, normal AKŞ gözlenen obez hastalardaki VF düzeyinin kontrol grubu ile benzer olduğu bildirilmiştir. Bariatrik cerrahi ile sağlanan kilo kaybının ardından VF seviyelerinde gözlenen artışın, ameliyat öncesi glikoz seviyelerinden bağımsız, plazma leptin konsantrasyonunda meydana gelen değişikliklerle ilişkilendirildiği, seçilen bariatrik cerrahi tipinin VF düzeyleri üzerinde etkisi olmadığı belirtilmiştir. (179)

Varma V. ve ark. tarafından yapılan ve 2007 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; insanlarda VF seviyelerinin, insülin duyarlılığı, intramyoselüler lipitler ve inflamasyon ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir. VF tayini için C-terminal (human) EIA kit (Phoenix, Belmont, Birleşik Devletler) kullanılmıştır. Çalışma sonunda; visseral adipoz doku ve subkutan adipoz doku arasında VF ekspresyonu bakımından anlamlı bir fark görülmediği, her iki dokunun da VKİ ile ters olarak düzenlendiği bildirilmiştir. Subkutan adipoz dokudaki VF'nin; zayıf ve insülin duyarlı kişilerde daha belirgin olduğu, intramyoselüler lipit miktarı yüksek, insülin duyarlılığı düşük ve inflamatuvar belirteçleri yüksek olan kişilerde daha zayıf olduğu belirtilmiştir. Subkutan adipoz dokudaki VF'nin pioglitazon veya metformin ile yapılan tedaviden sonra artmadığı, VF'nin insülin etkisini arttıran bir adipokin olduğu, birçok hücre ve doku tarafından eksprese edildiği ve bu nedenle plazma VF seviyelerinin obezite veya İD'yi yansıtmadığı bildirilmiştir. (180)

Ingelsson E. ve ark. tarafından Birleşik Devletler'de yapılan ve 2007 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; plazma VF düzeylerinin obezite, T2D ve visseral adipozite ile ilişkisi değerlendirilmiştir. VF tayini için ELISA kit (Phoenix Pharmaceuticals, Belmont, Birleşik Devletler) kullanılmıştır. 374 katılımcının bulunduğu çalışmanın sonunda; plazma VF düzeyleri ile T2D, obezite veya dislipidemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmediği, metabolik özellikleri öngörmek için VF'nin yararlı bir klinik biyobelirteç olmayabileceği belirtilmiştir. (181)

Körner A. ve ark. tarafından Almanya'da yapılan ve 2007 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; VF'nin moleküler özellikleri, farklı immünolojik testlerle VF tespiti, obezite ve glikoz metabolizması ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir. VF tayini için ELISA kit (AdipoGen, Kore) kullanılmıştır. Bu çalışmada; zayıf veya obez hastalar arasında VF serum seviyeleri bakımında bir fark görülmediği, serum VF düzeyleri ile glikoz metabolizması parametreleri arasında ve subkutan veya visseral

yağ VF mRNA ekspresyonu arasında ilişki bulunmadığı, VF tespitinde kullanılan immünolojik testlerdeki farklılığın, obezite ve İD ile olan çelişkili gözlemleri açıklayabileceği belirtilmiştir. (161)

Miazgowski T. ve ark. tarafından Polonya'da yapılan ve 2012 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; adiponektin ve VF düzeylerinin, vücut yağı oranı, abdominal ve kalça yağ depoları, kan lipid profili, İD ve AO ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir. 20-40 yaş arası 145 premenapozal, sağlıklı ve normal vücut ağırlığına sahip kadın çalışmaya alınmış, sonrasında AO'yu tespit etmek için BÇ ve BKO'lar baz alınarak iki ayrı değerlendirme yapılmıştır. VF tayini için EIA kit (ALPCO Diagnostics) kullanılmıştır. Çalışmanın sonunda; AO'yu teşhis etmek için kullanılan kriterler ne olursa olsun, AO'lu kadınların AO'su olmayan kadınlara göre daha ağır olduğu, doğumlarının daha fazla olduğu, HDL-K seviyelerinin daha düşük olduğu ve her iki grup arasında adiponektin ve VF düzeyleri bakımından fark olmadığı belirtilmiştir. (182)

Miazgowski T. ve ark. tarafından Polonya'da yapılan ve 2013 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; VKİ<25kg/m<sup>2</sup> olmasına rağmen yağ oranı %30'dan fazla ya da üst tertilde olan kişilerin; lipid profilleri, glikoz metabolizması parametreleri, KB düzeyleri ve bölgesel yağları değerlendirilmiştir. Çalışmaya 20-40 yaş arası, yağ oranı yüksek, 91 premenapozal kadın ve 54 kontrol dahil edilmiştir. VF tayini için EIA kit (ALPCO Diagnostics, Salem, Birleşik Devletler) kullanılmıştır. Çalışmanın sonunda; yağ oranı yüksek olanlarda kontrollere göre diyastolik KB, TG, LDL-K ve bölgesel yağ değerlerinin daha yüksek, HDL-K değerlerinin ise daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu durum, fazla yağ oranı ile karşılaştırıldığında, android yağlanmayla yani abdominal yağlanmanın fazla olmasıyla daha ilişkili bulunmuştur. Yağ oranı yüksek olan grupta kontrol grubuna göre daha sık MetS bileşeni olduğu, adiponektin ve VF düzeylerinin ise her iki grup arasında benzer olduğu belirtilmiştir. (183)

Pagano C. ve ark. tarafından yapılan ve 2006 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; zayıf ve obez deneklerde, subkutan ve visseral adipoz dokuda VF ekspresyonu değerlendirilmiş, ayrıca VF'nin İD'deki rolü incelenmiştir. VF tayini için EIA kit (Phoenix Pharmaceuticals, Belmont, Birleşik Devletler) kullanılmıştır. Çalışmanın sonunda hem plazma VF'nin hem de gluteal subkutan adipoz dokudan VF ekspresyonunun obez bireylerde normal ağırlık kontrollerine göre anlamlı derecede

düşük olduğu, ancak obezlerde visseral adipoz dokudaki VF ekspresyonunun daha fazla olduğu ve VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiği, bu nedenle bu adipokinin yağ depolarında farklı düzenlenmelere sahip olduğu bildirilmiştir. FFA artışının İD'ye neden olduğu ancak VF düzeylerinde bir değişiklik yapmadığı, HOMA-IR ile herhangi bir korelasyon göstermeyen VF'nin İD gelişimindeki rolünün desteklenmediği belirtilmiştir. (184)

Jian WX. ve ark. tarafından Çin'de yapılan ve 2006 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; plazma VF seviyesinin, T2D, antropometrik ve metabolik parametreler ve genetik tek nükleotid polimorfizmi (SNP) ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışmaya 40 yaş üstü, yeni tanı almış T2D'li, BGT'li, ve normal glikoz toleranslı kontrol grubu olmak üzere 241 katılımcı çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma sonunda; VF düzeylerinin T2D, BGT ve kontrol grubu arasında benzer olduğu, obezlerdeki VF seviyelerinin normal ağırlıktaki deneklerden anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir. Ayrıca Çinli bireylerdeki VF geninin, plazma glikozunu ve lipid konsantrasyonlarını etkilediği belirtilmiştir. (185)

Derosa G. ve ark. tarafından İtalya'da yapılan ve 2013 yılında yayımlanan kesitsel bir çalışmada; obez bireylerdeki bazı inflamatuvar adipositokinlerin seviyeleri değerlendirilmiştir. 25-45 yaş arasında 363 obez ve 365 obez olmayan birey çalışmaya dahil edilmiştir. VF tayini için EIA kit (Phoenix Pharmaceuticals, Burlingame, Birleşik Devletler) kullanılmıştır. Çalışma sonunda; obezlerde VKİ, BÇ, açlık insülin, HOMA-IR, LDL-K, leptin, IL-6, CRP, resistin ve TNF alfa düzeylerinin daha yüksek olduğu, VF ve adiponektin düzeylerinin ise daha düşük olduğu belirtilmiştir. (186)

Obezite ve VF arasındaki ilişki açısından da tam bir fikir birliği sağlanamamıştır. Bunun sebebi eşlik eden T2D varlığı, katılımcıların yaş ve cinsiyet dağılımı ya da etnik köken bakımından farklı olmaları olabilir. Ayrıca VF'nin sadece adipoz dokudan salınan bir molekül olmaması, eşlik eden durumlara bağlı olarak farklı dokulardan VF sekresyonunun değişmesi, bu farklı sonuçlara neden olabilir. Visseral obezite-subkutan obezite, AO ve genel obezite ayrımları da obezitenin VF ile ilişkisini etkiliyor olabilir.

Bizim çalışmamızda ise 118 gönüllü katılımcının hepsi (60K, 58E; yaş ort: 44,17 yıl) VKİ'ye göre obez olanlar ( $VKİ > 30 \text{ kg/m}^2$ ) ve olmayanlar ( $VKİ < 30 \text{ kg/m}^2$ ) olarak iki alt gruba ayrılıp, serum VF üzerine etkileri bakımından yeniden değerlendirilmiştir. Obez bireylerden oluşan 1. grupta 54 katılımcı, nonobez

bireylerden oluşan 2. grupta ise 64 katılımcı bulunmaktadır. Serum VF tayininde Visfatin terminal (human) ELISA (Elabscience, USA) kullanılmıştır. Çalışma sonunda; serum VF düzeyi obez grupta 4,66 ng/ml (0,5-14,28), nonobez grupta ise 3,93 ng/ml (0,31-24,22) olarak bulunmuştur. Çalışmamızda obez olanlarda serum VF düzeyleri daha yüksek olmasına rağmen, iki grup arasında istatikselsel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. (p: 0,69)

### **5.9. Visfatinin Antropometrik ve Metabolik Parametrelerle Korelasyonu**

Çeşitli çalışmalarda, MetS bileşenleri ve obezite indekslerinin serum VF düzeyleri ile korelasyonu bakımından farklı sonuçlar bildirilmiş, kesin bir kanıya varılamamıştır.

Serum VF düzeylerinin yaş ile korelasyonu incelendiğinde; pozitif yönde (163) ve negatif yönde (157) korelasyon gösterdiğini belirten yayınlar mevcuttur. Bizim çalışmamızda serum VF ve yaş arasında herhangi bir korelasyon bulunamamıştır. (p>0,05)

Serum VF düzeylerinin VKİ ile korelasyonu incelendiğinde; pozitif yönde korelasyon (71,184) sadece erkeklerde anlamlı ilişki (185), yine sadece erkeklerde negatif korelasyon (160) olduğunu ve herhangi bir korelasyonun görülmediğini (187) belirten yayınlar mevcuttur. Bizim çalışmamızda ise serum VF ve VKİ arasında anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır. (p>0,05)

Serum VF düzeylerinin BÇ ile korelasyonu incelendiğinde; ilişkili olduğu (155), pozitif yönde korelasyon gösterdiği (163,170,188) ve sadece erkeklerde anlamlı ilişkili olduğu (185) bildirilen yayınlar mevcuttur. Bizim çalışmamızda ise VF ve BÇ arasında istatikselsel olarak anlamlı negatif yönde zayıf korelasyon bulunduğu görülmüştür. (r: - 0,21 p<0,05)

Serum VF düzeylerinin KB ile korelasyonu incelendiğinde; sistolik ve diyastolik KB ile ilişkili olduğu (155), KB ile pozitif yönde ilişkili olduğu (170) ve herhangi bir korelasyon gözlenmediğine (187) dair yayınlar mevcuttur. Bizim çalışmamızda ise sistolik ve diyastolik KB ile serum VF düzeyi arasında herhangi bir korelasyon bulunamamıştır. (p>0,05)

Serum VF düzeylerinin AKŞ ile korelasyonu incelendiğinde; sınırlı ilişkili olduğu (155), pozitif yönde korelasyon gösterdiği (163,188), MetS'i olmayanlarda anlamlı ilişkinin bulunduğu (156) ve anlamlı bir korelasyon gözlenmediği (71,187)

bildirilen yayınlar mevcuttur. Bizim çalışmamızda ise serum VF ve AKŞ arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. ( $p>0,05$ )

Serum VF düzeylerinin insülin ile korelasyonu incelendiğinde; sınırlı ilişki olduğu (155), MetS'i olmayanlarda anlamlı ilişkinin bulunduğu (156) anlamlı bir korelasyon gözlenmediği (71,187) ve vücut yağ oranından bağımsız glisemik-hiperinsulinemik klemptestindeki glikoz infüzyon hızının dahil olduğu insülin duyarlılık testleri ile anlamlı bir korelasyon bulunmadığı (71) bildirilen yayınlar mevcuttur. Bizim çalışmamızda serum VF ve insülin arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. ( $p>0,05$ )

Serum VF düzeylerinin HOMA-IR ile korelasyonu incelendiğinde; sınırlı ilişki gösterdiği (155), MetS'i olmayanlarda anlamlı ilişkinin bulunduğu (156) İD ile pozitif ilişkili olduğu (112) ve herhangi bir korelasyon göstermediği (184,187,189) belirtilen yayınlar mevcuttur. Bizim çalışmamızda serum VF ve HOMA-IR arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. ( $p>0,05$ )

Serum VF düzeylerinin lipid düzeyleri ile korelasyonu incelendiğinde; TG ile ilişkili olduğu (155), TG ile MetS'i olmayanlarda anlamlı ilişkinin bulunduğu (156), TG ile pozitif yönde korelasyon gösterdiği (163,170,188) TG ile negatif olarak korele olduğu (190) ve herhangi bir korelasyon gözlenmediği (187) bildirilen yayınlar mevcuttur. Bizim çalışmamızda serum VF ve TG arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. ( $p>0,05$ )

Serum VF düzeylerinin HDL-K ile korelasyonu incelendiğinde; pozitif olarak korele olduğu (190), sadece kadınlarda pozitif bir korelasyon gözlendiği (160), MetS'i olmayanlarda anlamlı olarak ilişkili bulunduğu (156), negatif korelasyon gösterdiği (163,188) ve herhangi bir korelasyon olmadığı (155) bildirilen yayınlar mevcuttur. Bizim çalışmamızda serum VF ve HDL-K arasında herhangi bir korelasyon bulunamamıştır. ( $p>0,05$ )

Serum VF düzeylerinin CRP ile korelasyonu incelendiğinde; hafifçe ilişkili olduğu (189) pozitif yönde korelasyon gösterdiği (116) ve herhangi bir korelasyon gözlenmediği (187) bildirilen yayınlar mevcuttur. Bizim çalışmamızda ise serum VF ve CRP arasında herhangi bir korelasyon bulunamamıştır. ( $p>0,05$ )

Serum VF düzeylerinin; erkek deneklerde VKİ dışındaki antropometrik ve metabolik parametreler ile korelasyon göstermediği ve kadın deneklerde antropometrik parametreler ile ilişkisinin bulunmadığı (160), VF'nin antropometrik

veya metabolik değişkenlerle anlamlı bir ilişkisinin olmadığı (191), VF düzeylerinin MetS'in hiçbir bileşeni ile ilişkili olmadığı (173) ve VF'nin tüm vücut adipozitesiyle herhangi bir ilişkisinin olmadığı (190) bildirilen yayınlar da mevcuttur.

Özetlemek gerekirse, bizim çalışmamızda katılımcıların serum VF düzeylerinin tüm antropometrik ve metabolik parametrelerle korelasyonu incelendiğinde; boy, kilo, BÇ, BKO, BŞİ, AVİ ve Kİ ile istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf korelasyonu olduğu görülmüştür. ( $p < 0,05$ ) VF ile yaş, nabız, sistolik ve diyastolik KB, TG, HDL-K, AKŞ, açlık insülin, HOMA-IR, CRP, VKİ, KÇ, BBO, BYİ, BAİ ve VAİ ile arasında ise istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. ( $p > 0,05$ )

Görüldüğü üzere literatürde VF düzeylerinin antropometrik ve metabolik parametrelerle korelasyonu bakımından da fikir birliğine varılamamıştır. Bunun sebebi örneklemlerdeki etnisite, yaş ve cinsiyet bakımından farklılıklar ya da obezite ve T2D ilişkili durumlar olabilir. Ayrıca serum VF tayininde kullanılan yöntemler de birbirinden farklılık göstermekte ve farklı sonuçların elde edilmesine neden olabilmektedir. Daha büyük örneklemlerde yeniden değerlendirme, daha uygun yorum yapmayı sağlayacaktır.

#### **5.10. Çalışmanın Kısıtlılıkları**

Kesitsel bir çalışma olarak tasarlanan araştırmamızın temel kısıtlılığı gruplar arasında yaş denkleğinin sağlanamamış olmasıdır. Hastanemize başvuran hasta popülasyonumuz genellikle sosyoekonomik düzeyi düşük kişilerden oluşmaktadır. Genel sağlık alışkanlıkları ve verileri iyi olmayan bir topluluktur. Bu grupta MetS kriterlerine sahip olmayan, ileri yaşta olup sağlıklı olan birey bulmakta zorluk çekilmiştir. Bu da çalışma grupları arasında yaş denkleğinin sağlanmasına engel olmuştur. Ayrıca çalışmamızda bazı değerlerde zayıf korelasyonlar bulunmuştur. Bu sonuçların daha geniş örneklemlerle çalışılması, daha doğru ve anlamlı sonuçlar sağlayabilir. Elimizdeki kitlerin kısıtlı sayıda olması ve belli bir zaman diliminde kriterlerimize uyan hastaları çalışmaya dahil etmemizden dolayı örneklem sayımız genişletilememiştir.

## 6. SONUÇLAR

Kardiyovasküler hastalıklar; sık görülen, prevalansı her geçen gün artan, yaşam beklentisini kısaltan ve önemli morbidite oluşturabilen sağlık sorunlarıdır. MetS'li bireylerin normal popülasyona göre daha fazla KV olay riski taşıdığı bilinmektedir. Farklı gruplar tarafından farklı MetS tanımlamaları yapılmış olsa da genellikle MetS bileşenleri; İD, AO, dislipidemi ve HT'den oluşmaktadır. VF Fukuhara A. ve ark. tarafından 2005 yılında tanımlanan yeni bir adipositokindir. Hem fare hem de insan deneylerinde, VF bakımından VAT'ın oldukça zengin olduğu, obezite arttıkça plazmadaki VF ekspresyonun arttığı bildirilmiştir. VF'nin, in vivo ve in vitro olarak insülin ile benzer özelliklere sahip olduğu iddia edilmiştir. Literatürde obezite, T2D, MetS ve KVH riskiyle, VF ilişkisini ayrı ayrı inceleyen ve korelasyonunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

Biz de çalışmamızda MetS'de artan KVH riski açısından VF'nin bir belirteç olup olamayacağını ve KVH riskini öngörme bakımından son dönemlerde sıkça araştırılan obezite indekslerinin MetS'li bireylerdeki durumunu inceledik. Çalışmamızda VF'nin daha çok visseral adipozite ile ilgili olduğu düşüncesiyle AO'yu ön şart kabul eden IDF 2006 kriterlerini MetS tanımı için kullandık.

Vücut kompozisyon parametreleri açısından çalışmamızda; BŞİ'nin MetS'li bireylerde kontrollerden yüksek seyrederken, obez bireylerde kontroller ile benzer olması dikkat çekicidir. BŞİ'yi ilk tanımlayan yazarların da belirttiği üzere abdominal yağ dokusu ile daha fazla ilişki içinde olması buna neden olmuş olabilir. Tüm bu veriler değerlendirildiğinde BŞİ'nin obeziteden çok MetS ile ilişkili bir gösterge olabileceği düşünülebilir.

Transtorasik ekokardiyografi parametreleri açısından çalışmamızda; genel olarak sol ventrikül yapısal ölçümlerinin MetS'lerde kontrollere göre ve obezlerde nonobezlere göre arttığı, sol ventrikül diyastolik işlevi açısından ölçülen değerlerin de MetS'lerde kontrollere göre ve obezlerde nonobezlere göre daha yüksek olduğu söylenebilir. EF beklenildiği gibi kontrol grubunda ve nonobez grupta daha yüksektir. Aort ön duvar kalınlığı M-mod ve EAT bizim çalışmamızda da MetS'lerde kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Daha önce visseral obezite artışı ile çok kez ilişkilendirilen aort ön duvar kalınlığı, aort ön duvar kalınlığı M-mod ve EAT bizim çalışmamızda da obezlerde nonobezlere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu

ölçümler, MetS'in ve obezitenin kardiyak zararlarını ön görmek bakımından yararlı olabilir. EAT, daha önceki çalışmalarda belirtildiği üzere bu kardiyak zararların ortaya çıkmasında aracı bir rol sahibi olabilir. MetS kriterlerini karşılayan obez ve nonobez bireylerin analizinde de MetS'li bireylerde obezitenin kardiyak açıdan ek bir değişiklik yaratmadığı söylenebilir.

Visfatin açısından çalışmamızda; MetS'lerde kontrollere göre, obezlerde nonobezlere göre ve MetS'li obezlerde MetS'li nonobezlere göre, serum VF düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Tüm gruplar karşılaştırıldığında; MetS obez, MetS nonobez ve sağlıklı kontroller arasında serum VF düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Sonuç olarak; MetS'de obezite olsun ya da olmasın, kontrollerle arasında Serum VF düzeyleri bakımından anlamlı bir fark bulunmamaktadır ve VF'nin MetS için bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmemektedir.

Serum VF'nin antropometrik ve metabolik parametrelerden boy, kilo, BÇ, BKO, BŞİ, AVİ ve Kİ ile, EKO parametrelerinden AO çapı, LA çapı, aort ön duvarı kalınlığı ve aort ön duvarı kalınlığı M-mod ölçümleri ile istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf korelasyonu bulunmaktadır. Daha doğru bir yorum için, daha geniş bir örnekleme ile çalışmanın tekrarlanması yerinde olacaktır.

Sonuç olarak çalışmamıza göre, serum VF düzeyleri, MetS ve obezitede kontrollerden farklı değildir. Literatürde de bu konularda fikir birliği bulunmamaktadır. Bunun sebebi örneklemlerdeki etnisite, yaş ve cinsiyet bakımından farklılıklar olabilir. Ayrıca MetS tanımında seçilen kılavuz ve serum VF tayininde kullanılan yöntemler de birbirinden farklılık göstermekte ve farklı sonuçların elde edilmesine neden olabilmektedir. VF'nin insüline destek olarak salgılandığı, kompanzasyon görevi gördüğü belirtilmektedir. Bu nedenle MetS'e eşlik eden İD, T2D veya obezite varlığında da farklı sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Ayrıca VF'nin sadece adipoz dokudan salınan bir molekül olmaması, eşlik eden durumlara bağlı olarak farklı dokulardan VF sekresyonunun değişmesi, bu farklı sonuçlara neden olabilir. Visseral obezite ve subkutan obezite, AO ve genel obezite ayrımları da obezitenin VF ile ilişkisini etkiliyor olabilir. VF'yi tanımlayan Fukuhara ve arkadaşları hem adipogenik hem de insülin mimetik aktivitelere sahip dört farklı saflaştırılmış rekombinant VF proteini tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Literatürdeki tüm farklı sonuçların temelinde bu farklı VF türevleri neden olmuş olabilir.



Şu an itibariyle VF ile ilgili sonuçları genellemek mümkün değildir. Daha büyük örneklerde yeniden değerlendirme, daha uygun yorum yapmayı sağlayacaktır. Ayrıca VKİ normal aralıkta olsa bile vücut yağ oranı bakımından obez olan gruplarda, vücut yağ oranı normal aralıkta olanlara göre VF sonuçlarının farklı olması olasıdır, bu açıdan yeniden değerlendirilebilir. Serum VF ile farklı MetS kılavuzlarının eş zamanlı test edilmesi, kılavuzlar nedeniyle olabilecek farklılıkları değerlendirmeyi mümkün kılabilir. Serum VF tayininde kullanılan yöntemlerin de standardizasyonu önem taşımaktadır. Eş zamanlı farklı kitlerin kullanımı ve gen ekspresyonları ile korelasyonları bu açıdan yol gösterici olabilir. Örneklem büyüklüğünün geniş tutulması, T2D ve obezite gibi ek durumların sınırlandırılması daha doğru bir yorum yapmayı sağlayabilir.

Visfatinin inflamatuvar olaylardaki rolü hala kesinlik kazanmamıştır. Günümüzde terapötik açıdan da hakkındaki çalışmalar devam etmektedir. VF'nin birden fazla dokudan salınması ve farklı VF türlerinin mevcut olması nedeniyle bu alanda daha fazla çalışma gerekmektedir. Çalışmamız VF'nin klinik açıdan kullanımının uygunluğu ile ilgili literatüre katkı sağlayacak, gelecekteki çalışmaların planlanmasına yardımcı olacaktır. Sonuçlarımıza göre, MetS ve obezitede VF'nin bir belirteç olarak kullanılabilmesi düşünülmemektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. 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.
2. Zimmet PZ. Diabetes epidemiology as a tool to trigger diabetes research and care. *Diabetologia* 1999 May;42(5):499-518.
3. Işıldak M, Güven GS, Gürlek A. Metabolik sendrom ve insülin direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35:96-99.
4. Harris MF. The metabolic syndrome. *Aust Fam Physician* 2013 Aug;42(8):524-7.
5. Reaven GM, Laws A. Insulin resistance, compensatory hyperinsulinaemia, and coronary heart disease. *Diabetologia* 1994 Sep;37(9):948-52.
6. International Diabetes Federation. The IDF Consensus Worldwide Definition of The Metabolic Syndrome, 2006.
7. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu. *Metabolik Sendrom Kılavuzu*, 2009.
8. 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.
9. Boztepe Derici Ü. Metabolik Sendromun Değişen Yüzü. VI. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi. 2-6 Haziran 2004.
10. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med.* 1989 Jul;149(7):1514-20.
11. 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.
12. 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.
13. American College of Endocrinology Position Statement on the Insulin Resistance Syndrome. *Endocr Pract.* 2003;9(No. 3):236-252.
14. O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev.* 2015 Jan;16(1):1-12.
15. 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.
16. Mills GW, Avery PJ, McCarthy MI, Hattersley AT, Levy JC, Hitman GA et al. Heritability estimates for beta cell function and features of the insulin resistance syndrome in UK families with an increased susceptibility to type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2004 Apr;47(4):732-8.
17. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third

- National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med.* 2003 Feb 24;163(4):427-36.
18. Lamberti JS, Olson D, Crilly JF, Olivares T, Williams GC, Tu X et al. Prevalence of the metabolic syndrome among patients receiving clozapine. *Am J Psychiatry.* 2006 Jul;163(7):1273-6.
  19. LaMonte MJ, Barlow CE, Jurca R, Kampert JB, Church TS, Blair SN. Cardiorespiratory fitness is inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: a prospective study of men and women. *Circulation.* 2005 Jul 26;112(4):505-12.
  20. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet.* 2005 Sep 24-30;366(9491):1059-62.
  21. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care.* 2005 Nov;28(11):2745-9.
  22. Onat A, Ceyhan K, Başar O, Erer B, Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels--a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis.* 2002 Dec;165(2):285-92.
  23. Kozan O, Oguz A, Abaci 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.
  24. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kronik Hastalıkları ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması (KHRFAT), 2013.
  25. Onat A, Can G, Yüksel H, Ademoğlu E, Erginel-Ünaltuna N, Kaya A ve ark. Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF), 2017.
  26. Abacı A, Kılıçkap M, Göksülük 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 *Türk Kardiyol Dern Ars* 2018;46(7):591-601
  27. Bayram F, Gündoğan K, Öztürk A, Yazıcı C. Dünya'da ve Türkiye'de Metabolik Sendromun Dağılımı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2006;2(3):18-24
  28. Gundogan K, Bayram F, Gedik V, Kaya A, Karaman A, Demir O et al. Metabolic syndrome prevalence according to ATP III and IDF criteria and related factors in Turkish adults. *Arch Med Sci.* 2013 Apr 20;9(2):243-53.
  29. Henry RR. Glucose control and insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1996 Jan 1;124(1 Pt 2):97-103.
  30. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am.* 2004 Jul;88(4):787-835, ix.
  31. Berger DN, Harmel AP. Clinical Implications of the Metabolic Syndrome - *Medscape* - Oct 13, 2003.
  32. Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epidemiol.* 1993 May 1;137(9):959-65.
  33. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005 Apr 16-22;365(9468):1415-28.

34. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 2000 Aug;106(4):453-8.
35. 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.
36. 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.
37. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000 Aug;106(4):473-81.
38. WHO Fact Sheets. Obesity and Overweight. 2016 [Internet]: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
39. 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.
40. 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.
41. 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 Oct 25;112(17):2735-52.
42. Kissebah AH. Insulin resistance in visceral obesity. *Int J Obes* 1991; 15:109-115.
43. Klein S. The case of visceral fat: argument for the defense. *J Clin Invest*. 2004 Jun;113(11):1530-2.
44. Maison P, Byrne CD, Hales CN, Day NE, Wareham NJ. Do Different Dimensions Of The Metabolic Syndrome Change Together Over Time? *Diabetes Care*. 2001;24:1758–1763.
45. Devaraj S, Rosenson RS, Jialal I. Metabolic syndrome: an appraisal of the pro-inflammatory and procoagulant status. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004 Jun;33(2):431-53, table of contents.
46. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*. 2000 Jul 4;102(1):42-7.
47. Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition*. 2001 Nov-Dec;17(11-12):953-66.
48. Blackburn GL, Bevis LC. The Obesity Epidemic: Prevention and Treatment of the Metabolic Syndrome - Medscape - Dec 9, 2003.
49. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon Çalışma Grubu. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2018.
50. 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.

51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med*. 2008 Nov 13;359(20):2105-20.
56. Yang F, Wang G, Wang Z, Sun M, Cao M, Zhu Z et al. Visceral Adiposity Index May Be a Surrogate Marker for the Assessment of the Effects of Obesity on Arterial Stiffness. *PLoS One*. 2014; 9(8): e104365.
57. Maessen MF, Eijsvogels TM, Verheggen RJ, Hopman MT, Verbeek AL, de Vegt F. Entering a new era of body indices: the feasibility of a body shape index and body roundness index to identify cardiovascular health status. *PLoS One*. 2014 Sep 17;9(9):e107212.
58. Krakauer NY, Krakauer JC. A new body shape index predicts mortality hazard independently of body mass index. *PLoS One*. 2012;7(7):e39504.
59. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Abdominal volume index. An anthropometry-based index for estimation of obesity is strongly related to impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res*. 2003 Sep-Oct;34(5):428-32.
60. Hung CS, Yang CY, Hsieh HJ, Wei JN, Ma WY, Li HY. BMI Correlates Better to Visceral Fat and Insulin Sensitivity Than BAI. *Obesity (Silver Spring)*. 2012 Jun;20(6):1141.
61. Brunzell JD, Hokanson JE. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. *Diabetes Care*. 1999 Apr;22 Suppl 3:C10-3.
62. Yoo TW, Sung KC, Shin HS, Kim BJ, Kim BS, Kang JH et al. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circ J*. 2005 Aug;69(8):928-33.
63. Arslan M. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Dernegi. *Metabolik Sendrom Kılavuzu*. 2003:1-13.
64. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *Am J Hypertens*. 2000 Jun;13(6 Pt 2):112S-122S.
65. Haffner S, Taegtmeier H. Epidemic obesity and the metabolic syndrome. *Circulation*. 2003 Sep 30;108(13):1541-5.
66. Scott CL. Diagnosis, prevention, and intervention for the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2003 Jul 3;92(1A):35i-42i.

67. Görper U. Metabolik Sendrom. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Diabetes Mellitus Sempozyumu, İstanbul. s. 47-51. 18-19 Aralık 1997.
68. Egan BM. Insulin resistance and the sympathetic nervous system. *Curr Hypertens Rep.* 2003 Jun;5(3):247-54.
69. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003 Jun;111(12):1805-12.
70. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science.* 2005 Jan 21;307(5708):426-30.
71. Berndt J, Klötting N, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön MR et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes.* 2005 Oct;54(10):2911-6.
72. Alebiosu CO, Odusan BO. Metabolic syndrome in subjects with type-2 diabetes mellitus. *J Natl Med Assoc.* 2004 Jun;96(6):817-21
73. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Aug;91(8):2906-12.
74. Gündoğdu AS. Metabolik sendrom, insülin direnci ve tip 2 diabetten korunma. *Diabet Esasları.* Birinci baskı 2006;12-21.
75. Williams G, Pickup JC. *Handbook of Diabetes Mellitus.* Third Edition. Published by Blackwell. 2004; 185-195
76. 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.
77. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008 Feb 12;117(6):743-53.
78. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas-8th Edition-Global Fact Sheet,2017.* [Internet]: <https://Diabetesatlas.Org/Resources/2017-Atlas.Html>
79. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *TEMED Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. TEMED Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2018.*
80. 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.
81. 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.
82. 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.

83. 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.
84. WHO International Agency for Research on Cancer (IARC). The GLOBOCAN 2018 Database. [Internet]: <https://gco.iarc.fr/>
85. Pasquali R, Gambineri A, Anconetani B, Vicennati V, Colitta D, Caramelli E et al. The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long-term oestrogen-progestagen treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999 Apr;50(4):517-27.
86. 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.
87. 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.
88. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med*. 2007 May;120(5):442-7.
89. Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM, Haffner SM, Heine RJ, Horton ES et al. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Oct;93(10):3671-89.
90. Reaven G, Segal K, Hauptman J, Boldrin M, Lucas C. Effect of orlistat-assisted weight loss in decreasing coronary heart disease risk in patients with syndrome X. *Am J Cardiol*. 2001 Apr 1;87(7):827-31.
91. Manson JE, Skerrett PJ, Greenland P, VanItallie TB. The escalating pandemics of obesity and sedentary lifestyle. A call to action for clinicians. *Arch Intern Med*. 2004 Feb 9;164(3):249-58.
92. Lloyd-Jones DM, Liu K, Colangelo LA, Yan LL, Klein L, Loria CM et al. Consistently stable or decreased body mass index in young adulthood and longitudinal changes in metabolic syndrome components: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Circulation*. 2007 Feb 27;115(8):1004-11.
93. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA*. 2004 Sep 22;292(12):1440-6.
94. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2003 Aug;26(8):2261-7.
95. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA et al. ; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002 Feb 7;346(6):393-403.
96. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S et al. ; Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005 Apr 19;142(8):611-9.

97. Ratner R, Goldberg R, Haffner S, Marcovina S, Orchard T, Fowler S et al. ; Diabetes Prevention Program Research Group. Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the diabetes prevention program. *Diabetes Care*. 2005 Apr;28(4):888-94.
98. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002 Dec 17;106(25):3143-421.
99. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB et al.; Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 Aug;24(8):e149-61.
100. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. TEMD Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon Çalışma Grubu. TEMD Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2018.
101. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998 Nov 5;339(19):1349-57.
102. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. Lipid Research Clinics Program. *JAMA*. 1984 Jan 20;251(3):351-64.
103. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR et al.; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Nov 26;366(9500):1849-61.
104. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. TEMD Obezite, Lipid Metabolizması ve Hipertansiyon Çalışma Grubu. Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2018.
105. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002 Dec 18;288(23):2981-97.
106. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon Çalışma Grubu. Bariyatrik Cerrahi Kılavuzu, 2018
107. Klein S, Fontana L, Young VL, Coggan AR, Kilo C, Patterson BW et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004 Jun 17;350(25):2549-57.
108. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K et al. Retraction. *Science*. 2007 Oct;318(5850):565
109. Wang P, Xu TY, Guan YF, Su DF, Fan GR, Miao CY. Perivascular adipose tissue-derived visfatin is a vascular smooth muscle cell growth factor: role of nicotinamide mononucleotide. *Cardiovascular Research*. 2009 Feb;81(2):370-380.



110. Curat CA, Wegner V, Sengenès C, Miranville A, Tonus C, Busse R et al. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia*. 2006 Apr;49(4):744-7.
111. Garten A, Petzold S, Barnikol-Oettler A, Körner A, Thasler WE, Kratzsch J et al. Nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT/PBEF/visfatin) is constitutively released from human hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010 Jan 1;391(1):376-81.
112. Chang YH, Chang DM, Lin KC, Shin SJ, Lee YJ. Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: a meta-analysis and systemic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 Sep;27(6):515-27.
113. Kadoglou NP, Sailer N, Moutzouoglou A, Kapelouzou A, Tsanikidis H, Vitta I et al. Visfatin (nampt) and ghrelin as novel markers of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010 Feb;118(2):75-80.
114. López-Bermejo A, Chico-Julíà B, Fernández-Balsells M, Recasens M, Esteve E, Casamitjana R et al. Serum visfatin increases with progressive beta-cell deterioration. *Diabetes*. 2006 Oct;55(10):2871-5.
115. Malavazos AE, Ermetici F, Cereda E, Coman C, Locati M, Morricone L et al. Epicardial fat thickness: relationship with plasma visfatin and plasminogen activator inhibitor-1 levels in visceral obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008 Oct;18(8):523-30.
116. Liu SW, Qiao SB, Yuan JS, Liu DQ. Association of plasma visfatin levels with inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes (ACS) in humans. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Aug;71(2):202-7.
117. Lu LF, Yang SS, Wang CP, Hung WC, Yu TH, Chiu CA et al. Elevated visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor plasma concentration in ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009 Sep-Oct;18(5):354-9.
118. Choi KM, Kim JH, Cho GJ, Baik SH, Park HS, Kim SM. Effect of exercise training on plasma visfatin and eotaxin levels. *Eur J Endocrinol*. 2007 Oct;157(4):437-42.
119. Zhong M, Tan HW, Gong HP, Wang SF, Zhang Y, Zhang W. Increased serum visfatin in patients with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Dec;69(6):878-84.
120. Rongvaux A, Shea RJ, Mulks MH, Gigot D, Urbain J, Leo O et al. Pre-B-cell colony-enhancing factor, whose expression is up-regulated in activated lymphocytes, is a nicotinamide phosphoribosyltransferase, a cytosolic enzyme involved in NAD biosynthesis. *Eur J Immunol*. 2002 Nov;32(11):3225-34.
121. Revollo JR, Grimm AA, Imai S. The NAD biosynthesis pathway mediated by nicotinamide phosphoribosyltransferase regulates Sir2 activity in mammalian cells. *J Biol Chem*. 2004 Dec 3;279(49):50754-63.
122. Revollo JR, Körner A, Mills KF, Satoh A, Wang T, Garten A et al. Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metab*. 2007 Nov;6(5):363-75.

123. Pilz S, Mangge H, Obermayer-Pietsch B, März W. Visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor: a protein with various suggested functions. *J Endocrinol Invest.* 2007 Feb;30(2):138-44.
124. Romacho T, Sánchez-Ferrer CF, Peiró C. Visfatin/Nampt: An Adipokine with Cardiovascular Impact. *Mediators of Inflammation.* 2013 Apr;2013(946427):15
125. Brown JE, Onyango DJ, Ramanjaneya M, Conner AC, Patel ST, Dunmore SJ et al. Visfatin regulates insulin secretion, insulin receptor signalling and mRNA expression of diabetes-related genes in mouse pancreatic beta-cells. *J Mol Endocrinol.* 2010 Mar;44(3):171-8.
126. Lim SY, Davidson SM, Paramanathan AJ, Smith CCT, Yellon DM, Hausenloy DJ. The novel adipocytokine visfatin exerts direct cardioprotective effects. *J Cell Mol Med.* 2008 Aug;12(4):1395-1403.
127. Kim SR, Bae YH, Bae SK, Choi KS, Yoon KH, Koo TH et al. Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ROS-dependent NF-kappaB activation in endothelial cells. *Biochim Biophys Acta.* 2008 May;1783(5):886-95.
128. Adya R, Tan BK, Chen J, Randeve HS. Nuclear factor-kappaB induction by visfatin in human vascular endothelial cells: its role in MMP-2/9 production and activation. *Diabetes Care.* 2008 Apr;31(4):758-60.
129. Romacho T, Azcutia V, Vázquez-Bella M, Matesanz N, Cercas E, Nevado J et al. Extracellular PBEF/NAMPT/visfatin activates pro-inflammatory signalling in human vascular smooth muscle cells through nicotinamide phosphoribosyltransferase activity. *Diabetologia.* 2009 Nov;52(11):2455-2463.
130. Adya R, Tan BK, Punn A, Chen J, Randeve HS. Visfatin induces human endothelial VEGF and MMP-2/9 production via MAPK and PI3K/Akt signalling pathways: novel insights into visfatin-induced angiogenesis. *Cardiovasc Res.* 2008 May 1;78(2):356-65
131. Lovren F, Pan Y, Shukla PC, Quan A, Teoh H, Szmitko PE et al. Visfatin activates eNOS via Akt and MAP kinases and improves endothelial cell function and angiogenesis in vitro and in vivo: translational implications for atherosclerosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009 Jun;296(6):E1440-9.
132. Kim SR, Bae SK, Choi KS, Park SY, Jun HO, Lee JY et al. Visfatin promotes angiogenesis by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007 May 25;357(1):150-6.
133. Adya R, Tan BK, Chen J, Randeve HS. Pre-B cell colony enhancing factor (PBEF)/visfatin induces secretion of MCP-1 in human endothelial cells: role in visfatin-induced angiogenesis. *Atherosclerosis.* 2009 Jul;205(1):113-9.
134. Moulton KS. Angiogenesis in atherosclerosis: gathering evidence beyond speculation. *Curr Opin Lipidol.* 2006 Oct;17(5):548-55.
135. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis. *Circ J.* 2009 Apr;73(4):595-601.

136. Kim SR, Jung YH, Park HJ, Kim MK, Jeong JW, Jang HO et al. Upregulation of thromboxane synthase mediates visfatin-induced interleukin-8 expression and angiogenic activity in endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Feb 24;418(4):662-8.
137. Fazeli MS, Dashti H, Akbarzadeh S, Assadi M, Aminian A, Keramati MR et al. Circulating levels of novel adipocytokines in patients with colorectal cancer. *Cytokine*. 2013 Apr;62(1):81-5.
138. Tian W, Zhu Y, Wang Y, Teng F, Zhang H, Liu G et al. Visfatin, a potential biomarker and prognostic factor for endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2013 Jun;129(3):505-12.
139. Pogrebniak A, Schemainda I, Azzam K, Pelka-Fleischer R, Nüssler V, Hasmann M. Chemopotentiating effects of a novel NAD biosynthesis inhibitor, FK866, in combination with antineoplastic agents. *Eur J Med Res*. 2006 Aug 30;11(8):313-21.
140. McKeown NM, Meigs JB, Liu S, Saltzman E, Wilson PW, Jacques PF. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care*. 2004 Feb;27(2):538-46.
141. Ford ES, Kohl HW 3rd, Mokdad AH, Ajani UA. Sedentary behavior, physical activity, and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Obes Res*. 2005 Mar;13(3):608-14.
142. 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.
143. Olszanecka-Glinianowicz M, Kocelak P, Nylec M, Chudek J, Zahorska-Markiewicz B. Circulating visfatin level and visfatin/insulin ratio in obese women with metabolic syndrome. *Arch Med Sci*. 2012 May 9; 8(2): 214–218.
144. Güdücü N, İsçi H, Görmüş U, Yiğiter AB, Dündar İ. Serum visfatin levels do not increase in postmenopausal women with metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2013 Mar;36(3):157-61.
145. 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.
146. 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.
147. Kocelak P, Olszanecka-Glinianowicz M, Owczarek AJ, Krupa W, Obirek P, Bożentowicz-Wikarek M, et al. Plasma visfatin/nicotinamide phosphoribosyltransferase (visfatin/NAMPT) concentration in elderly subjects with metabolic syndrome. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(6):402-13.
148. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002 Dec 4;288(21):2709-16.
149. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation*. 2004 Sep 7;110(10):1245-50.

150. Kullo IJ, Cassidy AE, Peyser PA, Turner ST, Sheedy PF 2nd, Bielak LF. Association between metabolic syndrome and subclinical coronary atherosclerosis in asymptomatic adults. *Am J Cardiol.* 2004 Dec 15;94(12):1554-8.
151. Hong Y, Jin X, Mo J, Lin HM, Duan Y, Pu M et al. Metabolic syndrome, its preeminent clusters, incident coronary heart disease and all-cause mortality--results of prospective analysis for the Atherosclerosis Risk in Communities study. *J Intern Med.* 2007 Jul;262(1):113-22.
152. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J.* 2007 Jun;153(6):907-17.
153. Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Cuccurullo F, Iacobellis G. Meta-analysis of the relation of echocardiographic epicardial adipose tissue thickness and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 2013 Jan 1;111(1):73-8.
154. Bornachea O, Veá A, Llorente-Cortés V. Interplay between epicardial adipose tissue, metabolic and cardiovascular diseases. *Clin Investig Arterioscler.* 2018 Sep - Oct;30(5):230-239
155. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, Lagos K, Kiortsis DN, Tselepis AD et al. Increased plasma visfatin levels in subjects with the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2008 Jan;38(1):71-2.
156. Esteghamati A, Morteza A, Zandieh A, Jafari S, Rezaee M, Nakhjavani M et al. The value of visfatin in the prediction of metabolic syndrome: a multi-factorial analysis. *J Cardiovasc Transl Res.* 2012 Aug;5(4):541-6.
157. Kural B, Değér O, Erem C, Balaban Yücesan F, Aliyaziciođlu R, Barlak Y. Is the combined use of insulin resistance indices, including adipokines, more reliable in metabolic syndrome? *Turk J Med Sci.* 2014;44(6):1021-8.
158. Chang X, Jiao Y, Lu J, Wang Y, Abudureyimu K, Zhang C et al. Adiponectin and visfatin may serve as diagnosis markers for metabolic syndrome in Uygur population. *Int J Clin Exp Med.* 2014 Nov 15;7(11):4322-6.
159. Klötting N, Klötting I. Visfatin: gene expression in isolated adipocytes and sequence analysis in obese WOKW rats compared with lean control rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005 Jul 15;332(4):1070-2.
160. Chen CC, Li TC, Li CI, Liu CS, Lin WY, Wu MT et al. The relationship between visfatin levels and anthropometric and metabolic parameters: association with cholesterol levels in women. *Metabolism.* 2007 Sep;56(9):1216-20.
161. Körner A, Garten A, Blüher M, Tauscher R, Kratzsch J, Kiess W. Molecular characteristics of serum visfatin and differential detection by immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Dec;92(12):4783-91.
162. Schindler K, Vila G, Hoppichler F, Lechleitner M, Luger A, Anderwald C et al. The impact of type 2 diabetes on circulating adipokines in patients with metabolic syndrome. *Obes Facts.* 2012;5(2):270-6.

163. Filippatos TD, Derdemezis CS, Kiortsis DN, Tselepis AD, Elisaf MS. Increased plasma levels of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obese and overweight patients with metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2007 Apr;30(4):323-6.
164. Araki S, Dobashi K, Kubo K, Kawagoe R, Yamamoto Y, Kawada Y et al. Plasma visfatin concentration as a surrogate marker for visceral fat accumulation in obese children. *Obesity (Silver Spring).* 2008 Feb;16(2):384-8.
165. Nourbakhsh M, Nourbakhsh M, Gholinejad Z, Razzaghy-Azar M. Visfatin in obese children and adolescents and its association with insulin resistance and metabolic syndrome. *Scand J Clin Lab Invest.* 2015 Apr;75(2):183-8.
166. de Luis DA, Aller R, Gonzalez Sagrado M, Conde R, Izaola O, de la Fuente B. Serum visfatin levels and metabolic syndrome criteria in obese female subjects. *Diabetes Metab Res Rev.* 2013 Oct;29(7):576-81.
167. Cheng KH, Chu CS, Lee KT, Lin TH, Hsieh CC, Chiu CC et al. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int J Obes (Lond).* 2008 Feb;32(2):268-74.
168. Sun Q, Li L, Li R, Yang M, Liu H, Nowicki MJ et al. Overexpression of visfatin/PBEF/Nampt alters whole-body insulin sensitivity and lipid profile in rats. *Ann Med.* 2009;41(4):311-20.
169. Saddi-Rosa P, Oliveira CS, Giuffrida FM, Reis AF. Visfatin, glucose metabolism and vascular disease: a review of evidence. *Diabetol Metab Syndr.* 2010 Mar 26;2:21.
170. Filippatos TD, Tsimihodimos V, Derdemezis CS, Gazi IF, Saougos V, Mikhailidis DP et al. Increased plasma visfatin concentration is a marker of an atherogenic metabolic profile. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013 Apr;23(4):330-6.
171. Friebe D, Neef M, Kratzsch J, Erbs S, Dittrich K, Garten A et al. Leucocytes are a major source of circulating nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)/pre-B cell colony (PBEF)/visfatin linking obesity and inflammation in humans. *Diabetologia.* 2011 May;54(5):1200-11.
172. Naz Sh, et al. Correlation of Serum Visfatin and Interleukin-6 in Obese and Non-Obese Male patients of Coronary Artery Disease (CAD). *P J M H S Vol. 10, NO. 4, OCT – DEC 2016*
173. Choi KM, Lee JS, Kim EJ, Baik SH, Seo HS, Choi DS. Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease. *Eur J Endocrinol.* 2008 Feb;158(2):203-7.
174. Haider DG, Schindler K, Schaller G, Prager G, Wolzt M, Ludvik B. Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Apr;91(4):1578-81.
175. Zahorska-Markiewicz B, Olszanecka-Glinianowicz M, Janowska J, Kocelak P, Semik-Grabarczyk E, Holecki M et al. Serum concentration of visfatin in obese women. *Metabolism.* 2007 Aug;56(8):1131-4.
176. Jin H, Jiang B, Tang J, Lu W, Wang W, Zhou L et al. Serum visfatin concentrations in obese adolescents and its correlation with age and high-density lipoprotein cholesterol. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008 Mar;79(3):412-8.

177. Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Ramírez B, Silva C, Rotellar F et al. Association of increased visfatin/PBEF/NAMPT circulating concentrations and gene expression levels in peripheral blood cells with lipid metabolism and fatty liver in human morbid obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011 Apr;21(4):245-53.
178. Li RZ, Ma Xn, Hu XF, Kang SX, Chen SK, Cianflone K et al. Elevated visfatin levels in obese children are related to proinflammatory factors. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;26(1-2):111-8.
179. García-Fuentes E, García-Almeida JM, García-Arnés J, García-Serrano S, Rivas-Marín J, Gallego-Perales JL et al. Plasma visfatin concentrations in severely obese subjects are increased after intestinal bypass. *Obesity (Silver Spring)*. 2007 Oct;15(10):2391-5.
180. Varma V, Yao-Borengasser A, Rasouli N, Bodles AM, Phanavanh B, Lee MJ et al. Human visfatin expression: relationship to insulin sensitivity, intramyocellular lipids, and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Feb;92(2):666-72.
181. Ingelsson E, Larson MG, Fox CS, Yin X, Wang TJ, Lipinska I et al. Clinical correlates of circulating visfatin levels in a community-based sample. *Diabetes Care*. 2007 May;30(5):1278-80.
182. Miazgowski T, Major-Goluch A, Safranow K. Selected adipokines and metabolic profiles in normal-weight women with abdominal obesity. *Pol Arch Med Wewn*. 2012;122(9):406-12.
183. Miazgowski T, Safranow K, Krzyżanowska-Świniarska B, Iskierska K, Widecka K. Adiponectin, visfatin and regional fat depots in normal weight obese premenopausal women. *Eur J Clin Invest*. 2013 Aug;43(8):783-90.
184. Pagano C, Pilon C, Olivieri M, Mason P, Fabris R, Serra R et al. Reduced plasma visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Aug;91(8):3165-70.
185. Jian WX, Luo TH, Gu YY, Zhang HL, Zheng S, Dai M et al. The visfatin gene is associated with glucose and lipid metabolism in a Chinese population. *Diabet Med*. 2006 Sep;23(9):967-73.
186. Derosa G, Fogari E, D'Angelo A, Bianchi L, Bonaventura A, Romano D et al. Adipocytokine levels in obese and non-obese subjects: an observational study. *Inflammation*. 2013 Aug;36(4):914-20.
187. Dogru T, Sonmez A, Tasci I, Bozoglu E, Yilmaz MI, Genc H et al. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Apr;76(1):24-9.
188. Supriya R, Tam BT, Yu AP, Lee PH, Lai CW, Cheng KK et al. Adipokines demonstrate the interacting influence of central obesity with other cardiometabolic risk factors of metabolic syndrome in Hong Kong Chinese adults. *PLoS One*. 2018 Aug 16;13(8):e0201585.
189. Oki K, Yamane K, Kamei N, Nojima H, Kohno N. Circulating visfatin level is correlated with inflammation, but not with insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Nov;67(5):796-800.
190. Wang P, van Greevenbroek MM, Bouwman FG, Brouwers MC, van der Kallen CJ, Smit E et al. The circulating PBEF/NAMPT/visfatin level is associated with a beneficial blood lipid profile. *Pflugers Arch*. 2007 Sep;454(6):971-6.

191. Retnakaran R, Youn BS, Liu Y, Hanley AJ, Lee NS, Park JW et al. Correlation of circulating full-length visfatin (PBEF/NAMPT) with metabolic parameters in subjects with and without diabetes: a cross-sectional study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Dec;69(6):885-93.



## 8. EKLER

### 8.1. EK 1 : TEZ KONUSU ONAY FORMU

<b>Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı:</b>	<b>PELİN KILIÇKAYA</b>
<b>Telefon:</b>	5535991761
<b>E-Posta:</b>	pelinkilickaya89@gmail.com
<b>Uzmanlık Dalı:</b>	<b>AİLE HEKİMLİĞİ</b>
<b>Eğitim Kurumu:</b>	<b>İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ</b>
<b>Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:</b>	<b>05.02.2016</b>
<b>Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:</b>	<b>05.02.2019</b>
<b>Tez Danışmanının Adı Soyadı:</b>	<b>DOC.DR. TURGUT KARABAĞ</b>
<b>Telefon:</b>	5423233425
<b>E-Posta:</b>	turgutkarabag@yahoo.com

#### 1-Tez Başlığı/Konusu:

Metabolik Sendromu olan hastalarda Vücut kompozisyon indeksleri, kardiyak fonksiyonlar ve Visfatin ilişkisi

#### 2-Araştırma sorusu:

Metabolik Sendromu olan hastalarda, kardiyak fonksiyonların vücut kompozisyon indeksleri ve visfatin ile ilişkisi var mı?

#### 3-Araştırmanın amacı:

Araştırmanın temel amacı; Metabolik sendrom kriterlerini karşılayan obez ve nonobez hastalarda, Vücut kompozisyon indekslerinin ekokardiyografi ile tespit edilen kardiyak fonksiyonlar ve Visfatin molekülüyle ilişkili olup olmadığını değerlendirmek. Araştırmada, karotis intima kalınlığı, ekokardiyografik parametreler ve vücut ölçüm parametreleri kullanılacaktır.

#### 4-Araştırma materyalleri, popülasyonu:

Araştırmaya kardiyoloji, iç hastalıkları ve obezite polikliniklerine herhangi bir şikayet ile, daha önceden başka tetkikleri yapılmış ya da ilk kez polikliniğe başvuran, 18-80 yaş arası gönüllü hastalar dahil edilecektir.

Metabolik sendromlu hastalar obez ve nonobez olarak gruplandırılacak, kontrol grubu olarak sağlıklı popülasyondan vaka toplanacaktır. Toplamda 3 grup olacak ve her grup için 50'şer vaka çalışmaya alınacaktır. Ek kronik hastalığı, aritmisi, böbrek yetersizliği, malignitesi ve gebeliği olan hastalar ile kardiyak fonksiyonları etkileyebilecek ilaç alanlar çalışma dışı bırakılacaktır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların, anket formuyla demografik özellikleri ve ilaç kullanımları kaydedilecek, hastalardan çalışmaya dahil oldukları için onam formu alınacaktır. International Diabetes Federation kriterlerine göre Metabolik Sendrom sınıflaması yapılacaktır. Ardından venöz kanları alınarak Elisa ile serum visfatin ölçümü yapılacaktır.



Başvuru anında sistolik ve diyastolik tansiyonları, kalp hızı, boy, kilo, bel ve kalça çevresi kaydedilecektir. Bu parametrelerden vücut kompozisyon indeksleri hesaplanacaktır.

Hastaların mesai dışında ekokardiyografik parametreleri ölçülecektir. Bu işlem için hastaların sağlık güvencelerine herhangi bir ödeme yaptırılmayacaktır. Ölçülebilir ekokardiyografik parametrelere ilaveten epikardiyal yağ dokusu kalınlığı da ölçülecektir.

#### **5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:**

##### **Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri:**

Çalışmamıza kardiyoloji, iç hastalıkları ve obezite polikliniklerine herhangi bir şikayetle başvuran, 18-80 yaş arası, çalışma için gönüllü olan, çalışma için onamı bulunan, kooperasyon ve oryantasyonu yeterli olan hastalar dahil edilecektir.

##### **Çalışmadan Hariç Tutma Kriterleri:**

Gebe, akut enfeksiyon, akut vasküler olay, malignite, bilinen genetik hastalık, romatolojik hastalık, kronik böbrek yetmezliği ve kontrolsüz tiroid fonksiyon testleri hikayesi olanlar ile kooperasyon ve oryantasyonu yetersiz hastalar hariç tutulacaktır. Çoklu ilaç kullanımı olan veya tip2 DM, HT, hipotrigliseridemi dışında ek kronik hastalığı olanlar, aritmisi olanlar, kötü ekokardiyografik parametreleri olanlarla kardiyak fonksiyonları etkileyecek ilaç kullananlar da çalışma dışı bırakılacaktır.

#### **6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri:**

- Demografik özellikler
- Bel çevresi
- Boy
- Kilo
- BMI (vücut kitle indeksi)
- BSI (vücut şekil indeksi)
- BRI (vücut yuvarlaklık indeksi)
- WHR (bel kalça oranı)
- Sistolik ve diyastolik tansiyon
- Transtoraksik ekokardiyografi (konvansiyonel parametreler ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçümü)
- B mod Ultrason (karotis intima kalınlığı)
- Açlık glikoz, açlık insülin, HDL, trigliserit, CRP
- Elisa ile Serum Visfatin
- Metabolik Sendrom sınıflama (International Diabetes Federation kriterlerine göre)

#### **7-Araştırmanın türü ve tasarımı:**

Prospektif gözlemsel karşılaştırmalı vaka serisi araştırmamızın tasarım şeklidir.

#### **8- Araştırma hipotezi:**

TEKHARF çalışmasına göre, 2000 yılı itibarıyla Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9.2 milyon kişide metabolik sendrom mevcuttur ve KAH geliştiren bireylerin % 53'u aynı zamanda metabolik sendrom hastasıdır. Metabolik sendromlu hastaların normal popülasyona göre daha fazla kardiyovasküler risk altında olduğu bilinmektedir.

Visfatin; 2005'de tanımlanan bir adipositokin olup, literatürde obesiteyle, tip 2 diyabetle, metabolik sendromla ve kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkisini ayrı ayrı inceleyen ve korelasyonunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak visfatin molekülünün metabolik sendromlu hastalarda vücut kompozisyon parametreleri ve kardiyovasküler fonksiyonlarla ilişkisi net bilinmemektedir. Araştırmamızın amacı; metabolik sendromlu hastalarda visfatin

molekül düzeylerinin incelenip ekokardiyografi ile tespit edilen kardiyak fonksiyonlar ve vücut kompozisyon indeksleri ile ilişkisi olup olmadığını incelemektir.

**9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi:**

Niceliksel verilerin analizinde örnekleme büyüklüğü hesaplama formülü ile hesaplandığında %5 Hata Payı%80 Güç ile Standart Etki Büyüklüğü 0,78 olarak belirlenmiştir. Her bir gruba n=26 vaka alınması yeterlidir. Araştırmamızda her grup için 50'şer vaka alınması planlanmaktadır. Yukarıda dahil edilme kriterlerine uyan hastalar arasından random olarak seçilecektir.

*The Relationship of Visfatin Levels with Insulin Resistance and Left Ventricular Hypertrophy in Peritoneal Dialysis Patients Renal Failure, 2012; 34(6): 732–737*  
(bu makaledeki visfatin değerleri baz alınmıştır)

**10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler:**

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük , en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılacaktır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçülecektir. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, mann whitney u test gereken durumlarda da ANOVA testi ve Kruskal Wallis testi kullanılacaktır. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanılacaktır. Korelasyon analizinde pearson ve spearman korelasyon analizi kullanılacaktır. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılacaktır.

**11-Araştırmanın orijinalliği ve bilime katkısının açıklaması:**

Kardiyovasküler hastalıklar ve komplikasyonları, tüm Dünya’da ve ülkemizde sık görülen, prevalansı her geçen gün artan, önemli morbidite ve mortalite oluşturabilen, tedavi edilebilen ve yaşam beklentisini kısaltan sağlık sorunlarıdır. Toplumunu hem ekonomik anlamda hem de sosyal anlamda etkilemektedir.

Literatürde obesiteyle, tip 2 diyabetle, metabolik sendromla ve kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkisini ayrı ayrı inceleyen çalışmalar mevcuttur. Ancak visfatinin kadiyak fonksiyonlar ve vücut kompozisyon indeksleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma yoktur. *Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome*

*and cardiovascular diseases: a meta-analysis and systemic review, Diabetes Metab Res Rev 2011; 27: 515–527*

Bu derlemenin sonucunda; visfatin, kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom arasındaki bağlantıyı netleştirmek için daha fazla araştırma yapılması gerektiği belirtilmiştir. Biz çalışmamızda kardiyak fonksiyonlar ile ilişkisini de incelemeyi düşünmekteyiz.

Visfatinin kardiyovasküler fonksiyonlarla ilişkisi olup olmadığını göstermek, KVH tanı ve tedavisi için yol gösterici olacaktır. Şu an visfatin inhibitörleriyle ilgili çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmanın sonuçları, visfatin inhibitörlerini kimlere kullanmak gerektiği konusunda literatüre katkı sağlayıp, yol gösterici olabilir.

**12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:**

Visfatin elisa kit temini, açlık glikoz, açlık insülin, HDL, trigliserit ve CRP parametreleri için TUEK ten maddi destek alınması planlanmaktadır.

**Tez danışmanı  
Kontrol edilmiştir ve uygundur.**

**İmza**

*\*Form bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.*

*\*Tez konusu onay formu tez danışmanı ve istatistik uzmanından danışmanlık alınarak uzmanlık öğrencisi tarafından doldurulduktan sonra eğitim kurumun yönetiminden uygunluk alınır. Daha sonra form anabilim dalı tez konusu değerlendirme editörüne gönderilir. Editör formu tez konusu değerlendirme hakemlerine gönderir. Hakemlerin ve editör düzeltme isteği durumunda uzmanlık öğrencisi ve tez danışmanına iade, olumlu görüşü durumunda onay için anabilim dalı başkanlığına gönderir. Anabilim dalı akademik kurulu görüşünü gerekçeleriyle beraber oluşturur ve Dekanlığa gönderir. Dekanlık sonucu uzmanlık öğrencisi ve tez danışmanına bildirir. (Kuruluş aşamasında form EBYS ile Dekanlığa gönderilmelidir.)*

*3. madde: Araştırmanın amacı ya da amaçları yazıldıktan sonra, amacın tanımlama, karşılaştırma, ilişkilendirme, uyum belirlemek gibi nitelermelerini belirtir.*

*4. madde: Araştırma materyalleri ve popülasyon tarif edilmelidir. Hastalığın tanımı, hastaların ve kontrollerin özellikleri, deney hayvanları kullanılacaksa nitelikleri tanımlanmalıdır. Bu maddede ayrıca araştırma materyallerinin nereden sağlanacağı (gönüllü hastalar veya sağlıklı insanlar, arşiv verileri, deney ortamı vb) yazılmalıdır.*

*6. madde: Sağ kalım, komplikasyon, laboratuvar bulgusu, hastanın geri bildirimleri veya bulguları gibi değişkenler yazılmalıdır.*

*7. madde: Araştırmanın türü belirtilip tasarımı yazılmalıdır. Örneğin deneysel hayvan çalışması, ilaç çalışması, deneysel ilaç dışı çalışma, randomizasyon olup olmadığı ve niteliği, kontrolü olup olmadığı, retrospektif veya prospektifliği, kesitsel, khort çalışma gibi tasarım tam olarak yazılmalıdır.*

*9. madde: Örneklem sayısının belirleme yöntemi ve nasıl belirlendiği yazılmalıdır.*

## 8.2. EK 2 : ETİK KURUL ONAY FORMU

### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Metabolik Sendromu Olan Hastalarda Vücut Kompozisyon İndeksleri, Kardiyak Fonksiyonlar Ve Vıfatın İlişkisi"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B.Ü.İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Abdurrahman Nafiz Gürman Cad. Kocamustafapaşa - Fatih 34098 İST.
	TELEFON	0 (212) 459 60 00 Dahili:(6225)-(6841)-(6220)
	FAKS	0 (212) 459 62 30
	E-POSTA	ieahetikkurul@gmail.com

BASYURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Turgut KARABAĞ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kardiyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİVEYA PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
FAZ 3		<input type="checkbox"/>			
	FAZ 4	<input type="checkbox"/>			
	Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>			
	İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz:Prospektif Çalışma				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarini	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	-	-	Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BUTÇESİ	<input type="checkbox"/>
	BİY. MAT.TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>
	ILAN	<input type="checkbox"/>
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>
GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPASA  
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU  
(2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Metabolik Sendromu Olan Hastalarda Vücut Kompozisyon İndeksleri, Kardiyak Fonksiyonlar Ve Visfatin İlişkisi"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KARAR BİLGİLERİ	DİĞER	<input type="checkbox"/>
	Karar No: 1224	Tarih: 06.04.2018
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıyla katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Uzman Dr.Mehmet Emin PIŞKINPAŞA

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım		İmza
Uz. Dr. Mehmet Emin PIŞKINPAŞA	İç Hastalıkları	Istanbul EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>M. Emin Pişkinpaşa</i>
Doç. Dr. Ufuk EMRE	Nöroloji	Istanbul EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	IZINLI
Doç. Dr. Hale ARAL	Tıbbi Biyokimya	Istanbul EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	IZINLI
Doç. Dr. Feyzullah ERSÖZ	Genel Cerrahi	Istanbul EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>F. Ersöz</i>
Yardı. Doç. Dr. Nihan ÇARÇAK YILMAZ	Farmakoloji	İst. Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>N. Çarçak Yılmaz</i>
Uz. Dr. Özgü KESMEZACAR	Halk Sağlığı	İl Sağlık Müd.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>O. Kesmezacar</i>
Muh. Hüseyin DEMİR	Biyomedikal	Istanbul EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>H. Demir</i>
Av. Derya ÖZYURT	Avukat	Istanbul Barosu	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>D. Özyurt</i>
Şifresi TAKAK	Sağlık Mensubu Olmayan Kişi	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>T. Takak</i>

\*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr.Mehmet Emin PIŞKINPAŞA  
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

### 8.3. EK 3: GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

#### Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF)

##### **Birinci bölüm (Araştırmayla İlgili Bilgi Verilmesi):**

TEKHARF çalışmasına göre, 2000 yılı itibariyle Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9.2 milyon kişide metabolik sendrom mevcuttur ve KAH geliştiren bireylerin % 53'u aynı zamanda metabolik sendrom hastasıdır. Metabolik sendromlu hastaların normal popülasyona göre daha fazla kardiyovasküler risk altında olduğu bilinmektedir.

Bu çalışmanın adı 'Metabolik Sendromu olan hastalarda Vücut kompozisyon indeksleri, kardiyak fonksiyonlar ve Visfatin ilişkisi' dir. Visfatin; 2005'de tanımlanan bir adipositokin olup, literatürde obesiteyle, tip 2 diyabetle, metabolik sendromla ve kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkisini ayrı ayrı inceleyen ve korelasyonunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak visfatin molekülünün metabolik sendromlu hastalarda vücut kompozisyon parametreleri ve kardiyovasküler fonksiyonlarla ilişkisi net bilinmemektedir.

Araştırmamızın amacı; metabolik sendromlu hastalarda visfatin molekül düzeylerinin incelenip ekokardiyografi ile tespit edilen kardiyak fonksiyonlar ve vücut kompozisyon indeksleri ile ilişkisi olup olmadığını incelemektir. S.B.Ü İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, bel çevresi, boy, kilo, sistolik ve diyastolik tansiyon, açlık glikoz, açlık insülin, HDL, trigliserit, CRP ve Elisa ile Serum Visfatin ölçümünüz yapılacak, BMI (vücut kitle indeksi), BSI (vücut şekil indeksi), BRI (vücut yuvarlaklık indeksi), WHR (bel kalça oranı) değerleriniz hesaplanacaktır. Elde edilen veriler kullanılarak, International Diabetes Federation kriterleri doğrultusunda, Metabolik Sendrom(MS) sınıflamanız yapılacaktır. Ayrıca mesai saatleri dışında Transtorasik ekokardiyografi (EKO) ölçümünüz yapılacaktır. EKO'da konvansiyonel parametreler ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ve B mod ultrasonda karotis intima kalınlığı bakılacaktır. Tüm katılımcılardan toplanan verilerle, serum visfatin düzeyi ile diğer parametrelerin korelasyonunun olup olmadığı analiz edilecektir. Tüm veriler hasta takip formlarına kaydedilecektir. Tüm bu ölçümlerin maaliyeti, araştırma bütçesinden karşılanacak ve sizin sağlık güvencenize herhangi bir bedel yansıtılmayacaktır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

##### **İkinci bölüm (Katılımcının/Hastanın Beyanı) :**

Sayın Doç. Dr. Turgut Karabağ tarafından S.B.Ü İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimalla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Doç. Dr. Turgut Karabağ' a (0212) 459 60 00 'den veya S.B.Ü İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fatih/İstanbul adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm ağıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararımı aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

## GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü ağıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

### **Katılımcı Hasta:**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

### **Görüşme tanđı:**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

### **Katılımcı ile görüşen hekim:**

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

## 8.4. EK 4: HASTA TAKİP FORMU

Vücut kompozisyon indekslerinin VİSFATİN ile ilişkisi HASTA TAKİP FORMU			
İsim Soyisim: Cinsiyet: K..... E.....		Protokol No: İletişim No:	
Tarih: Tez No:			
Yaş: .....	18-40 .... 40-65 .... 65-80....	Boy:	
Eğitim Düzeyi:	Okur yazar değil..... İlkokul..... Ortaokul..... Lise..... Üniversite..... YüksekLisans/Doktora....	Kilo:	
Sosyoekonomik Düzeyi:	Alt..... Orta..... Üst.....	Bel çevresi:	K <80..... ≥80 ..... E <94 ≥94
Alkol:	Yok... Var... Miktar:	Kalça çevresi:	
Sigara:	Yok... Var... Miktar:	Nabız:	
Diyet türü:	Dengeli..... Yağ ve KH ağırlıklı.... Protein ağırlıklı.... Vejeteryan/vegan.....	Sistolik KB:	<130 mmHg ..... ≥ 130 mmHg.....
Fiziksel Aktivite:	Yok... Ara sıra... Düzenli ...	Diastolik KB:	<85 mmHg ..... ≥ 85 mmHg.....
Sosyal Jetlag:	Yok... Var...	Trigliserid:	<150 mg/dl ..... ≥ 150 mg/dl .....
DM: Yok ..... Var.....	Tedavi almıyor... Metformin alıyor Diğer Oral AD alıyor... Insulin tedavi alıyor...	HDL:	K <50 mg/dl ..... ≥ 50 mg/dl ..... E <40 mg/dl ..... ≥40 mg/dl .....
HT: Yok ..... Var.....	Tedavi almıyor...	Açlık Glikozu:	<100 mg/dl ..... ≥100 mg/dl .....
Hiperlipidemi: Yok ..... Var.....	Tedavi almıyor... Statin alıyor... Diğer tedavi alıyor...	Açlık insülini:	
Ek Hastalık ve ilaç: Yok ..... Var.....		CRP (mg/L):	0 :.... 1 :.... 2-10 :.... ≥10 :....
Aile Risk Faktörleri: Yok ..... Var.....	Ailesel dislipidemi: Koroner art hast: E<55/K:<65....	Serum Vistatin:	



KONVANSİYONEL EKO	DOKU DOPPLER
LVDSÇ:	S'lat:
LVSSÇ:	E'lat:
IVS:	A'lat:
PW:	S'septal:
AOÇAPI:	E'septal:
LA ÇAPI:	A'septal:
AOVel:	S'TC:
Pul Vel:	E'TC:
	A'TC:
Mitral E:	MİYOKARD PERFORMANS PARAMETRELERİ
Mitral A:	a:
Mitral EDT:	b:
Mitral IVRT:	MPI sol:
Mitral ET:	TC-E:
Mitral ICT:	TC-A:
SOL ATRİAL MEKANİK FONKSİYONLAR	TC-EDZ:
Vmax:	RV-a:
Vmin:	RV-b:
Vp:	MPI sağ:
LVEDV:	AOS:
LVESV:	AOD:
	TAPSE:
İTERATRİAL COUPLİNG	IVA:
PA lateral:	EF:
PA septal:	Aort Ön Duvar Kalınlığı:
PA tricuspid:	Aort Ön Duvar Kalınlığı MMOD:
Epikardiyal Yağ kalınlığı:	PABs:

<b>Met. Sendrom:</b>	Yok Non-obez MS..... Obez MS.....	<b>BAI:</b> <b>Beden Adiposite İndeksi</b>	
<b>BMI:</b>	Boy:..... Kilo:..... <18.5 ..... 18.5–24.9 ..... 25.0–29.9 ..... 30.0–34.9 ..... 35.0–39.9 ..... ≥40.0 .....	<b>ABSI:</b> <b>Vücut Şekil İndeksi</b>	
<b>WHR:</b> <b>Bel-kalça oranı</b>	Bel:..... Kalça:..... ≤0.85 .... >0.85....	<b>BRI:</b> <b>Vücut Yuvarlaklık İndeksi</b>	
<b>Bel-Boy Oranı:</b>	Bel:..... Boy: .....	<b>HOMA-IR:</b>	<2,5... ≥2,5...

## 9. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

### KİŞİSEL BİLGİLER

Adı-Soyadı : Pelin KILIÇKAYA

Doğum tarihi: 09.09.1989

Doğum yeri: Denizli

Uyruğu: TC

E-posta: pelinkilickaya89@gmail.com

Cep telefonu: 5535991761

Yabancı dili: İngilizce

### EĞİTİM

2007-2014 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya

2011-2012 Lleida Üniversitesi Tıp Fakültesi, Lleida, İspanya (Erasmus Programı)

2006-2007 Erbakır Fen Lisesi, Denizli

2003-2006 Yusuf Ziya Öner Fen Lisesi, Antalya

### MESLEKİ DENEYİM ve ÜNVANLAR

2014-2015 İğdır Devlet Hastanesi Acil Servisi Pratisyen Tabip

2016-2019 İstanbul EAH Aile Hekimliği Uzmanlık Öğrencisi

### BİLİMSEL ETKİNLİKLER

1. Bozcuk H, Yıldız M, Artaç M, Kocer M, Kaya Ç, Ulukal E, Ay S, Kılıç MP, Şimşek EH, Kılıçkaya P, Uçar S, Coskun HS, Savas B. A prospectively validated nomogram for predicting the risk of chemotherapy-induced febrile neutropenia: a multicenter study. Support Care Cancer. 2015 Jun;23(6):1759-67.

(Ulusal Kanser Araştırmaları 2.lik ödülü. 21.Ulusal Kanser Kongresi, 22-26 Nisan 2015, Antalya