

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

METABOLİK SENDROMU OLAN OLGULARDA
KORONER MİKROVASKÜLER DİSFONKSİYON
VE STATİNLERİN ETKİSİ

Dr.Afshin PARSPOUR

Kardiyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2007

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

METABOLİK SENDROMU OLAN OLGULARDA
KORONER MİKROVASKÜLER DİSFONKSİYON
VE STATİNLERİN ETKİSİ

Dr.Afshin PARSPOUR

Kardiyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr.Yüksel ÇAVUŞOĞLU

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Afshin PARSPOUR'a ait "Metabolik sendromu olan olgularda koroner mikrovasküler disfonksiyon ve statinlerin etkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:30.05.07

Jüri Başkanı	Prof.Dr.Necmi ATA Kardiyoloji Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof.Dr.Bülent GÖRENEK Kardiyoloji Anabilim Dalı	İmza
Üye	Doç.Dr.Yüksel ÇAVUŞOĞLU Kardiyoloji Anabilim Dalı	İmza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun 31/05/2007 Tarih ve 22/10 Sayılı Kararıyla onaylanmıŐtır.

Prof.Dr.Erol GÖKTÜRK
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarım Prof. Dr. Bilgin TİMURALP'e, Prof. Dr. Necmi ATA'ya, Prof. Dr. Ahmet ÜNALIR'a, Prof. Dr. Bülent GÖRENEK'e, Doç. Dr. Yüksel ÇAVUŞOğLU'na, Doç. Dr. Ömer GÖKTEKİN'e, Yrd. Doç. Dr. Alparslan BİRDANE'ye, tezimin hazırlanmasında katkıları olan tez danışmanım Doç.Dr. Yüksel ÇAVUŞOğLU'na, çalışmanın yürütülmesinde nükleer tıp'la ilgili tetkiklerin çalışılmasına katkısı olan Nükleer Tıp Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Emre ENTOK'a, tezimin hazırlanmasında bana yardım eden Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Canan DEMİRÜSTÜ'ye, kliniğimizde birlikte çalıştđım meslektaşlarıma, ve eşim Dr.Őebnem PARSPOUR'a yardım ve destekleri için teşekkür ederim.

ÖZET

Parspour, A. Metabolik sendromu olan olgularda mikrovasküler disfonksiyon ve statinlerin etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2007. Metabolik sendrom kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynar. Tüm dünyada metabolik sendrom sıklığı artmaktadır. Ülkemizde ise TEKHARF ve METSAR çalışma sonuçlarına göre metabolik sendrom olguları genel populasyonun önemli bir çoğunluğunu oluşturmaktadır. Metabolik sendrom olgularında koroner mikrovasküler disfonksiyon yeterince araştırılmamış bir durumdur. Metabolik sendromun komponentlerinden olan obezite, dislipidemi, kan basıncı artışı, insülin direncinin her biri belirgin olarak endotel disfonksiyonuna neden olurlar. Miyokardiyal Perfüzyon Tc99m MIBI gated SPECT, mikrovasküler disfonksiyonun belirlenmesinde non-invasif bir yöntem olarak önerilmektedir. Pleiotropik etkileri bilinen statinlerin endotel disfonksiyonu üzerine olumlu etkileri pekçok çalışmada bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı metabolik sendromlu olgularda, koroner mikrovasküler disfonksiyon varlığı Tc99m MIBI gated SPECT ile saptanan olgularda statin kullanımının mikrovasküler disfonksiyon üzerine olan etkisinin ortaya konulmasıdır. Çalışmamıza koroner arter hastalığı öyküsü olmayan 26'sı erkek olmak üzere 143 metabolik sendromlu olgu (ortalama yaş 51.8 ± 8 yıl) alındı. Metabolik sendrom tanısı için 1) bel çevresi erkeklerde > 102 cm, kadınlarda >88 cm 2) trigliserid düzeyi ≥ 150 mg/dl, 3) HDL düzeyinin erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl, 4) kan basıncının $\geq 130/85$ mmHg, 5) açlık kan şekerinin ≥ 110 mg/dl maddelerinden 3 tanesinin bulunması koşuluna bakıldı. Tüm olgulara kan tahlili ile beraber Miyokardiyal Perfüzyon Tc99m MIBI gated SPECT uygulandı. 15'i erkek olmak üzere 55 olguda (ortalama yaş 52.8 ± 1 yıl) perfüzyon defekti saptandı. Bu olguların koroner anjiyografileri normal değerlendirildi. Olgulara altı ay süreyle 20 mg/gün dozunda atorvastatin verildi. 6 ay sonunda ise Miyokardiyal Perfüzyon Tc99m MIBI gated SPECT çalışması ve kan tahlilleri tekrarlandı. Tedavi öncesi ve 6 ay statin tedavi sonrası laboratuvar ve sintigrafik veriler karşılaştırıldı. Total kolesterol, TG ve LDL kolesterol düzeylerinde belirgin azalma, HDL kolesterol düzeyinde anlamlı artma saptandı. Akut faz reaktanı olan CRP ve fibrinojen düzeylerinde anlamlı azalma saptandı. Miyokardiyal Perfüzyon Tc99m MIBI gated SPECT incelemesi ile miyokardiyal perfüzyon ve ventrikül fonksiyonlarını değerlendiren parametreler olan SEF, rEDV, sEDV, RSV, SSS, SRS ve SDS'de altı ay statin tedavisi ile anlamlı düzelme saptandı. Sonuç olarak, epikardiyal koroner arterleri normal olan metabolik sendromlu olguların yaklaşık üçte birinde, koroner mikrovasküler disfonksiyona bağlı olduğu düşünülen perfüzyon defektine rastlanmaktadır. Söz konusu seçilmiş metabolik sendromlu olgu grubunda, statin tedavisi ile miyokardiyal perfüzyon ve fonksiyonlarda düzelme görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: metabolik sendrom, miyokardiyal perfüzyon sintigrafisi, statin, koroner mikrovasküler disfonksiyon.

ABSTRACT

Parspour, A. Microvascular dysfunction in cases with metabolic syndrome and effect of statin . Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Specialty Thesis in Department of Cardiology, Eskisehir, 2007. Metabolic syndrome has an important role in development of cardiovascular disease. Incidence of metabolic syndrome increases worldwide. In our country metabolic syndrome is a noticeable part of general population due to TEKHARF and METSAR studies. Coronary microvascular dysfunction has less investigated in metabolic syndrom cases. Obesity, dislipidemia, hypertension and insulin rezistance, which are components of metabolic syndrome, causes endothelial dysfunction. Myocardial Perfusion Tc99m MIBI gated SPECT is a non-invasive method that suggested to evaluate microvascular dysfunction. Beside known pleotropic effect of statins, positive effect on microvascular dysfunction was noticed in several studies. The aim of this study is to present the effect of statin on microvascular dysfunction in cases that coronary microvascular dysfunction is established by Tc99m MIBI gated SPECT. 143 metabolic syndrome cases (26 male, mean age 51.8 ± 8 year) who have no history of coronary artery disease were included to study. To recognise metabolic syndrome we investigate : 1) waist circumference: $> 102\text{cm}$ for men, > 88 for women. 2) Triglyceride: ≥ 150 mg/dl 3) HDL cholesterol: < 40 mg/dl in men, < 50 mg/dl in women 4) Blood pressure $\geq 130/85$ mmHg 5) Fasting glucose ≥ 110 mg/dl 3 positive factors is enough to recognize metabolic syndrome. Myocardial Perfusion Tc99m MIBI gated SPECT is performed together with blood laboratory tests for all cases. Perfusion defect was established in 55 cases (15 male, mean age 52.8 ± 1 year). Coronary angiography was normal in these cases. Atorvastatin 20 mg daily was given to these cases for 6 months. Myocardial Perfusion Tc99m MIBI gated SPECT and blood laboratory tests were performed again at the end of 6 months therapy. Before and after 6 months statin therapy, scintigraphic and laboratory outcomes were compared. There were significant decrease in total cholesterol, TG, LDL cholesterol and significant increase in HDL cholesterol. CRP and fibrinogen, as a acute phase reactant, levels were decreased significantly. SEF, rEDV, sEDV, RSV, SSS, SRS and SDS, the parameters that evaluate myocardial perfusion and ventricular function in Myocardial Perfusion Tc99m MIBI gated SPECT study, were improved significantly after 6 month statin therapy. In conclusion approximately in one third of metabolic syndrome cases who have normal epicardial coronary arteries have perfusion defect due to coronary microvascular dysfunction. So in selected metabolic syndrom cases group, there is an improvement in myocardial perfusion and function with statin therapy.

Key words: metabolic syndrome, myocardial perfusion scintigraphy, statin, coronary microvascular dysfunction.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTAMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Tanım	3
2.2 Epidemiyoloji	3
2.3 Metabolik sendrom patogenezi	4
2.4 Metabolik sendrom tanı kriterleri	9
2.5 Metabolik sendrom ve endotel disfonksiyonu	12
2.6 Endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi	14
2.7 Endotel disfonksiyon tedavisi	15
3.GEREÇ VE YÖNTEM	20
4.BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	33
6.SONUÇ	37
KAYNAKLAR	38

SİMGELER VE KISALTMALAR

AACE	Amerikan klinik endokrinolojistler cemiyeti
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACA IgG	Antikardiyolipin antikor İmmünoglobulin G
ACA IgM	Antikardiyolipin antikor İmmünoglobulin M
ACE	Anjiotensin dönüştürücü enzim
ADA	Amerika diabet cemiyeti
AFCAPS/TEXCAPS	İskandinav simvastatin sağkalım çalışması ve hava kuvvetleri/ Teksas koroner ateroskleroz önleme çalışması
AKŞ	Açlık kan şekeri
AT 3	Antitrombin 3
ATP III	Erişkin tedavi paneli III
BK	Beyaz küre
BKO	Bel kalça oranı
BUN	Kan üre azotu
cm	santimetre
Cr	Kreatinin
CRP	Serum reaktif protein
DM	Diabetes Mellitus
EF	Ejeksiyon Fraksiyon
FMD	Akıma bağlı dilatasyon
FS	Fraksiyonel Kısılma
Glc	Glukoz
Hct	Hematokrit
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
Hg	Hemoglobin
HMG-CoA	Hidroksi metil glutaril Koenzim A
HOMA-IR	Hemostaz model değerlendirme formül
HOPE	Kalp önleme değerlendirme araştırmacıları çalışması
HT	Hipertansiyon
IDF	Uluslararası diabet cemiyeti
IFG	Bozulmuş açlık glukoz
IGT	Bozulmuş glukoz toleransı
IRAS	İnsülin direnç ateroskleroz çalışması
KAH	Koroner arter hastalığı
Kg	Kilogram
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
METSAR	Türkiye Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması
MS	Metabolik Sendrom
MPS	Miyokardiyal Perfüzyon Sintigrafi
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NCEP	Ulusal kolesterol eğitim programı
NHANES III	Üçüncü uluslararası sağlık ve beslenme çalışması III
NIDDM	İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus
NO	Nitrik Oksit

OGTT	Oral glukoz tolerans testi
PDAY	Gençlerde aterosklerozun patolojik bölümleri
PROCAM	Prospektif kardiyovasküler çalışması
PAİ-I	Plazminojen aktivatör inhibitörü I
Plt	Trombosit
rEDV	rest end diastolik volüm
REF	İstirahat ejeksiyon fraksiyon
rSV	İstirahat strok volüm
SSS	Santral sinir sistemi
SSS	Summed stres skor
SRS	Summed rest skor
SDS	Summed defekt skor
SRF	Stres ejeksiyon fraksiyonu
sEDV	Stres end diastolik volüm
sSV	Stres skor volüm
SV	Strok Volüm
TEKHARF	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TG	Trigliserid
t-PA	Doku plazminojen aktivatör
TNF- α	Tümör nekroz faktör alfa
TK	Total kolesterol
VKİ	Vücut kitle indeksi
VLDL	Çok düşük dansiteli lipoprotein
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

	Sayfa
4.1 Statin tedavi öncesi ve 6 ay tedavi sonrası REF ve SEF değerlerinin karşılaştırılması	30
4.2 Statin tedavi öncesi ve 6 ay tedavi sonrası rEDV ve sEDV değerlerinin karşılaştırılması	31
4.3 Statin tedavi öncesi ve 6 ay tedavi sonrası rESV ve sESV değerlerinin karşılaştırılması	31
4.4 Statin tedavi öncesi ve 6 ay tedavi sonrası RSV ve SSV değerlerinin karşılaştırılması	32
4.5 Statin tedavi öncesi ve 6 ay tedavi sonrası SSS, SRS ve SDS değerlerinin karşılaştırılması	32

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1 Metabolik sendrom için WHO-1999 tanı kriterleri	9
2.2 ATP III- 2001 metabolik sendrom tanı kriterleri	10
2.3 IDF-2005 metabolik sendrom tanı kriterleri	11
2.4 AACE-2003 insülin direnci sendrom için tanı kriterleri	12
2.5 Normal endotel fonksiyonu ve vasküler hemostazı sağlamak için salınan mediatörler	13
4.1 MS'lu 143 olgunun demografik verileri	22
4.2 MS'lu 143 olgunun laboratuvar verileri	23
4.3 HOMA değerine göre p anlamlı bulunan veriler	24
4.4 Grup 1 MS 88 olgunun erkek ve bayan alt gruplarının demografik verileri	24
4.5 MS'lu 88 olgunun erkek ve bayan alt gruplarının laboratuvar verileri	25
4.6 MPS defekti bulunan 55 MS'lu olgunun bazal ve 6 ay statin tedavi sonrası laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	26
4.7 MPS defekti bulunan erkek grubunda laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	27
4.8 MPS defekti bulunan bayan grubunda laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	28
4.9 MPS defekti bulunan 55 MS'lu olgunun HOMA analiz grupları arasında anlamlı verilerin karşılaştırılması	29
4.10 55 MS'lu olgunun bazal ve 6 ay statin tedavi sonrası MPS verileri	29

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Gelişmiş ve gelişmekte olan birçok ülkede kardiyovasküler hastalıklar en önemli ölüm nedenidir. Metabolik sendromun (MS) kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde önemli rolü vardır (1). Tüm dünyada metabolik sendrom sıklığı artmaktadır.

Gelişmekte olan ülkelere modern yaşam tarzının yaygınlaşması (yağdan ve kaloriden zengin diyet, fiziksel aktivite azlığı) metabolik sendrom sıklığının hızla artmasına neden olmaktadır (1). Metabolik sendrom ile insülin direnci arasında yakın ilişki mevcuttur (2). Bazı bireylerde insülin direncine genetik olarak yatkınlık bulunmaktadır. Abdominal obezite, aterojenik dislipidemi, kan basıncı artışı, insülin direnci/glukoz intoleransı, protrombotik durum, proinflamatuvar durum bu sendroma karakteristik özelliğini kazandıran, genel kabul görmüş faktörlerdir.

Klinik çalışmalarda, bu risk faktörlerinin etkin şekilde ve erken kontrol altına alınmasının kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı gösterilmiştir (3,4). Metabolik sendrom olan olgularda koroner mikrovasküler disfonksiyon yeterince araştırılmamış bir durumdur ve metabolik sendromlu olgularda koroner mikrovasküler disfonksiyon insidansı tam olarak bilinmemektedir. Endotel, damar yapısının korunmasında, en önemli homeostatik düzenleyicidir. Endotelden salınan bir çok vazodilatör ve vazokonstriktör mediatörler bir denge içerisinde. Endotel hasarı olduğunda vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon arasındaki denge bozulur ve aterosklerotik süreç başlar, endotel disfonksiyonu ateroskleroz belirteci olarak da kabul edilmektedir (5).

Endotel disfonksiyonu etyopatogenezinde aterosklerotik risk faktörleri önemli rol oynar. Metabolik sendromun komponentlerinden olan obezite, dislipidemi, kan basıncı artışı, insülin direncinin her biri belirgin olarak endotel disfonksiyona neden olurlar.

Koroner endotel disfonksiyonu, mikrovasküler disfonksiyon ve koroner arter hastalığı veya koroner arter hastalığı risk faktörleri ile yakından ilişkilidir (6). Bu nedenle metabolik sendromlu olgularda koroner mikrovasküler disfonksiyon ortaya çıkma olasılığı yüksektir. Koroner mikrovasküler disfonksiyon tanısında miyokard perfüzyon sintigrafi (MPS) önemli bir yer tutar. Tc99m MIBI gated SPECT, mikrovasküler disfonksiyonun belirlenmesinde non invazif bir yöntem olarak

önerilmektedir (7,8). Endotel disfonksiyonu tedavisinde üzerinde en çok araştırma yapılan ilaç grubu statinlerdir. Hiperkolesterolemi tedavisinin yanı sıra endotel disfonksiyonunu düzeltmedeki etkileri birçok çalışma ile gösterilmiştir. Statin tedavisi ile endotel disfonksiyonundaki düzelmelerin, hiperkolesteroleminin düzelmesinden önce başladığı bildirilmektedir. Kolesterol düşürücü tedavi ile aterosklerotik lezyonlarda anjiyografik olarak anlamlı gerileme görülmesi bile iskemik olaylar azalmaktadır (9). Klinik sonuçların düzelmesi koroner arter stenozunun derecesinden çok endotel fonksiyonlarında düzelme ile ilişkili bulunmaktadır. Statinler endotel disfonksiyonu düzelterek mikrovasküler disfonksiyonu da düzeltebilir (10). Bu çalışmanın amacı metabolik sendromu olan olgularda, koroner mikrovasküler disfonksiyon varlığının Tc99m MIBI gated SPECT ile araştırılması ve koroner mikrovasküler disfonksiyon saptanan olgularda statin kullanımının mikrovasküler disfonksiyon üzerine olan etkisinin ortaya konulmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım:

Metabolik sendrom bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Metabolik sendrom gerek bir bütün olarak, gerekse kendisini oluşturan öğelerin her biri açısından kardiyovasküler komplikasyonlar için artmış riske işaret eder (11). İlk kez 1988 yılında tanımlanan bu sendromu günümüze kadar birçok organizasyon farklı şekilde tanımlamıştır (12). İnsülin rezistans sendromu olarak da bilinen metabolik sendrom; abdominal obesite, yüksek trigliserid düzeyleri, aterojenik dislipidemi (düşük HDL), yüksek kan basıncı, yüksek kan şekeri değerleri ve/veya insülin direnci ile kendini gösterir. Metabolik sendrom aynı zamanda artmış protrombotik ve proinflamatuvar durumlarla ilişkilidir. Kilo alımı bireylerde iki önemli metabolik sendrom komponenti olan obezite ve insülin direnci için predispozan rol oynar. Bu nedenle metabolik sendromun yüksek prevalansı obesitenin tüm dünyadaki endişe verici bir hızla artan prevalansıyla yüksek oranda ilişkilidir (4).

2.2.Epidemiyoloji:

Metabolik sendrom Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ortalama olarak populasyonun %24'ünü kapsamaktadır. *Third National Health and Nutrition Survey* (NHANES III) kriterlerine göre ABD'de 47 milyon metabolik sendromlu olgu olduğu öngörülmekte (4) ve bu kişilerin %44'ünün 50 yaş ve üstünde olduğu tahmin edilmektedir (13). 1988'den 1994'e kadar obeziteye bağlı rahatsızlıklar nedeni ile yapılan doktor vizitleri ABD'de %90 oranında artmıştır (14). ABD'de metabolik sendrom prevalansının artma sebebi bir yandan genç erişkinlerde obezitenin gittikçe artması, diğer yandan da kas kitlesi azalıp, yağ dokusunun, birey sayısının ve yaşam beklentisinin artmasıdır (15).

Yüksek kalorili besin maddelerinin tüketiminin hızla artması gibi beslenme alışkanlıklarındaki değişimler ve sedanter hayat şeklinin yaygınlaşması metabolik sendrom sıklığını arttırmaktadır. *Scandinavian Simvastatin Survival Study* ve *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study* (AFCAPS/TexCAPS) çalışmalarının yapılan alt grup incelemelerinde metabolik sendromu olan olgularda, metabolik sendromu bulunmayan olgulara kıyasla koroner arter hastalığı sıklığının ortalama 1.5 kat arttığı saptanmıştır (15). NHANES III çalışmasındaki kişilerin 50

yaş ve üzeri olanlarında, yaşa göre düzeltilmiş koroner arter hastalığı riskinin, en fazla Tip 2 diyabet ve metabolik sendromu olan grupta artış gösterdiği ve %19.2 oranında gözlenmiştir (13). Metabolik sendrom bir bütün olarak koroner arter hastalığı riskini arttırdığı gibi, tek tek komponentleri de bu riski yükseltmektedir. *Prospective Cardiovascular Munster* (PROCAM) çalışmasında, 40-65 yaş grubu erkeklerde 4 yıllık miyokard enfarktüsü riski, hipertansiyon veya Tip 2 diyabet varlığında 2.5 kez artmış bulunurken, ikisinin birlikte olduğu hastalarda bu riskin 8 kat arttığı ve bu tabloya anormal bir lipid profili eklenmesi durumunda 19 katına çıktığı bildirilmektedir (16,17).

Ülkemizde metabolik sendrom prevalansı ile ilgili iki çalışma yapılmıştır: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) ve Türkiye Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması (METSAR). TEK HARF çalışmasında metabolik sendrom sıklığı 30 yaş ve üstü erkeklerde %28, kadınlarda ise %45 olarak tespit edilmiştir (18). METSAR çalışmasına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı erkeklerde %28.8, kadınlarda %41.1 olarak saptanmıştır (19).

2.3. Metabolik sendrom patogenezi:

2.3.1. Genetik faktörler:

Metabolik sendromda ailesel geçiş Framingham Kalp Çalışması'nda gösterilmiştir. Metabolik sendrom ile ilişkili bazı genler saptanmıştır. Metabolik sendromun dislipidemi, hipertansiyon ve insülin direnci komponentlerini açıklayabilecek çok sayıda aday genler mevcuttur. Fakat bunların güvenilirliği hala kısıtlıdır (20). Metabolik sendromun artan prevalansından, genetik faktörlerden çok çevresel faktörler sorumludur.

2.3.2. İnsülin direnci :

Metabolik sendromda başlıca defektin kas dokusunda insülin aracılı glukoz tüketimine olan rezistans olduğu düşünülmektedir. İnsülin direnci kardiyak komplikasyonlarla ilişkili olabilir (21). Normal ağırlıklı, genç, diyabetik olmayan esansiyel hipertansiyonlu hastalarda da insülin direnci ve hiperinsülinemi bulunmuştur (22). İnsülin direnci, distal nefronda su ve sodyum retansiyonuna yol açabilir, bu da dolaşım hacminin önemli ölçüde artmasına neden olarak

hipertansiyona yol açar (23). Tip 2 DM gelişme sürecinde öncelikle dokularda insülin etkisine karşı direnç ortaya çıkar. Hiperglisemi daha sonra belirir. Dokuların insülin duyarlılıkları birbirinden farklı olduğundan, insülin direnci başladığında öncelikle kasta glukoz yıkımı azalır ve bu postprandial hiperglisemiye yol açar. Bu durumu belirgin bir insülin etkisizliği izler ve karaciğerden glukoz çıkışı artar. Böylece açlık hiperglisemisi ve tüm gün hiperglisemisi saptanır duruma gelir (24).

İnsüline direnci preresseptör, reseptör ya da postreseptör düzeyde kas dokusu, karaciğer ve yağ dokusunda ortaya çıkar. İnsülin reseptör antikolları, antiinsülinler hormonlar, dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin artması, kapillerden fakir tip IIB kas liflerinin çok olması nedeniyle kapiller akımın yeterli olamaması preresseptör düzeyde insülin direncine neden olmaktadır. Reseptör düzeyinde insülin direncinin kanıtları ise şunlardır: Tip 2 diabette insülin reseptör sayısı azalmıştır. Ayrıca insülinin reseptörde otofosforilasyonu ve tirozin kinaz aktivitesini uyarması bozulmuştur. Bu bozulma, kilo verme ve diğer tedavilerle düzelebilmektedir. Reseptör fonksiyonlarındaki bu defektin, insülin direncinin nedeninden çok bir sonucu olabileceği düşünülmektedir. Postreseptör düzeydeki insülin direnci mekanizması tam bilinmemektedir. İnsülinin, postreseptör insülin sinyalleri aracılığıyla glukozun hedef hücre membranına naklini uyarma işlevi bozulmuştur. Spesifik glukoz taşıyıcı sayısı azalmıştır. İnsülinin glukoz taşıyıcıları üzerindeki aktivasyon yapıcı etkisi bozulmuştur.

İnsülin direncini bazı faktörler etkilemektedir. Yaşlanma ile insülinin stimüle ettiği glukoz alımı azalmaktadır. Obezite ile serbest yağ asitlerinin portal dolaşıma geçen miktarının artması insülinin pankreatik salınımını azaltır. Bu durum obez olgularda, pankreatik insülin üretiminde artmaya neden olur. Bu iki faktör obezitede hiperinsülineminin oluşmasından sorumludur. Fiziksel inaktivite de insülin etkisini azaltan en önemli yaşam tarzı etkenlerindendir.

2.3.3.Santral Obezite:

Periton içi yağ dokusunun fazla olması olarak tanımlanabilir. Android veya visseral obezite kullanılan diğer sinonimlerdir (25). Visseral doku diğer yağ dokularına göre aktif metabolik bir yağ kitlesidir. Yağ dokusundaki lipoliz insüline çok hassastır. NIDDM ve şişmanlıkta ise insülinin antilipolitik etkisine karşı direnç gelişmektedir (26). Erkek ve kadınlarda yağ dokusunun farklı dağılımı erkeklerde

obezitenin daha aterojenik olmasını açıklamakta yardımcı olabilir. Postmortem bir çalışma olan *Pathological Determinants Atherosclerosis in Youth* (PDAY)'da bu konu incelenmiştir (27). Erkeklerde daha sık gözlenen abdominal yağ birikimi, kadınlarda daha sık gözlenen gluteofemoral yağ birikimine göre kardiyovasküler açıdan daha yüksek risk ile ilişkili bulunmuştur (28). Abdominal adipozite, göbek çukurunun 2 cm üzerinden ölçülen bel çevresinin, en geniş yerinden ölçülen kalça çevresine oranı (BKO) ile değerlendirilir. Metabolik sendromda android tipte obezite mevcuttur. Obeslerde koroner kalp hastalığı riski, vücut kitle indeksi (VKİ) ile ilişkilidir. VKİ 29-33 olanlarda normal bireylere göre koroner arter hastalığı görülme riski 3 misli fazladır.(29-31)

2.3.4.Hipertansiyon:

Hipertansiyonlu hastaların yaklaşık %50'sine insülin direnci ve hiperinsülinemi eşlik etmektedir (32,33). Hipertansif normoglisemik hastalarda insülin direnci ile ilişkili hiperinsülinemi 1966 yılında tanımlanmıştır (34). Arteryel hipertansiyon, diabetes mellitus ve dislipideminin birlikteliği uzun yıllardır bilinmesine karşın 1968 yılında Mehnert ve Kuhlmann ortak bir kökenden kaynaklanmış olabileceğini, yaklaşık 20 yıl sonra Ferrannini ve arkadaşları ise insülin direnci ve hiperinsülineminin arterial hipertansiyon patogenezinde rol aldığını belirtmişlerdir (22,35). *Insulin Resistance Atherosclerosis* çalışmasında (IRAS); Hispanik olmayan beyazlarda, Hispaniklerde ve Afrika kökenli Amerikalılarda, insülin direnci saptananlarda, hipertansiyon prevalansı sırasıyla % olarak 32.5, 49.4 ve 32.3 olarak bildirilmiştir. (34) .

İnsülin enjeksiyonunun artmış santral sinir sistemi (SSS) aktivitesine neden olduğuna dair kanıtlar vardır. Hipertansiyonlu kişilerde kas dokusunda insülin direncine bağlı olarak kompensatuar hiperinsülinemi meydana gelir. Bu durum ve SSS aktivite artışı kalp hızını arttırarak hipertansiyon gelişimine zemin hazırlar.

İnsülin infüzyonu hem normal hem de yüksek kan basınçlı kişilerde renal sodyum tutulumunu arttırır. Bu nedenle insülin direnci bulunan kişiler tuza hassasdırlar. Fazla tuz alımına bağlı tuz ve su tutulumu hiperinsülinemisi olan hipertansiyonlu hastalarda daha artmıştır.

Yüksek kan basınçlı hastaların birinci derece akrabaları ailede hipertansiyon öyküsü olmayan normotansif kişilere göre daha hiperinsülinemik olup insülin direnci daha fazladır.

Prospektif çalışmalarda hiperinsülineminin hipertansiyon gelişiminin öncüsü olduğu saptanmıştır. Bununla beraber tüm insülin dirençli kişilerde Tip II diabetes mellitus gelişmediği gibi insülin dirençli kişilerin hepsinde hipertansiyon mevcut değildir.

2.3.5.Dislipidemi:

Metabolik sendromlu hastalarda lipid metabolizmasındaki en önemli değişiklik hipertrigliseridemi'dir. Bu kişilerde plazma trigliserid (TG) artışı olmadan diğer anormallikler nadir görülür. İnsülin direnci ne kadar fazla ise hepatik VLDL-TG sentez ve sekresyonu ve dolayısıyla plazma TG konsantrasyonu o kadar yüksektir. Metabolik sendromdaki hepatik VLDL-TG sekresyonu artışı kısmen kronik insülin konsantrasyonunun artışına bağlıdır. Hiperinsülinemi, karaciğer serbest yağ asitlerinin (SYA) TG'e dönüşümünü ve yağ dokusu düzeyinde insülinin antilipolitik etkisine direnç sonucu karaciğer SYA akışını artırır (36-38). Açlık TG konsantrasyonu ne kadar yüksekse TG'den zengin lipoproteinlerin postprandial birikimi de o kadar fazladır. Nondiabetik kişilerde insülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi hem henüz bilinmeyen mekanizmalarla doğrudan, hem de hepatik VLDL-TG sekresyonunu uyararak açlık TG havuz büyüklüğünü arttırarak, postprandial lipemiye neden olur (39). Düşük HDL kolesterol konsantrasyonları sıklıkla hipertrigliseridemi ile birlikte'dir (38). VLDL havuz büyüklüğü ne kadar fazlaysa kolesterol esterlerinin HDL'den VLDL'ye transferi o kadar fazladır ve HDL kolesterol konsantrasyonu da o kadar düşüktür. Ayrıca HDL'nin majör apoproteini olan apoprotein A-I'in fraksiyonel katabolik hızı arttıkça HDL kolesterol konsantrasyonu düşer. Apoprotein A-I'in fraksiyonel katabolik hızının insülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi durumlarında arttığına dair kanıtlar vardır. Buna göre insülin direnci ve hiperinsülinemi direkt olarak apoA-I fraksiyonel katabolik hızını arttırarak ve indirekt olarak VLDL havuz büyüklüğünü arttırarak düşük HDL konsantrasyonuna katkıda bulunmaktadır (38,40). LDL kolesterol düzeyi yüksek olmasa bile, artan küçük dens LDL partikülleri ateroskleroz riskini arttırmaktadır. LDL partikülleri çaplarına göre iki farklı tipte bulunmaktadır. Çapı 25.5mm'den

büyük olanlar tip A, çapı küçük olanlar ise tip B olarak tanımlanmaktadır. Tip B LDL partiküllerinin KAH riskini üç kat arttırdığı bilinmektedir. Bunun nedeni, küçük dens LDL partiküllerinin normal LDL partiküllerine göre damar duvarını kolaylıkla geçmesi, okside olması ve LDL reseptörlerine bağlanma afinitesinin düşük olmasıdır. (41- 43).

2.3.6.Vasküler anormallikler:

Hem hiperkoagubilitate hem de bozulmuş fibrinoliz ile insülin direnci ve hiperinsülinemi arasında bir ilişki mevcuttur. Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAİ-1) konsantrasyonu hipertrigliseridemi, hipertansiyon, koroner arter hastalığı olan kişilerde yüksektir. Yaş, vücut kitle indeksi, abdominal obeziteye göre eşleştirildiğinde insülin direnci olan kadınların insülin sensitif olanlara göre PAİ-1 konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yüksek fibrinojen düzeylerinin metabolik sendromun bir komponenti olduğu PAİ-1 kadar kesin değildir. PAİ-1 artması ile insülin direnci arasında yakın bir birliktelik mevcuttur (44). İnsülin direnci durumunda doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve PAİ- 1 seviyelerinin artması görülmektedir. t-PA endotelial hücrelerden salgılanır. Endotelial hücrelerin metabolik sendromda fonksiyonları bozulmuştur.

2.3.7. İnflamasyon:

Metabolik sendroma bağlı olarak gelişen ateroskleroz patogenezinde inflamasyon önemli bir yere sahiptir. CRP artışı inflamasyonun önemli bir göstergesidir bir sitokin olarak TNF- α obez olgularda artmıştır. TNF- α da t-PA seviyelerini artırır. Bu da endotel hasarına yol açmaktadır (44). Son zamanlarda okside LDL, homosistein ve leptin seviyelerinin metabolik sendromda arttığı gösterilmiştir (47).

Obezitede venöz tromboembolizm riski yaklaşık iki kat artmıştır. Bu protrombotik durum yağ birikiminden, inflamatuvar aktivite artışından ve koagülasyon sistemindeki değişikliklerden olur. Bunlar da trombin yapımında artmaya, fibrinolizde azalmaya ve hiperkoagubilitateye neden olur (48).

2.4. Metabolik Sendrom tanı kriterleri:

Metabolik sendromun tanısı için çeşitli kuruluşlar basit kriterler geliştirme girişiminde bulunmuşlardır. İlk öneriyi 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO, *World Health Organization*) yapmıştır (49). WHO insülin direncinin altta yatan başlıca risk faktörü olduğunu vurgulamış ve tanı için insülin direnci bulgusunu şart koşmuştur. WHO kriterleri ile metabolik sendrom tanısı, insülin direncine ilişkin bulgu varsa ve buna ek iki risk faktörüyle konulmaktadır. Her ne kadar insülin direncini klinik koşullarda doğrudan ölçmek zor olsa da, dolaylı kanıtlar ile (örn. bozulmuş glukoz intoleransı, bozulmuş açlık glukozu, tip 2 DM ya da hiperinsülinemik öglisemik olgularda bozulmuş glukoz kullanımı) ölçüm yapılabilir. Tanı için kullanılan diğer risk faktörleri arasında obesite, hipertansiyon, yüksek trigliseridler, azalmış HDL düzeyi ve mikroalbuminüri yer almıştır. WHO'ya göre metabolik sendrom tanı kriterleri tablo 2.1'de verilmektedir.

Tablo 2.1: Metabolik sendrom için WHO-1999 tanı kriterleri:

Aşağıdakilerden en az biri:

- İnsülin direnci
- Bozulmuş glukoz toleransı
- Aşikar diabetes mellitus

Aşağıdakilerden en az ikisi:

- Hipertansiyon (140/90 mmHg üzeri veya ilaç kullanıyor olmak)
- Dislipidemi (TG>150 mg/dl veya HDL erkekte<35 mg/dl, kadında<39 mg/dl)
- Abdominal obezite ($VKİ > 30 \text{ kg/m}^2$ veya bel/kalça oranı erkekte>0.90, kadında> 0.85)
- Mikroalbuminüri (İdrar albümin atılım > 20 mg/dk veya albümin/ kreatinin > 30 mg/g)

2001'de Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP, *National Cholesterol Education Programme*) Erişkin Tedavi Paneli III (ATP III, *Adult Treatment Panel III*) metabolik sendromun tanımlanması için alternatif klinik kriterler sunmuştur (50).

ATP III kriterleri, insülin direncinin gösterilmesini gerektirmemiştir. İnsülin direncinin doğrudan ölçümleri zahmetlidir ve iyi standartlaştırılmamıştır. Glukoz tolerans testleri gibi daha az özgün ölçütler klinik uygulamada rutin şekilde kullanılmamaktadır. Her ne kadar ATP III metabolik risk faktörlerinin gruplanmasını benimsemişse de, patogenezi hakkında sonuçlar çıkarmamıştır. Bu nedenle ATP III kriterleri tanı için tek bir faktörü değil, bunun yerine tanı konması için 3 ile 5 faktörün varlığını temel almıştır (Tablo 2.2). Bunlar abdominal obesite, yükselmiş trigliseridler, azalmış HDL, yükselmiş kan basıncı ve yükselmiş açlık glukozudur (bozulmuş açlık glukozu ve ya tip 2 DM).

Tablo 2.2: ATP III- 2001 Metabolik sendrom tanı kriterleri *

- Abdominal obezite (bel çevresi)
Erkek için >102 cm
Kadın için >88 cm
- Serum trigliseridi ≥ 150 mg/dL
- HDL-kolesterolü
Erkek için < 40 mg/dL
Kadın için < 50 mg/dL
- Kan basıncı $\geq 130 / 85$ mmHg
- Açlık kan şekeri ≥ 110 mg/dL

* Tanı için bu 5 kriterden 3'ünün olması yeterlidir.

ATP III herhangi bir tek risk faktörünü (örn. abdominal obesite) tanı için bulunması zorunlu kriter olarak görmemektedir. Abdominal obesite için sınır kabul edilen değerler, 1998'deki Ulusal Sağlık Enstitüleri obezite klinik çalışma raporunda tanımlanmıştır. Bunlar bel çevresinin erkekler için ≥ 102 cm ve kadınlar için ≥ 88 cm olmasıdır. ATP III, bu eşik noktalarda abdominal obesitenin sıklıkla diğer ATP III kriterleri ile birliktelik göstermesinden dolayı, abdominal obeziteyi tanı için zorunlu bir kriter olarak görmemiştir. Bu durum bel çevresinin toplumlar arasında farklı değerler alabilmesi nedeniyle önem taşımaktadır. Asyalılar, özellikle Güney Asyalılar, ATP III eşik noktaları altında bel çevrelerinde metabolik sendrom gelişimine duyarlı görünmektedirler. Bu nedenle ATP III, başka 2 metabolik sendrom kriteri taşıyan bazı kişilerin, bel çevreleri sınırda genişlediğinde bile –örn. Erkeklerde 94-101 cm ve kadınlarda 80-87 cm.- insüline dirençli gibi görüldüğünü

kaydetmiştir. Eğer böyleyse, bu kişiler erkeklerde ≥ 102 cm ve kadınlarda ≥ 88 cm olan bireylere benzer şekilde klinik girişimlerden yarar görmelidirler.

Tip 2 DM varlığında, birlikte bulunan risk faktörleri, bunlarla ilgili girişimlerin aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini önemli ölçüde azaltabilmesi nedeni ile gözden kaçırılmamalıdır. 2005’de Uluslararası Diyabet vakfı (IDF, *International Diabetes Foundation*) ATP III tanımını değiştiren yeni kriterler yayınlamıştır (51). (tablo 2.3)

Tablo 2.3: IDF-2005 metabolik sendrom tanı kriterleri:

- Santral obezite (Bel çevresi erkeklerde 94 cm ve üstü, kadınlarda 80 cm ve üstü)

İlave olarak aşağıdaki 4 faktörden ikisi varlığı:

1. TG yüksekliği (150 mg/dl veya üzeri, veya TG düşürücü tedavi alıyor olmak)
2. HDL kolesterol düşüklüğü(erkekte 40 mg/dl, kadında 50 mg/dl altı veya HDL yükseltici özel tedavi alıyor olmak)
3. Kan basıncı yüksekliği (sistolik 130 mmHg ve üzeri veya diastolik 85 mmHg ve üzeri veya ilaç kullanıyor olmak)
4. AKŞ’nin 100 mg/dl ve üstü olması veya önceden tip 2 diabetes mellitus tanısı almış olmak. (100 mg/dl üzeri kan şekerinde OGTT önemle önerilir, fakat sendrom tanısı için gerekli değildir.)

ATP III tanımlaması ile abdominal obesitenin insülin direnci ile çok iyi korelasyon gösterdiği ve bu nedenle zahmetli insülin direnci ölçümlerinin gerekli olmadığı belirtilmiştir. IDF tanımlaması abdominal obesite varlığını tanı için gerekli kılmaktadır. Bu olduğunda, ATP III tanımında daha önce sıralanmış olan ek 2 faktör tanı için yeterli olmaktadır. IDF, abdominal obezite ile diğer metabolik sendrom risk faktörleri arasındaki korelasyonda, etnik farklar bulunduğunu vurgulamıştır. Bu nedenle, abdominal obezite kriterleri eldeki en iyi populasyon tahminlerine dayanarak ulusal ve etnik olarak belirlenmiştir. Avrupa orijinli kişiler için IDF, abdominal obezite eşik değerlerini erkeklerde ≥ 94 cm ve kadınlarda ≥ 80 cm bel çevresi olarak belirlemiştir. Asyalı popülasyonlarda, Japonlar dışında eşik değerleri erkeklere ≥ 90 cm ve kadınlarda ≥ 80 cm.dir. Japonlar için bu değerler erkeklerde ≥ 85 cm ve kadınlarda ≥ 90 cm dir. IDF ayrıca bozulmuş açlık glukozu eşik değerini

110mg/dL den 100 mg/dL'ye düşürmektedir. Bu değişiklik yakın zamanda değiştirilmiş olan bozulmuş açlık glukozu için Amerikan Diyabet Topluluğu (ADA) kriterlerine karşılık gelmektedir (52). ATP III kriterlerinin klinik koşullarda kullanımını kolaydır. Ayrıca metabolik sendrom için ATP III kriterlerini değerlendirmek üzere çok sayıda çalışma yapılmıştır. Aksi yönde yeni kanıtlar olmadığından orijinal ATP III tanımı metabolik sendrom tanısı için geçerliliğini korumaktadır (50). ATP III güncellemesine göre açlık kan şekeri değeri 100 mg/dl üzeri kabul edilmektedir.

American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) tarafından ortaya konan insülin direnç sendromu tanı kriterleri ATP III ve WHO tanı kriterlerinin bir kombinasyonu şeklinde olup metabolik sendrom tanısı için gerekli kriterlerin sayısını vermeyip klinisyenin yorumuna bırakmaktadır (53).(Tablo 2.4).

Tablo 2.4: AACE-2003 insülin direnci sendrom için tanı kriterleri:

- Obezite (VKİ 25 kg/m² ve üstü)
- TG (150 mg/dl ve üstü)
- Düşük HDL (erkeklerde 40 mg/dl ve altı, kadınlarda 50 mg/dl ve altı)
- Kan basıncı (130/85 mmHg ve üstü)
- Diğer risk faktörleri:
 1. Ailede tip 2 diabet, hipertansiyon
 2. Kardiyovasküler hastalık öyküsü
 3. Polikistik over sendromu
 4. Sedanter hayat tarzı
 5. İleri yaş
 6. Tip 2 diabet veya kardiyovasküler hastalık için yüksek riskli etnik gruba dahil olmak

2.5. Metabolik sendrom ve endotel disfonksiyonu :

Vasküler endotel hücre tabakası kan ve kan elemanları ile damar duvarı arasında yerleşen tek sıra yassı hücrelerden oluşmaktadır. Endotel hücreleri ve hematopoyetik hücreler hemanjioblastlardan köken alırlar (54). Endotel kandaki molekül ve hücrelerin damar duvarından serbest geçişine karşı önemli bir bariyerdir (55). Gerekli makromoleküllerin damar duvarına geçişini sağlamak

için endotelin özel taşıma sistemleri vardır. Önceleri sadece mekanik bir bariyer olduğu düşünülen endotel hücrelerinin vasküler tonus, transport, permeabilite, inflamasyon ve koagülasyon gibi çok sayıda olayın içinde aktif olarak yer aldığı bilinmektedir. Endotel hücreleri çok çeşitli mediatörler sentezleyerek bu olaylara katılır ve inflamasyon, tromboz veya damar hasarını izleyerek hücreler arası iletişim ve etkileşimi yönetirler. Endotel hücrelerinde sentezlenen mediatörler tablo 2. 5’de görülmektedir. (56)

Tablo 2.5: Normal endotel fonksiyonu ve vasküler hemostazı sağlamak için salınan mediatörler:

Vasküler tonusu dengeleyenler

- Nitrik oksit
- Prostaglandinler (prostasiklin, tromboksan A₂)
- Endoteliyal hiperpolarize edici faktör
- Endotelin I
- Anjiotensin II
- C- tip natriüretik peptid

Koagülasyon sürecini dengeleyenler

- Nitrik oksit
- Doku plazminojen aktivatör
- Heparin
- Trombomodulin
- Prostaglandin
- Plazminojen aktivatör inhibitörü I
- Doku faktör
- Von Willibrand faktör

Vasküler inflamatuvar süreci kontrol edenler

- Monosit kemotaktik faktör I
- Adenozin molekül ekspresyon
- Interlökin 1,6 ve 18
- Tümör nekrozis faktör

Endotel hasarlanması sonucunda endotel normal düzenleyici görevlerini yapamaz ve endotel disfonksiyonu gelişir. Gevşeme, kasılma, koagülasyon, antikoagülasyon, büyümenin uyarılması ve inhibe olması gibi dengeler bozulur. Bu dengeleyici fonksiyonların bozulması ile vazospazm, tromboz ve ateroskleroz gelişmektedir. Normal koşullarda endotel, damar düz kas ve dolaşımdaki kan hücrelerini korumakta, vasküler tonusu sağlamakta ve büyümeyi etkileyen faktörler salgılamaktadır. Endotel fonksiyon kaybında, bahsedilen yararlı etkiler ortaya çıkamaz ve ateroskleroz oluşumuna eğilim artar. (57, 58).

Kardiyovasküler hastalık patogeneğinde klasik risk faktörleri (diabetes mellitus, dislipidemi, sigara içimi, hipertansiyon, yaşlanma) ve özgün risk faktörlerinin (enfeksiyon-inflamasyon, fiziksel inaktivite, postprandial durum, homosistein, obezite) yanı sıra genetik ve çevresel faktörlerin de etkisi ile endotelial disfonksiyona neden olur, endotelial disfonksiyon sonucu vazomotor tonusta bozulma, arter duvarında proliferasyon, protrombotik ve proinflamatuvar durum oluşur. Böylelikle aterosklerotik lezyon formasyonu ve progresyonu, plak aktivasyon ve rüptürü, tromboz ve vazospazma bağlı azalmış kan akımı sonucu kardiyovasküler komplikasyonlar meydana gelir (58).

2.6.Endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi:

Endotel fonksiyonları hem invazif hem de invazif olmayan yöntemlerle değerlendirilebilir.

İntrakoronar çalışmalar: Ludmer ve arkadaşları, kondüit damar fonksiyonlarının değerlendirilmesi için, koroner dolaşımda asetil kolinin güvenle uygulanabileceğini ortaya koyan ilk araştırmacılardandır (59). Bu yöntem, son on yılda endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Asetilkolin ile indüklenen vazokonstriksiyon, endotel disfonksiyonunun en erken bulgularından olup diğer endotel bağımlı uyarılardan (soğuk presör testi, akıma bağlı dilatasyon FMD) daha önce ortaya çıkmaktadır (60). Bu yöntemin dezavantajları invazif ve pahalı olmasıdır (61).

Pozitron Emisyon Tomografisi: Pozitron Emisyon Tomografi yöntemi ile miyokardial kan akımı ve vasküler endotelin metabolik aktivitesinin kantitatif değerlendirilmesi yapılabilmektedir (62). Koroner akım rezervinin hesaplanması için,

hem bazal hem de hiperemik akım (sıklıkla intravenöz dipiridamol sonrası) bu yöntem kullanılarak ölçülebilmektedir (63).

Venöz Oklüzyon Pletismografi: Hokanson ve arkadaşları ekstremitelerde kan akımının direkt ölçümü için elektriksel olarak kalibre edilmiş pletismografi yöntemini tanımlamışlardır (64). Sistem, doğrudan brakiyal artere metakolin ya da asetilkolin infüzyon ile endotel fonksiyonunun değerlendirilmesine imkan tanıyan ucuz bir yöntemdir. Ön kol kan akımı ölçüldüğü için venöz oklüzyon pletismografi, ön koldaki damar fonksiyonunu yansıtmaktadır.

Vasküler Tonometri: *Pulse wave velocity* ve arteriyel distensibilite, arteriyel sertleşme ölçümünde kullanılan ve vasküler fonksiyonların değerlendirildiği yeni invaziv olmayan yöntemler olarak araştırılmaktadır (65). Bir çok çalışmada, bu ölçüm metodlarının kardiyovasküler olayların ön görülmesinde etkin olduğu ortaya konmuştur (66, 67).

Brakiyal Arterde Endotel Bağımlı Akıma bağlı Dilatasyon: Son on yılda, endotel bağımlı bir fonksiyon olan akıma bağlı dilatasyonun (FMD) brakiyal arterde değerlendirilmesi için invaziv olmayan bir teknik geliştirilmiştir (68,69). Bu uyarın, endotelden NO salımına yol açarak vazodilatasyona sebep olmakta ve bu da görüntülenip vazomotor fonksiyon indeksi olarak değerlendirmektedir. Tekniğin ilgi çekici olmasındaki en önemli neden ise invazif olmaması ve tekrarlanabilir özelliğidir (69).

2.7.Endotel disfonksiyon tedavisi:

İlaç dışı tedaviler:

- A) Diyet: Mekanizması tam olarak anlaşılmasa da diyetle kolesterolün düşürülmesi endotele bağımlı vasküler relaksasyonu düzeltmektedir (70). Çay, greyfurt suyu ve dealkolize kırmızı şarap gibi flavonoid içeren içecekler ile endotel disfonksiyonunda gerileme gözlenmiştir (71,72). Homosistein düzeyi yüksek olanlarda endotel fonksiyonları bozulmakta ve folat alımı ile düzelebileceği düşünülmektedir.
- B) Egzersiz: Kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak için en önemli yaşam tarzı modifikasyonu egzersizdir. Egzersiz ile sağlıklı bireylerde hipertansiyon, kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı gibi hastalıklarda endotelin vazomotor fonksiyonlarında hızla düzelme

olduğu gösterilmiştir (73, 74). Bu etki koroner dolaşım dahil tım vasküler yatakta egzersizle tekrarlayan kan akımı ve nitrik oksit biyoyararlanımındaki artışa bağlanmaktadır (75).

- C) Sigaranın bırakılması: Sigarayı bırakan erkeklerde bırakmayan gruba göre özellikle akım aracılı dilatasyon fonksiyonunun daha iyi olduğu ve endotel disfonksiyonunun düzeldiği bildirilmiştir (76).
- D) Antioksidan kullanımı: Endotel fonksiyonlarında düzelme sağlamasa da hiperkolesterolemik hastalarda yapılan bir çalışmada yüksek doz beta karoten, vitamin C ve E verilmesiyle LDL kolesterolün oksidasyonunun başlangıcında gecikme ve oksidasyon hızında azalma olduğu saptanmıştır (77). Koroner arter hastalarında C vitamini ile brakial arterdeki endotel disfonksiyonunun gerilediği gösterilmiştir (78). Özellikle sigara içen ve birden çok risk faktörü bulunanlarda E vitamini ile endotel fonksiyonlarında düzelme gözlenmiştir.
- E) L-arginin kullanımı: Hiperkolesterolemisi bulunanlarda L-arginin infüzyon sonrası endotel bağımlı vazodilatasyon artarken normokolesterolemiklerde benzer etki görülmemiştir (79).

İlaçlar:

- A) Lipid düşürücüler: HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ya da sık kullanılan isimleri ile statinler, günümüzde kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde kullanılan yöntemlerin merkezinde yer almaktadır (80). Kolesterol düşürücü tedavi ile aterosklerotik lezyonlarda angiografik olarak anlamlı gerileme görülmese de iskemik olaylarda azalma olmaktadır. Stenozun derecesinden çok klinik sonuçların düzelmesi endotel fonksiyonlarındaki düzelme ile ilişkilidir (81). Özellikle LDL kolesterol düzeylerinin düşürülmesi ile endotel disfonksiyonun gerilemesi arasında güçlü bir ilişki vardır. Bu ilişki önceleri hayvanlarda diyet gibi non farmakolojik tedavi ile (70), insanlarda da safra asidi bağlayan reçineler ve plazmaferez ile gösterilmiştir (82,83). Statin tedavisi de kardiyovasküler riski azaltmakla birlikte endotel fonksiyonlarını düzeltmektedir (84, 85). Bu etkinin asıl

mekanizması LDL kolesterolün düşürülmesi olsa da statinlerin pleiotropik etkileri de önemli rol oynamaktadır. HMG-CoA redüktaz inhibisyonu ile endotel fenotipini etkileyen biyolojik olarak bazı aktif mediyatörlerin (oksidize LDL, malondialdehid) hücre içi konsantrasyonu azalmaktadır. Statinlerin bu mekanizma ile fosforilasyonu ve NO sentazın endotel izoformunun aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir (86, 87). Aynı zamanda NO sentazı inhibe eden CRP'nin azalması ile statin tedavisinin endoteli inflamasyona karşı koruduğunu göstermektedir (88). Atorvastatinin normokolesterolemik hipertansif hastalarda bile serbest oksijen radikal üretimini azaltarak endotel bağımlı vazodilatasyonu düzelttiği gösterilmiştir (89). Atorvastatin ile diabetik hastalarda CRP, TNF- α , endotelin-1 seviyelerinin azaldığı, endotel disfonksiyonunun gerilediği bildirilmiştir (90).

- B) ACE inhibitörleri: Damar endotelinde ACE yoluyla üretilen ve en güçlü vazokonstriktör ajanlardan biri olan anjiotensin II'nin etkileri NO ve prostasiklin ile dengelenmektedir. Anjiotensin II NADPH oksidaz aktivitesini arttırarak serbest oksijen radikallerinin üretimini uyarmakta ve NO aktivitesini azaltmaktadır. Damar endotelinden AT-1 reseptör aktivasyonu ile sitotoksisite, apoptozis, hücre büyümesi ve endotel disfonksiyonu gibi birçok olumsuz etkiye sahip serbest oksijen radikalleri salgılanmaktadır (91). ACE inhibitörleri anjiotensin II üretimini önleyerek endotel üzerindeki bu olumsuz etkileri ortadan kaldırırlar. Bunun dışında NO üretimi için önemli bir madde olan ve güçlü vazodilatör ajan olarak bilinen bradikininin yıkılımını da önleyerek faydalı olmaktadır (91). HOPE çalışmasında endotel fonksiyonları değerlendirilmese de uzun süre ramipril kullanan riskli hastalarda antihipertansif etkiden bağımsız olarak kardiyovasküler mortalite ve morbitide de anlamlı azalma görülmesi bu bulguları desteklemektedir (92).
- C) Anjiotensin II reseptör blokörleri: Anjiotensin II reseptör blokörleri endotel disfonksiyonunun düzeltilmesinde önerilen alternatif

ilaçlardandır. Anjiotensin II nükleer faktör kappa B ve monosit kemotaktik protein-I gibi inflamatuvar moleküllerin upregülasyonuna ve vasküler gp91 geninin uyarılması ile oksidan stres oluşumuna neden olarak endotel üzerinde birçok olumsuz etki yapmaktadır. Reseptör blokajı ile ACE inhibitörlerine benzer şekilde anjiotensin II'nin bu olumsuz etkileri ortadan kaldırılmaktadır (93).

- D) Kalsiyum kanal blokörleri: Dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokörleri farelere antihipertansif dozdan daha düşük dozda uygulandıktan sonra kolesterolden zengin beslenmeye alınmış ve kalsiyum kanal blokörleri uygulanmayan farelere göre endotel bağımlı kolinerjik relaksasyonun daha az bozulduğu gözlemlenmiştir (94). Kalsiyum kanal blokörünün endotel fonksiyonu üzerindeki bu olumlu etki mekanizması deneysel verilere göre antioksidan etki ile endotel hücrelerini serbest oksijen radikallerinden korumasıdır (95).
- E) Beta Blokörler: Sağlıklı gönüllüler ve hipertansiflerde yapılan bir çalışmada nebivololün endotel aracılı vazodilatasyon yaptığı gösterilmiştir (96, 97). Nebivolol hücre içi serbest kalsiyum konsantrasyonunu arttıran fosfolipaz C aktivitesini arttırır (98). Yapısal endotelial NO sentaz aktivitesi kalsiyum kalmodulin bağımlı olduğundan intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunun artması bu enzimi aktive ederek, NO salınımını arttırır. Endotel NO, kardiyovasküler hastalıklar için major risk faktörü olan geniş arterlerin sertlik ve elastisitesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Bu nedenle nebivolol gibi antihipertansif ilaçlar hem endotel fonksiyonlarını iyileştirerek hem de arteriyel sertliği azaltarak kardiyovasküler risk azaltılmasına katkıda bulunabilirler. Selektif beta I ve alfa I blokör olan karvedilolün hipertansif hastalarda brakial arterdeki akım aracılı vazodilatasyonu arttırdığı gösterilmiş ve bu etki de antioksidan özelliğinin de rol oynadığı ileri sürülmüştür (99).
- F) Hormon replasman tedavisi: Son yıllarda insan endotel dokusunda östrojen reseptörlerinin gösterilmesi östrojenin insan vasküler

sisteminde direkt etkili olabileceğini akla getirmiştir (100). Post menopozal hafif hiperkolesterolemik koroner arter hastalarında 1-2 mg/gün 9 haftalık östradiol tedavisinin lipidler üzerine etkisinden bağımsız olarak brakial arterdeki akım aracılı vazodilatasyonu düzelttiğinin gösterilmesi bu düşünceyi desteklemektedir (101).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, Şubat 2004 - Ekim 2006 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalında prospektif değerlendirme ile yapıldı. Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi 04/12/2006 tarihli, 20.karar sayılı Etik Kurul onayı alındı. Çalışmaya alınan tüm vakalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve katılım için resmi onayları alındı. Çalışmaya metabolik sendromlu 26'sı erkek olmak üzere toplam 143 olgu (ortalama yaş 51.8 ± 8 yıl) dahil edildi. Metabolik sendrom tanısı için ATP III- 2001 kriterleri kullanıldı (Bkn tablo 2.2). Koroner arter hastalığı öyküsü olan ve efor testine uyum sağlamayan kişiler çalışma dışı bırakıldı. Tüm olguların yaş, cinsiyet, boy, kilo, bel çevresi ölçümleri ile kardiyovasküler hastalık için risk faktörleri olan HT, DM, Hiperlipidemi, obezite varlığı, sigara kullanımı anamnezleri kayıt edildi. Ayrıca kan glukoz (Glc), total kolesterol (TK), trigliserid (TG), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, kan üre azotu (BUN), Kreatinin (Cr), Ürik asit, hemoglobin (Hg), hematokrit (Hct), beyaz küre (BK), trombosit (Plt), fibrinojen, C-reaktif protein (CRP), d-dimer, antikardiyolipin antikor immünglobulin G ve M (ACA IgG, ACA IGM), antitrombin 3 (AT 3), insülin düzeyleri ölçüldü. İnsülin direncini hesaplamak için *Homeostasis Model Assessment* formülü (HOMA-IR) kullanıldı (102). HOMA-IR > 3.5 olması insülin direnci olarak kabul edildi.

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Açlık glukoz} \times \text{insülin}}{22.5}$$

22.5

Tüm olgulara hastanemiz Ekokardiyografi laboratuvarında *Siemens Acuson Sequoia C₂ 56* cihazı ile ekokardiyografi uygulandı. Sol atrium, sol ventrikül diastolik ve sistolik iç çapları, ejeksiyon fraksiyonu (EF), *stroke volume* (SV), fraksiyonel kısalma (FS) ölçüldü. Mitral kapak Doppleri ve sol venrikül duvar hareketleri değerlendirildi. Tüm olgulara miyokardiyal perfüzyonu değerlendirmek için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Nükleer Tıp A.D'da *Philips Axis Dual Head camera* cihazı ile tek gün prokollü, istirahat ve stres anında Miyokardiyal Perfüzyon Tc 99m MIBI Gated SPECT uygulandı. İstirahat anında 7-10 mCi (259- 370) Mbq , stres anında 21- 30 mCi (777- 1110 Mbq) Tc 99m kullanıldı. Tüm sintigrafik veriler

devamlı SPECT uygulaması ile 45 derece sağ ön oblik pozisyonundan 180 derece eliptik rotasyona geçilerek *dual head* kamera ve düşük enerjili yüksek çözünürlüklü kolimatör ile elde edildi. Sintigrafi verileri olarak summed stres skor (SSS), summed rest skor(SRS) ve iki değer arası farkın ölçümü olan summed difference skor (SDS), ayrıca rest ejeksiyon fraksiyonu (REF), stres ejeksiyon fraksiyonu (SRF), rest end diastolik volüm (rEDV) ve stres end diastolik volüm (sEDV) ile rest end sistolik volüm (rESV), stres end sistolik volüm (sESV), rest strok volüm (rSV) ve stres strok volüm (sSV) parametreleri elde edildi. MPS'lerinde defekt saptanan olgulara koroner angiografi yapıldı. MPS perfüzyon defekti olup da, epikardiyal koronerleri normal saptanan vakalara (hasta grubu), mikrovasküler disfonksiyon düşünülerek, 6 ay süreyle günde 20mg atorvastatin verildi. Bu vakalara 6 ay sonunda kontrol Miyokardiyal Perfüzyon Tc 99m MIBI Gated SPECT uygulandı. Kan glukoz, total kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL kolesterol, BUN, Cr, Ürik asit, Hg, Hct, BK, Plt, fibrinojen, CRP, d-dimer, ACA IgG, ACA IGM, antitrombin 3 ve insülin düzeyleri ölçüldü. HOMA-IR indeksi tekrarlandı. 144 olgunun 55'inde (%38) MPS defekti saptandı (hasta grubu). Hasta grubu kabul edilen 55 vakanın (ortalama yaş 52.8 ± 1 yıl) 15'i erkek idi. 88 (%62) olgunun MPS'si normal olarak değerlendirildi. Hasta grubundaki vakaların başlangıç ve 6 aylık atorvastatin tedavisi sonrası MPS ve laboratuvar parametreleri karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz

Bu çalışmada istatistiksel analizler olarak 'SPSS 10.0' istatistik paket programı kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart hata) yanı sıra iki ortalamalı t- testi, Pearson kıkare, Fisher kıkare, Paired sample t-test uygulandı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodlar, ortalama ve standart hata, minimum ve maksimum değerler kullanıldı. P değeri <0.05 anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamıza alınan 143 olgu 2 farklı grubu oluşturmakta idi.

1. MPS’de perfüzyon defekti bulunmayan 88 MS’lu olgu (Grup 1)
2. MPS’de perfüzyon defekti olan 55 MS’lu olgu (Grup 2)

Her iki grubun verileri grup içi ve gruplar arası olarak karşılaştırıldı. Olguların demografik verileri (yaş, boy, kilo, bel çevresi) karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: MS’lu 143 olgunun demografik verileri:

	Grup 1 (n=88)	Grup 2 (n= 55)	P
Yaş (yıl)	51,2 ± 0,86	52,8 ± 1,05	0,246
Boy (cm)	160,5 ± 0,88	162,6 ± 0,99	0,133
Kilo (kg)	82,3 ± 1,5	84,5 ± 1,8	0,364
Bel çevresi (cm)	104,1 ± 1,5	104,9 ± 1,1	0,730

143 MS'lu olgunun laboratuvar verileri ve p değerleri tablo 4.2'de sunulmaktadır. Bu karşılaştırma sonucuna göre iki grup arasında BK, platelet, CRP ve d-dimer parametreleri arasında anlamlı farklılık saptandı (p<0.05).

Tablo 4.2: MS'lu 143 olgunun laboratuvar verileri:

	Grup 1 (n=88)	Grup2 (n=55)	P
Glc (mg/dl)	120,7 ± 5,5	112,8 ± 4,6	0,319
T.K (mg/dl)	202,9 ± 4,7	204,2 ± 5,5	0,862
TG (mg/dl)	200,5 ± 9,8	209,8 ± 11,6	0,552
HDL (mg/dl)	50,8 ± 1,4	48,3 ± 1,6	0,242
LDL (mg/dl)	113,9 ± 4,09	116,9 ± 4,4	0,646
BUN (mg/dl)	13,7 ± 0,48	15,1 ± 0,63	0,064
Cr (mg/dl)	0,84 ± 0,02	0,78 ± 0,02	0,067
Ürik asit (mg/dl)	5,5 ± 0,14	5,4 ± 0,23	0,573
Hb (g/dl)	13,4 ± 0,15	13,4 ± 0,16	0,746
Hct (%)	40 ± 0,68	38,8 ± 3,2	0,213
BK (10 ³ /UL)	8244,3 ± 285,3	7134 ± 230,5	0,003
Plt (10 ³ /UL)	267897,7 ± 7045,1	245545,5 ± 7506,3	0,039
Fibrinojen (mg/dl)	387,3 ± 9,06	392,3 ± 11,4	0,732
CRP (mg/dl)	0,41 ± 0,02	0,64 ± 0,07	0,005
d-dimer (ug/dl)	0,43 ± 0,02	0,34 ± 0,03	0,026
ACA IgG (GPL)	10,2 ± 0,46	9,9 ± 0,43	0,640
ACA Ig M (MPL)	9,4 ± 0,39	9,5 ± 0,54	0,965
AT3 (mg/dl)	32,1 ± 2,2	31,6 ± 0,76	0,876
EF(EKO) (%)	66,7 ± 1,1	67,6 ± 1,01	0,591
HOMA > 3.5 (n)	47	31	0,06

HOMA değerine göre tüm veriler her iki grup arasında karşılaştırıldı ve HOMA > 3.5 olması insülin direnci olarak kabul edildi. 143 olgunun 65'inde (%45.4) HOMA > 3.5 saptandı. (Grup A). 78 olgu (%54.6) da ise HOMA< 3.5 bulundu (Grup B). Tablo 4.3'de her iki grubun karşılaştırmasında p <0,05 olan değerler vurgulanmıştır.

Tablo 4.3: HOMA değerine göre p anlamlı bulunan veriler:

	Grup A (n=65)	Grup B (n=78)	P
Kilo (kg)	78,8 ± 1,3	86,8 ± 1,7	0,001
Glc (mg/dl)	101,7 ± 3,5	130,9 ± 6,05	0,001
HDL (mg/dl)	52,8 ± 1,6	47,4 ± 1,3	0,013
CRP (mg/dl)	0,39 ± 0,03	0,59 ± 0,05	0,003

Metabolik sendromlu MPS defekti bulunmayan (Grup 1) 88 olguda da elde edilen veriler erkek (11 olgu) ve bayan (77 olgu) grupları arasında karşılaştırıldı. Erkekler ve bayanlar arasında demografik verilerin karşılaştırılması tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4: Grup 1 MS 88 olgunun erkek ve bayan alt gruplarının demografik verileri:

	Erkekler (n=11)	Bayanlar (n=77)	P
Yaş (yıl)	51,09 ± 2,4	51,2 ± 0,930	0,945
Boy (cm)	169,6 ± 2,3	159,2 ± 0,85	0,001
Kilo (kg)	90,7 ± 5,8	81,1 ± 1,5	0,039
Bel çevresi (cm)	107,6 ± 3,05	103,6 ± 1,6	0,393

Yukarıdaki karşılaştırma sonucuna göre erkek ve bayan alt gruplarında boy ve kilo parametreleri arasında anlamlı farklılık saptandı (p<0.05). Grup 1'in laboratuvar verileri ve p değerleri tablo 4.5'te sunulmaktadır.

Tablo 4.5: MS'lu 88 olgunun erkek ve bayan alt gruplarının laboratuvar verileri:

	Erkekler	Bayanlar	P
Glc (mg/dl)	125,3 ± 20	120,1 ± 5,7	0,757
T.K (mg/dl)	187,3 ± 10,2	205,1 ± 5,1	0,214
TG (mg/dl)	197,4 ± 23,7	201,01 ± 10,7	0,906
HDL (mg/dl)	46,8 ± 4,8	51,4 ± 1,4	0,276
LDL (mg/dl)	101,7 ± 13,1	115,7 ± 4,2	0,261
BUN (mg/dl)	12,3 ± 0,75	13,8 ± 0,53	0,297
Cr (mg/dl)	0,9 ± 0,02	0,83 ± 0,02	0,284
Ürik asit (mg/dl)	5,3 ± 0,48	5,5 ± 0,15	0,607
Hb (g/dl)	14,9 ± 0,49	13,2 ± 0,15	0,001
Hct (%)	43,5 ± 1,2	39,5 ± 0,74	0,05
BK (10 ³ /UL)	9118,1 ± 1002,8	8119,4 ± 293,2	0,249
Plt (10 ³ /UL)	280818,2 ± 26293,3	266051 ± 7181,9	0,598
Fibrinojen (mg/dl)	338,8 ± 21,3	394,2 ± 9,6	0,042
CRP (mg/dl)	0,41 ± 0,06	0,41 ± 0,02	0,943
d-dimer (ug/dl)	0,31 ± 0,04	0,45 ± 0,02	0,025
ACA IgG (GPL)	10,7 ± 0,59	10,1 ± 0,52	0,686
ACA Ig M (MPL)	10 ± 1,09	9,3 ± 0,42	0,613
AT3 (mg/dl)	27,6 ± 1,9	32,7 ± 2,5	0,451
EF(EKO) (%)	70,6 ± 1,5	66,1 ± 1,3	0,215

Yukarıdaki karşılaştırma sonucuna göre erkekler ve bayanlar arasında Hb, Hct, fibrinojen ve d-dimer parametreleri arasında anlamlı farklılık saptandı.(p<0.05) HOMA analizinde ise 41 olguda HOMA >3.5 ve 47 olguda da HOMA <3.5 bulundu. Tüm verilerin karşılaştırılmasında ise sadece glukoz değeri anlamlı saptandı (p< 0.001).

Tablo 4.6'da miyokardial perfüzyon defekti bulunan 55 metabolik sendromlu olgunun bazal (statin tedavi öncesi) ve 6 ay statin tedavi sonrası laboratuvar verileri gösterilmektedir.

Tablo 4.6: MPS defekti bulunan 55 MS'lu olgunun bazal ve 6 ay statin tedavi sonrası laboratuvar verilerinin karşılaştırılması:

	Bazal Atorvastatin tedavi öncesi	6 ay Atorvastatin tedavi sonrası	P
Glc (mg/dl)	112,8 ± 4,6	107,4 ± 4,1	0,05
T.K (mg/dl)	204,2 ± 5,5	170,4 ± 4,9	0,001
TG (mg/dl)	209,8 ± 11,6	152,03 ± 9,7	0,001
HDL (mg/dl)	48,3 ± 1,6	56,1 ± 1,8	0,001
LDL (mg/dl)	116,8 ± 4,4	86,9 ± 4,5	0,001
BUN (mg/dl)	15,1 ± 0,63	13,5 ± 0,52	0,024
Cr (mg/dl)	0,78 ± 0,02	0,73 ± 0,02	0,016
Ürik asit (mg/dl)	5,4 ± 0,23	5,1 ± 0,2	0,297
Hg (g/dl)	13,4 ± 0,16	13,1 ± 0,17	0,023
Hct (%)	38,8 ± 0,43	38,8 ± 0,6	0,912
BK (10 ³ /UL)	7134,5 ± 230,3	6658 ± 189,6	0,001
Plt (10 ³ /UL)	245545,5 ± 7506,3	239472,7 ± 6710,1	0,67
Fibrinojen (mg/dl)	392,3 ± 11,4	362,5 ± 10,9	0,006
CRP (mg/dl)	0,64 ± 0,07	0,50 ± 0,05	0,016
d-dimer (ug/dl)	0,34 ± 0,03	0,23 ± 0,02	0,003
ACA IgG (GPL)	9,9 ± 0,43	9,6 ± 0,55	0,534
ACA Ig M (MPL)	9,5 ± 0,54	8 ± 0,5	0,001
AT3 (mg/dl)	31,6 ± 0,76	30,8 ± 0,68	0,134
HOMA > 3.5 (n)	31	30	0,07

Tedavi öncesi ve 6 ay atorvastatin tedavi sonrası veriler karşılaştırıldığında glukoz, total kolesterol, TG, HDL, LDL, BUN, Cr, Hg, BK, fibrinojen, CRP, d-dimer, ACA IgM değerlerinde anlamlı fark saptanırken ($p < 0.05$), ürik asit, Hct, platelet, ACA IgG, antitrombin 3 ve HOMA değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Metabolik sendromlu MPS defekti bulunan 55 olgunun erkek ve bayan olarak alt grup analiz verileri tablo 4.7 ve 4.8'de gösterilmektedir.

Tablo 4.7: MPS defekti bulunan erkek grubunda laboratuvar verilerinin karşılaştırılması:

	Bazal Atorvastatin tedavi öncesi	6 ay Atorvastatin tedavi sonrası	P
Glc (mg/dl)	106,9 ± 7,4	102,2 ± 5,9	0,05
T.K (mg/dl)	206,7 ± 10,1	171,7 ± 10,4	0,001
TG (mg/dl)	245,4 ± 26,1	210,8 ± 22,4	0,001
HDL (mg/dl)	46,5 ± 3,07	55,4 ± 4,3	0,001
LDL (mg/dl)	115,9 ± 8,5	74,9 ± 9,9	0,001
BUN (mg/dl)	16,06 ± 1,5	14,4 ± 0,76	0,024
Cr (mg/dl)	0,88 ± 0,03	0,81 ± 0,04	0,016
Ürik asit (mg/dl)	6,4 ± 0,54	5,3 ± 0,38	0,29
Hb (g/dl)	14,6 ± 0,26	14,5 ± 0,17	0,02
Hct (%)	42,4 ± 0,66	42,7 ± 0,75	0,91
BK (10 ³ /UL)	7280 ± 425,8	7013,3 ± 418,9	0,001
Plt (10 ³ /UL)	230066,7 ± 15243,8	225200 ± 12785,1	0,67
Fibrinojen (mg/dl)	389,4 ± 24,8	329,9 ± 21,03	0,06
CRP (mg/dl)	0,59 ± 0,12	0,32 ± 0,05	0,16
d-dimer (ug/dl)	0,24 ± 0,05	0,19 ± 0,05	0,03
ACA IgG (GPL)	10,4 ± 0,39	9,1 ± 0,57	0,53
ACA IGM (MPL)	9,3 ± 0,52	7,9 ± 0,99	0,001
AT3 (mg/dl)	32,3 ± 1,6	31,1 ± 1,01	0,13
HOMA >3.5 (n)	10	10	0,76

Tedavi öncesi ve 6 ay atorvastatin tedavi sonrası veriler karşılaştırıldığında glukoz, total kolesterol, TG, HDL, LDL, BUN, Cr, Hg, BK, d-dimer, ACA IgM değerlerinde anlamlı fark saptanırken ($p < 0.05$), ürik asit, Hct, platelet, fibrinojen, CRP, ACA IgG, antitrombin 3 ve HOMA değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 4.8: MPS defekti bulunan bayan grubunda laboratuvar verilerinin karşılaştırılması:

	Bazal Atorvastatin tedavi öncesi	6 ay Atorvastatin tedavi sonrası	P
Glukoz (mg/dl)	115,02 ± 5,7	109,3 ± 5,3	0,121
T.K (mg/dl)	203,2 ± 6,6	169,9 ± 5,6	0,001
TG (mg/dl)	196,4 ± 12,1	129,9 ± 8,3	0,001
HDL (mg/dl)	48,9 ± 1,9	56,4 ± 1,9	0,001
LDL (mg/dl)	117,1 ± 5,3	91,4 ± 4,9	0,001
BUN (mg/dl)	14,8 ± 0,66	13,2 ± 0,65	0,07
Cr (mg/dl)	0,7 ± 0,02	0,7 ± 0,02	0,07
Ürik asit (mg/dl)	5,01 ± 0,22	5,1 ± 0,25	0,65
Hb (g/dl)	12,9 ± 0,13	12,6 ± 0,16	0,02
Hct (%)	37,5 ± 0,35	37,3 ± 0,64	0,77
BK (10 ³ /UL)	7080 ± 276,2	6525 ± 207,7	0,001
Plt (10 ³ /UL)	251350 ± 8533,6	244825 ± 7811,8	0,08
Fibrinojen (mg/dl)	393,4 ± 12,8	374,7 ± 12,3	0,081
CRP (mg/dl)	0,66 ± 0,09	0,57 ± 0,07	0,16
d-dimer (ug/dl)	0,37 ± 0,27	0,24 ± 0,18	0,001
ACA IgG (GPL)	9,7 ± 0,57	9,8 ± 0,74	0,89
ACA IGM (MPL)	9,5 ± 0,72	8,06 ± 0,58	0,007
AT3 (mg/dl)	31,4 ± 0,87	30,6 ± 0,86	0,268
HOMA > 3.5(n)	21	20	0,09

Tedavi öncesi ve 6 ay atorvastatin tedavi sonrası veriler karşılaştırıldığında total kolesterol, TG, HDL, LDL, Hg, BK, d-dimer, ACA IgM değerlerinde anlamlı fark saptanırken ($p < 0.05$), glukoz, BUN, Cr, ürik asit, Hct, platelet, fibrinojen, CRP, ACA IgG, antitrombin 3 ve HOMA değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

HOMA analizinde ise 31 olguda HOMA >3.5 ve 24 olguda da HOMA <3.5 bulundu. Tüm verilerin HOMA analiz gruplarına göre karşılaştırılmasında anlamlı bulunan parametreler tablo 4.9’da gösterilmektedir.

Tablo 4.9: MPS defekti bulunan 55 MS’lu olgunun HOMA analiz grupları arasında anlamlı verilerin karşılaştırılması :

	Grup A* (n=31)	Grup B** (n=24)	P
Kilo (kg)	87.3 ± 2,5	81 ± 2,6	0,003
Glukoz (mg/dl)	121,1 ± 6,9	102 ± 4,9	0,001
HDL (mg/dl)	47,3 ± 2	49,5 ± 2,6	0,01
CRP (mg/dl)	0,78 ± 0,11	0,46 ± 0,06	0,036

* HOMA> 3.5

** HOMA< 3,5

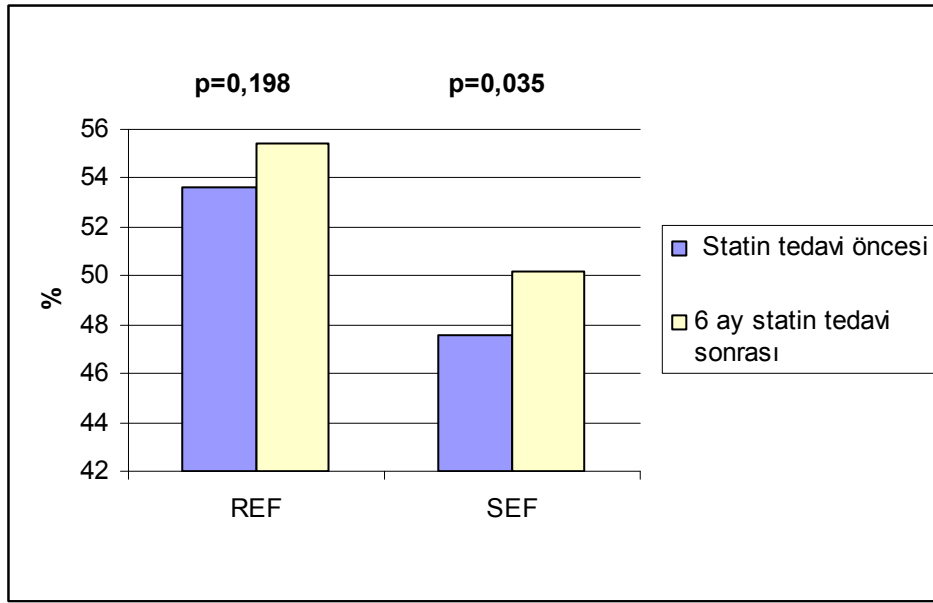
Miyokardiyal Perfüzyon Tc 99m MIBI Gated SPECT defekti saptanan 55 metabolik sendromlu olgunun bazal MPS verileri ile 6 ay atorvastatin 20 mg tedavi sonrası MPS verilerinin karşılaştırması tablo 4.10’da sunulmaktadır.

Tablo 4.10: 55 MS’lu olgunun bazal ve 6 ay statin tedavi sonrası MPS verileri:

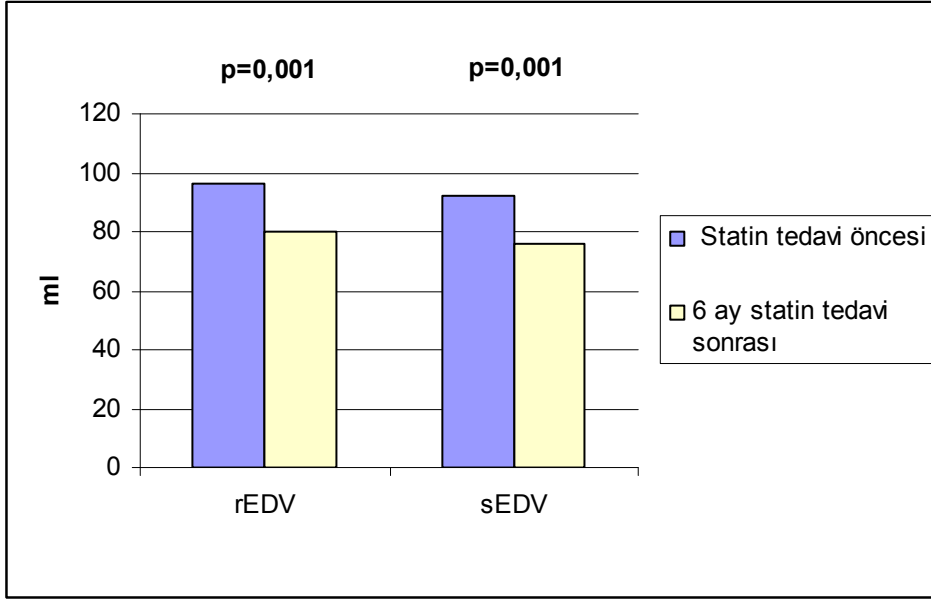
	Bazal Atorvastatin tedavi öncesi	6 ay Atorvastatin tedavi sonrası	P
REF (%)	53,6 ± 0,97	55,4 ± 1,1	0,198
SEF (%)	47,6 ± 1,01	50,2 ± 0,79	0,035
rEDV (ml)	96,6 ± 2,9	80,2 ± 2,8	0,001
sEDV (ml)	92,2 ± 3,4	76,1 ± 3,1	0,001
rESV (ml)	60,7 ± 2,6	57,2 ± 2,4	0,271
sESV (ml)	51,8 ± 1,8	48,9 ± 2,7	0,319
RSV (ml)	45,3 ± 3,4	37,7 ± 2,6	0,026
SSV (ml)	44,7 ± 2,7	44,4 ± 2,9	0,906
SSS (skor)	14,6 ± 1,4	11,4 ± 0,95	0,001
SRS (skor)	13,1 ± 1,08	8,4 ± 0,68	0,001
SDS (skor)	7,2 ± 1,1	4,6 ± 0,63	0,002

Miyokardiyal Perfüzyon Tc 99m MIBI Gated SPECT defekti saptanan 55 metabolik sendromlu olgunun bazal MPS verileri ile 6 ay atorvastatin 20 mg tedavi sonrası MPS verileri karşılaştırıldığında SEF, rEDV, sEDV, RSV, SSS, SRS, SDS parametreleri anlamlı saptanırken ($p<0.05$), REF, rESV, sESV, SSV parametrelerinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

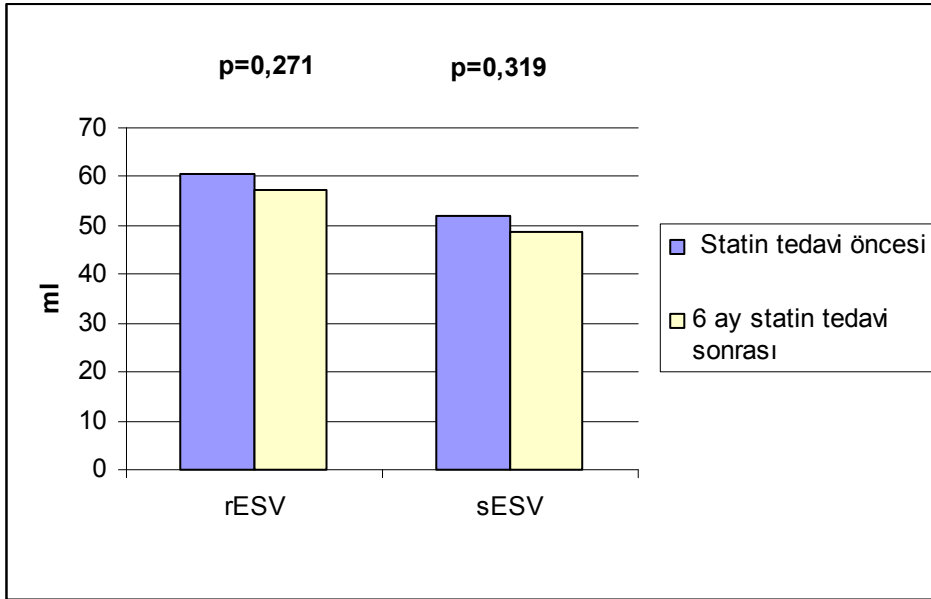
Belirtilen parametrelerin grafiksel değerlendirmesi şekil 4.1-5'te gösterilmektedir.



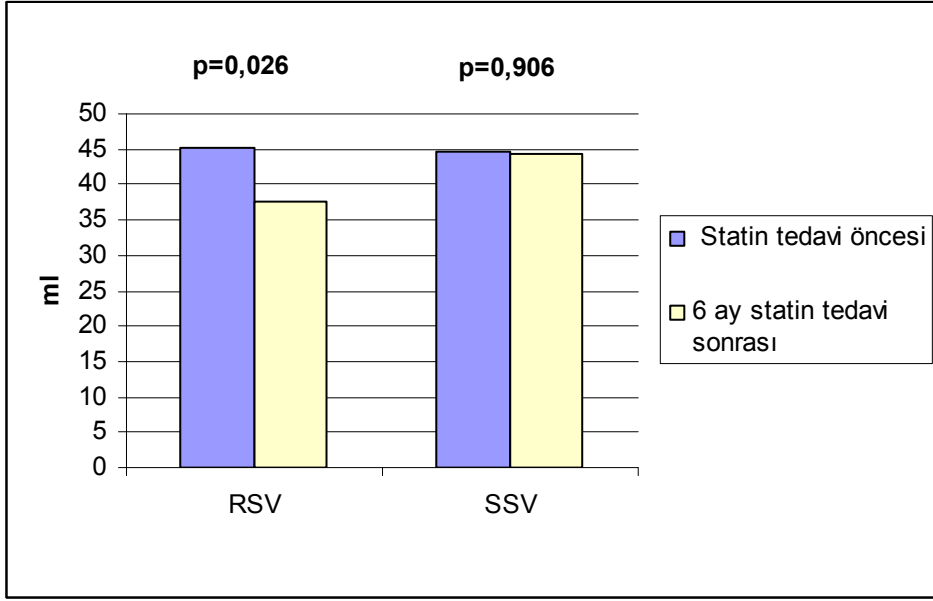
Şekil4.1: Statin tedavi öncesi ve 6 ay tedavi sonrası REF ve SEF değerlerinin karşılaştırılması



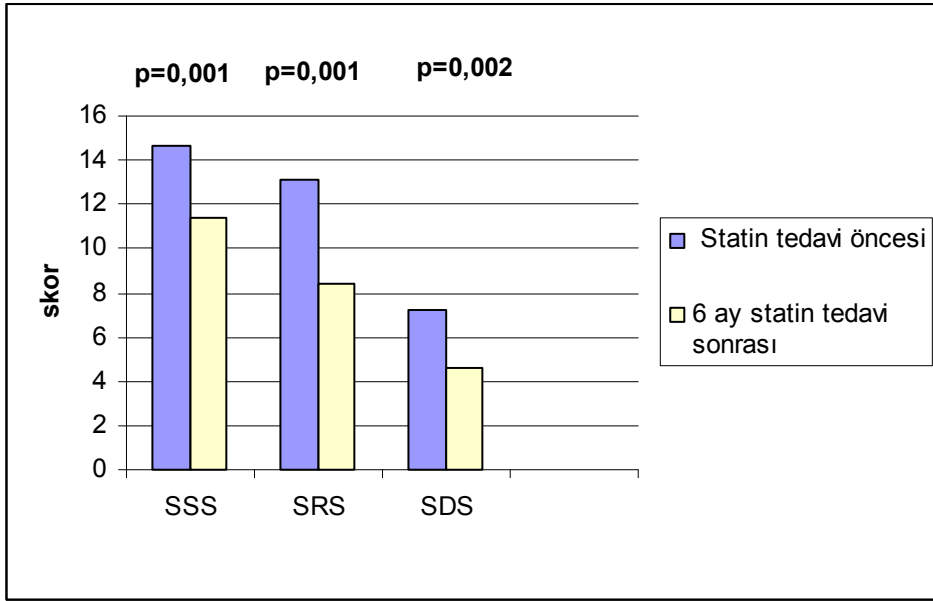
Şekil 4.2: Statin tedavi öncesi ve 6 ay tedavi sonrası rEDV ve sEDV değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 4.3: Statin tedavi öncesi ve 6 ay tedavi sonrası rESV ve sESV değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 4.4: Statin tedavi öncesi ve 6 ay tedavi sonrası RSV ve SSV değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 4.5: Statin tedavi öncesi ve 6 ay tedavi sonrası SSS , SRS ve SDS değerlerinin Karşılaştırılma

5.TARTIŞMA

Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık oluşma riskini belirgin olarak arttıran aterojenik risk faktörlerinin bir araya gelmesiyle ortaya çıkan bir tablodur (103). Metabolik sendrom, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık oluşumuna yol açabilen birçok metabolik kaynaklı risk faktörlerini içerir: aterojenik dislipidemi, yüksek kan basıncı, yüksek kan plazma glukoz düzeyi, tromboz ve inflamasyona eğilim (104). Metabolik risk faktörlerinin oluşumuna yol açabilen zemin hazırlayıcı risk faktörleri mevcuttur. Bu zemin hazırlayıcı risk faktörlerinden en önemlileri abdominal obezite ve insülin direncidir (104). Klasik tanımlamalardaki özellikler dışında bu sendromda sıklıkla şu kardiyovasküler risk faktörleri de bulunmaktadır: sigara, sedanter hayat, çeşitli lipoprotein anormallikleri, mikroalbuminüri (105).

Metabolik sendrom olan olgularda koroner mikrovasküler disfonksiyon yeterince araştırılmamış bir durumdur ve metabolik sendromlu olgularda koroner mikrovasküler disfonksiyon insidansı tam olarak bilinmemektedir. Endotel, damar yapısının korunmasında, en önemli homeostatik düzenleyicidir. Endotelden salınan birçok vazodilatör ve vazokonstriktör mediatörler bir denge içerisinde. Endotel hasarı olduğunda vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon arasındaki denge bozulur ve aterosklerotik süreç başlar. Endotel disfonksiyonu ateroskleroz belirteci olarak da kabul edilmektedir (5). Koroner endotel disfonksiyonu, mikrovasküler disfonksiyon ve koroner arter hastalıkları ile yakın ilişkilidir (6). Bu durum gelecekteki kardiyovasküler olayları tahmin etmemize olanak sağlayabilir (106).

Çalışmamıza ATP III tanı kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı alan 143 olgu dahil edildi. Bu olgulara koroner mikrovasküler disfonksiyonu değerlendirmek için istirahat ve stres anında Miyokardiyal Perfüzyon Tc 99m MIBI Gated SPECT uygulandı. Metabolik sendrom tanısı alan olgulara koroner mikrovasküler disfonksiyonu değerlendirmek için Miyokardiyal Perfüzyon Tc 99m MIBI Gated SPECT uygulandığına dair bir çalışma yapılmamış olup, Sendrom X tanısı alan vakalarda uygulamaya ilişkin çalışmalar mevcuttur.

Ortega ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada anjina tarifleyen olgulara mikrovasküler disfonksiyonu değerlendirmek için Miyokardiyal Perfüzyon 99m Tc-tetrofosmin uygulanmış. % 70 vakada perfüzyon defekti saptanmıştır (8).

Tsujimoto, sendrom X tanısı alan olgulara uyguladığı Miyokardiyal Perfüzyon 99m Tc- tetrofosmin ile koroner mikrovasküler disfonksiyonu saptamıştır (7). Saghari ve ark. ile Hsui ve ark. tarafından yapılan benzer çalışmalarda da Sendrom X tanılı vakalarda mikrovasküler disfonksiyonu belirlemek amaçlı Miyokardiyal Perfüzyon 99m Tc- tetrofosmin uygulanmıştır (107, 108). Yapılan başka bir çalışmada ise Tweddel ve ark. normal koronerleri olan 100 sendrom X'li olguya Tl-201 çalışması yapmışlar ve bu olguların % 98'inde perfüzyon defekti saptamışlardır (109).

Bizim çalışmamız metabolik sendromlu olgularda koroner mikrovasküler disfonksiyonu değerlendirmek için Miyokardiyal Perfüzyon Tc 99m MIBI Gated SPECT'in uygulandığı ilk çalışmadır. 143 metabolik sendromlu olguya Miyokardiyal Perfüzyon Tc 99m MIBI Gated SPECT uygulayarak 55'inde (%38) perfüzyon defekti saptadık. Metabolik sendromlu vakalarda Miyokardiyal Perfüzyon Tc 99m MIBI Gated SPECT'in koroner mikrovasküler disfonksiyonu değerlendirmede başarılı, invazif olmayan, kolay uygulanabilir bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz.

Kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde önemli bir yeri olan aterosklerotik süreç artmış serum kolesterol seviyeleri ile ilişkilidir. Yapılan büyük ölçekli klinik çalışmalarla hiperkolesterolemisi ve ateroskleroza olan hastalarda statinlerin koroner arter hastalığı insidansını azalttığı ortaya konmuştur. Statinler, 3 hidroksi 3 metilglutaril Koenzim A'nın yapısal analoglarıdır. Etki mekanizmaları HMG- CoA redüktaz enziminin parsiyel inhibisyonudur. Bu enzim kolesterol biyosentezinin ilk basamağında yer almaktadır. Karaciğer LDL reseptörlerinde artışa neden olmaları ve karaciğerdeki LDL ekstraksiyonunu ve LDL katabolizmasını arttırmaları önemlidir. Bu şekilde LDL havuzunda önemli bir azalmaya neden olurlar. Statin tedavisi ile LDL kolesterol ve trigliseridlerde azalma, HDL kolesterolde artma, aterosklerozun ilerlemesinde rol oynadığı bilinen lipid çekirdeğe eklenen modifiye LDL miktarlarında azalma meydana gelmektedir (110).

Biz çalışmamızda perfüzyon defekti saptanan 55 metabolik sendromlu olguda 6 ay atorvastatin tedavi sonrası statinlerin antihiperlipidemik etkisine bağlı olarak total kolesterol, TG, plazma LDL kolesterol düzeylerinde anlamlı azalma ve plazma HDL kolesterol düzeyinde anlamlı artma saptadık (sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.001$).

Plazma LDL seviyesinin aferez ile akut olarak azaltılmasının endotel kaynaklı vazodilatasyonda ve dolayısıyla endotel fonksiyonunda iyileşme sağladığı bilinmektedir (110). Statinlerin endotel disfonksiyonundaki olumlu etkileri LDL seviyesi üzerindeki etkilerine bağlanabilir. Ancak bazı klinik statin çalışmalarında endotel fonksiyonlarındaki iyileşmenin LDL seviyelerinde beklenen düşüşler oluşmadan önce meydana geldiği gözlenmiştir. Kolesterol düşürücü etkileri yanında endotelial NO sentaz enzim aktivitesini uyarma, oksidatif stresi azaltma gibi etkilerinin olması endotel disfonksiyonu üzerindeki pozitif etkilerini açıklayabilir. Endotel kaynaklı güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin I üretiminin inhibe edilmesi, doku tipi plazminojen aktivatörü (t-PA) aktivitesindeki artış statinlerin endotel üzerindeki diğer önemli etkisidir. t-PA seviyelerinde artma ve PAİ- 1 seviyelerinde azalmaya bağlı olarak endotel fonksiyon bozukluğunda ortaya çıkan protrombotik durumu tersine çevirirler. Tromboksan A₂ ve trombin üretiminde azalma, trombosit membranı kolesterol içeriğinde azalma oluşturmaları diğer etkileridir. Klinik kullanımda endotel fonksiyonu da dahil olmak üzere tanımlanmış antiinflamatuvar, düz kas hücresi ve plak stabilitesi üzerine etkileri ve homeostatik etkilerini de içeren pleiotropik özellikleri yüzünden klasik endikasyonları dışında kullanımları söz konusu olabilir. İlerideki kullanımlarının şekillenmesinde endotel disfonksiyonu üzerindeki etkileri muhtemelen belirleyici olacaktır (111, 112).

Statinlerin miyokardiyal perfüzyonu iyileştirdiklerine dair sınırlı çalışmalar bulunmaktadır. Mostaza MJ ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada normokolestolemik koroner arter hastalığı olan 20 olguda 32 haftalık pravastatin tedavi sonrası Thallium - 201 SPECT sintigrafi değerlendirmesinde miyokardiyal perfüzyon parametrelerinde iyileşme saptanmıştır. SSS ve SRS parametrelerinde tedavi sonrası belirgin azalma saptanmıştır. (113). Schwarts ve ark. tarafından yapılan diğer bir çalışmada hiperlipidemik ve miyokardiyal perfüzyon defekti bulunan 25 olguya 6 ay boyunca pravastatin uygulanmış. 6 ay sonunda ise kontrol Tc 99m MIBI Gated SPECT incelemesinde perfüzyon bulguları olarak SSS, SRS ve SDS parametrelerinde belirgin azalma ile lipid profillerinde ise anlamlı düzelme saptanmıştır (114).

Bizim çalışmamız diğer iki çalışmadan farklı olarak metabolik sendromlu olgularda yapıldı. Bu çalışmalara benzer olarak miyokardiyal perfüzyon defekti

bulunan 55 metabolik sendromlu olguya 6 ay atorvastatin tedavi sonrası uygulanan Tc 99m MIBI Gated SPECT incelemesi ile SSS, SRS ve SDS değerlerinde belirgin azalma saptadık (sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.002$). Bu sintigrafi verilerine ek olarak sol ventrikül fonksiyonlarına işaret eden SEF, rEDV, sEDV ve RSV parametrelerinde 6 ay atorvastatin tedavi sonrası anlamlı iyileşme saptadık (sırasıyla $p < 0.035$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.026$). Diğer parametreler olarak REF, rESV, sESV ve SSV değerlerinde ise anlamlı fark saptamadık (sırasıyla $p < 0.198$, $p < 0.271$, $p < 0.319$, $p < 0.906$).

Statinlerin önemli etkilerinden biri de antiinflamatuvar etkisidir. Aterosklerotik zeminde inflamasyona bağlı artan CRP ve fibrinojen düzeylerine statin etkisi bir çok çalışmada vurgulanmıştır. Bu çalışmaların çoğunda anti inflamatuvar etki ile LDL kolesterol veya HDL kolesteroldeki değişiklikler arasında bir ilişki bulunmamıştır. Ridker ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada cerivastatinin dozu iki katına çıkarılarak, doza bağlı olarak LDL kolesterolde ve CRP düzeyinde anlamlı azalma bildirilmiştir (115). Riesen ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 155 olguda 3 ay süreli atorvastatin tedavisi sonrası CRP düzeylerinde anlamlı azalma saptanmıştır (116). Devaraj ve ark. tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise metabolik sendromlu olgulara 8 hafta boyunca günde 40 mg simvastatin uygulanmış. Tedavi sonrası CRP düzeylerinde anlamlı azalma saptanmıştır (117). Athyros ve ark. diabet ve KAH öyküsü olmayan 100 olgunun bazal ve günde 20 mg atorvastatin tedavi sonrası CRP, BK ve fibrinojen düzeylerini karşılaştırdıklarında statin tedavisi ile düzeylerde anlamlı azalma saptamışlardır (118).

Çalışmamızda metabolik sendromlu 55 olguda atorvastatin tedavi sonrası BK, CRP, fibrinojen ve d-dimer düzeylerinde belirgin azalma saptadık (sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.016$, $p < 0.006$, $p < 0.003$)

6.SONUÇ

Çalışmamızda metabolik sendromlu vakalarda mikrovasküler disfonksiyonu saptamada Miyokardiyal Perfüzyon Tc99m MIBI Gated SPECT değerlendirmesinin yararlılığını ve sonucunda perfüzyon defekti olanlarda altı aylık atorvastatin tedavisinin koroner mikrovasküler disfonksiyona etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Metabolik sendrom olan olguların yaklaşık üçte birinde Miyokardiyal Perfüzyon Tc99m MIBI Gated SPECT değerlendirmesi ile mikrovasküler disfonksiyon olduğunu saptadık. Metabolik sendrom olgularında koroner mikrovasküler disfonksiyonu saptamak için Miyokardiyal Perfüzyon Tc99m MIBI Gated SPECT'in kolay uygulanabilir, invazif olmayan ve başarılı bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz.

Perfüzyon defekti saptanan fakat epikardiyal koronerleri normal değerlendirilen olgularda altı aylık statin tedavisi ile total kolesterol, LDL ve TG düzeylerinde anlamlı azalma saptandı. Ayrıca bu tedavi ile inflamasyonun göstergeleri olan CRP ve fibrinojen düzeylerinde de azalma saptandı.

Miyokardiyal perfüzyon ve ventrikül fonksiyonlarının birlikte değerlendirilmesinde kullanılan Tc99m MIBI Gated SPECT yöntemi ile metabolik sendromlu olgularda statin tedavisinin hem miyokardiyal perfüzyonda hem de ventrikül fonksiyonlarında önemli düzelme sağladığı görüldü.

Bu çalışma ile metabolik sendrom tanısı olan ancak makrovasküler komplikasyonları olmayan olgularda, mikrovasküler disfonksiyon varlığı ile statinlerin bu mikrovasküler disfonksiyon üzerine düzeltici etkileri gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Isomaa,B.,Almgren,P.,Tuomi,T.,ve ark. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001; 24: 683-689.
2. Grundy,SM.,Abate,N.,Chandalia,M., Diet composition and the metabolic syndrome: What is the optimal fat intake? *Am. J. Med*. 2002; 113: 25- 29.
3. Laka,HM.,Laaksonen,DE.,Laka,TA.,ve ark. The metabolic syndrome and total cardiovascular diseases mortality in middle- aged men. *JAMA*. 2002; 288; 2709- 2716.
4. Ford,ES., Giles,WH., Dietz,WH. Prevalance of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002; 287: 356-359.
5. Davignon, J., Ganz, P. Role of endothelial dysfunction in the atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109:III- 29- 32.
6. Verma,S., Anderson,TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002; 105: 546-549.
7. Tsujimoto,G. Non- invasive assessment of coronary microvascular function in patients with syndrome X using exercise and rest myocardial SPECT with 99m Tc- tetrofosmin. *Kaku Igaku* 2000; 37(4): 339- 348.
8. Ortega,A., Moreno,R., Alonso,JC.,ve ark. Results of myocardial scintigraphy with 99m Tc- tetrofosmin and dipyridamole administration in patients diagnosed of microvascular angina. *Rev.Esp.Med.Nucl* 2000; 19: 337- 373.
9. Marchesi,S., Lupatelli,G., Siepi,D.,ve ark. Short- term atorvastatin treatment improves endothelial function in hypercholesterolemic women. *J.Cardiovasc. Pharmacol*. 2000; 36: 617-621.
10. Rosenson,RS., Tangney,CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implication for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998; 279: 1643- 1650.

11. Scott,M. Metabolic syndrome: A growing clinical challenge. Medscape Cardiology 2004; (2): 8
12. Reavan,GM. Banting lecture 1988: The role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37 (12): 1597- 1607.
13. Alexander,CM., Landsmann,PB.,ve ark. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. Diabetes 2003; 52:1210-1214.
14. Wolf,AM., Colditz,GA. Current estimates of the economic cost of obesity in the United States. Obes.Res. 1998; 6: 97-106.
15. Girman,CJ., Rhodes,T.,ve ark. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/ Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. Am.J.Cardiol 2004; 93: 136- 141.
16. Ginsberg,HN., Stahlenhoef,AF. The metabolic syndrome: Targeting dislipidemia to reduce coronary risk. J.Cardiovascular.Risk 2003; 10: 121- 128.
17. Asman,G., Sculte,H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study: Prevalence of hiperlipidemia in persons with hypertension and/ or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. Am.Heart.J. 1998; 116: 1713- 1724.
18. Onat,A., Sansoy,V. Halkımızda koroner hastalığın başsuçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. Türk Kardiyoloji Derneği 2002; 30: 8-15.
19. Kozan,Ö., Oğuz,A.,ve ark. Türkiye Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması (METSAR). Türkiye’de yapılan kardiyovasküler epidemiyolojik çalışmalar. Türk Kardiyoloji Derneği. 2006; 45-52.
20. Corella,D., Ordovas,JM. The metabolic syndrome: A crossroad for genotype-phenotype associations in atherosclerosis. Curr.Atheroscler.Rep 2004; 6: 186- 196.

21. Haffner,SM., Alexander,CM.,ve ark. Reduced coronary events in Simvastatin- treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose level: Subgroup analysis in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Arch.Inter.Med. 1999; 159: 2661-2667.
22. Ferranini,E., Buzzigolli,G., Bonadonna,R. Insulin resistance essential hypertension. N.Engl.J.Med. 1987; 317: 350-357.
23. DeFronzo,RA., Ferranini,E. Insulin resistance a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obeseite, hypertension, dislipidemia, atherosclerati cardiovascular disease. Diabetes Care. 1991; 14: 173-194
24. DeFronzo,RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. Diabetes Reviews 1998; 5: 177-269.
25. Zimmet,P. Non- insulin dependent diabetes mellitus: does it really exist? Diabet Med. 1989; 60: 728-735.
26. Boden,G. Fatty acids and insulin resistance. Diabetes Care 1996; 19: 391-395.
27. Mcgill,HC Jr., MC Mahan,CA.,ve ark. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. Circulation 2002; 105: 2712-2718.
28. Grundy,SM., Brewer,HB., ve ark. Definition of metabolic syndrome: Report on national heart; lung and blood institue AHA on scientific issues related to definition. Circulation 2004; 109: 433-438.
29. Chan,JM., ve ark. Obesity fat distribution and weight as risk factors for clinical diabetes in man. Diabetes Care 1994; 17: 961- 969.
30. Hamman,RF. Genetic and enviromental determinates of non insulin dependent diabetes mellitus. Diabetes.Metab.Rev. 1992; 8: 287- 338.
31. Onat,A., Ceyhan,K.,ve ark. Erişkinlerimizin yarısında bulunan dislipidemi ve metabolik sendromun özellikleri ve kombine hiperlipidemi ile ilişkisi: Aynı zamanda plazma trigliserid düzeyi üst düzeyi konusunda bir katkı. TKD. 2001; 29: 274-285.

32. Facchini,FS., ve ark. Blood pressure, sodium intake, insulin resistance and urinary nitrate excretion. *Hypertension* 1999; 33: 1008- 1012.
33. Zavaroni,I., Bonini,L.,ve ark. Hyperinsulinemia in a normal population as a predictor of non- insulin dependent diabetes mellitus, hypertension and coronary heart disease: The Barilla factory revisited. *Metabolism* 1999, 48: 989- 994.
34. Saad,MF., ve ark. Insulin resistance and hypertension. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Hypertension* 2004; 43: 1-8.
35. Müller- Wieland,D., Kotzka,J., ve ark. Metabolic syndrome and hypertension: pathophysiology and molecular basis of insulin resistance. *Basis.Res.Cardiol* 1998; 93: 131-134.
36. Reavan,GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol. Rev.* 1995; 75: 473-486.
37. Reavan,GM. Rol of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1998; 37: 1594- 1607.
38. Reavan,GM., Lerner,PL., ve ark. Role of insulin in endogenous hypertriglyceridemia. *J Clin Invest* 1967; 46: 1756- 1767.
39. Yeni- Koshian,H., Abbasi,F., ve ark. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin- mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteer. *Diabetes Care* 2000; 23: 171- 175.
40. Reavan,GM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia and hypertension: parallels between human disease and rodent models. *Diabetes Care.* 1991; 14: 195-202.
41. Fontbonn,A., Eschwegw,E., ve ark. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11- year follow upof the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1989; 32: 300-304.

42. Lamarche,B., Lemieux,I., Despres,JP. The small, dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: Epidemiology, pathophysiology and therapeutic aspects. *Diabetes Med.* 1999; 25: 199- 211.
43. Tribble DL, Holl LG, ve ark, Variations in oxidative susceptibility among six low density lipoprotein subfractions of differing density and particle size. *Atherosclerosis* 1992; 93: 189-199.
44. Deveraj,S., Rosenson,RS., Jialal,I. Metabolic syndrome: an appraisal of the pro- inflammatory and procoagulant status. *Endocrinol.Metab.Clin.North. Am.* 2004; 33: 431- 453.
45. Wannamethee,SG., Lowe,GDO., ve ark. The metabolic syndrome and insulin resistance: relationship to haemostatic and inflammatory markers in older non-diabetic men. *Atherosclerosis* 2005; 181: 101- 108.
46. Nakanishi,N., Shirashi,T., ve ark. C- Reactive Protein concentration is more strongly related to metabolic syndrome in women than in men. The Minoh Study. *Circulation* 2005; 69: 386- 391.
47. Bonora,E., Kiechi,S., ve ark. Metabolic syndrome: Epidemiology and more extensive phenotype description. Cross sectional data from the Bruneck Study. *Int.J.Obes.Relat.Metab.* 2003; 27: 1283- 1289.
48. Nieuwdorp,M., Stroes,ESG., ve ark. Hypercoagulability in the metabolic syndrome. *Current Opinion in Pharmacology* 2005; 5: 155- 159.
49. Albert,KGMM.,Zimmet,PZ. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Part I- provisional report of a WHO Consulttions.*Diabetes Med.* 1999; 15: 539-553.
50. Expert Panel on Detection and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, Excusive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP), Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486- 2497.
51. The IDF consensus Worldwide definition of the metabolic syndrome. 2005; International Diabetes Federation 2005.<http://www.idf.org/webdata/docs>.

52. Genuth,S., Alberti,KG., Bennett,P., ve ark. Expert committee on the diagnosis and classification of the diabetes mellitus. Follow up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:3160- 3167.
53. Einhorn,D., Reavan,GM., ve ark. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome.*Endocr.Pract.* 2003; 9: 237-252.
54. Choi,K., Kennedy,M., ve ark. A common precursor for hematopoietic and endothelial cells. *Development* 1998; 125: 725- 732.
55. Subodh,V.,Todd,JA. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002; 105: 546-549.
56. Michael,EW., Noyan,G., ve ark. The clinical implication of endothelial dysfunction. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2003; 42: 1149- 1160.
57. Cleland,SJ., Petrie,JR.,Small,M. Insulin action is associated with endothelial function in hypertension and type 2 diabetes. *Hypertension* 2000; 35: 507- 511.
58. Rubanj,GM. The role of endotelin in cardiovascular homeostasis and disease. *J.Cardiovasc.Pharmacol* 1993; 22: 1-14.
59. Ludmer,PL., Selwyn,AP., Shook,TL. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N.Engl..J.Med.* 1986; 315: 1046- 1051.
60. Zeihr,AM., Drexler,H., ve ark. Modulation of coronary vasomotor tone in humans. *Circulation* 1991; 83: 391- 401.
61. Widlansky,EM., Gokce,N., Keaney,JF. The clinical implication of endothelial dysfunction. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2003; 42: 1149- 1160.
62. Gould,KL., Martucci,JP., Goldberg,DI. Short term cholesterol lowering decreases size and severity of perfusion abnormalities by PET after dipyridamole in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1994; 89: 1530- 1538.

63. Uren,NG., Melin,JA., ve ark, Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary artery stenosis. *N.Engl.J.Med.* 1994; 330: 1782-1788.
64. Hokanson,DE., Summer,DS., Strandness,DEJ. An electrically calibrated plethysmograph for direct measurement of limb blood flow. *IEEE Trans. Biomed.Eng.* 1975; 22: 25-29.
65. Oliver,JJ., Webb,DJ. Noninvasive assesment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 2003; 23: 554-566.
66. Laurent,S., Boutouyric,P., ve ark. Aortic stiffness is an independent predictor of all cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236- 1241.
67. Grey,E., Brattell,C., ve ark. Reduced small artery but not large artery elasticity as an independent risk marker for cardiovascular events. *Am.J. Hypertens.* 2003; 16: 265- 269.
68. Celermajer,DS., Sorenson,KE., Gooch,VM. Non invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111- 1115.
69. Sorenson,KE., Celermajer,DS., Spiegelhalter,DJ. Non invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br.Heart.J.* 1995; 74: 247- 253.
70. Harrison,DG., Armstrong,ML., ve ark. Restoration of endothelium dependent relaxation by dietary treatment of atherosclerosis. *J.Clin.Invest.* 1987; 80: 1808- 1811.
71. Duffy,SJ., Keaney,JF Jr., ve ark. Short and long-term black tea consumption reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999; 100: 1050- 1055.
72. Agewall,S., Wright,S., ve ark. Does a glass of red wine improve endothelial function? *Eur.Heart.J.* 2000; 21: 74- 78.

73. Higashi,Y., Sasaki,S., ve ark. Regular aerobic exercise augments endothelium- dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium - dependent nitric oxide. *Circulation* 1999; 100:1194- 1202.
74. Hambrecht,R., Wolf,A., ve ark. Effect of physical exercise on coronary endothelial function in coronary artery disease. *N.Engl.J.Med.* 2000; 342: 454- 460.
75. Gokce,N., Vita,JA., ve ark. Effect of exercise on upper and lower extremity endothelial function in patients with coronary artery disease. *Am.J.Cardiol.* 2002; 90: 124-127.
76. Celermajer,DS., Sorensen,KE., ve ark. Cigarette smoking is associated with dose- related and potentially reversible impairment of endothelium - dependent dilatation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88: 2149- 2155.
77. Gilligan,DM., Sack,MN., ve ark. Effect of antioxidant vitamins on low density lipoprotein oxidation and impaired endothelium - dependent vasodilation in patients with hypercholesterolemia. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1994; 24: 1611- 1617.
78. Levine,GN., Frei,B., ve ark. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1996; 93: 1107- 1113.
79. Drexler,H., Zeiher,AM., ve ark. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolemic patients by L - arginine. *Lancet* 1991; 338: 1546- 1550.
80. Goldstein,JL., Brown,MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1980; 343: 425- 430.
81. Treasure,CB., Klein,JL., ve ark. Beneficial effects of cholesterol - lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N.Engl.J.Med.* 1995; 332: 481- 487.

82. Leung,WH., Lau,CP., Wong,CK. Beneficial effect of cholesterol- lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolemic humans. *Circulation* 1997; 95: 76- 82.
83. Tamai,O., Matsuoka,H., ve ark. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. *Circulation* 1997; 95: 76- 82.
84. Masumoto,A., Hirooka,K., ve ark. Effect of pravastatin on endothelium function in patients with coronary artery disease (cholesterol - independent effect of pravastatin). *Am.J.Cardiol.* 2001; 88: 1291- 1294.
85. Perticone,F., Ceravolo,R., ve ark. Effect of atorvastatin and vitamin C on endothelium function of hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2000; 152: 511- 518.
86. Laufs,U., La Fata,V., ve ark. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1129- 1135.
87. Kureishi,Y., Luo,Z., ve ark. The HMG CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat.Med.* 2000; 6: 1004- 1010.
88. Verma,S., Wang,CH., ve ark. A self fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002; 106: 913- 919.
89. Wassmann,S., Laufs,U., ve ark. HMG- CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension* 2001; 37: 1450- 1457.
90. Economides,PA., Caselli,A., ve ark. The effect of atorvastatin on endothelial function in diabetic patients and subjects at risk for type 2 diabetes. *J.Clin. Endocrinol.Metab.* 2004; 89: 740- 747.
91. Darley- Usmer,VM., McAndrew,J., ve ark. Nitric oxide, free radicals and cell signalling in cardiovascular disease. *Biochem.Soc.Trans.* 1997; 25: 925- 929.

92. Yusuf,S., Sleight,M., ve ark. Effects of an angiotensin – converting - enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N.Engl.J.Med.* 2000; 342: 145-153.
93. Fenster,BE., Tsao,PS., Rockson,SG. Endothelial dysfunction: clinical strategies for treating oxidant stres. *Am.Heart.J.* 2003; 146: 218- 226.
94. Habib,JB., Bossaller,C., ve ark. Prevention of endothelium - dependent vascular relaxation in cholesterol-fed rabbit by treatment with the calcium blocker. *Circ.Res.* 1986; 58: 305- 309.
95. Lupo,E., Locher,R., ve ark. In vitro antioxidant activity of calcium antagonists against LDL oxidation compared with alpha – to - copherol. *Biochem.Biophys.Res.Commun.* 1994; 203: 1803-1808.
96. Cockcroft, JR., Chowienczyk,PJ., ve ark. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginin/NO - dependent mechanisim. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 1995; 274: 1067- 1071.
97. Dawes,M., Brett,SE., ve ark. The vasodilator action of nebivolol in forearm vasculature of subjects with essential hypertension. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 1999; 48: 460- 463.
98. Parenti,A., Filippi,S., ve ark. Inositol phosphate metabolism and nitric oxide synthase activity in endothelial cells are involved in the vasorelaxant activity of nebivolol. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 2000; 292: 698- 703.
99. Watanabe,H., Nakagawa,K. Carvedilol improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *Circulation* 1999;100: 1-104.
100. Kim- Schulze,S., McGowen,KA., ve ark. Expression of an estrogen receptor by human coronary artery and umbilical vein endothelial cells. *Circulation* 1996; 94: 1402- 1407.
101. Lieberman,EH., Gerhard,MD., ve ark. Estrogen improves endothelium dependent, flow - mediated vasodilation in postmenopausal women. *Ann. Intern.Med.*1994; 121: 936-941.

102. Matthews,DR., Hosker,JP., ve ark. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta- cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412- 419.
103. Grant,RW., Meigs,JB. Management of the metabolic syndrome. *Panminerva.Med.* 2005; 47: 219- 228.
104. Grundy,SM., Cleeman,JI., ve ark. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart association/ National Heart - Lung and Blood Institute scientific statement. *Current Opinion in Cardiol.Rev.* 2005; 21: 322-327.
105. Hafidh,S., Senkottaiyan,N., ve ark. Management of metabolic syndrome. *Am.J.Med.Sci.* 2005; 330: 343- 351.
106. Bugiardini,R., Manfredini,O., ve ark. Endothelial function predict further development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiogram. *Circulation* 2004; 109: 2518-2523.
107. Saghari,M., Assadi,M., ve ark. Frequency and severity of myocardial perfusion abnormalities using Tc-99m MIBI SPECT in cardiac syndrome X. *BMC.Nucl.Med.* 2006; 17: 1- 6.
108. Hsiu- Baso,HSU., Yu- Chien,S., ve ark. Technetium-99m tetrofosmin myocardial photon emission computed tomography in syndrome X. *Jpn.Heart.J.* 2003; 44: 153 -162.
109. Tweddel,AC., Martin,W., Hutton,I., Thallium scans in syndrome X. *Br.Heart.J.* 1992; 68: 48- 50.
110. Lefler,A., Scalia,R., Lefler,D., Vascular effects of HMG CoA-reductase inhibitors (statins) unrelated to cholesterol lowering: new concepts for cardiovascular disease. *Cardiovasc.Resea.* 2001; 49: 281-287.
111. Li,D., Mehta,JI. 3- hydroxi- 3- methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors protect against oxidized low - density lipoprotein - induced endothelium dysfunction. *Endothelium* 2003; 10: 17-21.

112. Davignon,J., Ganz,P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 15; 109 (23 supp 1): III27- 32.
113. Mostaza,MJ., Gomez,MV., ve ark. Cholesterol reduction improves myocardial perfuion abnormalities in patients with coronary artery disease and average cholesterol levels. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2000; 35: 76- 82.
114. Schwartz,G., Pearson,TA., ve ark. Prospective serial evaluation of myocardial perfusion and lipids during the first six months of pravastain therapy. *J.Am.Coll.Cardiol* 2003; 42: 600- 610.
115. Ridker,PM., Rifai,N., Lowenthal,SP. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2001; 103: 1191- 1193.
116. Riesan,Wf., Engler,H., ve ark. Short- term effects of atorvastatin on C- reative protein. *Eur.Heart.J.* 2002; 23: 794- 799.
117. Devaraj,S., Chan,E., Jialal,I. Direct demonostration of an antiinflammatory effect of simvastatin in subjects with the metabolic syndrome. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 2006; 99 : 4489-4496.
118. Athyros,VG., Elisaf,M., Mikhailidis,DP. Inflammatory markers and metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2005; 183 : 187-188.

