

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**GENÇ ERİŞKİNLERDE METABOLİK SENDROMUN BİLİŞSEL
İŞLEVLER ÜZERİNE ETKİSİ VE ATP III İLE WHO KRİTERLERİNİN
BİLİŞSEL İŞLEVLER AÇISINDAN DUYARLILIKLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Naile GÖKKAYA

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

2009

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**GENÇ ERİŞKİNLERDE METABOLİK SENDROMUN BİLİŞSEL
İŞLEVLER ÜZERİNE ETKİSİ VE ATP III İLE WHO KRİTERLERİNİN
BİLİŞSEL İŞLEVLER AÇISINDAN DUYARLILIKLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Naile GÖKKAYA

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Zeynep CANTÜRK

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı:

Prof. Dr. Ahmet YILMAZ

İAEK 9/7 Proje No: 2007/53

2009

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasındaki büyük katkılarından dolayı değerli hocam Doç. Dr. Zeynep CANTÜRK'e,

Uzmanlık eğitimim süresince eşsiz bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet YILMAZ, Prof. Dr. İtir YEĞENAĞA, Prof. Dr. Sadettin HÜLAGÜ, Prof. Dr. Berrin ÇETİNARSLAN ARSLAN, Prof. Dr. Ömer ŞENTÜRK, Prof. Dr. Kazım UYGUN, Prof. Dr. Betül KALENDER, Doç. Dr. Abdullah HACIHANEFİOĞLU, Doç. Dr. Ayşe CEFLE, Doç. Dr. İlhan Tarkun ve Yrd. Doç. Dr. Altay ÇELEBİ'ye,

Tezimin tüm aşamalarında kıymetli bilgilerini esirgemeyen Psikiatri AD. Öğretim üyesi Prof. Dr. Mustafa YILDIZ'a,

Rotasyonlarım sırasında bilgilerinden yararlanma olanağı bulduğum hocalarıma,

Radyolojik incelemelerde özverisi nedeniyle Dr. Muhammet DÖNMEZ'e,

Birlikte çalıştığım tüm doktor ve hemşire arkadaşlarım ile hastane personeline,

Hayatımın her döneminde paha biçilmez emekleri olan biricik aileme,

En büyük desteğim ve mutluluk kaynağım eşim CAN ve kızım CEREN CANSU'ya

TEŞEKKÜR EDERİM...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR LİSTESİ	V
TABLolar LİSTESİ	VII
GRAFİKLER LİSTESİ	IX
1.AMAÇ VE KAPSAM	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. METABOLİK SENDROM	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	3
2.1.2. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	3
2.1.3. Epidemiyoloji	10
2.1.4. Çocukluk Çağında Metabolik Sendrom	13
2.1.5. Metabolik Sendrom Etyopatogenezi	14
2.1.5.1. İnsülin Direnci	14
İnsülin Direnci Sınıflaması	14
İnsülin Direncinin Ölçülmesi	15
2.1.5.2. Abdominal Obezite	16
2.1.5.3. Dislipidemi	17
2.1.5.4. Hipertansiyon	17
2.1.5.5. Proinflamatuvar moleküller	18
2.1.5.6. Genetik Faktörler	18
2.1.5.7. Diğer Faktörler	18
2.1.6. Metabolik Sendrom Risk Değerlendirmesi	18
2.1.6.1. Kardiyovasküler Hastalıklar	18
2.1.6.2. Tip 2 Diabetes Mellitus	19
2.1.7. Metabolik Sendromda Sık Saptanan Durumlar	19
2.1.7.1. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	19
2.1.7.2. Polikistik Over Sendromu	19
2.1.7.3. Obstruktif Uyku Apne Sendromu	20

2.1.7.4. Hipogonadizm	20
2.1.7.5. Lipodistrofi	20
2.1.7.6. Proinflamatuvar durum	20
Adiponektin	20
Leptin	21
Resistin	21
2.1.7.7. Protrombotik durum	21
2.2. BİLİŞSEL İŞLEVLER	22
2.2.1. Tanım	22
2.2.2. Bellek	22
2.2.3. Dikkat	24
2.2.4. Öğrenme	25
2.2.5. Yürütücü İşlevler	26
2.2.6. Bilişsel İşlevlerin Değerlendirilmesi	26
2.2.7. Bilişsel İşlevleri Etkileyen Faktörler	27
2.7.2.1. Yaş-cinsiyet	27
2.7.2.2. Diyet ve ilaç kullanımı	27
2.2.7.3. Sosyoekonomik durum	28
2.2.7.4. Eğitim	28
2.2.7.5. Hastalıklar	28
2.2.8. Metabolik Sendrom ve Bilişsel İşlevler	29
2.2.9. Metabolik Sendromun Bilişsel İşlevler Açısından Önemi	30
3.MATERYAL VE METOD	32
3.1. Çalışma metodu	32
3.2. Ölçümler	33
3.3. Görüşme	34
3.4. Nöropsikolojik testler	34
3.4.1. Stroop testi	34
3.4.2. Sözel bellek süreçleri testi	35
3.4.3. Wechsler Bellek Testi	36
3.4.3.1. Görsel Bellek Testi	36
3.4.3.2. Mantıksal Bellek Testi	36

3.4.3.3. Sayı Dizisi Öğrenme Testi (SDÖT)	37
3.4.3.4. Akıcılık Testi	37
3.4.3.5. Benzerlikler Testi	37
3.6. İstatistiksel İncelemeler	38
4.BULGULAR	39
4.1. Sosyodemografik veriler	39
4.2. Metabolik Sendromlu Katılımcıların WHO ve ATP III kriterlerine göre İncelenmesi	40
4.3. Antropometrik Ölçümler ve Kan Parametreleri Sonuçları	41
4.4. Bilişsel İşlev Test Sonuçları	43
4.5. Karotis İntima Media Ölçümleri	44
4.6. Diyabeti Olmayan MS'lu Bireylerin Değerlendirilmesi	45
4.7. Hipertansiyonu Olmayan MS'lu Bireylerin Değerlendirilmesi	48
4.8. Eğitimin Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi	51
4.9. Yaşın Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi	52
5.TARTIŞMA	55
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER	62
7.ÖZET	65
8.ABSTRACT	67
9.KAYNAKLAR	69

KISALTMALAR LİSTESİ

AACE	Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACE	Amerikan Endokrinoloji Koleji
ADA	Amerikan Diyabet Cemiyeti
AHA/NHLBI	Amerika Kalp Cemiyeti/Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü
AKŞ	Açlık kan şekeri
apo B	Apolipoprotein B
BİLNOT	Bilişsel Potansiyeller için Nöropsikolojik Test Bataryası
CETP	Kolesterol ester transfer protein
CRP	C-reaktif protein
DF	Doku faktörü
EGIR	Avrupa İnsülin Direnci Grubu
FVII	Faktör VII
HDL K	Yüksek dansiteli kolesterol
HOMA-IR	İnsülin direncinin homeostaz modeli değerlendirmesi
HT	Hipertansiyon
IDF	Ulusal Diyabet Federasyonu
IL	İnterlökin
IL-1β	İnterlökin 1 beta
IR	İnsülin direnci
KC	Karaciğer
KIMT	Karotis intima-media kalınlığı
KVH	Kardiyovasküler hastalık
I bulb	Sol bulbus
I cca	Sol ana karotis arter
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
METSAR	Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
MS	Metabolik Sendrom
NAFLD	Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

NCEP ATPIII	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli
NHANES III	3. Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirmesi Araştırması
NO	Nitrik oksit
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
OSA	Obstruktif Uyku Apne Sendromu
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1
PCOS	Polikistik Over Sendromu
QUICKI	Kantitatif İnsülin Duyarlılık Kontrol İndeksi
r bulb	Sağ bulbus
r cca	Sağ ana karotis arter
SYA	Serbest yağ asiti
SDÖT	Sayı Dizisi Öğrenme Testi
TEKHARF	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TG	Trigliserid
Tip 2 DM	Tip2 Diabetes Mellitus
TNF α	Tümör nekroz faktörü alfa
t-PA	Doku plazminojen aktivatörü
TURDEP	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji
US	Ultrasound
VKİ	Vücut kütle indeksi
VLDL	Çok düşük dansiteli lipoprotein
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

TABLolar LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.	4
Tablo 2: Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR) Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.	5
Tablo 3: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli (NCEP-ATPIII) Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.	6
Tablo 4: Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE) 2003 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	7
Tablo 5: Etnik Gruplara Göre Bel Çevresi İçin Spesifik Değerler.	8
Tablo 6: Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.	8
Tablo 7: Amerika Kalp Cemiyeti/Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü (AHA/NHLBI) Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.	9
Tablo 8: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği MS Çalışma Grubu Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.	10
Tablo 9: İnsülin Direnci Sınıflandırması.	14
Tablo 10: Bellek Sınıflandırması.	23
Tablo 11: ATP III Kriterlerine Göre Metabolik Sendrom Tanısı Konulan Hastalar ile Kontrol Grubunun Sosyodemografik Verileri.	39
Tablo 12: WHO Kriterlerine Göre MS Tanısı Konulan Hastalar ile Kontrol Grubunun Sosyodemografik Verileri.	40
Tablo 13: ATP III ve WHO'ya göre Metabolik Sendrom Kriterleri.	41
Tablo 14: ATP III'e Göre MS'lu Grubun MS Kriterleri Açısından Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması.	42
Tablo 15: WHO'ya Göre MS'lu Grubun MS Kriterleri Açısından Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması.	42
Tablo 16: ATP III Kriterlerine Göre Metabolik Sendromlu Hasta ile Kontrol Grubu Bireylerinin Bilişsel İşlev Test Sonuçlarının Karşılaştırılması.	43

Tablo 17: WHO Kriterlerine Göre Metabolik Sendromlu Hastalar ile Kontrol Grubunun Bilişsel İşlev Test Sonuçlarının Karşılaştırılması.	44
Tablo 18: ATPIII Kriterlerine Göre Metabolik Sendromlu Hastalar ile Kontrol Grubunun KIMT Karşılaştırılması.	45
Tablo 19: WHO Kriterlerine Göre Metabolik Sendromlu Hastalar ve Kontrol Grubunun KIMT Karşılaştırılması.	45
Tablo 20: ATP III'e Göre MS'lu Diyabeti Olmayan Hastalar ile Kontrol Grubunun KIMT Karşılaştırılması.	46
Tablo 21: ATP III'e Göre MS'lu Diyabeti Olmayan Hastalar ile Kontrol Grubunun Bilişsel İşlev Test Sonuçlarının Karşılaştırılması.	47
Tablo 22: WHO'ya Göre MS'lu Diyabeti Olmayan Hastalar ile Kontrol Grubunun KIMT Karşılaştırılması.	47
Tablo 23: WHO'ya Göre MS'lu Diyabeti Olmayan Hastalar ile Kontrol Grubunun Bilişsel İşlev Test Sonuçlarının Karşılaştırılması.	48
Tablo 24: ATP III'e Göre MS'lu HT Olmayan Hastalar ile Kontrol Grubunun KIMT Karşılaştırılması.	49
Tablo 25: ATP III'e Göre MS'lu HT Olmayan Hastalar ile Kontrol Grubunun Bilişsel İşlev Test Sonuçlarının Karşılaştırılması.	49
Tablo 26: WHO'ya Göre MS'lu HT Olmayan Hastalar ile Kontrol Grubunun KIMT Karşılaştırılması.	50
Tablo 27: WHO'ya Göre MS'lu HT Olmayan Hastalar ile Kontrol Grubunun Bilişsel İşlev Test Sonuçlarının Karşılaştırılması.	50
Tablo 28: ATP III Kriterlerine Göre MS'lu Hastalarda Eğitimin Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisi.	51
Tablo 29: WHO Kriterlerine Göre MS'lu Hastalarda Eğitimin Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisi.	52
Tablo 30: ATP III Kriterlerine Göre MS'lu Hastalarda Yaşa Göre Bilişsel İşlevlerin Değerlendirilmesi.	53
Tablo 31: WHO Kriterlerine Göre MS'lu Hastalarda Yaşa Göre Bilişsel İşlevlerin Değerlendirilmesi.	54

GRAFİKLER LİSTESİ

	<u>Sayfa No:</u>
Grafik 1: Ülkelere göre metabolik sendrom sıklığı	11
Grafik 2: METSAR verilerine göre ülkemizde metabolik sendrom sıklığı	12

1.AMAÇ VE KAPSAM

Beslenme alışkanlıklarının değişmesi ve fiziksel aktivitenin azalması sonucu, günümüzde hızlı bir şekilde artış gösteren metabolik sendromun, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) erişkin nüfusun yaklaşık dörtte birini (1), ülkemizde ise 20 yaş ve üzeri nüfusun yaklaşık üçte birini etkilediği tespit edilmiştir (2).

Metabolik Sendrom (MS) ilk olarak 1920'lerin başında Kylin tarafından hipertansiyon, hiperglisemi ve gut birlikteliği şeklinde tanımlanmıştır (3). Sonraki dönemlerde farklı tanımlamalar oluşturulmasına ihtiyaç duyulmuş ve yaygın bir şekilde kabul edilen ilk tanımlama kriterleri 1998 yılında WHO (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından yayınlanmıştır (4). WHO insülin direnci ile birlikte; santral obezite (vücut kütle indeksi ve bel çevresi/kalça çevresi oranına göre), trigliserid yüksekliği, HDL düşüklüğü, hipertansiyon ve üriner albumin atılımının artışı kriterlerinden 2 veya daha fazlasının bulunması halinde MS tanısı konulabileceğini belirtmiştir (4,5). 2001 yılında Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) Yetişkin Tedavi Paneli (ATPIII) tarafından yeni bir tanımlama oluşturulmuştur. Bu tanımlamada ise; santral obezite (bel çevresine göre), HDL kolesterol düşüklüğü, trigliserid yüksekliği, açlık kan şekeri yüksekliği, hipertansiyon kriterlerinden 3 veya daha fazlasının varlığının MS tanısı için yeterli olduğu, insülin direncinin gerekli olmadığı belirtilmiştir (6). NCEP ATP III tanımlaması, bugüne kadar yapılan tüm tanımlamalar içinde klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda en çok kullanılan MS tanı yöntemi olmuştur (7, 8, 9).

Çeşitli aterosklerotik risk faktörlerinin bir arada olmasıyla karakterize MS'un, yaşam süresi ve kalitesini olumsuz yönde etkileyen birçok komplikasyonu bulunmaktadır (10). Kardiyovasküler sistem gibi Merkezi Sinir Sistemi'de MS'dan etkilenmekte ve iskemik, hemorajik inme gelişim riskinde artışla birlikte (11,12), Alzheimer hastalığı ve vasküler demansa kadar ilerleyebilen bilişsel fonksiyon bozukluklarının gelişimine de neden olabilmektedir (13). Özellikle yaşlılarda yapılan çalışmalarda demans gibi bilişsel işlev bozukluklarının MS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (14).

Bilişsel fonksiyon bozuklukları; sosyal ve kişiler arası ilişkiler, çalışma hayatı, kendi kendine bakım açısından günlük yaşantıyı etkilediği gibi, hastalığa, tedaviye ve diyetle uyumu bozarak, yaşam süresini de etkileyebilmektedir. Her yönden sağlıklı bir toplum için; bilişsel işlevlerde uzun dönemde meydana gelen bozuklukların tespit edilmesinin yanında, erken dönemlerde meydana gelebilen değişikliklerin de belirlenmesi gerekmektedir. Erken yaşlarda bilişsel fonksiyonlarda meydana gelen değişiklikler, ileriki dönemlerde gelişebilecek ağır bilişsel bozuklukların habercisi olabileceğinden, belirlendikten sonra takip ve tedavilerinin yapılması çok önemlidir.

Bu yüzden çalışmamızda; 30–55 yaş arası MS’lu genç erişkinlerin bilişsel işlevlerinin değerlendirilmesi ve 2 değişik MS tanımlama şekli olan WHO ve ATP III kriterlerinin, MS ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkisinde, farklılıkları olup olmadığının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. METABOLİK SENDROM

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Metabolik sendrom (MS), ortak genetik ve çevresel ortamlarda gelişen aterosklerotik risk faktörlerinin bir arada bulunmasıyla karakterize bir hastalıktır (10). Uzun yıllar boyunca Sendrom X, Reaven's sendrom, İnsülin Rezistans sendrom, ölümcül dörtlü, dismetabolik sendrom ve sendrom X plus gibi isimlerle adlandırılmıştır. Günümüzde Metabolik Sendrom ve İnsülin Rezistans Sendrom çok yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (7,8).

İlk olarak 1920'lerin başında İsveç'li bilim adamı Kylin tarafından hipertansiyon, hiperglisemi ve gut birlikteliği şeklinde tanımlanmıştır (3). Fransa'da Jean Vague, 1940'ların sonunda, santral obezite, diyabet, ateroskleroz ve gut arasında ilişki olduğunu belirtmiştir (15,16). Bundan yaklaşık 40 yıl sonra 1988 yılında Reaven, Sendrom X'in klinik önemini tanımlamıştır. Reaven bu sendromu insülin direnci, hiperglisemi, hipertansiyon, HDL kolesterol düşüklüğü, VLDL ve trigliserid seviyelerinde yükseklik şeklinde tanımlamıştır (17).

Yıllar boyunca farklı kriterler kullanılıyorken, WHO (Dünya Sağlık Örgütü) 1998 yılında yaygın bir şekilde kabul edilen tanımlama kriterleri oluşturmuştur (4). Daha sonra birkaç uzman grup tarafından (Avrupa İnsülin Direnci Grubu (EGIR), Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli (NCEP-ATP III), Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE)) MS tanımlama şekilleri oluşturulmuştur (6, 18,19). En son 2005 yılında Ulusal Diyabet Federasyonu (IDF) ve Amerika Kalp Cemiyeti/Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü (AHA/NHLBI) tarafından tanımlama yapılmıştır (20,21).

2.1.2. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

WHO 1998 yılında MS tanımlaması için uluslararası kabul edilen ilk öneriyi sunmuştur (4). İnsülin direnci tanı için esas alınmış risk faktörü olup, obezite, trigliserid (TG) yüksekliği, HDL kolesterol (HDL K) düşüklüğü, hipertansiyon (HT) ve mikroalbuminüri (MA) varlığı kriterler arasına alınmıştır. Tip2 Diabetes Mellitus

(Tip2 DM), bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı, hiperinsülinemik/öglisemik koşullarda bozulmuş glukoz kullanımı insülin direncinin dolaylı kanıtları olarak kabul edilmektedir. Tanı, insülin direncine ek olarak iki risk faktörü mevcutsa konulabilmektedir (4,5).

WHO'ya göre hiperürisemi, koagülasyon bozuklukları ve Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1 (PAI-1) düzeyinde artış olması gibi diğer komponentler MS düşündürmesine rağmen tanı için gerekli görülmemiştir (4).

Tablo 1: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

I) Aşağıdakilerden biri ile insülin direnci tanısı

- 1-Tip 2 Diabetes Mellitus (Tip2 DM)**
- 2-Bozulmuş açlık glukozu**
- 3-Bozulmuş glukoz toleransı**
- 4-Hiperinsülinemik öglisemik klemp ile ölçümde insülin direnci
(Glukoz kullanımı normalden %25 düşük)**

II) Aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin insülin direncine eşlik etmesi

- 1-Antihipertansif tedavi veya kan basıncının $\geq 140/90$ mm/Hg**
 - 2-Trigliserid düzeyi ≥ 150 mg/dl (1.7 mmol/l),**
 - 3-HDL kolesterol düzeyi erkekte < 35 mg/dl (0.9 mmol/l),
kadında < 39 mg/dl (1.0 mmol/l).**
 - 4-Vücut kütle indeksi (VKİ) > 30 kg/m² veya
Bel çevresi/kalça çevresi oranı erkekte > 0.9 , kadında > 0.85**
 - 5-Üriner albumin atılımı ≥ 20 mcg/dk veya albumin /kreatinin ≥ 30 mg/g**
-

1999 yılında Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR), diyabetik kişilerde insülin direnci ölçümünün basit ve güvenilir bir yolu olmaması nedeniyle, nondiyabetikler için WHO tanımlamasının değişik bir şeklini önermiştir. Bu tanımlamada WHO kriterlerinde olduğu gibi metabolik sendromun esas komponenti insülin direncidir. EGIR, insülin direnci ölçümünde, öglisemik klemp kullanılması yerine, açlık insülin düzeyi ölçümünün, daha kolay ve pratik bir yöntem olduğunu

göstermiştir. Diyabetik bireyler tanımlama dışında bırakılmıştır. EGIR'na göre; insülin direnci veya açlık hiperinsülinemi ile birlikte 2 risk faktörünün (santral obezite, HDL K düşüklüğü, TG yüksekliği, HT, nondiyabetiklerde açlık plazma glukoz yüksekliği) bulunması ile metabolik sendrom tanısı konulabilmektedir (22).

Tablo 2: Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR)

Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri:

-
- I)** Nondiyabetiklerde insülin direnci veya açlık hiperinsülinemi
(İnsülin direnci; nondiyabetiklerdeki açlık insülinin %25 fazlası olarak tanımlanmıştır.)
- II)** Aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin eşlik etmesi
- 1) Santral obezite: Bel çevresi erkekte ≥ 94 cm, kadında ≥ 80 cm.
 - 2) HDL kolesterol < 39 mg/dl (1.0 mmol/l) veya tedavi alıyor olmak
 - 3) Triglicerid düzeyi ≥ 177 mg/dl (2.0 mmol/l) veya tedavi alıyor olmak
 - 4) Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya tedavi alıyor olmak
 - 5) Açlık kan şekeri ≥ 110 mg/dl (6.1mmol/l)
-

2001 yılında Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli (NCEP-ATPIII) tarafından yapılan tanımlamaya göre; santral obezite, HDL kolesterol düşüklüğü, trigliserid ve açlık plazma glukoz seviyeleri yüksekliği, hipertansiyonu içeren risk faktörlerinden 3 veya daha fazlasının varlığı metabolik sendrom tanısı için yeterlidir. Bu tanımlamada MS tanısı için insülin direncinin gösterilmesi gerekli olmayıp, açlık kan şekeri düzeyi dikkate alınmıştır (6). Açlık kan şekeri (AKŞ) düzeyi 110 mg/dl olarak alınmıştır, bu değer altındaki değerleri olan hasta grubunda da insülin direnci görülebildiği düşünülürse, bu sınıflamanın eksik bir yönü ortaya çıkmaktadır (23). Bugüne kadar yapılan tüm sınıflamalar içerisinde, klinik çalışmalarda en çok yararlanılan kılavuz olan NCEP-ATP III tanımlaması; basit ve günlük klinik pratikte ve epidemiyolojik çalışmalarda kolay uygulanabilir bir tanımlamadır (7, 8, 9).

**Tablo 3: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli
(NCEP-ATPIII) Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri**

-
- Aşağıdaki risk faktörlerinin 3 veya daha fazlasının varlığı
- 1) Santral obezite: Bel çevresi erkekte > 102 cm, kadında > 88 cm
 - 2) HDL Kolesterol düzeyi erkekte < 40 mg/dl (1.03 mmol/l)
kadında < 50 mg/dl (1.29 mmol/l)
 - 3) Trigliserid düzeyi \geq 150 mg/dl (1.7 mmol/l)
 - 4) Kan basıncı \geq 130/85 mmHg
 - 5) Açlık kan şekeri \geq 110 mg/dl (6.1 mmol/l)
-

2003 yılında Amerikan Endokrinoloji Koleji (ACE) ve Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE) insülin direncinin temel faktör olduğuna dayanarak, NCEP-ATPIII tanımının değiştirilmesini önermiştir. Onlar anormalliklerin patogeneğinde insülin direnci ile kompensatuar hiperinsülineminin anahtar rolüne odaklanarak; bu sendromu patofizyolojiyi daha iyi tanımlamak için ‘insülin rezistans sendromu’ olarak tanımlamışlardır. Bu tanımlama diyabetli vakaları kapsamamaktadır. Tanı için belirli sayıda kriterin karşılanması gerekmekte, tanı hekimin klinik yargısına bırakılmaktadır. Yaş, sedanter yaşam, gestasyonel diyabet, HT, polikistik over sendromu, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı gibi diğer tanımlamalarda yer almayan risk faktörleri tanımlanmıştır (24).

Tablo 4: Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE) 2003

Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

-
- 1) VKİ ≥ 25 kg/m²
 - 2) Trigliserid düzeyi > 150 mg/dl (1.7 mmol/l)
 - 3) HDL K erkekte < 40 mg/dl (1.03 mmol/l), kadında < 50 mg/dl (1.29 mmol/l)
 - 4) Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg
 - 5) Bozulmuş açlık glukozu (Açlık kan şekeri 110–126 mg/dl)
Bozulmuş glukoz toleransı (OGTT 2. saatte kan şekeri ≥ 140 mg/dl)
-

İnsülin direnci ve metabolik sendrom için diğer risk faktörleri

1. İleri yaş
2. Sedanter yaşam
3. Gestasyonel diyabet
4. Koroner kalp hastalığı
5. Hipertansiyon
6. Polikistik over sendromu
7. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı
8. Tip2 DM, Hipertansiyon, Koroner kalp hastalığı aile öyküsü

2005 yılında Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) Tip2 DM ve vasküler olaylar için yüksek risk taşıyan bireylerin belirlenebilmesi için, yeni bir MS tanımlaması önermiştir. IDF tanımlamasına göre MS tanısı için; spesifik etnik gruplara özgü değerlere göre santral obezite varlığı ile birlikte, diğer risk faktörlerinden 2 tanesinin bulunması gereklidir. Santral obezite bel çevresi ile değerlendirilmiş ve bu tanımlamaya göre esas komponent olarak kabul edilmiştir. Bel çevresi ile kardiyovasküler olaylar ve MS'un diğer komponentleri arasında güçlü bir ilişki vardır. Bu tanımlamadaki en önemli yenilik, değişik etnik gruplar için santral obezitenin farklı tanımlamalarının yapılmış olmasıdır. Bu tanımlamada açlık kan şekeri (AKŞ) 100 mg/dl olarak kabul edilmiştir. Bu tanımlama ayrıca NCEP-ATPIII tanımlaması gibi diyabetik bireyleri de kapsamaktadır (25, 26, 27).

Tablo 5: Etnik Gruplara Göre Bel Çevresi İçin Spesifik Değerler.

Avrupalılar	: Erkeklerde ≥ 94 cm,Kadınlarda ≥ 80 cm.
Güney Asyalılar	: Erkeklerde ≥ 90 cm,Kadınlarda ≥ 80 cm.
Çinliler	: Erkeklerde ≥ 90 cm,Kadınlarda ≥ 80 cm.
Japonlar	: Erkeklerde ≥ 85 cm,Kadınlarda ≥ 90 cm.

*** Detaylı bilgiler elde edilinceye kadar Güney ve Orta Amerikalılar için Güney Asyalı grubun, Güney-Sahra Afrikalıları, Orta-Doğu ve Araplar için Avrupalı grubun verileri kullanılacaktır.

**Tablo 6: Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)
Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri**

I) Santral obezite (etnik gruplara göre bel çevresi artışı)

II)Aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin eşlik etmesi

- 1) HDL Kolesterol düzeyi erkekte < 40 mg/dl(1.03 mmol/l), kadında < 50 mg/dl (1.29 mmol/l) veya tedavi alıyor olmak
 - 2) Trigliserid düzeyi ≥ 150 mg/dl (1.7 mmol/l) veya tedavi alıyor olmak.
 - 3) Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg veya tedavi alıyor olmak.
 - 4) Açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dl (5.6 mmol/l) veya daha önceden Tip 2 DM tanısı konulmuş olması.
-

IDF, gelecekteki MS tanımlaması için, ileri araştırmaların ve yeni bileşenlerin ilave edilmesi gerektiğini ileri sürmektedir. Bunlar, visseral yağlanmanın tomografik değerlendirilmesi, karaciğer yağının saptanması, yağ dokusu belirteçleri (adiponektin, leptin), apolipoprotein B, LDL partikül büyüklüğü, insülin direnci ölçümü, oral glukoz tolerans testi, endotelyal disfonksiyon, mikroalbuminüri, inflamatuvar belirteçler (CRP, TNF α , IL-6), trombotik belirteçler (PAI-1, fibrinojen) ve hormonal faktörlerdir (9,25,26).

2005 yılında Amerika Kalp Cemiyeti ve Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü (AHA/NHLBI) tarafından yapılan tanımlamada, NCEP ATPIII kriterleri

korunmuştur. Ancak AKŞ'i 110 mg/dl değerinden Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) kriterlerine göre 100 mg/dl'ye düşürülmüştür. MS tanısı için yine üç kriterin bulunması gerekli görülmüştür (21).

**Tablo 7: Amerika Kalp Cemiyeti/ Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü
(AHA/NHLBI) Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri**

Aşağıdaki risk faktörlerinin 3 veya daha fazlasının varlığı

- 1) Santral obezite: Bel çevresi erkekte ≥ 102 cm, kadında ≥ 88 cm
 - 2) HDL Kolesterol düzeyi erkekte <40 mg/dl(1.03 mmol/l)
kadında < 50 mg/dl (1.29 mmol/l) veya tedavi almak
 - 3) Trigliserid düzeyi ≥ 150 mg/dl (1.7 mmol/l) veya tedavi almak
 - 4) Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg veya hipertansiyon için tedavi alınması
 - 5) Açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dl (5.6 mmol/l) veya tedavi almak
-

2007 yılında Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu tarafından; tanı kriterlerinde insülin direncinin yer alması gerektiği belirtilerek, 1998 yılındaki WHO kriterleri ile 2001 yılındaki NCEP ATPIII kriterlerinden oluşturulan yeni bir tanımlama önerilmiştir (28).

Tablo 8:Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Aşağıdakilerden en az biri

1. İnsülin direnci
2. Bozulmuş glukoz toleransı
3. Aşikar diabetes mellitus ve

Aşağıdakilerden en az ikisi

1. Hipertansiyon (Kan basıncı > 130/85 mm/Hg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak)
 2. Dislipidemi (Trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL kolesterol düzeyi kadında < 50 mg/dl, erkekde <40 mg/dl)
 3. Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m², bel çevresi erkekde > 102 cm, kadında > 88 cm)
 4. Mikroalbuminüri (idrara albumin atılımı > 20 mcg/dk veya albumin/kreatinin oranı > 30 mg/g)
-

2.1.3. Epidemiyoloji

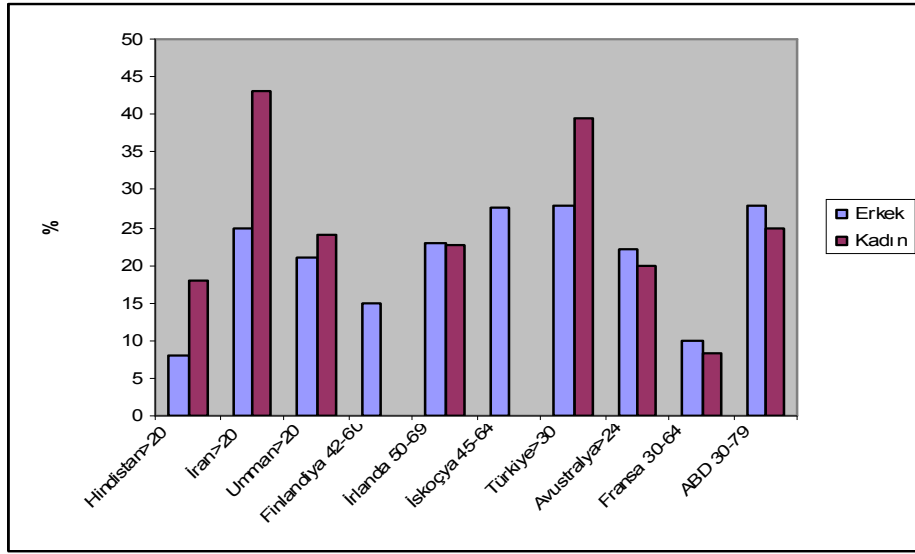
Son zamanlarda diyabetes mellitus (DM), hiperlipidemi, hipertansiyon ve ateroskleroz ‘tipik yaşam biçimi ile ilişkili hastalıklar’ olarak tanımlanmakta ve bu hastalıkların ortak zemininde obezite bulunmaktadır. Son yıllarda obezite ve bununla ilişkili MS’un dramatik olarak artışının kökeninde, batı tipi beslenmede yer alan yüksek kalorili diyetlerin ve fiziksel aktivitedeki azalmanın rolü büyüktür (29).

Hem metabolik sendromun hem de komponentlerinin sıklığındaki farklılıklar; popülasyonun genetik geçmişi, yaşam biçimi (diyet, fiziksel aktivite düzeyi), yaş ve cinsiyet yapısındaki değişkenlerden etkilendiği gibi, çalışmada kullanılan MS tanı kriterleri, çalışma düzeni, örneklem seçimi gibi değişkenlerden de etkilenmektedir (30).

ABD’nde 3. Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirmesi Araştırması’nda (NHANES III) NCEP ATPIII tanımlamasına göre MS sıklığı değerlendirilmiştir. ABD erişkin popülasyonunun yaklaşık dörtte birinde (47 milyon Amerikalı) MS

bulunduğu ve 20–29 yaş bireylerde sıklığının %6.7, 60–69 yaşlarında %43.5, 70 yaşından büyük olanlarda ise %42 olduğu tespit edilmiştir (1). Yaşa bağlı MS sıklığı en fazla Meksikalı Amerikalılarda olup, kadınlarda %31.9, erkeklerde %26 olarak saptanmıştır. Yine Afrikan Amerikalılarda MS prevalansı kadınlarda (%57) erkeklerden daha yüksek bulunmuştur (31).

Grafik 1: Ünelere göre metabolik sendrom sıklığı (A30)

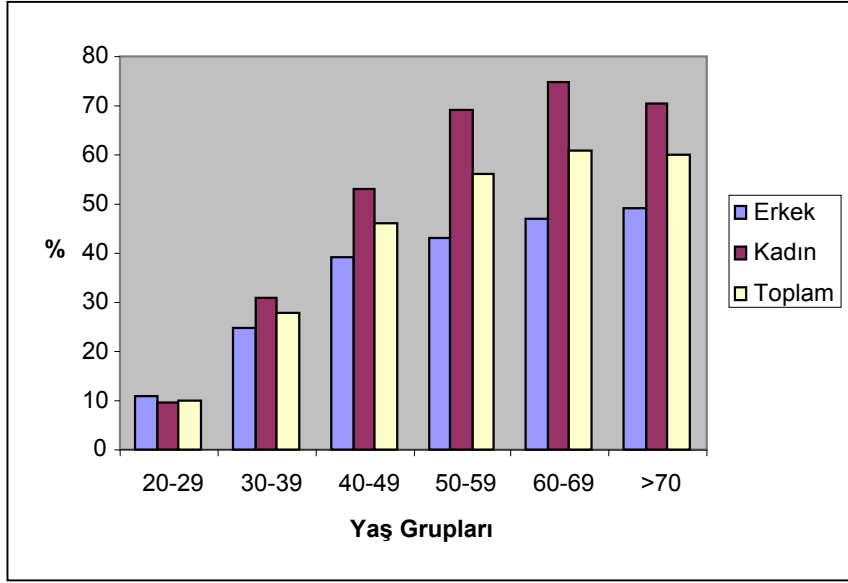


Başka bir çalışmada ABD’nde NHANES bilgileri kullanılarak; NCEP-ATPIII’e göre MS’la ilişkili koroner kalp hastalığı, farklı cins ve yaş alt gruplarında değerlendirilmiştir. MS’la ilişkili koroner kalp hastalığı; 35–54 yaş arası kadınlarda kontrol grubu ile aynı iken, 55–74 yaş arası kadınlar ve 35–54 veya 55–74 yaş arası erkeklerde kontrol grubuna göre yaklaşık iki kat daha fazla bulunmuştur (32).

Türkiye’de Onat ve arkadaşlarının Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında, NCEP ATPIII tanımlamasına göre MS sıklığı araştırılmıştır. 2000 yılında, 30 yaş ve üzerinde 5.3 milyonu kadın olmak üzere, yaklaşık 9.2 milyon yetişkinde MS saptanmıştır. 1990 yılında sıklık % 24.4 iken, 10 yıl sonra % 36.2’ye yükselmiştir. Kadınlarda 30–39 yaş grubunda görülen %24’lük sıklığın, 60–69 yaş grubunda % 56’ya ulaştığı görülmüştür. 2000 yılı örneğinde koroner kalp hastalığı tanısı konmuş olan bireylerin % 53’ünde (erkeklerde % 42, kadınlarda % 66) MS tespit edilmiştir (33).

2004 yılı METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre; 20 yaş ve üzeri yetişkinlerde MS sıklığı % 33.9 (erkeklerde % 28, kadınlarda % 39.6) olarak saptanmıştır. Erkeklerde 20–29 yaş arasındaki sıklık %10.7 iken, 70 yaş üzerinde % 49'a; kadınlarda ise 20–29 yaş arasında % 9.6 iken, 60–69 yaşlarında % 74.6 gibi yüksek düzeylere ulaştığı görülmüştür. (2).

Grafik 2:METSAR verilerine göre ülkemizde metabolik sendrom sıklığı (A30)



Çalışmalarda MS sıklığındaki bunca değişkenliğe rağmen benzer çıkan tek sonuç, MS sıklığının yaşla birlikte artıyor olmasıdır (34).

2.1.4.Çocukluk Çağında Metabolik Sendrom

Yakın zamana kadar çocukluk çağında MS'un tanımı yapılmamışken, 2007'de Barselona'da yapılan 2. Prediyabet ve Metabolik Sendrom kongresinde çocukluk çağında MS'un tanımı IDF tarafından yaş gruplarına göre yapılmıştır (35).

Buna göre şişman çocuklardan (VKİ > 95 p);

6 yaşından küçüklerde MS tanısı için tetkik önerilmemektedir.

6–10 yaş arası çocuklarda ailede MS, Tip 2 DM, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon ve/veya şişmanlık gibi risk faktörlerine sahip kişiler varsa, bu çocukların MS yönünden incelenmesi önerilmiştir.

10–16 yaş arası grupta şişmanlıkla birlikte aşağıdaki kriterlerden ikisi varsa MS tanısı konulur:

1. HDL Kolesterol düzeyi ≤ 40 mg/dl (1.03 mmol/l)
2. Trigliserid düzeyi ≥ 150 mg/dl (1.7 mmol/l)
3. Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg
4. Açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dl(5.6 mmol/l) veya Tip 2 DM'li ise

16 yaşından büyüklerde erişkin kriterleri kullanılır (35).

ABD'nde 1988–1994 dönemini kapsayan NHANES III'nda 2430 ergenden elde edilen veriler ATP III ölçütlerine göre değerlendirilmiş ve MS sıklığı % 4.2 (erkeklerde % 6.1, kızlarda % 2.1) bulunmuştur. Aynı araştırmada obez ergenlerde (VKİ >95p) MS sıklığı % 28.7, fazla kilolularda (VKİ 85-95p) ise % 6.8 bulunmuştur (36).

Türkiye'de okul çocukları arasında MS % 2.3 bulunmuştur (37).

2.1.5. Metabolik Sendrom Etyopatogenezi

Kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili çeşitli komponentlerin birlikteliği ile karakterize olan MS'un, spesifik nedeni tam olarak bilinmemesine rağmen; abdominal obezite ve insülin direncinin patofizyolojinin merkezinde olduğu düşünülmektedir (38).

2.1.5.1. İnsülin Direnci

İnsülin; protein sentezi, proteoliz, lipoliz, trigliserid salınımı, kas ve yağ dokusuna glukoz alımı, glikojen sentezi, endojen glukoz üretimini etkileyen pleotropik bir moleküldür (39).

İnsülin direnci (IR); dolaşımdaki normal veya yüksek insülin seviyesine karşın hedef dokularda insüline cevabın azalması durumudur. İnsülin direncinde normoglisemi sağlanması için normalden daha fazla insülin gerekir. Beta hücre kitlesi ve insülin salgılama kapasitesinde artışa bağlı kompensatuar hiperinsülinemi, insülin direncine eşlik eden en önemli özelliktir (40). IR ve hiperinsülinemi Tip 2 DM ve obezitede sık görülmekle birlikte, normal ağırlıklı, genç, diyabetik olmayan esansiyel hipertansiyonlu hastalarda da saptanmıştır (41).

Tablo 9: İnsülin Direnci Sınıflandırması (42)

I) İnsülin direncinin hücresel sınıflandırması

- 1) Prereseptör düzeyi (Anormal beta hücre salgı ürünleri, dolaşan insülin antagonistleri, iskelet kası kan akımında ve kapiller endotel hücrelerde bozukluklar)
- 2) Reseptör düzeyi (Reseptör sayısının azalması, gen mutasyonları)
- 3) Postreseptör düzeyi (Tirozin kinaz aktivitesinin azalması, sinyal ileti sisteminde anormallikler, glukoz transportunda azalma)

II) İnsülin direncinin anatomo-patolojik sınıflandırması

- 1) İskelet kası
 - 2) Yağ dokusu
 - 3) Karaciğer
-

Dokuların insülin duyarlılıkları birbirinden farklı olduğundan, insülin direnci başladığında öncelikle kasta glukoz kullanımı azalır ve bu postprandiyal 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 (43).

Yağ dokusundaki hormon sensitif lipaz trigliseridleri esterleşmemiş yağ asitleri ve gliserole parçalar. Bu işlem normalde insülin tarafından engellenir. İnsülin direncinde; insülin lipolizi tamamıyla engelleyemez ve plazmaya daha fazla serbest yağ asiti (SYA) salınır (44).

Sağlıklı insanlarda glikoz kullanımının % 75–80'inden iskelet kasının sorumlu olduğu gösterilmiştir. İnsülin direnci durumunda; artmış plazma SYA, kasların insülin aracılı glukoz transportunu baskılar (45,46). Ayrıca iskelet kaslarında trigliserid depolanmasının insülin direnci etyolojisinde direkt rol oynadığı varsayılmaktadır (47).

Plazma SYA artışı, karaciğerde glukozun ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini arttırıp, lipoprotein metabolizmasında değişikliklere yol açar. İnsülin normal fizyolojik durumlarda, trigliserid biyosentezinde merkezi rol oynayan pek çok enzimin gen ekspresyonunu arttırır (48), ayrıca VLDL trigliserid ve apo B (VLDL ve LDL yapısında yer alan apolipoprotein) üretim ve sekresyonunu azaltır (49). İnsülin direncinde karaciğerde trigliserid sentezi ve depolanması artmıştır ve aşırı trigliserid VLDL olarak salgılanır (50).

Kronik olarak yükselmiş SYA düzeyleri beta hücresinin insülin salgılaması üzerine de olumsuz etkide bulunur (51).

İnsülin direncinin ölçülmesi

İnsülin hassasiyetinin değerlendirilmesi için altın standart olan yöntem 1965'de geliştirilen öglisemik-hiperinsülinemik klamp tekniğidir. Klamp testi 12 saatlik açlık sonrası sabah uygulanır. İnsülin infüzyonu ile hastanın insülin seviyesi hepatic glukoz yapımını baskılayacak belli bir seviyede tutulurken öglisemi sağlanması için gerekli miktarda %20 dekstroz verilir. Glukoz infüzyon hızının özel metodlarla belirlenmesi sonrası her bir ünite insülinin metabolize ettiği glukoz miktarı hesaplanır ve sonuç, dokuların insüline hassasiyetinin bir göstergesi olarak

kullanılır. Eğer kişi insüline hassas ise verilen insüline karşılık ögliseminin devam ettirilmesi için daha fazla glukozun infüzyonu gerekir. Bu yöntem teknik olarak zor, pahalı olması, zaman alması ve deneyimli personel gerektirmesi nedeniyle kullanımı pratik değildir (52).

Oral glukoz tolerans testi (OGTT) diyabet tanısı için sık kullanılan bir testtir. Teknik olarak oldukça basit ve ucuz olan bu yöntem glukoz toleransının kabaca bir ölçütü olabilir. Gastrik boşalma zamanındaki ve gastrointestinal sistemde glukoz emilimindeki varyasyonlar testin güvenilirliğini bozar.

İnsülin Direncinin Homeostaz modeli değerlendirme (HOMA-IR) açlık insülin ve kan şekeri değerlerinin kullanıldığı, insülin direncinin hesaplanması için kurulmuş basit bir matematiksel indekstir.

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Açlık kan şekeri (mmol/L)} \times \text{Açlık plazma insülin (mU/L)}] / 22,5$$

Bu formülde mmol/L olarak verilen kan şekeri mg/dl olarak kullanılmak istenirse 18 ile bölünmelidir. HOMA-IR yaklaşık 2 ile 15 arasında değişen değerlere sahiptir ve arttıkça insülin direncinin arttığını gösterir. HOMA-IR > 2,7 insülin direnci olarak tanımlanır (53).

Basit matematiksel hesaba dayanan bir diğer insülin hassasiyeti değerlendirme yöntemi Kantitatif İnsülin Duyarlılık Kontrol İndeksi (QUICKI), aşağıdaki formül ile hesaplanır.

$$\text{QUICKI} = 1 / [\log (\text{açlık plazma insülin-}\mu\text{U/ml}) + \log (\text{açlık kan şekeri mg/dl})]$$

2.1.5.2. Abdominal Obezite

Santral veya abdominal obezite olarak adlandırılan periomentel veya visseral yağ fazlalığı, MS'un bir komponentidir ve KVH risk artışı ile birlikte (54).

Visseral yağ dokusu, tipik olarak toplam vücut yağının %20'si olup;

intraperitoneal (omental, mezenterik ve umblikal), ekstraperitoneal (peripankreatik ve perirenal) ve pelvis içi (epididim ve gonadal gibi ürogenital) yağ segmentlerinden oluşur (55).

Abdominal bölgedeki yağ dokusunun venöz drenajının direkt olarak portal sistem içine olmasından dolayı; vücudun diğer bölgelerindeki yağ dokusuna göre lipolitik hormonlara duyarlılığı daha fazladır. Bu nedenle abdominal obezite durumunda, hem açlık hem de toklukta plazma SYA düzeyi, diğer obezite tiplerine göre daha yüksek bulunmaktadır (56,57).

Visseral yağ dokusu metabolik olarak aktif bir yağ kitlesi olup, yağ hücreleri proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımı yoluyla, MS'un patofizyolojisine katkıda bulunmaktadır (58).

2.1.5.3.Dislipidemi

MS ile ilişkili dislipideminin KC'den artmış VLDL sekresyonunun direkt sonucu olduğu düşünülmektedir (50). İnsülin direncinde portal ven yoluyla, visseral yağ dokusundan karaciğere sunulan SYA miktarı arttığından, karaciğerde trigliserid ve VLDL yapımı artar (59).

Hipertrigliseridemi tipik olarak HDL kolesterolde azalma ile ilişkilidir. TG'den zengin lipoproteinlerden kolesterol esterlerinin, kolesterol ester transfer protein (CETP) adlı enzim tarafından HDL kolesterole transferi gerçekleşir (44,60). TG'den zengin HDL partikülleri daha hızlı hidroliz olurlar ve plazma konsantrasyonları azalır. Hipertrigliseridemi durumunda ayrıca; LDL kolesterol partikülleri TG'den zengin, küçük ve yoğundur. Yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalık ile küçük yoğun LDL kolesterol arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (61).

2.1.5.4.Hipertansiyon

İnsülin normal şartlar altında bir vazodilatatördür ve böbreklerde sodyum geri Emilimi ikincil etkisidir (62). İnsülin direnci durumunda insülinin vazodilatatör etkisi kaybolmakta fakat böbreklerde sodyum geri Emilimi etkisi korunmaktadır (63). İnsülin ayrıca sempatik sinir sistemini aktive etmektedir (64).

İnsülin direncinde artan SYA'leri göreceli olarak vazokonstrüksiyona aracı olabilmektedirler. Ayrıca yağ dokusunun da anjiotensinojenin bir kaynağı olduğu

bilinmektedir(65).

Son bulgular yağ hücresi kaynaklı leptin ve resistinde yükselmelerin insülin dirençli kişilerde hipertansiyonun patogeneziine katkıda bulunabileceğini göstermiştir(66).

MS, endotelial disfonksiyon ile de ilişkilidir. İnsülin, sağlam endotelde, nitrik oksit (NO) yoluyla vazodilatasyon sağlamaktadır. İnsülin direncinde ise, SYA'leri tarafından salınımı baskılanan NO, endotelin-1'in vazokonstrüktif etkisini karşılayamadığı için arteriyel vazokonstrüksiyon oluşur (67).

2.1.5.5. Proinflamatuvar moleküller

Yükselmiş inflamatuvar durumların MS ile ilişkisi gösterilmiştir. MS'da yağ dokusundan salgılanan CRP, TNF α , Resistin, IL-1 β , IL-18, Visfatin (Pre B hücre koloni büyüme faktörü) proinflamatuvar sitokinler iken, IL-6 (hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar), IL-10, Adiponektin antiinflamatuvar sitokinlerdir (68).

2.1.5.6. Genetik Faktörler

MS'da ailesel geçiş Framingham Kalp Çalışması'nda gösterilmiştir. MS ile ilişkili bazı genler saptanmıştır(69).

2.1.5.7. Diğer faktörler

Emosyonel ve fiziksel stres β 1 reseptörleri yoluyla lipolizi uyarmakta, yağ hücrelerinden SYA açığa çıkmaktadır. Diyet veya fizyolojik olarak uyarılmış SYA, MS ve insülin direnci gelişiminde etken rol oynamaktadır (70).

2.1.6. Metabolik Sendrom Risk Değerlendirmesi

2.1.6.1. Kardiyovasküler Hastalıklar

MS'daki klinik ve biyokimyasal komponentler birçok kardiyovasküler hastalık (KVH) risk faktörlerini içermektedir. MS'lu hastalar 3-3,5 kat artmış KVH riskine sahiptirler (71). Botnia çalışmasında; MS'lu hastalarda, koroner arter hastalığı riskinin 3 kat, kardiyovasküler ölüm riskinin ise 5 kat arttığı gösterilmiştir. (72).

MS, kalp yetmezliği gelişimi için de önemli bir risk faktörü olup, orta yaşlı

MS'lu erkeklerde kalp yetmezliği riskinin arttığı gösterilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada ise abdominal obezitenin yaşlı hastalarda kronik kalp yetmezliği riskini arttırdığı gösterilmiştir (73). Farklı MS kriterlerinin kullanıldığı çalışmalarda, sendromun hızlanmış aterosklerozla ilişkili olduğu ortaya konmuştur (74).

2.1.6.2. Tip 2 Diabetes Mellitus (Tip 2 DM)

Tip 2 DM; hem çevresel hem de genetik faktörlerin neden olduğu, insülin üretimi veya etkisi veya bunların birlikte bozukluklarından ileri gelen kronik olarak yükselmiş plazma glukoz seviyeleri ile seyreden kompleks bir hastalıktır. Tip2 DM heterojen bir hastalık olmasına rağmen, Tip2 DM'li bireylerin çoğu hastalık başlamadan önce MS veya insülin direncine sahiptir (75). Hastaların %75-80'inde Tip 2 DM gelişmeden önce insülin direnci, hiperinsülinemi, dislipidemi ve obezite mevcuttur. MS olmayan kişilerle kıyaslandığında MS'lularda Tip 2 DM sıklığı 5 kat kadar yüksek bulunmuştur (76).

Son 30 yılda Tip2 DM sıklığı 3 kat artmıştır. ABD'nde diyabet 20 milyondan fazla insanı etkilemektedir (77). Yurdumuzda yapılan en geniş diyabet sıklığı çalışması olan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP) alışmasında; 20 yaş zerindekilerde Tip 2 DM sıklığı % 7,2 bulunmuştur (78).

2.1.7. Metabolik Sendromda Sık Saptanan Durumlar

2.1.7.1. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD) hafif karaciğer (KC) yağlanmasından steatohepatit ve siroza kadar değişen patolojik özellikleri içerir. Sıklığı genel popülasyonda %3–36 arasında değişkenlik gösterir (79). NAFLD varlığı MS'un güçlü bir belirticidir. MS'lu hastalarda KC yağ içeriği MS'u olmayanlara göre yaklaşık 4 kat daha yüksek bulunmuştur (80).

2.1.7.2. Polikistik Over Sendromu

Polikistik Over Sendromu (PCOS); anovulasyon, androjen fazlalığı ve insülin direnci ile ilişkili bir klinik durumdur. MS zellikle PCOS'lu obez kadınlarda yaygındır. PCOS sıklığı fazla kilolu ve obez kadınlarda %28 olarak

bildirilmiştir(81).

2.1.7.3. Obstruktif Uyku Apne Sendromu

Obstruktif Uyku Apne Sendromu (OSA); obezitenin ciddi bir sonucudur ve artmış VKİ ile ilişkilidir. Ayrıca insülin direnci ve OSA arasında da ilişki vardır (82).

2.1.7.4. Hipogonadizm

MS ile erkek gonadal ve erektil disfonksiyon arasında ilişki vardır. MS'lu erkeklerde hipogonadizm sıklığı daha fazladır (83).

2.1.7.5. Lipodistrofi

Lipodistrofi; seçilmiş yağ dokusu birikimlerinin kaybı ile karakterize genetik veya edinsel bir bozukluktur. Parsiyel ve generalize lipodistrofli hastalar, ciddi insülin direnci ve MS özelliklerine sahiptir. Ayrıca NAFLD, kardiyovasküler hastalık, dislipidemi ve Tip 2 DM için risk taşırlar (84).

2.1.7.6. Proinflamatuvar durum

Yağ dokusu hormonlar, büyüme faktörleri ve sitokinleri içeren çok sayıda biyoaktif maddeleri salgılayan aktif ve kompleks bir endokrin organdır. Yağ dokusunu oluşturan yağ hücrelerinden salgılanan biyoaktif mediatörler adipokin olarak adlandırılır (85).

Adiponektin

Adiponektin diğer adipokinlerden farklı olarak sadece adipositler tarafından sentezlenip, obezite ve insülin direnci durumunda azalır. Serumda azalmış adiponektin düzeyleri Tip 2 DM, MS ve endotel disfonksiyonu ile de ilişkilidir (86).

Adiponektinin antiinflamatuvar ve antiaterosklerotik özellikleri de vardır. Artmış serum CRP düzeylerinin adiponektin seviyesi ile ters orantılı olması, adiponektin ve koroner arter hastalığı arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir (87).

Leptin

Leptinin temel işlevi, vücut ağırlığını düzenlemektir. Leptin yağ hücresinden beyine metabolik durumu aktaran bir sinyaldir. Leptin iştahı azaltır, metabolizmayı hızlandırır, hepatositlerde insülin etkisini baskılar ve glukoneogenezi artırır. Obezite ve insülin direncinde leptin düzeyleri artmaktadır (88).

Resistin

Resistin yağ hücreleri ve inflamatuvar hücrelerden salgılanır. Obez bireylerde zayıf bireylere göre daha yüksek düzeylerde resistin bulunmakta ve VKİ ile korelasyon göstermektedir (89).

2.1.7.7. Protrombotik durum

Son yapılan çalışmalar MS'un bir komponenti olarak hiperkoagülabileteyi işaret etmektedir. MS artmış pıhtılaşma faktör düzeyleri [doku faktörü (DF), faktör VII (FVII) ve fibrinojen] ve fibrinolitik yolların inhibisyonu [artmış plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) ve azalmış doku plazminojen aktivatörü (t-PA) aktivitesi] ile karakterizedir. Aynı zamanda endotel disfonksiyonu ve dislipidemi, trombosit agregasyonunu tetiklemekte, arteriyel ve venöz sistemde trombotik olay riskini daha da arttırmaktadır (90).

2.2.BİLİŞSEL İŞLEVLER

2.2.1. Tanım

Biliş; insan zihninin dünyayı ve çevresindeki olayları anlamaya yönelik yaptığı işlemlerin tümüdür. Dışarıdan alınan uyarıların algılanması, önceki bilgilerle karşılaştırılması, yeni bilgilerin oluşturulması, elde edilen bilgilerin belleğe depolanması, hatırlanması ile zihinsel ürünlerin kalite ve mantık yönünden değerlendirilmesi bilişsel faaliyetlerdir (91).

Bellek, öğrenme, dikkat, zeka, okuma, yazma, anlama, isimlendirme, tekrarlama, hesaplama, konuşma akıcılığı, düşünme, algılama, yargılama, soyutlama, duyguların ortaya konması ve gerçeği değerlendirme yetilerininin hepsi birer bilişsel işlemdir (91,92).

2.2.2. Bellek

Bellek; bilgiyi (görülen, işitilen, düşünülen, hissedilen) algılama, düzenleme, kodlama, saklama ve hatırlamayla tanımlanan bilişsel bir süreçtir (93).

Belleğin işlevleri; edinilen bilginin zihindeki bir temsiline dönüştürülmesi (kodlama), tekrarlama ihtiyacı duymadan zihinde saklanması (depolama) ve gerektiğinde tekrar bilince döndürülmesidir (anımsama). Saklanan bilginin hiçbir ipucu vermeden geri getirilmesi anımsama, yalnızca ipucu verildiğinde geri getirilebilmesi tanımadır (94).

Bellek kavramı tek başına bir yapı olmayıp çeşitli bilişsel yetenekleri yansıttığı için, bilginin edinilmesiyle hatırlanması arasındaki süre, verilmiş olan bilginin özellikleri, bilginin yansıtıldığı görev veya bu görevin yerine getirilmesinde işleyen bilişsel işlemler gibi kıstaslara göre sınıflandırılmaktadır (94).

Tablo 10: Bellek Sınıflandırması (95)

Zamansal parametrelere göre sınıflandırma	Mekanik sınıflandırma
Kısa süreli (primer veya hızlı) bellek	Kayıt
İşlem belleği	Depolama ve kodlama
Uzun süreli bellek	Konsolidasyon
Sekonder veya yakın bellek	Bulup getirme ve tanıma
Tersiyer veya uzak bellek	
İçeriğe göre sınıflandırma	Modalite sınıflandırması
Açık veya deklaratif (olaysal) bellek	Sözel bellek
Epizodik	Görsel bellek
Semantik	
Örtük veya nondeklaratif bellek	
Yöntemsel, Talimat verme	

Kısa süreli (primer) bellek; bilginin sunulmasından veya kesintisiz bir tekrarlamanın bitiminden hemen sonra hatırlanmasıdır (94). Kısa süreli belleğin kapasitesi yaklaşık 7 ± 2 birim olup, bilginin kalma süresi 20–30 saniyedir (96,97). Kısa süreli belleğin iki yaşamsal işlevi vardır. Birincisi, bilgiyi kısa süre için de olsa depolamak, ikincisi ise zihinsel işlemlerin yapılmasıdır. Bu nedenle işlem belleği olarak da adlandırılmaktadır (98).

Uzun süreli bellek; bilginin verilmesinin ardından belli bir süre geçtikten sonra araya tekrarlama girmeksizin hatırlanmasıdır. Kısa süreli belleğe gelen bilgilerin uzun süreli belleğe depolanması, tekrar ve gruplandırma yöntemleri ile gerçekleşmektedir. Uzun süreli belleğin kapasite sınırları belli değildir. Bilgilerin burada kalma süresi de çok uzundur (94).

Açık (anlatılabilen, deklaratif) bellek; gerçekleri, yaşantıları ve olaylar hakkındaki bilgileri içermektedir ve bilinçli bir şekilde akla getirilip dışa vurulabilmektedir.

Epizodik (anısal, dönemlik) bellek; olaylara yönelik olup, bilginin ilişkili olduğu belli yer, zaman gibi öğeleri de içermektedir. Anısal bellek anlamlı belleğe göre daha güçlüdür. Bilgilerin kodlanması için de fazla bir çabaya ihtiyaç yoktur.

Semantik (anlamlı) bellek; kelimeler, kurallar ve dile yönelik olup, herhangi bir yer, zaman veya kişiye bağlı olmayan bilgileri içermektedir (94, 99, 100). Epizodik bellek aktif olarak hatırlanır, semantik bellek ise bilinir (101).

Örtük (anlatılmayan, nondeklaratif) bellek, bilinçli bir şekilde ulaşılamayan ve açıklanamayan, işleyiş ve beceriler yoluyla dışa vurulan, beceri ve alışkanlık edinme ve şartlı refleks gibi öğeleri içermektedir. Bu nedenle 'refleksif bellek' olarak da adlandırılmaktadır (94,99).

Sözel bellek, sözel bilgileri öğrenme ve hatırlamayla ilgili bellek türüdür (93).

Görsel bellek, daha önceden görülen görsel uyarıcıları, biçim, ayrıntı, konum ya da diğer önemli özellikleriyle görsel olarak hatırlayabilme yetisidir (93).

Kısa süreli bellek, ağırlıklı olarak fronto-pariyetal nöral şebekenin kontrolünde olan bir dikkat işlevi iken; uzun süreli bellek, bilginin kaydedilmesi ve pekiştirilmesinde rol oynayan limbik sistemin, özellikle de hipokampo-entorhinal kompleksin kontrolündedir (102). Limbik sistemin ana bileşenleri; hipokampal bölge, amigdala, paralimbik korteks, belli bazı mediyal ve anterior talamik çekirdekler, mamiller cisimler, diğer hipotalamik çekirdekler, bazal önbeyin, ventral striatum ve ara bağlantıları sağlayan lif sistemleridir (103, 104, 105).

2.2.3. Dikkat

Uyanıklık esnasında kişi dışarıdan ve kendi içinden kaynaklanan pek çok duyuşal sinyale maruz kalır. Beynin kendisi tarafından üretilen sonsuz bellek izleri ve düşünce dizileri de potansiyel uyarılar için ek kaynaklar sağlar. Uyarın mekanının o anda önemli olan hedefleri başarmak için gereken kısmı (ve bu hedefler yemek bulmaktan derin etik sorunları çözmeye kadar varan çeşitlilikte olabilir) kişinin içsel ihtiyaçlarını, çevrenin durumunu ve geçmişte edinilen deneyimleri yansıtacak şekilde an be an değişir (106).

Beyin, vücut içinden ve dış çevreden sürekli gelen bu bilgi girdisi içinde hepsini işleme sokamayacağı için bir kısmını elemek zorundadır. Bir kısım bilgilerin

de diğerleriyle ilişkisi olması nedeniyle, birlikte ele alınmaları gerekir. Bütün bunların gerçekleştirilmesine dikkat adı verilmektedir (107).

Dikkat, algının aktif ve seçici bir yanındır, bilginin kısa süreli belleğe geçip geçmeyeceğini belirler. Dikkatin yönelmediği uyarılar kaybolur (108).

Dikkatle ilişkili süreçler; uyarılma (genel cevapluluk düzeyi), yönelim (duysal organların yeniden düzenlenmesi), seçici dikkat, sürdürülen dikkat (vijilans) ve bölünmüş dikkattir (106).

Kişinin etrafında olan diğer bütün uyarıları göz ardı edip, sadece bir uyarıya dikkati yönlendirme becerisine seçici dikkat denir (109). Seçici dikkat mekanizmaları yönelinen uyarıların işlenmesini kuvvetlendirir veya gereksiz bilgilerin işlenmesini engeller (110).

Bölünmüş dikkat eş zamanlı iki uyarı arasında dikkatin paylaşımı, sürdürülen dikkat ise kişinin zaman içinde performansını sürdürme yeteneği olarak tanımlanmaktadır (111).

Psikolojik süreçler açısından dikkatin sınırları, bilinç, uyarılma, motivasyon, bellek ve algının sınırlarıyla kesişir. Bilincin içeriği seçici dikkatin hedefleri ile belirlenmektedir.

Paryetal, limbik ve özellikle de prefrontal korteksler dikkat yanıtlarının modülasyonunu yürütür (106).

2.2.4. Öğrenme

Öğrenme; çevreden gelen uyarıların beş duyu ile algılanması, algılanan duyuların önceki bilgilerle karşılaştırılarak yeniden anlam yüklenmesi ile bellekte saklanması, saklanan bu bilgilerin kullanımı için geri çağırılması ile davranışa dönüştürülmesi sürecini kapsar (112).

Bir başka deyişle öğrenme; bireyin olgunlaşma düzeyine göre, yaşantıları aracılığıyla ya da çevresi ile etkileşimi sonucunda yeni davranışlar kazanması ya da eski davranışları değiştirmesi ve kendi içinde ilerleme aşamalarını yine kendisinin belirleme sürecidir (113).

Öğrenme süreci, duyu organları, primer korteks, assosiyasyon neokorteksi ile bilginin farkına varılması ile başlar. Bunu pariyetal lob ve prefrontal lob vasıtasıyla kısa süreli bellek yani işlem belleğinde, bilginin çevrim içi tutulması süreci takip

eder. Daha sonra limbik sistem bilginin kodlanması ve pekiştirilmesini gerçekleştirir ve serebral korteksin değişik bölgelerinde bilgi depolanır. Bilginin geri çağırılması ise prefronto-temporal şebeke vasıtasıyla gerçekleşir (114).

2.2.5. Yürütücü İşlevler

Yüksek bilişsel işlevler olarak da bilinen yürütücü işlevler; irade, hareketin amaçlanması, planlanması ve davranışın otokontrolü gibi işlevleri içerir. Yani yürütücü işlevler; kompleks davranışların düzenli olarak planlanması ve sıralanması, risk farklılıklarını temel alarak stratejik karar verme, çeşitli olaylara aynı anda dikkat yöneltebilme ve konsantrasyon odağını birinden diğerine esnekçe yönlendirebilme, karmaşık bir durumun çerçevesini ve ana noktasını kavrama kapasitesi, çeldirici ve bozucu etkiye direnç, çok adımlı talimatları takip edebilme, anlık ama uygunsuz cevap eğilimlerinin baskılanması ve davranışsal çıktıyı sürdürebilme yeteneklerinin tümünü ifade etmektedir (115).

Yürütücü işlevlerin ortaya konulması ise frontal korteks ve derin beyin yapıları arasında bulunan ve tekrar prefrontal kortekse dönen asosiasyon alanları aracılığıyla gerçekleşmektedir (116). Özellikle dorsolateral prefrontal korteks yürütücü işlevlerden birebir sorumlu olan bölgedir (117).

2.2.6. Bilişsel İşlevlerin Değerlendirilmesi

Nöropsikoloji; beynin davranışlarla olan ilişkisini ve beyin hasar ya da hastalıklarının kişinin bilişsel, duygusal, eylemsel ve uyumsal yetilerine olan etkilerini inceleyen bilim dalıdır (118). Bir kısım bilişsel işlevler klinik olarak değerlendirilebilirken, daha kompleks olan işlevlerin nöropsikolojik test adı verilen ölçüm yöntemleriyle değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu uygulamanın en büyük avantajı objektif puanlarla değerlendirme yapılmasına imkan vermesi ve sonuçlara birçok istatistik tekniklerin uygulanabilmesidir.

Ölçme işlevini yerine getiren bu nöropsikolojik testlerin hepsinde bulunması gereken bazı ortak özellikler vardır. Öncelikle başka bir dil ve kültür için geliştirilmiş olan testlerin, kullanılacağı kültüre uyarlanması gerekmektedir. Diğer yandan testin uygulama ve puanlamasının standart olması, güvenilir ve geçerli olması, uygulanan kültür için norm değerleri belirlenmesi gerekmektedir (119).

Çeşitli nöropsikolojik testlerin ülkemize standardizasyonu yapılmıştır. Bu doğrultuda, her bir test kültüre uyarlanmış, teste ilişkin uygulama ve puanlama süreçleri standart hale getirilmiş, norm değerleri belirlenmiş, testlerle ilgili güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları yapılmıştır. Testlerin bilişsel potansiyellerle ilgili olması nedeniyle, bunların oluşturduğu bataryaya Bilişsel Potansiyeller için Nöropsikolojik Test (BİLNOT) Bataryası adı verilmiştir (120).

2.2.7. Bilişsel İşlevleri Etkileyen Faktörler

2.2.7.1. Yaş-cinsiyet

İnsan beyninin önemli bir hedefi, bireyin deneyimlerden yararlanmasını sağlamak amacıyla belli bir zaman içinde bilgi biriktirmektir. Beyindeki her bir nöron yaşam boyu biyolojik yıpranmanın biriken etkilerine maruz kalır. Bazı çalışmalarda; yaşlı grupların ortalama olarak daha az sayıda nörona sahip olduğu, korteks hacimlerinin daha küçük olduğu, daha az sinaps ve reseptörlerinin bulunduğu, metabolik hızlarının ve kan akımının daha düşük olduğu gösterilmiştir (121, 122, 123, 124).

Bilişsel bozukluklar yaşlılarda yaygındır, sıklığı 65 yaş ve üstünde % 25 iken, 85 yaş ve üstünde % 65'e ulaşır (125).

Beyin dokusu volüm ve asimetrisinde cinsiyete göre anatomik farklılıklar ve hormon düzeyi farklılıkları, erkek ve kadınlar arasında çeşitli bilişsel yetenekler açısından da farklılıklara neden olmaktadır (126,127,128).

2.2.7.2. Diyet ve ilaç kullanımı

Diyet gibi çeşitli yaşam şekli karakteristikleri, bilişsel azalma ve demansa katkıda bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda, omega-6 ve doymuş yağ asitlerini içeren yüksek yağ alımının, bilişsel testlerde bozulmaya neden olduğu (129,130,131) ve bu yağların artmış tüketiminin Alzheimer hastalığı için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (132,133,134). Birçok çalışmada da omega-3 yağ asitleri ve haftalık balık tüketiminin Alzheimer hastalığı riskini azalttığı rapor edilmiştir (132,135,136).

Bilişsel bozukluklar ile vitamin B12 ve folik asit eksikliklerinin ilişkisi çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur (137,138).

Normal ağırlıklı kadınlarda kilo kaybı çalışmalarında, daha fazla kilo kaybının işlem belleği ve yürütücü işlev testlerini olumsuz etkilediği gösterilmiştir (139). Yeme bozukluklarından dolayı uzun dönem açlığın olumsuz etkileri ve glukoz verilmesinin bilişsel performans üzerine olumlu etkileri çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (140,141).

Bilişsel işlevleri sigara ve alkol kullanımı gibi (142,143,144,145), farklı gruplardan bir çok ilacın kullanımı da etkilemektedir (146).

2.2.7.3. Sosyoekonomik durum

Düşük sosyoekonomik durumun, biyomedikal faktörlerden bağımsız olarak bilişsel işlev azalması ile ilişkisi gösterilmiştir (147). Ayrıca sosyoekonomik düzey azaldıkça sebze ve meyvelerin tüketimi azalıp yağların tüketimi arttığı için, bilişsel fonksiyonların gerilemesi artmaktadır (148).

2.2.7.4. Eğitim

Eğitim düzeyi düşüklüğünün bilişsel bozukluğa zemin hazırladığı veya risk faktörü olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (149).

Eğitimsiz bir kişinin demansa yakalanma riski, sekiz yıllık eğitim görmüş bir kişiye göre en azından iki kat daha fazladır (150).

2.2.7.5. Hastalıklar

Çeşitli nörolojik hastalıkların, psikiyatrik problemlerin ve kafa travmasının bilişsel işlevler üzerine olumsuz etkileri bilinmektedir (151, 152, 153, 154, 155, 156).

Hipertiroidizm ve hipotiroidizm, Cushing hastalığı, Addison hastalığı ile diğer endokrinolojik bozukluklar, önemli bilişsel problemlerle sonuçlanmaktadır (157).

Kas iskelet sistemi hastalıkları gibi birçok kronik hastalık, bilişsel yetenekleri olumsuz etkileyebilmektedir (158).

2.2.8. Metabolik Sendrom ve Bilişsel İşlevler

MS'un komponentlerinden olan obezite, hiperinsülinemi, hiperglisemi, hiperlipidemi ve hipertansiyonun kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar için risk etkeni olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda özellikle yaşlılarda yapılan birkaç çalışmada metabolik sendrom ile bilişsel işlev bozukluklarının ilişkisi gösterilmiştir (14). MS'un bilişsel fonksiyonlar üzerine olan etkileri risk faktörleri veya komplikasyonları aracılığıyla olabilir.

Framingham Kalp Çalışması'nda olduğu gibi birkaç çalışmada obezitenin bilişsel fonksiyonlarda azalma ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (159). Beyin, diğer kardiyovasküler durumlardan bağımsız olarak obezitenin hedef organıdır. Obezite iskemik ve hemorajik inme gelişim riskinde artışla birlikte (11,12), demansa kadar ilerleyebilen bilişsel fonksiyon bozukluklarının gelişimine de neden olabilmektedir (13).

Normoglisemik, insülin direnci olup diyabeti olmayan yaşlılarda yapılan bir çalışmada da bellek ve öğrenme bozuklukları saptanmıştır (B75). İnsülin, beyin fonksiyonlarında önemli rol oynamaktadır. İnsülin reseptörleri bellek ve öğrenme işlevleri için önemli olan hipokampus başta olmak üzere, entorhinal korteks ve frontal korteks gibi beyin bölgelerinde yerleşmiştir (161,162). Periferal hiperinsülinemi ve insülin direncinde kan beyin bariyerinden beyine insülin alımı azalır. Beyin insülin seviyelerinin aşırı düşmesi, nöron içi amiloid B birikiminin artışı ve bu proteinlerin temizlenmesinde esas rol oynayan proteazın azalması ile sonuçlanmaktadır (163,164). Ayrıca insülin, merkezi sinir sisteminde glukoz kullanımı (165) ve asetilkolin, norepinefrin ve dopamin gibi biliş üzerine önemli rolleri olan nörotransmitter seviyelerini de düzenlemektedir (161).

Hipertansiyon, serebrovasküler hastalık gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biridir ve serebrovasküler olay öncesinde; yürütücü işlevler, bellek, öğrenme ve dikkat testlerinde performans azalması ile ortaya konulan, gizli beyin hasarları meydana getirebilmektedir (166).

Plazmada artmış total kolesterol ve azalmış HDL kolesterol gibi lipid anormalliklerinin, bilişsel fonksiyon bozukluğu ve demans ile ilişkili olduğu yaşlı populasyonlarda gösterilmiştir (167). Ayrıca otopsi çalışmalarında, serumda artmış

kolesterol seviyeleri ve beyinde amiloid birikimleri arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (168).

Tip2 DM; MS'un bir komplikasyonudur ve bilişsel fonksiyon bozuklukları DM'lu bireylerde sık karşılaşılan bir durumdur (169). Finnish ve Framingham çalışmalarında diyabet ve bilişsel işlev bozuklukları arasındaki ilişki gösterilmiştir (170,171).

DM'da kronik hiperglisemi ve tekrarlayan hipoglisemik atakların bilişsel fonksiyon bozukluğunun nedeni olduğu düşünülmektedir.

Kronik hiperglisemi; oksijen radikallerinin üretimini arttırmaktadır. Bu durum hipokampal nöronlara direkt olarak toksik etki göstermekte (172) ve endotelial fonksiyon bozukluğu ile mikrovasküler hasar oluşumuna katkıda bulunmaktadır (173). Ayrıca inflamatuvar sitokinler ve kortizol seviyelerini arttırması yoluyla da bilişsel fonksiyonların baskılanmasına neden olmaktadır (174, 175, 176).

Hipokampus hipoksi ve hipoglisemi ile hasarlanmalara diğer beyin bölgelerinden daha duyarlıdır. Tekrarlayan hipoglisemik atakların özellikle kalıcı bilişsel bozukluklar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (177,178).

MS'un etyopatogenezinde yer alan inflamatuvar sitokinlerin de bilişsel bozukluk ve demans gelişiminde rol oynadığı saptanmıştır (179,180).

2.4. Metabolik Sendromun Bilişsel İşlevler Açısından Önemi

Bilişsel fonksiyon bozuklukları; sosyal ve kişiler arası ilişkiler, çalışma hayatı, kendi kendine bakım açısından günlük yaşantıyı etkilediği gibi, hastalığa, tedaviye ve diyetle uyumu bozarak, yaşam süresini de etkileyebilmektedir (181). Toplum sağlığı açısından; bilişsel işlev bozukluklarının erken dönemde tespit edilmesi ve ağır bilişsel bozukluk gelişmeden önce gerekli tedaviler uygulanarak önlemler alınması gerekmektedir. Yaşlı popülasyonlarda bilişsel fonksiyon bozuklukları ile ilişkili olduğu gösterilen MS ve risk faktörlerinin erken dönemde saptanması önem taşımaktadır.

MS tedavisinde en önemli faktör, oluşmadan önce risk altındaki bireylerin belirlenmesi ve kalori kısıtlanması, fiziksel aktivitenin arttırılması, kilo kaybı yoluyla engellenmeye çalışılmasıdır (182). Fiziksel aktivite ve vücut ağırlığı kontrolü gibi

yaşam şekli değişikliklerinin, bilişsel bozuklukları önleyebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (183).

MS tanısı konulduktan sonra ise, risk faktörlerinin tedavi edilmesi ve Tip 2 DM, KVH gibi komplikasyonlarına yönelik de önlemlerin alınması, gerekirse farmakolojik tedavi uygulanması gerekmektedir (184). MS risk faktörlerinden HT ve hiperlipidemiye yönelik tedavinin, hastalık süresinden bağımsız olarak bilişsel fonksiyon ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (185). Yine diyabetin erken tanı ve tedavisi glukoz toleransında düzelmeler, periferik insülin seviyelerinde azalma ve insülin duyarlılığında artış (186) ile hiperglisemi ve hipoglisemik atakların önlenmesi yoluyla bilişsel fonksiyon bozukluklarının azaltılabileceği gösterilmiştir (157).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma metodu

Çalışmaya Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan, 2007/ 53 proje sayısı ve 9/7 karar numarası ile alınan onay sonrasında başlanmıştır.

Temmuz 2007 ile Haziran 2008 tarihleri arasında yürütülen çalışma, bir vaka-kontrol çalışması olarak planlanmıştır. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Dahiliye ve Obezite Polikliniği'ne başvuran 30–55 yaş arası bireyler çalışmaya uygunlukları açısından incelenmiştir. Bu bireylerin, ayrıntılı özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri, bilinen hastalıkları ve kullandıkları ilaç olup olmadığı öğrenilip, fizik muayeneleri yapılmıştır.

Hasta grubu için, başvuru esnasında MS tanısı konulan, ilaç kullanımı olmayan hastalar; kontrol grubu için de fizik muayenede ve yapılan rutin tetkiklerinde herhangi bir patoloji saptanmayan, MS grubu ile benzer yaş, eğitim seviyesi ve cinsiyet dağılımına sahip sağlıklı bireyler belirlenmiştir. Her iki grup da, bilişsel işlevleri etkileyebilecek durumların belirtildiği, çalışmaya dahil edilme kriterleri açısından tekrar değerlendirilmiştir. Tüm kriterlere uygun bulunanlara çalışma hakkında bilgi verilmiş, hazırlanmış onam formu okutulmuştur.

Katılmayı kabul eden, yazılı onayları alınan 42 MS'lu hasta ve 29 sağlıklı birey çalışmaya alınmıştır. Katılımcılara yapılan karotis US incelemesinde 3 MS hastası ile 4 kontrol grubu bireyinin karotislerinde plak tespit edilmiştir. Bu katılımcıların, bilişsel işlev testlerinin olumsuz yönde etkilenebileceği düşünülerek, çalışma dışı bırakılmasına karar verilmiştir. Çalışmaya 39 MS hastası ve 25 kontrol grubu bireyi ile devam edilmiştir.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. Katılımcıların 30–55 yaş arasında olması,
2. Son 3 aydır herhangi bir ilaç kullanımı olmaması,
3. En az ilkokul mezunu olup, görme, işitme engeli ve renk körlüğü bulunmaması,

4. Herhangi bir kronik hastalığı olmaması (Karaciğer, böbrek, akciğer, endokrinolojik, romatolojik, nörolojik, hematolojik açıdan),
5. Major depresyon tanısı olmaması ve bu sebeple son 6 aydır ilaç kullanımı olmaması,
6. Bilişsel işlevleri etkileyebilecek herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmaması,
7. Alkol ve madde bağımlılığının olmaması,
8. Morbid obezite bulunmaması (VKİ >40kg/m²)
9. Bunlara ilaveten kontrol grubundaki bireylerin herhangi bir MS kriterine sahip olmaması.

3.2.Ölçümler

Tüm katılımcıların boy, ağırlık ve bel çevreleri ölçümü; oda kıyafetleri içersinde, açken, çıplak ayakla ve ayakta dururken, standart ölçüm aletleri kullanılarak yapılmıştır. Bel çevreleri; göbek üzerinden yere paralel olarak, arkus kostarum ile spina iliaka anterior superior arasındaki en dar kısımdan ölçülmüştür (187). Vücut kütle indeksi (VKİ), hastanın kilosunun boyunun karesine bölünmesiyle (ağırlık/boy², kg/m²) hesaplanmıştır (188). Kan basınçları ölçümü de iki ayrı zamanda, hastalar en az 10 dakika istirahat ettikten sonra, her iki koldan uygun manşonlu, civalı tansiyon aletiyle, Korotkoff faz I ve faz V sesleri baz alınarak yapılmıştır.

Tüm hastalardan 12 saatlik açlık sonrası sabah geldiklerinde, biyokimyasal ve hormonal parametreler için antekubital venden kan alınarak kuru düz tüplere boşaltılmıştır. Biyokimyasal parametreler Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında Aeroset Abbott marka cihaz ile ölçülmüştür.

MS tanısı konulan hastalara Diyabet polikliniğinde, randevu verilerek, 75 gr glukoz ile oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmıştır. Hastalara bu testten önce en az üç gün karbonhidrat kısıtlaması olmaksızın beslenmeleri gerektiği belirtilmiştir. 10–12 saatlik açlık sonrası sabah erken saatlerde, sakın bir ortamda uygulanan test sırasında kahve sigara içilmesine izin verilmemiştir. Başlangıç kanı alındıktan sonra, birkaç dakika içersinde glukozlu su içirilmiş ve 2 saat sonra kan şekeri düzeyi ölçülmüştür.

Tüm katılımcıların, ekstrakraniyal karotis arteriyel renkli Doppler Ultrasound (US) incelemesi ile sağ ve sol karotis arter intima media kalınlıkları değerlendirilmiştir. Ekstrakraniyal vasküler yapıların B mode US incelemesinde; ölçümler plak varlığı araştırılarak, her iki karotid bulbus genişlemesi ve 1 cm proksimalinden, plak olmayan bölgenin en kalın yerinden yapılmıştır. Karotis intima-media kalınlığı (KIMT); lümen intima ayrimından media adventisya ayrimına kadar olan kısım olarak tanımlanmıştır. US ölçümleri Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Kliniğinde Toshiba Xario marka US cihazı ile ve standardizasyonun sağlanması amacıyla aynı hekim tarafından yapılmıştır.

3.3. Görüşme

Yapılacak olan bilişsel değerlendirmelerin olumsuz etkilenmemesi için hasta, çevresel etkenlerden mümkün olduğu kadar soyutlanmış özel bir odaya alınmış ve görüşme burada yapılmıştır. Test malzemeleri olarak uyarıcı form, kayıt formu, kurşun kalem, silgi ve kronometre kullanılmıştır. Malzemeler masanın üzerine uygun bir düzende yerleştirilmiş ve kayıt formu deneğin göremeyeceği bir biçimde tutulmuştur. Her testten önce uygulanacak test hakkında anlayabilecekleri şekilde bilgi verilmiştir. Katılımcılara, bilişsel işlevlerin önemli komponentleri olan dikkat, öğrenme ve belleği değerlendirmek üzere, Türk toplumu için geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmış olan çeşitli nöropsikolojik testler uygulanmıştır.

Görüşme sırasında, ölçüm ve kayıtlardan elde edilen bilgilerle birlikte yaş, cinsiyet, eğitim süresi, meslek gibi sosyodemografik veriler hazırlanan kayıt formuna işlenmiştir. Ayrıca sigara ve alkol kullanımı, miktar, süre, bırakma zamanı gibi parametreler açısından detaylı bir şekilde sorgulanarak kaydedilmiştir.

3.4. Nöropsikolojik testler

3.4.1. Stroop Testi

İlk kez Stroop tarafından 1935 yılında geliştirilmiş olan bu testin daha sonra pek çok modifikasyonu ortaya çıkmıştır. Temelde zamana ve verilen işe bağlı olarak dikkatin yoğunlaştırılması ve sürdürülebilmesini değerlendirir. Stroop testi araya karışan bozucu uyaranlara karşı direnebilmeyi, uygunsuz uyaranları ve uygunsuz

tepki eğilimlerini durdurup bastırabilmeyi en iyi değerlendiren testlerin başında gelir. Testin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (189,190).

Testte öncelikle denekte bir “okuma eğilimi” oluşturulur; kendisinden renksiz ve renkli kelimeleri, renk isimlerini (kırmızı, yeşil, mavi, sarı) mümkün olduğu kadar çabuk okuması istenir. Daha sonra ikinci bir eğilim, “renk adlandırma eğilimi” oluşturulur, renkli dairelerin rengini söylemesi istenir. Üçüncü olarak “bozucu etki” durumunda ise, deneğin eline renk isimleri yazılı bir kart verilir, burada her bir renk ismi bir başka renkte yazılmıştır (örneğin kırmızı kelimesi mavi renkte, mavi kelimesi yeşil renkte). Bu sefer denekten, bu kelimeleri okuma yönündeki kuvvetli eğilimini bastırması ve o renk ismi ne renk mürekkeple yazılmış ise bu rengi söylemesi istenir. Burada denek için okuma eğilimini bastırmak oldukça zordur; deneğin bu görevlerden her birini yaparken ne kadar zaman harcadığı (sonuncu görev daha çok zaman alır), okuma eğilimini bastıramayıp da kelimenin rengini söylemek yerine renk ismini okuyup okumadığı, okuduysa bunu düzeltip düzeltmediği kaydedilir (191,192).

Katılımcılara Stroop testi uygulanırken 5 bölüm için ayrı ayrı “tamamlama süresi puanı”, “hata puanı”, “düzeltme sayısı puanları” hesaplanmıştır. Tamamlama süresi puanlarının hata ve düzeltme sayısı puanları ile korelasyon gösterdiği standardizasyon çalışmalarında gösterildiğinden dolayı, çalışmamızda bozucu uyaranlara karşı direnci ölçen ve testin kritik bölümü olan 5.bölüm tamamlama süresi puanları kullanılmıştır.

Stroop performansı; belirgin dikkat, konsantrasyon problemi ve ağrısı olan hastalar ile yaşlılarda olumsuz yönde etkilenir. Görsel yetenek ayrıca önemlidir ve renk körlüğü durumu bu testin uygulanmasına engeldir. Stroop testinin beynin frontal alanı ile ilgili olduğu kabul edilmektedir (192).

3.4.2. Sözel Bellek Süreçleri Testi

Öget Öktem tarafından 1992 yılında Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi’nden yararlanılarak geliştirilmiştir. Sözel öğrenme ve bellek işlevlerinin değerlendirilmesinde kullanılır. Test 15 tane birbiriyle ilişkisiz kelimedenden oluşan kelime listesinin, 10 kere ya da tüm liste hatasız tekrar edilinceye kadar okunup, her seferinde deneğin cevapları kaydedilmek suretiyle uygulanır. 40 dakika sonra

denekten aklında kalan kelimeleri tekrar söylemesi istenir. Geciktirilmiş kendiliğinden hatırlamada, deneğin öğrenmiş olduğundan birkaç kelime daha az hatırlaması normal kabul edilir (193). Deneğin hatırlayamadığı kelimeler için “tanıyarak hatırlama” denemesi yapılır. Bu amaçla, her bir kelimenin, o kelimeyle anlamsal olarak aynı kategoriden olan bir kelime ile sessel olarak benzeyen bir kelime arasında, daha önceden hazırlanmış bir liste içerisinde deneğe gösterilerek tanınması beklenir. Eğitim düzeyi, zeka, performansla anlamlı derecede katkıda bulunur (193,194).

Değerlendirmede aşağıdaki puanlar dikkate alınır:

Anlık Bellek Puanı: İlk denemede hatırlanan kelime sayısı

Öğrenme Puanı: 10 denemenin tümünde hatırlanan doğru kelimelerin toplamı.

En Yüksek Öğrenme Puanı: Tek denemede en çok hatırlanan kelime sayısı.

Uzun Süreli Bellek Puanı: 40 dakika sonra hatırlanan kelime sayısı.

Tanıma Puanı: Hatırlanamayan kelimeler için, listeden doğru olarak tanınan kelime sayısı.

Öğrenme Yanlış Puanı: Öğrenme denemelerinin tümünde söylenen yanlış kelime toplamı.

Hatırlama Yanlış Puanı: 40 dakika sonra hatırlama sırasında söylenen yanlış kelime sayısı

3.4.3. Wechsler Bellek Testi

3.4.3.1. Görsel Bellek Testi

Görsel belleğin değerlendirilmesi için Wechsler Bellek Testi'nin görsel bellek alt testi kullanılabilir. Her biri ayrı bir kart üzerine çizilmiş 3 ayrı şeklin 10'ar saniye süreyle deneğe gösterilmesi ve hemen sonra deneğin şekli hatırladığı kadarıyla çizmesi esasına dayanır. Bu testin maksimum puanı 14'dür (189,190).

3.4.3.2. Mantıksal Bellek Testi

Mantıksal bellek alt testinde iki ayrı hikaye (A ve B) okunup, denekden bunları dinledikten hemen sonra tekrarlaması istenir. Her hikayede puanlanacak 24 unsur bulunmakta olup, her doğru tepkiye bir puan verilmektedir. A ve B hikayeleri

için ayrı ayrı elde edilen puanlar toplanarak, mantıksal bellek testi puanı elde edilir (189,190).

3.4.3.3. Sayı Dizisi Öğrenme Testi (SDÖT)

SDÖT ileri sayı dizisi ve geri sayı dizisi olarak iki farklı testten oluşmaktadır. Uyanıklık, dikkat ve konsantrasyonun değerlendirilmesi için yapılan sayı dizisi testleri aslında kısa süreli bellek değerlendirilmesi içinde kullanılmaktadır ancak bunları dikkati ölçen testler olarak değerlendirmek daha uygun olur (191).

İleri sayı dizisi testinde, saniyede bir sayı hızında, sırası karışık sayılar söylenir. Denekten bunları aynı sıra ile tekrarlaması istenir. Sayı dizisi doğru tekrarlandığında bir sonraki daha uzun sayı dizisi okunur, denek bir çift sayı dizisini başaramayana kadar devam edilir. Bu bölümün maksimum puanı 8'dir.

Geri sayı dizisi testinde ise, denekten son söylenen sayıdan başlayıp sıra ile geriye doğru sayması istenir. Bu bölümün maksimum puanı 7'dir. İki sayı dizisinden elde edilen puanlar toplanarak toplam puan elde edilir (192,194). Geri sayı dizisi bir miktar zihinsel iz sürme gerektirdiğinden "karmaşık dikkat" çerçevesinde düşünülebilir (195).

3.4.3.4. Akıcılık Testi

Sözel Kategorik Akıcılık Testi nöropsikolojik değerlendirmenin standart bir metodu olarak yürütücü işlevleri, belleği özellikle de semantik belleği değerlendirmede yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (191,196,197). Test dil becerisini, sözel işlevleri ve davranışı devam ettirebilmeyi ölçer (198). Ayrıca zihinsel iz sürme, dikkatin sürdürülmesi, sebatlılık boyutlarını içeren karmaşık dikkat hakkında bize bilgi verir (199).

Testin birinci bölümünde deneklerden bir dakika içerisinde hatırlarına gelen hayvan isimlerini, ikinci bölümünde ise bir meyve, bir insan ismi saymaları istenir (200). Puanlama üretilen toplam kelime sayısına göre belirlenir (197,199).

3.4.3.5. Benzerlikler Testi

Deneğe iki şeyin ismi söylenerek, bunların ne bakımdan birbirine benzediği, ortak yanlarının ne olduğu sorulması esasına dayanır. Toplam 10 çift arasındaki

benzerlik sorulur, doğru olarak bilinenler puanı belirler. Bir yürütücü işlev olan soyut muhakeme hakkında bilgi verir (201).

3.5. İstatistiksel İncelemeler

Bu çalışmada veriler ‘‘SPSS (Statistical Package For Social Science) 11,5 for Windows Version’’ programında analiz edilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özelliklerinin dağılımı tanımlayıcı istatistiksel metodlarla yapılmıştır. İki grup karşılaştırmalarında normal dağılıma uygunluk testlerine göre; normal dağılıma uygun olanlara Student T testi, uygun olmayanlara Mann Whitney U testi yapılmıştır. Sonuçlar ortalama ve standart sapma değerleri olarak verilmiştir. Tüm istatistiksel değerlendirmeler için $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Veriler

Araştırmamız kapsamına; ATP III kriterlerine göre MS tanısı konulan 39 hasta (deney grubu) ile 25 sağlıklı birey (kontrol grubu) alınmıştır.

İki grup yaş, cinsiyet, eğitim seviyesi, sigara ve alkol kullanımına göre karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Sosyodemografik veriler tablo 11 ve tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 11:ATP III Kriterlerine Göre Metabolik Sendrom Tanısı Konulan Hastalar ile Kontrol Grubunun Sosyodemografik Verileri

Demografik Özellikler		Metabolik Sendrom	Kontrol	p
Cinsiyet	Kadın	34 (%87.2)	23 (%92)	0.547
	Erkek	5 (%12.8)	2 (%8)	
	Toplam	39 (%100)	25 (%100)	
Eğitim Düzeyi	İlkokul	23 (%59)	14 (%56)	0.814
	İlkokul üstü	16(%41)	11 (%44)	
Yaş Ortalaması		43.2	40.2	0.052
Sigara kullanımı	İçenler	13 (%33.3)	11 (%44)	0.390
	İçmeyenler	26 (%66.7)	14 (%56)	
Alkol kullanımı	İçenler	2 (%5.1)	0 (%0)	0.250
	İçmeyenler	37 (%94.9)	25 (%100)	

Tablo 11 incelendiğinde; hasta ve kontrol grubunun büyük çoğunluğunun, ilkokul eğitimine sahip kadınlardan oluştuğu görülmektedir. İlkokul üstü eğitim grubunda ortaokul, lise, yüksekokul, üniversite mezunları bulunmasına rağmen, sayıları az olması nedeniyle, ilkokul üstü eğitim şeklinde tek bir grupta toplanmıştır.

Çalışmamızda MS hasta grubu WHO kriterlerine göre de değerlendirilmiştir. WHO’ya göre MS grubu ile kontrol grubu yaş, eğitim, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı açısından karşılaştırıldığında, yine iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 12:WHO Kriterlerine Göre MS Tanısı Konulan Hastalar ile Kontrol Grubunun Sosyodemografik Verileri

Demografik Özellikler		Metabolik Sendrom	Kontrol	p
Cinsiyet	Kadın	28(%93.3)	23 (%92)	0.851
	Erkek	2(%6.7)	2 (%8)	
	Toplam	30 (%100)	25 (%100)	
Eğitim Düzeyi	İlkokul	19(%63.3)	14 (%56)	0.538
	İlkokul üstü	11(%36.7)	11 (%44)	
Yaş Ortalaması		42.9	40.2	0.128
Sigara kullanımı	İçenler	9(%30)	11 (%44)	0.287
	İçmeyenler	21(%70)	14 (%56)	
Alkol kullanımı	İçenler	1(%3.3)	0 (%0)	0.361
	İçmeyenler	29(%96.7)	25 (%100)	

4.2. Metabolik Sendromlu Katılımcıların WHO ve ATP III Kriterlerine Göre İncelenmesi

Çalışmaya dahil edilen MS'lu hastalar ATP III kriterlerine göre tespit edilmiştir. ATP III'e göre hastaların 15'i 3 kritere, 18'i 4 kritere, 6'sı 5 kritere sahiptir. 39 hastanın 30'u WHO kriterlerine göre de MS tanısı almıştır. WHO'ya göre MS tanısı alanlardan, insülin direncine ek olarak 14'ü 2 kritere, 8'i 3 kritere, 5'i 4 kritere ve 3'ü 5 kritere sahiptir.

Çalışmamızdaki ATP III kriterlerine göre MS'lu olan hastaların sahip olduğu en sık risk faktörü santral obezite iken (36 hasta %93), sıklık sırasına göre diğer risk faktörlerinin trigliserid yüksekliği (31 hasta), HDL düşüklüğü (30 hasta), hipertansiyon (27 hasta) ve hiperglisemi (26 hasta) olduğu tespit edilmiştir.

WHO kriterlerine göre MS'lu olan hastaların sahip olduğu en sık risk faktörü yine santral obezite (29 hasta %97) olup, sırasıyla diğer risk faktörleri trigliserid yüksekliği (22 hasta), hipertansiyon (21 hasta), mikroalbuminüri varlığı (9 hasta) ve HDL düşüklüğüdür (7 hasta). Görüldüğü gibi çalışmamızda MS'lularda her iki tanımlamaya göre de en sık saptanan kriter santral obezitedir.

Tablo 13'de ATP III ve WHO MS kriterleri karşılaştırılarak özetlenmiştir.

Tablo 13:ATP III ve WHO'ya Göre Metabolik Sendrom Kriterleri

Kriterler		ATP III	WHO
İnsülin direnci		(-)	Zorunlu tanı kriteri
Bel çevresi	Erkek	>102 cm	(-)
	Kadın	> 88 cm	
Bel çev/kalça çev	Erkek	(-)	> 0,9
	Kadın		> 0,85
VKİ		(-)	> 30 kg/m ²
Tansiyon Arteriyel		≥ 130/85mmHg	≥ 140/90 mmHg
Açlık kan şekeri		> 110 mg/dl	(-)
HDL Kolesterol	Erkek	< 40 mg/dl	< 35 mg/dl
	Kadın	< 50 mg/dl	< 39 mg/dl
Trigliserid		≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl
Mikroalbuminüri		(-)	> 20 mikrogr/dk

*Metabolik Sendrom tanısı için ATP III'e göre en az 3 kriter, WHO'ya göre insülin direnci ile birlikte en az 2 kriter gereklidir.

4.3. Antropometrik Ölçümler ve Kan Parametreleri Sonuçları

Her iki grup MS kriterleri (bel çevresi, bel çevresi/kalça çevresi, vücut kitle indeksi, sistolik ve diyastolik tansiyon, açlık kan şekeri, trigliserid, HDL kolesterol, HOMA-IR ve Quicki indeksi) açısından karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p= 0.000). Grupların elde edilen antropometrik ölçüm ve kan parametreleri ortalama ve standart sapma değerleri tablo 14 ve 15'de gösterilmiştir.

Tablo 14: ATP III'e Göre MS'lu Grubun MS Kriterleri Açısından Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Ölçümler	Metabolik Sendrom		Kontrol		p
	Ortalama	Std.Sapma	Ortalama	Std.Sapma	
Bel çevresi	101.7	10.0	72.2	5.1	0.000
Bel çev/kalça çev	0.9	0.1	0.7	0.1	0.000
VKİ	33.3	5.0	22.6	2.8	0.000
Sistolik tansiyon	140.8	26.9	99.8	11.9	0.000
Diastolik tansiyon	91.4	17.0	64.4	7.7	0.000
Açlık kan şekeri	103.5	14.5	87.0	8.4	0.000
HDL kolesterol	45.9	13.6	62.0	12.2	0.000
Trigliserid	196.4	80.8	73.8	21.7	0.000
Homa-IR	3.3	2.8	0.5	0.1	0.000
Quicki indeksi	0.35	0.05	0.44	0.02	0.000

Tablo 15: WHO'ya Göre MS'lu Grubun MS Kriterleri Açısından Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Ölçümler	Metabolik Sendrom		Kontrol		p
	Ortalama	Std.Sapma	Ortalama	Std.Sapma	
Bel çevresi	102.5	9.8	72.2	5.1	0.000
Bel çev/kalça çev	0.9	0.1	0.7	0.1	0.000
VKİ	34.1	4.6	22.6	2.8	0.000
Sistolik tansiyon	142.3	27.4	99.8	11.9	0.000
Diastolik tansiyon	93.3	18.1	64.4	7.7	0.000
Açlık kan şekeri	105.4	14.7	87.0	8.4	0.000
HDL kolesterol	47.2	15.0	62.0	12.2	0.000
Trigliserid	191.3	87.6	73.8	21.7	0.000
Homa-IR	3.7	3.0	0.5	0.1	0.000
Quicki indeksi	0.34	0.05	0.44	0.02	0.000

4.4. Bilişsel İşlev Test Sonuçları

ATP III hem de WHO kriterlerine göre MS'lu bireyler kontrol grubu ile bilişsel işlev test sonuçları açısından karşılaştırılmıştır.

Tablo 16: ATP III Kriterlerine Göre Metabolik Sendromlu Hastalar ile Kontrol Grubu Bireylerinin Bilişsel İşlev Test Sonuçlarının Karşılaştırılması

Nöropsikolojik Testler	Metabolik Sendrom		Kontrol		p
	Ortalama	Std. Sapma	Ortalama	Std. Sapma	
Stroop 5	29.7	8.8	25.5	6.5	0.048
Mantıksal Bellek	15.8	5.6	21.1	5.9	0.001
Görsel Bellek	10.0	2.8	12.4	1.9	0.000
Sayı Dizisi Testi	8.7	2.0	9.8	1.5	0.042
Geri Sayı Dizisi	3.5	1.4	4.2	0.8	0.047
İleri Sayı Dizisi	5.3	1.1	5.6	1.1	0.166
Akıcılık Testi	29.6	5.3	33.6	6.5	0.024
Benzerlik Testi	5.8	2.2	7.8	1.0	0.000
Anlık Bellek	5.8	1.6	7.3	1.4	0.000
Öğrenme Puanı	105.7	13.7	134.2	5.0	0.000
En Yüksek Öğrenme	13.5	1.3	15.0	0.0	0.000
Uzun Süreli Bellek	12.0	1.7	13.1	1.4	0.011
Tanıma	2.4	1.4	1.6	1.3	0.019
Toplam Hatırlama	14.4	0.9	14.7	0.5	0.295
Öğrenme Yanlış Puanı	1.0	1.1	0.7	1.0	0.177
Hatırlama Yanlış Puanı	1.9	1.8	0.6	0.9	0.002

Tablo 16'da görüldüğü gibi ATP III'e göre MS'lu grup ile kontrol grubu bilişsel işlev test sonuçları açısından karşılaştırılmıştır. MS'lu grubun dikkat (stroop 5, sayı dizisi testi), yürütücü işlevler (stroop 5, geri sayı dizisi, benzerlikler testi) mantıksal bellek, görsel bellek, semantik bellek (akıcılık testi) ile anlık bellek, uzun süreli bellek, öğrenme gibi sözel bellek süreçlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bozukluk saptanmıştır.

Tablo 17:WHO Kriterlerine Göre Metabolik Sendromlu Hastalar ile Kontrol Grubunun Bilişsel İşlev Test Sonuçlarının Karşılaştırılması

Nöropsikolojik Testler	Metabolik Sendrom		Kontrol		P
	Ortalama	Std. Sapma	Ortalama	Std. Sapma	
Stroop 5	28.9	8.3	25.5	6.5	0.089
Mantıksal Bellek	16.9	5.3	21.1	5.9	0.007
Görsel Bellek	10.5	2.4	12.4	1.9	0.002
Sayı Dizisi Testi	8.7	2.0	9.8	1.5	0.050
Geri Sayı Dizisi	3.6	1.4	4.2	0.8	0.201
İleri Sayı Dizisi	5.1	0.9	5.6	1.1	0.057
Akıcılık Testi	29.9	5.0	33.6	6.5	0.022
Benzerlik Testi	5.9	2.3	7.8	1.0	0.001
Anlık Bellek	6.0	1.5	7.3	1.4	0.003
Öğrenme Puanı	107.8	13.2	134.2	5.0	0.000
En Yüksek Öğrenme	13.7	1.3	15.0	0.0	0.000
Uzun Süreli Bellek	12.4	1.5	13.1	1.4	0.074
Tanıma	2.2	1.3	1.6	1.3	0.092
Toplam Hatırlama	14.5	0.7	14.7	0.5	0.524
Öğrenme Yanlış Puanı	0.8	0.8	0.7	1.0	0.373
Hatırlama Yanlış Puanı	1.6	1.6	0.6	0.9	0.010

Tablo 17’de gösterilen WHO’ya göre MS’lu grup ile kontrol grubunun bilişsel işlev test sonuçlarının karşılaştırılmasında; MS’lu grubun mantıksal bellek, görsel bellek, semantik bellek ile anlık bellek, öğrenme gibi sözel bellek süreçlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bozukluk saptanmıştır. Ancak ATP III kriterlerine göre yapılan karşılaştırmada saptanan yürütücü işlevler ve dikkat (stroop 5, sayı dizisi ve geri sayı dizisi testi) ile uzun süreli bellek işlevlerindeki bozukluk WHO kriterlerine göre yapılan karşılaştırmada tespit edilememiştir.

4.5. Karotis İntima Media Ölçümleri

Çalışmamızda bilişsel işlevleri etkileyebileceği düşünülen bir diğer faktör olan, karotis intima-media kalınlıkları (KİMT) da tüm katılımcılarda değerlendirilmiştir. Sağ ve sol ana karotis arter ve bulbusdan ölçümler alınmıştır.

ATP III ve WHO kriterlerine göre ayrı ayrı, metabolik sendrom grupları ve kontrol grubu KIMT açısından karşılaştırılmıştır.

Tablo 18:ATPIII Kriterlerine Göre Metabolik Sendromlu Hastalar ile Kontrol Grubunun KIMT Karşılaştırılması

Karotis Ölçüm Noktası	Metabolik Sendrom		Kontrol		p
	Ortalama	Std.Sapma	Ortalama	Std.Sapma	
r cca	0.63	0.13	0.55	0.07	0.004
r bulb	0.52	0.09	0.48	0.09	0.052
l cca	0.61	0.10	0.55	0.10	0.034
l bulb	0.50	0.07	0.49	0.11	0.270

Tablo 19:WHO Kriterlerine Göre Metabolik Sendromlu Hastalar ve Kontrol Grubunun KIMT Karşılaştırılması

Karotis Ölçüm Noktası	Metabolik Sendrom		Kontrol		p
	Ortalama	Std.Sapma	Ortalama	Std.Sapma	
r cca	0.64	0.14	0.55	0.71	0.003
r bulb	0.50	0.08	0.48	0.09	0.155
l cca	0.62	0.11	0.55	0.10	0.011
l bulb	0.49	0.07	0.49	0.11	0.474

Tablo 18 ve tablo 19’da görüldüğü gibi; hem ATP III hem de WHO kriterlerine göre MS tanısı konulan gruplar kontrol grubu ile karotis intima media kalınlıkları açısından karşılaştırıldığında, MS’lu gruplarda r cca ve l cca KIMT’da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış saptanmıştır.

4.6. Diyabeti Olmayan MS’lu Bireylerin Değerlendirilmesi

Diyabetin bilişsel işlevler üzerine olan olumsuz etkilerini bertaraf edebilmek için diyabetli kişilerin çıkarılması ile oluşturulan diyabeti olmayan MS grubu kontrol grubu ile KIMT ve bilişsel işlev test sonuçları açısından karşılaştırılmıştır. AKŞ ve OGTT sonuçlarına göre 9 MS hastasına DM tanısı konulmuştur. Bu durumda ATP

III'e göre MS olup DM olmayan 30 hasta, WHO'ya göre MS olup DM olmayan 21 hasta değerlendirilmeye alınmıştır.

Tablo 20 ve 21'de görüldüğü gibi, ATP III'e göre MS'lu DM olmayan grubun, kontrol grubuna göre r cca KIMT'da belirgin artış tespit edilmiştir. Bu grupların bilişsel işlevlerinin karşılaştırmasında ise; MS'lu grubun belleğin alt birimleri olan, mantıksal bellek, görsel bellek, semantik bellek ile anlık bellek, öğrenme, uzun süreli bellek gibi sözel bellek süreçlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüklük saptanmıştır.

Tablo 20:ATP III'e Göre MS'lu Diyabeti Olmayan Hastalar ile Kontrol Grubunun KIMT Karşılaştırılması

Karotis Ölçüm Noktası	DM(-)Metabolik Sendrom		Kontrol		p
	Ortalama	Std.Sapma	Ortalama	Std.Sapma	
r cca	0.61	0.13	0.55	0.07	0.031
r bulb	0.51	0.09	0.48	0.09	0.124
l cca	0.59	0.11	0.55	0.10	0.117
l bulb	0.50	0.08	0.49	0.11	0.295

Tablo 21:ATP III'e Göre MS'lu Diyabeti Olmayan Hastalar ile Kontrol Grubunun Bilişsel İşlev Test Sonuçlarının Karşılaştırılması

Nöropsikolojik Testler	DM(-)MetabolikSendrom		Kontrol		P
	Ortalama	Std. Sapma	Ortalama	Std. Sapma	
Stroop 5	29.3	7.8	25.5	6.5	0.057
Mantıksal Bellek	15.5	5.8	21.1	5.9	0.001
Görsel Bellek	10.0	2.9	12.4	1.9	0.001
Sayı Dizisi Testi	9.0	2.1	9.8	1.5	0.178
Geri Sayı Dizisi	3.5	1.4	4.2	0.8	0.122
İleri Sayı Dizisi	5.5	1.0	5.6	1.1	0.477
Akıcılık Testi	30.0	5.0	33.6	6.5	0.022
Benzerlik Testi	5.8	2.2	7.8	1.0	0.000
Anlık Bellek	5.8	1.6	7.3	1.4	0.001
Öğrenme Puanı	105.8	13.4	134.2	5.0	0.000
En Yüksek Öğrenme	13.4	1.4	15.0	0.0	0.000
Uzun Süreli Bellek	11.9	1.7	13.1	1.4	0.008
Tanıma	2.5	1.3	1.6	1.3	0.014
Toplam Hatırlama	14.4	1.0	14.7	0.5	0.274
Öğrenme Yanlış Puanı	1.0	1.2	0.7	1.0	0.184
Hatırlama Yanlış Puanı	1.8	1.7	0.6	0.9	0.003

Tablo 22 ve 23 incelendiğinde; WHO'ya göre MS'lu DM olmayan grupta kontrol grubuna kıyasla, hem rcca hem de lcca KIMT'da artış tespit edilmiştir. Bu gruplar bilişsel işlevler açısından karşılaştırıldığında; MS'lu grubun mantıksal bellek, görsel bellek ile kısa süreli bellek, öğrenme gibi sözel bellek süreçlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüklük saptanmıştır.

Tablo 22:WHO'ya Göre MS'lu Diyabeti Olmayan Hastalar ile Kontrol Grubunun KIMT Karşılaştırılması

Karotis Ölçüm Noktası	DM(-)Metabolik Sendrom		Kontrol		p
	Ortalama	Std.Sapma	Ortalama	Std.Sapma	
r cca	0.62	0.14	0.55	0.07	0.042
r bulb	0.48	0.06	0.48	0.09	0.462
l cca	0.61	0.12	0.55	0.10	0.049
l bulb	0.49	0.07	0.49	0.11	0.588

Tablo 23:WHO'ya Göre MS'lu Diyabeti Olmayan Hastalar ile Kontrol Grubunun Bilişsel İşlev Test Sonuçlarının Karşılaştırılması

Nöropsikolojik Testler	DM(-)Metabolik Sendrom		Kontrol Grubu		p
	Ortalama	Std. Sapma	Ortalama	Std. Sapma	
Stroop 5	28.0	6.3	25.5	6.5	0.189
Mantıksal Bellek	17.0	5.5	21.1	5.9	0.018
Görsel Bellek	10.8	2.2	12.4	1.9	0.010
Sayı Dizisi Testi	9.1	2.0	9.8	1.5	0.293
Geri Sayı Dizisi	3.8	1.5	4.2	0.8	0.622
İleri Sayı Dizisi	5.3	0.9	5.6	1.1	0.236
Akıcılık Testi	30.6	4.2	33.6	6.5	0.073
Benzerlik Testi	5.9	2.4	7.8	1.0	0.001
Anlık Bellek	6.1	1.5	7.3	1.4	0.005
Öğrenme Puanı	109.0	12.4	134.2	5.0	0.000
En Yüksek Öğrenme	13.7	1.3	15.0	0.0	0.000
Uzun Süreli Bellek	12.4	1.5	13.1	1.4	0.107
Tanıma	2.2	1.2	1.6	1.3	0.099
Toplam Hatırlama	14.6	0.7	14.7	0.5	0.564
Öğrenme Yanlış Puanı	0.8	0.9	0.7	1.0	0.463
Hatırlama Yanlış Puanı	1.4	1.2	0.6	0.9	0.019

Bu son karşılaştırmalarda DM'den bağımsız olarak MS'un, bilişsel işlevlerden belleğin birçok alt birimini etkilediği görülmektedir.

ATP III'e göre MS tanısı konulan DM olan ve DM olmayan grupların kontrol grubu ile karşılaştırma sonuçlarında; DM olan MS grubunun, DM olmayan gruptan farklı olarak dikkat ve yürütücü işlevlerinde anlamlı derecede bozukluk olduğu görülmektedir.

4.7. Hipertansiyonu Olmayan MS'lu Bireylerin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda, HT'un bilişsel işlevler üzerine olan olumsuz etkilerini uzaklaştırabilmek için de, HT olmayan MS'lu hastalar kontrol grubu ile karşılaştırılarak, KIMT ve bilişsel işlev testleri açısından tekrar değerlendirilmiştir. ATP III kriterlerine göre MS'lu olan hastaların 12'sinde, WHO'ya göre MS'lu olan hastaların ise 9'unda HT saptanmamıştır.

Tablo 24 ve 25’de görüldüğü gibi, ATP III’e göre MS’lu HT olmayan grup ile kontrol grubunun; KIMT’ları arasında fark olmamasına rağmen, MS’lu grubun dikkat, yürütücü fonksiyonlar, görsel bellek ve öğrenme gibi bilişsel alanlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bozukluk saptanmıştır.

Tablo 24:ATP III’e Göre MS’lu HT Olmayan Hastalar ile Kontrol Grubunun KIMT Karşılaştırılması

Karotis Ölçüm Noktası	HT(-)Metabolik Sendrom		Kontrol		p
	Ortalama	Std.Sapma	Ortalama	Std.Sapma	
r cca	0.61	0.10	0.55	0.07	0.102
r bulb	0.53	0.08	0.48	0.09	0.066
l cca	0.58	0.09	0.55	0.10	0.344
l bulb	0.50	0.09	0.49	0.11	0.471

Tablo 25:ATP III’e Göre MS’lu HT Olmayan Hastalar ile Kontrol Grubunun Bilişsel İşlev Test Sonuçlarının Karşılaştırılması

Nöropsikolojik Testler	HT(-)Metabolik Sendrom		Kontrol Grubu		p
	Ortalama	Std. Sapma	Ortalama	Std. Sapma	
Stroop 5	34.2	12.1	25.5	6.5	0.010
Mantıksal Bellek	17.2	6.1	21.1	5.9	0.066
Görsel Bellek	9.4	2.5	12.4	1.9	0.001
Sayı Dizisi Testi	9.4	1.7	9.8	1.5	0.432
GeriSayı Dizisi	3.8	0.7	4.2	0.8	0.296
İleri Sayı Dizisi	5,58	1.2	5.6	1.1	0.761
Akıcılık Testi	29.5	5.4	33.6	6.5	0.067
Benzerlik Testi	6.2	2.3	7.8	1.0	0.023
Anlık Bellek	6.3	2.0	7.3	1.4	0.109
Öğrenme Puanı	108.3	13.0	134.2	5.0	0.000
En Yüksek Öğrenme	13.8	1.2	15.0	0.0	0.001
Uzun Süreli Bellek	11.9	2.2	13.1	1.4	0.057
Tanıma	2.2	1.6	1.6	1.3	0.360
Toplam Hatırlama	14.1	1.3	14.7	0.5	0.267
Öğrenme Yanlış Puanı	1.0	1.5	0.7	1.0	0.737
Hatırlama Yanlış Puanı	2.3	2.3	0.6	0.9	0.016

Tablo 26 ve 27’de ise; WHO’ya göre MS’lu HT olmayan grup ile kontrol grubunun KIMT’ları arasında yine istatistiksel açıdan fark olmayıp, MS’lu olan grubun yürütücü işlevler, dikkat, görsel bellek, semantik bellek, öğrenme gibi bilişsel alanlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bozukluk olduğu görülmektedir.

Tablo 26:WHO’ya Göre MS’lu HT Olmayan Hastalar ile Kontrol Grubunun KIMT Karşılaştırılması

Karotis Ölçüm Noktası	HT(-)Metabolik Sendrom		Kontrol		p
	Ortalama	Std.Sapma	Ortalama	Std.Sapma	
r cca	0.61	0.11	0.55	0.07	0.140
r bulb	0.50	0.05	0.48	0.09	0.231
l cca	0.59	0.11	0.55	0.10	0.376
l bulb	0.47	0.05	0.49	0.11	0.969

Tablo 27:WHO’ya Göre MS’lu HT Olmayan Hastalar ile Kontrol Grubunun Bilişsel İşlev Test Sonuçlarının Karşılaştırılması

Nöropsikolojik Testler	HT(-)Metabolik Sendrom		Kontrol Grubu		p
	Ortalama	Std. Sapma	Ortalama	Std. Sapma	
Stroop 5	33.6	11.5	25.5	6.5	0.014
Mantıksal Bellek	18.1	5.2	21.1	5.9	0.183
Görsel Bellek	9.6	2.6	12.4	1.9	0.006
Sayı Dizisi Testi	9.0	1.3	9.8	1.5	0.168
Geri Sayı Dizisi	3.8	0.7	4.2	0.8	0.263
İleri Sayı Dizisi	5.2	0.8	5.6	1.1	0.316
Akıcılık Testi	27.9	4.8	33.6	6.5	0.022
Benzerlik Testi	5.7	2.4	7.8	1.0	0.009
Anlık Bellek	6.6	1.8	7.3	1.4	0.231
Öğrenme Puanı	109.6	11.6	134.2	5.0	0.000
En Yüksek Öğrenme	13.7	1.3	15.0	0.0	0.002
Uzun Süreli Bellek	12.4	2.0	13.1	1.4	0.303
Tanma	1.8	1.3	1.6	1.3	0.730
Toplam Hatırlama	14.2	1.0	14.7	0.5	0.263
Öğrenme Yanlış Puanı	0.3	0.5	0.7	1.0	0.489
Hatırlama Yanlış Puanı	1.8	1.6	0.6	0.9	0.037

KIMT açısından eşleştirilmiş MS'lu grup ile kontrol grubu karşılaştırmalarında, MS'lu grupların bilişsel işlevlerinin birçok alanında bozukluk saptanması, MS'lu hastalardaki bilişsel fonksiyon bozukluğunun, tamamen KIMT'larında artışa bağlanamayacağını göstermektedir.

4.8. Eğitimin Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

MS'un bilişsel işlevler üzerine etkisi tespit edildikten sonra, MS'lu hastaların bilişsel işlevlerindeki bozulmayı azaltabilecek bir unsur olarak eğitim faktörü değerlendirilmiş ve bunun üzerine odaklanılmıştır. Bu nedenle sadece MS'lu grupta eğitim düzeyi düşük ve yüksek olanlar arasında farklılıklar incelenmiş ve tespit edilen sonuçlar tablo 28 ve tablo 29'da sunulmuştur.

ATP III kriterlerine göre MS'lu grubun 23'ü ilkokul, 16'sı ilkokul üstü eğitime, WHO kriterlerine göre MS'lu grubun ise, 19'u ilkokul, 11'i ilkokul üstü eğitime sahiptir.

Tablo 28:ATP III Kriterlerine Göre MS'lu Hastalarda Eğitimin Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisi

Nöropsikolojik Testler	İlkokul		İlkokul üstü		p
	Ortalama	Std. Sapma	Ortalama	Std. Sapma	
Stroop 5	28.6	8.7	31.3	9.0	0.217
Mantıksal Bellek	14.5	5.1	17.6	6.0	0.089
Görsel Bellek	9.8	2.2	10.2	3.6	0.666
Sayı Dizisi Testi	7.8	1.9	10.1	1.3	0.000
Geri Sayı Dizisi	3.0	1.6	4.1	0.7	0.012
İleri Sayı Dizisi	4.8	0.9	6.0	0.9	0.000
Akılcılık Testi	27.4	4.9	32.8	4.4	0.001
Benzerlik Testi	5.1	2.2	6.8	1.9	0.013
Anlık Bellek	5.7	1.8	5.9	1.2	0.703
Öğrenme Puanı	104.7	12.9	107.0	15.2	0.619
En Yüksek Öğrenme	13.4	1.3	13.6	1.4	0.544
Uzun Süreli Bellek	12.0	1.5	11.9	2.0	0.944
Tanıma	2.4	1.3	2.4	1.4	0.832
Toplam Hatırlama	14.5	0.7	14.3	1.2	0.944
Öğrenme Yanlış Puanı	1.0	0.8	1.0	1.4	0.601
Hatırlama Yanlış Puanı	2.0	1.6	1.8	2.2	0.373

ATP III kriterlerine göre MS tanısı konulan grupta, ilkokul ve ilkokul üstü eğitime sahip hastalar karşılaştırıldığında; ilkokul eğitimine sahip olanların dikkat, yürütücü işlevler, semantik bellek gibi bilişsel alanlarında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüklük tespit edilmiştir.

Tablo 29:WHO Kriterlerine Göre MS'lu Hastalarda Eğitimin Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisi

Nöropsikolojik Testler	İlkokul		İlkokul üstü		p
	Ortalama	Std. Sapma	Ortalama	Std. Sapma	
Stroop 5	28.2	9.1	30.1	6.9	0.158
Mantıksal Bellek	15.1	5.3	19.9	4.1	0.015
Görsel Bellek	9.7	2.1	11.7	2.5	0.047
Sayı Dizisi Testi	7.9	2.0	10.1	0.9	0.001
Geri Sayı Dizisi	3.2	1.6	4.4	0.5	0.014
İleri Sayı Dizisi	4.7	0.9	5.7	0.7	0.007
Akıclık Testi	28.0	4.7	33.3	3.7	0.004
Benzerlik Testi	5.3	2.3	7.0	1.9	0.026
Anlık Bellek	5.9	1.8	6.2	0.9	0.629
Öğrenme Puanı	106.1	13.9	110.9	12.1	0.342
En Yüksek Öğrenme	13.5	1.4	13.9	1.05	0.553
Uzun Süreli Bellek	12.2	1.5	12.6	1.6	0.420
Tanıma	2.3	1.4	2.1	1.1	0.767
Toplam Hatırlama	14.5	0.7	14.7	0.7	0.328
Öğrenme Yanlış Puanı	1.0	0.9	0.5	0.5	0.123
Hatırlama Yanlış Puanı	2.1	1.7	0.8	1.1	0.042

WHO kriterlerine göre MS tanısı konulan grupta ilkokul ve ilkokul üstü eğitime sahip bireyler karşılaştırıldığında ise, ilkokul eğitimine sahip olanların mantıksal bellek, görsel bellek; semantik bellek, dikkat ve yürütücü işlevler alanlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bozukluk saptanmıştır.

4.9. Yaşın Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Bilişsel işlevler ile ilgili mevcut çalışmalar daha çok 60 yaş üstü bireyler üzerinde yapılmıştır. Bizim çalışmamızda yer alan gruplar bu yaş grubundan daha

genç olmasına rağmen, yaş faktörünün daha genç dönemlerde etkisi olup olmadığını değerlendirmek üzere, 30–39 yaş arası genç erişkinlerle, 40–55 yaş arası orta yaş bireyleri şeklinde tekrar alt gruplar oluşturulmuştur. ATP III kriterlerine göre MS’lu hasta grubunun 11’i 30–39 yaş, 28’i 40–55 yaş aralığında, WHO kriterlerine göre MS’lu hasta grubunun ise 10’u 30–39 yaş, 20’si 40–55 yaş aralığında tespit edilmiştir.

Tablo 30’da gösterildiği gibi, ATP III’e göre MS’lu 40–55 yaş arası grupta öğrenme, uzun süreli bellek işlevlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bozukluk tespit edilmiştir.

Tablo 30:ATP III Kriterlerine Göre MS’lu Hastalarda Yaşa Göre Bilişsel İşlevlerin Değerlendirilmesi

Nöropsikolojik Testler	30–39 yaş arası		40–55 yaş arası		p
	Ortalama	Std. Sapma	Ortalama	Std. Sapma	
Stroop 5	30.0	12.3	29.9	7.3	0.301
Mantıksal Bellek	18.3	6.2	14.8	5.1	0.083
Görsel Bellek	10.3	2.6	9.8	3.0	0.660
Sayı Dizisi Testi	9.4	1.6	8.5	2.1	0.469
Geri Sayı Dizisi	4.1	0.8	3.2	1.5	0.102
İleri Sayı Dizisi	5.3	1.2	5.3	1.0	0.818
Akıcılık Testi	31.2	6.2	29.0	4.9	0.256
Benzerlik Testi	6.3	1.4	5.6	2.4	0.428
Anlık Bellek	6.2	1.6	5.7	1.6	0.375
Öğrenme Puanı	114.7	15.7	102.1	11.3	0.002
En Yüksek Öğrenme	14.5	1.0	13.1	1.3	0.002
Uzun Süreli Bellek	12.9	1.6	11.6	1.6	0.037
Tanıma	1.8	1.6	2.7	1.2	0.089
Toplam Hatırlama	14.7	0.7	14.3	1.0	0.233
Öğrenme Yanlış Puanı	0.6	0.9	1.1	1.1	0.158
Hatırlama Yanlış Puanı	0.9	1.6	2.3	1.8	0.015

WHO kriterlerine göre MS’lu grubun yaşa göre alt gruplarının karşılaştırıldığı tablo 31’de ise, 40–55 yaş arası grupta öğrenme işlevinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bozukluk olduğu görülmektedir.

Tablo 31:WHO Kriterlerine Göre MS'lu Hastalarda Yaş'a Göre Bilişsel İşlevlerin Değerlendirilmesi

Nöropsikolojik Testler	30–39 yaş arası		40–55 yaş arası		p
	Ortalama	Std. Sapma	Ortalama	Std. Sapma	
Stroop 5	28.3	12.7	29.1	5.2	0.183
Mantıksal Bellek	18.6	6.4	16.0	4.7	0.215
Görsel Bellek	10.2	2.7	10.6	2.3	0.673
Sayı Dizisi Testi	9.0	1.2	8.6	2.3	0.948
Geri Sayı Dizisi	4.0	0.8	3.4	1.6	0.530
İleri Sayı Dizisi	5.0	0.8	5.2	1.0	0.713
Akıcılık Testi	30.5	6.1	29.7	4.6	0.670
Benzerlik Testi	6.2	1.5	5.8	2.7	0.948
Anlık Bellek	6.3	1.6	5.9	1.5	0.458
Öğrenme Puanı	114.1	16.4	104.7	10.5	0.022
En Yüksek Öğrenme	14.4	1.1	13.3	1.2	0.017
Uzun Süreli Bellek	12.9	1.7	12.1	1.3	0.183
Tanıma	1.8	1.7	2.4	1.0	0.214
Toplam Hatırlama	14.7	0.7	14.5	0.7	0.448
Öğrenme Yanlış Puanı	0.6	1.0	0.9	0.7	0,214
Hatırlama Yanlış Puanı	1.0	1.7	1.9	1.5	0,067

5.TARTIŞMA

Metabolik Sendrom santral obezite, hiperinsülinemi, hiperglisemi, hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi aterosklerotik risk faktörlerinin birarada bulunmasıyla karakterize bir hastalıktır (10). Günümüzde beslenme alışkanlıklarının değişmesi ve sedanter yaşamın benimsenmesi; yaşlılarla birlikte, genç erişkinlerin ve çocukların da obezite ve MS'dan etkilenmesine; ABD başta olmak üzere, gelişmiş ülkelerde, epidemi benzeri artışlar olmasına neden olmaktadır (1). MS'la ilgili çalışmalarda birçok olumsuz etkisinin yanında, yaşlılarda bilişsel fonksiyonlar üzerine de olumsuz etkileri olduğu gözlenmiştir.

Demans gibi bilişsel işlev bozuklukları yaşlılığın hastalığı olarak bilinmektedir. Bu sebeple MS ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar; MS'lu yaşlılar üzerinde (202, 203, 204) ya da orta yaş döneminde MS risk faktörlerine sahip olan kişilerin yaşlılık dönemlerine rastlayan ileriki yıllarda (205, 206) bilişsel durumlarının değerlendirilmesi yöntemiyle yapılmıştır. Orta yaş ve genç erişkin dönemlerde vasküler risk faktörlerinin bilişsel işlevler üzerine etkisini araştıran çalışmalar mevcuttur (207, 208), ancak bu yaş grubundaki hastalar üzerinde MS'un bilişsel işlevler üzerine etkisi konusunda yapılan herhangi bir çalışmaya rastlanamamıştır. Bizim çalışmamız MS'u olan genç erişkin hastaların bilişsel işlevlerini değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Çalışmamızda ATP III ve WHO kriterlerine göre gruplandırılan MS'lu hastalar demografik özellikler açısından kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Hasta ve kontrol grubu arasında; cinsiyet dağılımı, yaş ortalaması, eğitim düzeyi, sigara ve alkol kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri açısından istatistiksel olarak aralarında fark olmayacak şekilde eşleştirilmiş olması, nöropsikolojik testlerin demografik faktörlerden oldukça etkilendiği göz önüne alındığında, verilerimizin güvenilirliğini arttırmaktadır.

Çalışmamızda ATP III kriterlerine göre MS'u olan hastaların sahip olduğu en sık risk faktörü santral obezite iken (36 hasta %93), sıklık sırasına göre diğer risk

faktörlerinin TG yüksekliği (31 hasta, %80), HDL Kolesterol düşüklüğü (30 hasta, %77), HT (27 hasta, %69) ve hiperglisemi (26 hasta, %67) olduğu tespit edilmiştir.

WHO kriterlerine göre MS'ü olan hastaların sahip olduğu en sık risk faktörü yine santral obezite (29 hasta %97) olup, sırasıyla diğer risk faktörleri TG yüksekliği (22 hasta, %73), HT (21 hasta, %70), mikroalbuminüri varlığı (9 hasta, %30) ve HDL Kolesterol düşüklüğüdür (7 hasta, %23). Görüldüğü gibi çalışmamızda MS'lularda her iki tanımlamaya göre de en sık saptanan risk faktörü santral obezitedir.

Gatto ve arkadaşlarının yaptığı orta yaşlı ve yaşlı erişkinlerde MS ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmada, ATP III kriterlerine göre MS'lu hastalarda en sık risk faktörü TG yüksekliği (%80) olup, takiben HT (%77), santral obezite (%73), HDL Kolesterol düşüklüğü (%59) ve hiperglisemi (%50) şeklinde saptanmıştır (209).

Yaşlılarda MS ve demans riskini inceleyen başka bir çalışmada ATP III kriterlerine göre MS'ü olanlarda en sık risk faktörü HT (%80) olup, sırasıyla HDL Kolesterol düşüklüğü (%51), TG yüksekliği (%48), santral obezite (%47) ve hiperglisemi (%22) şeklinde tespit edilmiştir (210).

WHO kriterlerine göre MS ve bilişsel işlevleri inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır.

ATP III kriterlerine göre MS'ü olan hastalar bilişsel işlevleri açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; MS'lu hastaların yürütücü işlevler, mantıksal bellek, görsel bellek, dikkat, semantik bellek ile sözel bellek süreçlerinden anlık bellek, uzun süreli bellek ve öğrenme işlevlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüklük tespit edilmiştir.

WHO kriterlerine göre MS tanısı konulan hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise; MS'lu hastaların mantıksal bellek, görsel bellek, semantik bellek ile sözel bellek süreçlerinden kısa süreli bellek ve öğrenme işlevlerinde yine istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüklük saptanmıştır.

Yukarıda belirtildiği gibi ATP III kriterlerine göre MS tanısı konulan bireyler ve WHO kriterlerine göre MS tanısı konulan bireyler sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında ATP III kriterlerine göre MS tanısı konulan bireylerin daha fazla bilişsel alanlarında bozukluk tespit edilebileceği anlaşılmaktadır.

Hem ATP III hem de WHO kriterlerine göre oluşturulan MS'lu gruplar, kontrol grubu ile karotis intima-media kalınlıkları (KIMT) açısından karşılaştırılmıştır. MS'lu hasta gruplarının sağ ve sol cca IMT'lerinin kontrol grubuna göre, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olduğu tespit edilmiştir. MS'lu grupların KIMT'nin belirgin artışı, MS'un bilişsel bozukluğa yol açmasında KIMT mi yoksa MS risk faktörlerinin mi etkili olduğu sorusunu akla getirmektedir.

KIMT artışında en önemli etkenlerden biri HT olması nedeniyle çalışmamızda HT olmayan MS'lularla yeni bir grup oluşturulmuş ve kontrol grubu ile KIMT ve bilişsel işlevleri açısından karşılaştırılmıştır. ATP III'e göre MS'lu olup HT(-) grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; gruplar arasında KIMT'leri açısından fark olmamasına rağmen, bilişsel işlev testlerinden yürütücü fonksiyonlar, dikkat, görsel bellek ve öğrenme alanlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bozukluk saptanmıştır. WHO'ya göre MS olan HT(-) grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise; yine KIMT açısından fark olmamakla beraber, yürütücü işlevler, dikkat, görsel bellek, semantik bellek, öğrenme gibi bilişsel işlevlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüklük saptanmıştır. Bu sonuçlar MS'lu hastalardaki bilişsel fonksiyon bozukluğunun, tamamen KIMT'lerindeki artışa bağlanamayacağını göstermektedir.

Bizim çalışmamızın sonuçları ile uyumlu bir şekilde yapılan bir çalışmada; KIMT'nin serebral iskemi ve bilişsel bozulmanın direkt sebebi olmadığı, daha çok altta yatan vasküler hastalıkların ve onun risk faktörlerinin belirteci olduğu saptanmıştır (211). Bu çalışmayı destekleyen Kardiyovasküler Sağlık Çalışması analizinde de; internal ve common karotid arter IMT artmış olanlarda daha fazla myokard infarktüsü meydana geldiği gösterilmiş ve IMT'deki artışın myokard infarktüsünün bir sebebi olmadığı, muhtemelen daha büyük vasküler hastalık yükünü gösterdiği sonucuna varılmıştır (212). Çalışmamıza göre; KIMT artışının bilişsel bozukluklara yol açtığı düşünülse bile, KIMT'deki bu artış MS'lu hastalarda beklenen bir süreç olduğundan, MS'un bilişsel fonksiyonlara doğrudan veya dolaylı olarak etkili olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda ayrıca MS'lu hastaların bilişsel işlevlerindeki bozulmaya katkısı açısından eğitim faktörü irdelenmiştir. Bu amaçla MS'lu hasta grubu eğitim düzeyi düşük ve yüksek olanlar şeklinde iki gruba ayrılmış ve birbirleri ile

karşılaştırılmıştır. ATP III kriterlerine göre MS'lu eğitim düzeyi düşük olan grupta; dikkat, yürütücü işlevler, semantik bellek işlevlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüklük tespit edilirken, WHO kriterlerine göre MS'lu eğitim düzeyi düşük olan grupta ise; bu bilişsel işlevlere ilaveten mantıksal bellek ve görsel bellek işlevlerinde de belirgin düşüklük saptanmıştır. Bu bulgularla MS hastalarında eğitim seviyesi artırıldığında dikkat, semantik bellek, yürütücü işlevler, mantıksal bellek ve görsel bellek gibi bilişsel alanların kısmi de olsa korunabileceği anlaşılmaktadır.

Bizim çalışmamızla uyumlu olarak eğitim seviyesi düşüklüğünün, özellikle yaşlılarda bilişsel fonksiyonlara olan olumsuz etkisi daha önce birkaç çalışmada gösterilmiştir (149,150).

Bizim araştırmamız yapılan pek çok çalışmaya göre çok daha genç yaş MS'lu hastaları kapsamına rağmen, yaş faktörünün etkisini daha iyi anlayabilmek için, MS'lu hastalar 30–39 yaş ve 40–55 yaş arası olarak kendi içinde tekrar gruplandırılmıştır. Böylelikle yaşın bir dekadlık artışı ile bilişsel işlevlerde herhangi bir değişiklik olup olmadığı araştırılmıştır. 40–55 yaş arası grup daha genç yaş grubu ile kıyaslandığında; WHO kriterlerine göre MS'lularda öğrenme işlevinde; ATP III kriterlerine göre MS'lularda ise öğrenmeye ilaveten uzun süreli bellek işlevlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüklük saptanmıştır. Buradan; genç yaş gruplarında bile bir dekadlık artış olduğunda bazı bilişsel fonksiyonlarda bozukluk olabileceği anlaşılmaktadır. Literatürdeki MS ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların çoğu yaşlı popülasyonlar üzerinde yapılmıştır (202, 203, 204). Dolayısıyla bu çalışmalar incelenirken, yaş faktörü ve hastalıklara maruziyet süresi artışının bilişsel bozukluklara etkisi akla gelebilir. Bizim çalışmamızda 30–55 yaş arası bireyler seçilerek bu faktörlerin etkisi mümkün olduğunca azaltılmıştır.

Literatür çalışmaları incelendiğinde; genç erişkin ve orta yaş dönemindeki bireylerde vasküler risk faktörleri ile bilişsel işlevlerin ilişkisini araştıran birkaç çalışmaya rastlanmış (207, 208), ancak MS ile bilişsel işlevler arasında ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlanamamıştır.

Pavlik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; 30–59 yaş arası bireyler kardiyovasküler risk faktörleri ve bilişsel fonksiyonlar arasındaki ilişki açısından değerlendirilmiş ve HT ve DM'nin birlikteliğine sahip olan bireylerin, ikisi de bulunmayanlara göre bilgi işleme hızı, konsantrasyon ve mental kontrol işlevlerinde

önemli derecede azalma olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızla benzer yaş grubunda katılımcıları olan bu çalışmada MS değil, kardiyovasküler risk faktörlerinden DM ve HT'nin bilişsel işlevlere olan etkisi incelenmiştir. Ayrıca bu çalışmada bilişsel fonksiyonları etkilediği gösterilen demografik faktörler açısından gruplar eşleştirilememiş, HT ve DM birlikte olan grup bireyleri özellikle her ikisi de olmayan grup bireyelerine kıyasla, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yaşlı ve eğitim seviyesi daha düşük bulunmuştur. Örneklem grubu geniş olmasına rağmen bu çalışmanın bilişsel işlevleri değerlendiren nöropsikolojik test bataryaları da sınırlıdır (207).

Knopman ve arkadaşlarının yaptığı 47–70 yaş arası orta yaşlı erişkinlerde 6 yıllık ARIC kohort çalışmasında da; DM ve HT'li olanların bilgi işleme hızı, motor kontrol, konsantrasyon, semantik bellek işlevlerinde daha fazla azalma olduğu tespit edilmiştir. Ancak burada KİMT, hiperlipidemi ile bilişsel fonksiyonlar arasında ilişki bulunamamıştır. Bu çalışmada da uygulanan nöropsikolojik test bataryaları sınırlıdır (208).

Yapılan birkaç çalışmada orta yaşta kan basıncı yüksekliği ve diyabet varlığının, daha sonraki dönemde bilişsel fonksiyon bozuklukları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Örneğin Japon Amerikan erkekler üzerinde yapılan bir prospektif çalışmada; orta yaşta daha yüksek kardiyovasküler risk yüküne sahip olanlarda, 25 yıl sonraki bilişsel değerlendirme sonucunda demans riskinin arttığı tespit edilmiştir (205). Bu çalışmalarda; genç erişkin ve orta yaş döneminde, bilişsel değerlendirmelerin yapılmamış olması, bizim çalışmamızı bu yönden farklı kılmaktadır.

Birçok çalışmada, yaşlı ve orta yaşlı insanlarda uzun dönem takipler sonucunda, DM'nin vasküler demans, Alzheimer hastalığı gibi bilişsel bozukluklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (213, 214, 215).

Çalışmamızda DM'un bilişsel fonksiyonlar üzerine bilinen bu etkisinden bağımsız olarak, MS'un bilişsel fonksiyonlara olan etkisini değerlendirmek üzere DM olmayan MS'lular belirlenerek kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. ATP III'e göre MS'lu olup DM(-) grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, MS'lu grubun mantıksal bellek, görsel bellek, semantik bellek ile sözel bellek süreçlerinden kısa süreli bellek, öğrenme, uzun süreli bellek işlevlerinde istatistiksel olarak anlamlı

düzyeyde düşüklük saptanmıştır. WHO'ya göre MS'lu olup DM(-) grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise; MS'lu grubun mantıksal bellek, görsel bellek ve sözel bellek süreçlerinden kısa süreli bellek, öğrenme işlevlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüklük saptanmıştır. Bu sonuçlarda DM'dan bağımsız olarak MS'un, belleğin birçok alanını olumsuz etkilediği görülmektedir.

Bizim çalışmamıza benzer bir şekilde, Gatto ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; diyabeti olmayan sağlıklı, yaş ortalamaları 60,9 olan MS'lu bireylerde bilişsel fonksiyonlar değerlendirilmiş, özellikle öğrenme ve semantik bellek işlevlerinin MS komponentlerine daha duyarlı olduğu tespit edilmiştir (209).

Yine Young ve arkadaşlarının 45–64 yaş arası orta yaşlı erişkinlerde yaptığı 6 yıllık kohort çalışmasında; DM, inme, demans, geçici iskemik atak öyküsü olmayan hiperinsülinemi ve insülin direncine sahip kişilerin sözel öğrenme, kısa süreli bellek ve semantik bellek işlevlerinde anlamlı düzeyde azalma olduğu saptanmıştır (162).

Çalışmamız sonucunda görüldüğü gibi, MS genç erişkinlik döneminde bile dikkat, yürütücü işlevler, mantıksal bellek, görsel bellek, semantik bellek ve sözel bellek süreçlerinden kısa süreli bellek, uzun süreli bellek, öğrenme gibi bilişsel alanların tamamına yakınında bozulmalara neden olmaktadır. Bilişsel bozukluk tespit edilen MS'lu hastaların mevcut bilişsel bozuklukları günlük hayatta fark edilir düzeyde olmasa da gelecekte gelişebilecek demans gibi daha ağır bilişsel bozulmaların önlenmesi açısından önem taşımaktadır.

Bilişsel fonksiyonlardaki bozukluklar; sosyal ve kişiler arası ilişkiler, çalışma hayatı, bağımsız olarak yaşama, kendi kendine bakım gibi yaşamın bütün yönleri açısından önemli sorunlara yol açmaktadır. Yaşam beklentisi arttıkça, büyüyen yaşlı popülasyonun bilişsel fonksiyonlarının korunup, yaşam kalitelerinin artırılabilmesi için; MS'lu hastaların erken dönemlerde tanımlanması ve bilişsel fonksiyon bozukluklarının farkına varılması gerekmektedir.

Çalışmamızda literatürdeki çalışmaların büyük çoğunluğuna göre daha genç yaş grubu incelenmiş olup birçok çalışmadan farklı olarak bilişsel işlev testleri MS tespitinden yıllar sonra yaşlılık döneminde değil, genç erişkin döneminde MS tespit edildiğinde yapılmıştır. Bizim çalışmamızın diğer güçlü yönleri ise; bilişsel yeteneklerin geniş alanlarını değerlendirmeye imkan sağlayan nöropsikolojik bataryaların kullanılmasıdır. Önceki çalışmaların çoğunda bilişsel fonksiyon tespiti

için kullanılan ölçümler sınırlı alanları değerlendirmiştir. Birçok çalışmada genellikle Mini Mental Durum Değerlendirmesi (MMSE) veya derivasyonları kullanılmıştır (202). MMSE, orijinal olarak yaşlılarda bilişsel bozukluk veya demans için tarama ve mental durumu değerlendirmek üzere tasarlanmıştır. MMSE, bizim çalışma grubumuz gibi bilişsel olarak sağlam popülasyonlarda bilişsel fonksiyonların farklı alanlarını detaylı bir şekilde değerlendirmeye imkan vermemektedir (216).

Çalışmamıza dahil edilen katılımcılar Genel Dahiliye ve Obezite Polikliniği'ne başvuran hastalardan seçildiğinden dolayı, elde ettiğimiz sonuçların genel toplumdaki bilişsel durumu yansıtabileceği düşünülmektedir. Yapılan birçok çalışmada sağlıklı, iyi eğitilmiş gönüllüler çalışmalara alınmış olduğu için MS ve bilişsel durum arasındaki ilişki toplumu yansıtacak bir şekilde değerlendirilememiş olabilir (216). Bu durum çalışmamızın güçlü yönlerinden birini oluşturmaktadır.

Ayrıca çalışmamızda, hasta ve kontrol grubu olarak herhangi bir ilaç (hiperlipidemi, HT ve hiperglisemi tedavisine yönelik ilaçlar başta olmak üzere) kullanımı olmayan bireyler dahil edilmesi nedeniyle, birçok çalışmada belirtilen risk faktörleri tedavisinin bilişsel işlevler üzerine olan etkileri ortadan kaldırılmaya çalışılmıştır (217, 218, 186).

Çalışmamızın sınırlı yönlerinin başında vaka sayısının az olması gelmektedir. 3.basamak sağlık kuruluşuna hiçbir hastalığı olmayan, herhangi bir ilaç kullanımı olmayan kişilerin başvurma durumunun az olması, kontrol grubu katılımcılarının da buna ilaveten MS'un hiçbir kriterini taşıması gerektiğinden dolayı hasta sayımız sınırlı olarak kalmıştır. Ancak çalışmamızda vaka sayısının az olmasına rağmen anlamlı sonuçlar elde edilmesi göz önüne alındığında; her bir gruptaki sayının artırılması ile MS ile bilişsel bozukluk ilişkisinin nedenine yönelik faydalı bilgilere ulaşabileceğini ve bundan sonraki çalışmalara ışık tutabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda MS tanısı konurken ATP III kriterlerine göre tanımlama yapılmasının bilişsel işlev bozukluklarını daha fazla ortaya çıkardığı, ATP III kriterlerinin MS'un zararlı etkilerini öngördürmede WHO kriterlerinden daha duyarlı olduğu görülmüştür. Bu nedenle MS ve bilişsel işlevler değerlendirilirken, ATP III kriterlerine göre değerlendirmenin daha uygun olacağını düşünmekteyiz.

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- 1) Araştırmamızda MS'lu hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında yaş ortalaması, eğitim seviyesi, cinsiyet dağılımı, sigara ve alkol kullanımı açısından istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır. Bu durum nöropsikolojik test performansları üzerindeki demografik özelliklerin etkisini ortadan kaldırmış ve bulguların güvenilirliğini arttırmıştır.
- 2) ATP III kriterlerine göre MS'lu olan hastalar bilişsel işlev test puanları açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; MS'lu hastaların yürütücü işlevler, dikkat, mantıksal bellek, görsel bellek, semantik bellek ve sözel bellek süreçlerinden kısa süreli bellek, uzun süreli bellek ve öğrenme işlevlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüklük tespit edilmiştir.
- 3) WHO kriterlerine göre MS tanısı konulan hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise; MS'lu hastaların mantıksal bellek, görsel bellek, semantik bellek, kısa süreli bellek ve öğrenme işlevlerinde yine istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüklük saptanmıştır.
- 4) ATP III kriterlerine göre MS tanısı konulanlarda, WHO kriterlerine göre MS tanısı konulanlara göre daha fazla bilişsel işlevde bozukluk tespit edilmiştir. Dolayısıyla ATP III kriterleri özellikle erken dönemde meydana gelen bilişsel işlev bozukluklarını tespit etmede daha duyarlıdır.
- 5) MS'lu hasta gruplarının sağ ve sol cca IMT'lerinin kontrol grubuna göre, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı tespit edilmiştir.
- 6) ATP III'e göre MS'lu olup DM(-) grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; MS'lu grubun mantıksal bellek, görsel bellek, semantik bellek ile sözel bellek süreçlerinden kısa süreli bellek, öğrenme ve uzun süreli bellek test sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüklük saptanmıştır.
- 7) WHO'ya göre MS'lu olup DM(-) grup ile kontrol grubunun karşılaştırıldığında ise; MS'lu grubun mantıksal bellek, görsel bellek ve sözel bellek süreçlerinden kısa süreli bellek, öğrenme test sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüklük saptanmıştır.

- 8) MS'lu hastalar HT varlığına göre (her iki tanı kriterine göre) gruplara ayrılarak kendi aralarında ve kontrol grubu ile KIMT ve bilişsel işlev test sonuçları açısından karşılaştırıldığında; ATP III'e göre MS'lu HT(-) grup ile kontrol grubu arasında KIMT'ları açısından fark olmamasına rağmen, ATP III'e göre MS'lu HT(-) grubun dikkat, yürütücü fonksiyonlar, görsel bellek ve öğrenme gibi bilişsel alanlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bozukluk saptanmıştır.
- 9) WHO'ya göre MS'lu HT(-) grup ile kontrol grubunun KIMT açısından aralarında fark olmayıp, WHO'ya göre MS'lu HT(-) grubun yürütücü işlevler, dikkat, görsel bellek, semantik bellek, öğrenme gibi bilişsel işlev test sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bozukluk saptanmıştır.
- 10) Kontrol grubu ile KIMT'ları açısından eşleştirilmiş HT(-) MS'lu hastaların bilişsel işlevlerinde bozukluk saptanması, MS'un KIMT'dan bağımsız olarak da bilişsel fonksiyonları olumsuz etkilediğini göstermektedir.
- 11) MS'lu hasta grubu eğitim düzeyi düşük ve yüksek olanlar şeklinde iki gruba ayrılıp ve birbirleri ile karşılaştırıldığında; ATP III kriterlerine göre MS'lu eğitim düzeyi düşük olan grupta; dikkat, yürütücü işlevler, semantik bellek gibi bilişsel işlevlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüklük tespit edilirken, WHO kriterlerine göre MS'lu eğitim düzeyi düşük olan grupta ise; bu bilişsel işlevlere ilaveten mantıksal bellek ve görsel bellek işlevlerinde de belirgin düşüklük saptanmıştır.
- 12) MS'lu hastalar 30–39 yaş ve 40–55 yaş arası olarak kendi içinde tekrar gruplandırılıp karşılaştırıldığında; 40–55 yaş arası grup daha genç yaş grubu ile kıyaslandığında; WHO kriterlerine göre MS'lularda öğrenme işlevinde; ATP III kriterlerine göre MS'lularda ise öğrenmeye ilaveten uzun süreli bellek işlevlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüklük saptanmıştır.
- 13) MS risk faktörleri ve bunların tedavisi ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkilerin daha geniş hasta popülasyonunda, özellikle genç erişkin gruplarda araştırılmasının, konunun aydınlatılmasına büyük katkılar sağlayacağı düşünülmektedir.
- 14) Bu sonuçlara göre; gelecekte gelişebilecek demans gibi ağır bilişsel bozuklukların önlenmesi için, MS'lu hastaların erken dönemlerde tanımlanması, bilişsel bozukluklarının farkına varılması ve MS

komponentlerinin uygun şekilde tedavisi gerekmektedir. MS'lu hastaların bilişsel fonksiyonlarının poliklinik kontrollerinde rutin olarak değerlendirilmesinin ve MS tedavisine yönelik yakın takiplerinin yapılmasının, hastalık seyrinin değiştirilmesi açısından çok önemli olduğunu düşünmekteyiz.

7. ÖZET

Amaç: Günümüzde hızlı bir şekilde artış gösteren MS'un, demans gibi ağır bilişsel bozukluklar dahil olmak üzere, yaşam süresi ve kalitesini olumsuz yönde etkileyen birçok komplikasyonu bulunmaktadır. Ağır bilişsel bozukluklar gelişmeden, erken dönemlerde bilişsel değişikliklerin tespit edilmesi çok önemlidir. Bu yüzden çalışmamızda; 2 değişik MS tanımlama şekli olan WHO ve ATP III kriterlerine göre, MS tanısı konulan genç erişkinlerin bilişsel işlevlerinin değerlendirilmesi ve iki tanımlama arasında bilişsel işlevlerdeki farklılıkların incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Herhangi bir hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan, poliklinik başvurusu esnasında MS tanısı konulan 30–55 yaş arasında 39 MS'lu hasta ve hasta grubu ile yaş, eğitim seviyesi gibi demografik özellikler açısından benzer özellikte 25 sağlıklı birey çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcıların bel çevresi, kalça çevresi, VKİ, arteriyel tansiyon gibi ölçümleri yanında, açlık kan şekeri, HDL kolesterol, trigliserid düzeyleri belirlenmiş ve MS'lu hastalara Oral Glukoz Tolerans Testi yapılmıştır. Tüm katılımcıların Dopler US incelemesi ile sağ ve sol karotis intima media kalınlıkları (KIMT) ölçülmüştür. Ayrıca bilişsel fonksiyonlardan dikkat, yürütücü işlevler, öğrenme ve belleğin alt alanlarını değerlendirmek üzere nöropsikolojik testler uygulanmıştır.

Bulgular: MS'lu hasta grubu ve kontrol grubu arasında demografik özellikler açısından fark olmayıp, MS kriterlerinden bel çevresi, bel çevresi/kalça çevresi oranı, vücut kitle indeksi, arteriyel tansiyon, açlık kan şekeri, HDL kolesterol, trigliserid düzeyleri ile insülin direnci ölçüm yöntemlerinden Homa-IR ve Quicki indeksi ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p:0.000). ATP III'e göre MS'lu hastalarda dikkat, yürütücü işlevler ve belleğin birçok alanında bozukluk tespit edilirken, WHO'ya göre MS'lu hastalarda sadece bellek alanlarında bozukluk saptanmıştır. Her iki tanı kriterine göre de MS ve kontrol grubu arasında KIMT'ları açısından r cca ve l cca'de istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu görülmüştür. Diyabetli hastaların çıkarılmasıyla oluşturulan diyabeti olmayan MS'luların kontrol grubu ile karşılaştırılmalarında, ATP III'e göre MS'lu olanların r

cca KIMT, WHO'ya göre MS'lu olanların r cca ve l cca KIMT artmış olup, her ikisinde de belleğin birçok alt alanında bozukluklar saptanmıştır. HT'lu hastaların çıkarılmasıyla oluşturulan HT olmayan MS'lular ile kontrol grubu arasında KIMT açısından fark olmamasına rağmen, bilişsel alanlarda bozukluklar olduğu görülmüştür. MS'lu hastalar eğitim ve yaş değişkenlerine göre kendi içinde gruplandırılıp karşılaştırıldığında, eğitim seviyesi düşüklüğü ve yaş artışının bilişsel işlevlerin bazı alanlarını olumsuz etkilediği tespit edilmiştir.

Sonuç: MS bilişsel işlevlerin çeşitli alanları ile önemli bir şekilde ilişkili olup genç erişkinlik döneminde bile bilişsel işlevlerde bozulmalara neden olabilmektedir. ATP III kriterleri özellikle erken dönemde meydana gelen bilişsel işlev bozukluklarını tespit etmede WHO kriterlerinden daha duyarlıdır.

8. ABSTRACT

Objective: There are many complications of Metabolic Syndrome (MS), including demans and heavy cognitive dysfunctions which affects life span and life quality. In early stages, before cognitive dysfunctions occur, determining cognitive changes is very important. Consequently in this study, evaluation of cognitive functions and cognitive functional differences in young adult MS patients diagnosed according to WHO and ATP III criteria were planned.

Material and Method: 39 MS patients (ages ranged between 30- 55 years old) without any other concomitant disease and history of use any drug and 25 healthy controls with similar demographic characteristics such as age, education and etc. were include in this study. Not only waist and hip circumference, body mass index (BMI), arterial blood pressure but also some blood tests such as fasting plasma glucose, HDL cholesterol, and triglyceride levels determined and Oral Glucose Tolerance Test was performed for MS patients. All participants's left and right carotis intima media thickness (CIMT) were measured and they were put through Doppler US examination. Moreover for evaluation cognitive functions such as attention, executive function, learning, and subunits of memory some neurophyscologic tests were performed.

Results: Even though there was no difference for demographic characteristics between two groups there were statistically significant differences for some MS criteria such as waist circumference, waist / hip ratio, BMI, arterial blood pressure, fasting plasma glucose, HDL cholesterol, triglyceride levels and HOMA-IR, Quicki index which are insulin resistance measurement methods ($p=0.000$). While MS patients according to ATP III criteria have attention, executive functions and many subunits of memorial dysfunctions, MS patients according to WHO have only memorial dysfunctions. Between MS according to two diagnosis criteria and control groups there were statistically significant differences in right common carotid artery (r cca) and left common carotid artery (l cca) measurements of carotid intima media

thickness (CIMT). When MS group without diabetic patients compared with controls, r cca CIMT in MS patients according to ATP III criteria and r cca and l cca CIMT in MS patients according to WHO criteria had increased and many dysfunctions in subunits of memory were determined in both groups. When MS group formed by extraction of hypertensive patients were compared control group. There were not any differences in CIMT, but many cognitive dysfunctions were determined. When MS patients were divided subgroups and compared for education and age variables, it was suggested that lower education levels and increased age negatively affect some of the cognitive functions.

Conclusion: MS is significantly related with various cognitive dysfunctions and it also can cause cognitive dysfunctions in young adulthood. ATP III criteria are more sensitive than WHO criteria for determining cognitive dysfunctions especially in early stages.

9. KAYNAKLAR

1. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; **287**: 356–9.
2. Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A, Erol Ç, Öngen Z, Temizhan A, Çelik Ş. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutrition* 2007; **61**: 548–53.
3. Kylin E. Studien über das Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämie syndrom. *Zentrabl f innere Med Leipz* 1923; **81**: 105–27.
4. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; **15**: 539–53.
5. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome; report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*.2004; **109(3)**: 433–438.
6. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; **285**: 2486–97.
7. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; **365**: 1415–28.
8. Reisin E, Alpert MA. Definition of the metabolic syndrome: current proposals and controversies. *Am J Med Sci* 2005; **330**:269-272.
9. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb* 2005; **12**: 295–300.

10. Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet. Özata M, Yöner A. (Editörler). 1.baskı. *İstanbul Medical Yayıncılık*; 2006: 550–63.
11. Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR et al. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med* 2002;**162**: 2557–2562.
12. Song YM, Sung J, Davey Smith G, Ebrahim S. Body mass index and ischemic and hemorrhagic stroke: a prospective study in Korean men. *Stroke* 2004;**35**: 831–836.
13. Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, Steen B, Skoog I. An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med* 2003;**163**: 1524–1528.
14. Hashizume K, Suzuki S, Hara M, Komatsu A, Yamashita K. Metabolic syndrome and age-related dementia: Endocrinological aspects of adaptation to aging. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2006;**127**: 507–510.
15. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956;**4**: 20–34.
16. Vague J. Sexual differentiation. A determinant factor of the forms of obesity. 1947. *Obes Res* 1996;**4**: 201–203.
17. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;**37**: 1595–1607.
18. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda Op, Handelsman Y, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003;**9**: 237–52.
19. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;**16**: 442–3.
20. IDF Consensus group. http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf, December 2006.
21. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;**112**: 2735–2752.

22. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) *Diabet Med* 1999;**16**: 442–3.
23. Strazzullo P, Barbato A, Siani A, Diagnostic criteria for metabolic syndrome: a comparative analysis in an unselected sample of adult male population. *Metabolism* 2008;**57(3)**: 355–361.
24. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003;**9**: 237–52.
25. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. April 14, 2005: http://www.idf.org/webdata/docs/Metac_syndrome_def.pdf(accessed February 9,2006).
26. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group, The metabolic syndrome a new worldwide definition. *Lancet* 2005;**366**: 1059–62.
27. Zimmet PZ, Alberti KG, Shaw JE. Mainstreaming the metabolic syndrome: a definitive definition. This new definition should assist both researchers and clinicians. *Med J Aust* 2005;**183**: 175–6.
28. Arslan M, Atmaca A ve ark. Metabolik sendrom kılavuzu *Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*. Ekim 2007, 8, s:7–14.
29. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes and obesity –related health risk factors. *JAMA* 2003;**289**: 76–79.
30. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;**33**: 351–75.
31. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2004;**27(10)**: 2444–9.
32. Tong W, Lai H, Yang C, Ren S, Dai S, Lai S. Age, gender and metabolic syndrome- related coronary heart disease in U.S. adults. *Int J Cardiol* 2005;**104**: 288–91.

33. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın baş suçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyoloji Derneği* 2002;**30**: 8–15.
34. Temizhan A. Metabolik Sendromda Epidemiyoloji. *Clinic Medicine* Mart 2008, s:1–3.
35. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, Bennett P, Shaw J, Caprio S; IDF consensus group. The metabolic syndrome in children and adolescents-the IDF consensus report. *Pediatric Diabetes* 2007;**8**: 299–306.
36. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arc Pediatr Adolesc Med*. 2003;**157**: 821–827.
37. Çizmecioglu FM, Etiler N, Erdönmez D, Hamzaoglu O, Hatun Ş. Kocaeli ili okul çocuklarında metabolik sendrom prevalansı: toplum tabanlı araştırma. *XI. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi*, 103, Konya, 2006.
38. Pacini G. The hyperbolic equilibrium between insulin sensitivity and secretion. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;**16**: 22–27.
39. Marc-Andre Cornier, Dana Dabelea, Teri L. Hernandez, Rachel C. Lindstrom, Amy J. Steig, Nicole R. Stob, Rachael E. Van Pelt, Hong Wang and Robert H. Eckel. The metabolic syndrome. *JCEM Endocrine reviews* 29: 777- 822, 2008.
40. Sesti G. Pathophysiology of insülin resistance. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006;**20(4)**: 665–679.
41. Ferranini, E, Buzzigolli, G., Bonadonna, R. Insulin resistance essential hypertension. *N.Engl. J. Med.* 1987;**317**: 350–357.
42. Altuntaş Y, İnsülin Direnci ve Prediabet, *Clinic Medicine*, Mart 2008, 4–13.
43. DeFronzo, RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Reviews* 1998;**5**: 177–269.
44. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ 2005 The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;**365**:1415–1428.
45. Boden G, Chen X, Ruiz J, White JV, Rossetti L Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake. *J Clin Invest* 1994;**93**: 2438–2446.

46. Roden M, Krssak M, Stingl H, Gruber S, Hofer A, Fornsinn C, Moser E, Waldhausl W Rapid impairment of skeletal muscle glucose transport/phosphorylation by free fatty acids in humans. *Diabetes* 1999;**48**: 358–364.
47. McGarry JD 2002 Banting lecture: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes* 2001;**5**: 7–18.
48. Gonzalez-Baro MR, Lewin TM, Coleman RA Regulation of triglyceride metabolism. II. Function of mitochondrial GPAT1 in the regulation of triacylglycerol biosynthesis and insulin action. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;**292**:1195–1199.
49. Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, SteinerG Effects of acute hyperinsulinemia on VLDL triglyceride and VLDL apoB production in normal weight and obese individuals. *Diabetes*1993;**42**: 833–842.
50. Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Arch Med Res* 2005;**36**: 232–240.
51. Zhou Y-P,Grill VE. Long term exposure of rat pancreatic islets to fatty acids inhibits glucose-induced insulin secretion and biosynthesis through a glucose fatty acid cycle. *J Clin Invent* 1994; **93**: 870–6.
52. Trout KK, Homko C ve Tkacs NC. Methods of measuring insulin sensitivity. *Biological Research for Nursing* 2007;**8(4)**: 305–318.
53. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF ve Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;**28**: 412–419.
54. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome and coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002;**105**: 2696–2698.
55. Arner P. Regional differences in protein production by human adipose tissue. *Biochem Soc Trans* 2001;**29**: 72–75.
56. Arner P Not all fat is alike. *Lancet* 1998;**351**:1301–1302.
57. Large V, Arner P Regulation of lipolysis in humans. Pathophysiological modulation in obesity, diabetes, and hyperlipidaemia. *Diabetes Metab* 1998;**24**: 409–418.
58. De Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett* 2008;**582(1)**: 97–105.

59. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006;**444**: 881–886.
60. Murakami T, Michelagnoli S, Longhi R, Gianfranceschi G, Pazzucconi F, Calabresi L, Sirtori CR, Franceschini G Triglycerides are major determinants of cholesterol esterification/ transfer and HDL remodeling in human plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;**15**: 1819 –1828.
61. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RMAtherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990;**82**: 495–506.
62. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJThe effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975;**55**: 845–855.
63. Kuroda S, Uzu T, Fujii T, Nishimura M, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G Role of insulin resistance in the genesis of sodium sensitivity in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1999;**13**: 257–262.
64. Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 1991;**87**: 2246–2252.
65. Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S, Syed T, Ghanim H, Aljada A, Dandona P Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes* 2003;**52**: 2882–2887.
66. Takata Y, Osawa H, Kurata M, Kurokawa M, Yamauchi J, Ochi M, Nishida W, Okura T, Higaki J, Makino H Hyperresistinemia is associated with coexistence of hypertension and type 2 diabetes. *Hypertension* 2008;**51**: 534–539.
67. Fulop T, Tessier D, Carpentier A. The metabolic syndrome. *Pathologie Biologie*, 2006;**54**: 375–386.
68. Sutherland JP, McKinley B, Eckel RH. The metabolic syndrome and inflammation. *Metab Syndr Relat Disord* 2004;**2**: 82–104.
69. Corella,D., Ordovas,JM. The metabolic syndrome: A crossroad for genotype phenotype associations in atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep* 2004;**6**: 186–196.
70. Coppack SW, Jensen MD, Miles JM. In vivo regulation of lipolysis in humans. *J Lipid Res* 1994;**35**: 177–193.

71. Çömlekçi A. Metabolik sendromda kardiyovasküler risk değerlendirmesi ve koroner arter hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;**2**: 55–59.
72. Sarti C, Gallagher J. The metabolic syndrome: prevalence, CHD risk, and treatment. *J Diabetes Complications* 2006;**20**: 121–32.
73. Nicklas BJ, Cesari M, Penninx BW et al. Abdominal obesity is an independent risk factor for chronic heart failure in older people. *J Am Geriatr Soc* 2006;**54**: 413–20.
74. Isomaa B, Almgren P. ve ark. Cardiovascular morbidity and mortality associated with metabolic syndrome. *Diabetes care*. 2001;**24**: 683–9.
75. Reaven GM Insulin resistance, the insulin resistance syndrome, and cardiovascular disease. *Panminerva Med* 2005;**47**: 201–210.
76. Lebovitz HE Type 2 diabetes: an overview. *Clin Chem* 1999;**45**: 1339–1345.
77. National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States. *Centers for Disease Control and Prevention* 2005.
78. Satman İ, Yılmaz MT, Şengül AM et al. TURDEP çalışması: Türkiye’ de Diyabet Prevelansı ve Diyabet Gelişiminde Etkili Faktörler. In: Hatemi HH, ed. *Türkiyede Diyabet ve Metabolik Sendrom Epidmiyolojisi*. 1 st ed. İstanbul: Bayer *Health Care*: 2005.p.29–47.
79. Bloomgarden ZT. Second World Congress on the Insulin Resistance Syndrome: insulin resistance syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care* 2005;**28**: 1518–1523.
80. Kotronen A, Westerbacka J, Bergholm R, Pietilainen KH, Yki- Jarvinen H Liver fat in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;**92**: 3490–3497.
81. Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Millan JL, Escobar- Morreale HF Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med* 2006;**166**:2081–2086.
82. Tasali E, Van Cauter E. Sleep-disordered breathing and the current epidemic of obesity: consequence or contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med* 2002;**165**:562–3.

83. Corona G, Mannucci E, Petrone L, Balercia G, Paggi F, Fisher AD, Lotti F, Chiarini V, Fedele D, Forti G, Maggi MNCEPATPIII- defined metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and prevalence of hypogonadism in male patients with sexual dysfunction. *J Sex Med* 2007;**4**: 1038–1045.
84. Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III criteria: associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and [corrected] hypoadiponectinemia. *Diabetes Care* 2007;**30**: 113–119.
85. Pi-Funger FX. The relation of adipose tissue to cardiometabolic risk. *Clin Cornerstone* 2006;**8**(Suppl): S14-S23.
86. Matsuzawa Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease *Atherosclerosis Supplements* 2005;**67**–14.
87. Putz DM, Goldner WS, Bar RS, et al. Adiponectin and C-Reactive Protein in Obesity, Type 2 Diabetes, and Monodrug Therapy. *Metabolism* 2004;**53**(11): 1454–61.
88. Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: from adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* 2000;**143**(3): 193–311.
89. Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *TRENDS in Endocrinology and Metabolism* 2002;**13**(1): 18–22.
90. Berberoğlu Z, Demirağ HNG. Metabolik sendrom: Endotel disfonksiyonu, Subkilinik inflamasyon ve Hiperkoagülabilité. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;**2**(3): 60–70.
91. Lezac MD. Principles of neurophysiological assessment In: Feinberg TE, Farah M.J (eds). *Behavioral Neurology and Neuropsychology*. The Mc Graw Hill Companies, New York. 1997: 43–54.
92. Trimble MR: Anticonvulsant drugs and cognitive function: a review of the literature. *Epilepsia* 1987;**28** Suppl 3:S37–45.
93. Sözen D. SBST sözel bellek ve WMS görsel bellek testleri arasındaki ilişkinin incelenmesi. *İstanbul Ticaret Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi* 2005/2;**8**: 73–83.

94. Lucas, J.A. (2002), Memory, Overview, “*Encyclopedia of the Human Brain*” (Ed. V.S. Ramachandran)'da, 4 Ciltlik Takım, 1–4, Elsevier,817–833.
95. Cummings JL, Mendez MF. Alzheimer hastalığı ve diğer kognisyon bozuklukları. *Cecil Textbook of Medicine* 2006, 22. baskı, 2248–57.
96. Sübaşı G. Bilişsel Öğrenme Yaklaşımı Bilgiyi İşleme Kuramı, *Mesleki Eğitim Dergisi* 1999;1(2): 27–36.
97. McCown, R.R. ve P.Roop,(1992) *Educational Psychology and Classroom Practice*, Allyn and Bacon: A Division of Simon and Schueter Inc., Needham Heights, Massachusetts.
98. Eggen, P. ve Kauchak, D. (1992) *Educational Psychology: Classroom Connections*, New York, Macmillan.
99. Kandel, E.R, Kupfermann, I, Iversen, S. (2000), Learning and Memory, “Principles of Neural Science” (Ed. E.R. Kandel, J.H. Schwartz, T.M. Jessell)'de, 4. Baskı, Mc Graw Hill, Bölüm 62, s:998–1013.
100. Ganong, W.F. (2005), Higher Functions of the Nervous System: Learning& Memory, “Review of Medical Physiology” (Ed. W.F. Ganong)'da, 22.Baskı, *Lange*, Bölüm16.
101. Mesulam, Marsel. Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri. Ed: Gürvit İH. *İkinci Baskı. İstanbul, Yelkovan Yayıncılık*, 2004.004. s:263.
102. Wiebe, S P, Stdubli, U V and Ambros-Ingerson, J: Short-term reverberant memory model of hippocampal field CA3. *Hippocampus* 1997;7: 656–665.
103. Markowitsch, H J: The limbic system. In Wilson, R and Keil, F(Eds.): *The MIT Encyclopedia of Cognitive Science*. MIT Press, Cambridge, MA, 1999, pp. 472–475.
104. Nieuwenhuys, R, Voogt, J and van Huizen, C: *The Human Central Nervous System. A Synopsis and Atlas*, 3rd Ed. Springer, Berlin,1988, s:374.
105. Papez, J W: A proposed mechanism of emotion. *Archs Neurol Psychiat* 38: 725–743.
106. Mesulam, Marsel. Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri. Ed: Gürvit İH. *İkinci Baskı. İstanbul, Yelkovan Yayıncılık*, 2004. s:174–235.
107. Vecera, S.P, Luck, S.J. (2002), Attention, “*Encyclopedia of the Human Brain*” (Ed. V.S. Ramachandran)'da, 4 Ciltlik Takım, 1–4,Elsevier, 269–284.
108. Baymur F, (1984) *Genel Psikoloji* , İnkilap Kitapevi, İstanbul.

109. Ashcraft, M. H. (2002). *Cognition*. New Jersey: Prentice Hall.
110. Mazza, S, Pepin, JL, Naegele, B. Most Sleep Apnea Patients Exhibit Vigilance and Attention Deficits on an Extended Battery of Tests. *European Respiratory Journal*, 2005; **25**: 75–80.
111. Sergeant J (1996) A theory of attention: An information processing perspective. Attention, Memory and Executive Function, GR Lyon, NA Krasnegor (Ed), Baltimore, MD: *Brooks*, s.57–69.
112. Ülgen, Gülten. *Kavram Geliştirme*. İkinci baskı, Ankara: Setma, 1996:149.
113. Hasan Yılmaz, Ali Murat Sünbül, *Öğretimde Planlama ve Değerlendirme*, Konya 2000: 28.
114. Mesulam M. Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri. Ed: Gürvit İH. İkinci Baskı. İstanbul, *Yelkovan Yayıncılık*, 2004; 39, 54,181, 265.
115. Mesulam MM., Behavioral neuroanatomy Large scale networks, association cortex, frontal syndromes, the limbic system and hemispheric specializations. In: Mesulam MM, editor. Principles of behavioral and cognitive neurology. New York (NY): Oxford Univ. Press, pp. 1 – 120, 2000.
116. Lezak, K. 1995. Neuropsychological Assessment. University Press, Oxford.
117. Ertuğrul A, Rezaki M. Prefrontal korteks ve şizofreni. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2006;**16**: 118–127.
118. Vanderploeg, R.D. (2000), Interview and Testing: The Data Collection Phase of Neuropsychological Evaluations, “Clinicians' Guide to Neuropsychological Assessment” (Ed. R.D. Vanderploeg)'de, 2. Baskı, Mahwah: Laurence Erlbaum Associates, Inc, Bölüm 1, 3–38.
119. Öztürk O. Ruh Sağlığı ve bozuklukları, Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: s.168.
120. Lezak M D. The practice of neuropsychological assessment Neuropsychological assessment. (3rd ed). Oxford university press. New York 1995;1: 7–16.
121. Geula, C and Mesulam, M-M: Cholinergic systems and related neuropathological predilection patterns in Alzheimer's disease. In Terry, R D, Katzman, R and Bick, K L(Eds.): Alzheimer Disease. Raven Pres, New York, 1994, pp. 263–294.

122. Masliash, E, Mallory, M, Hansen, L, DeTeresa, R and Terry, R D: Quantitative synaptic alterations in the human neocortex during normal aging. *Neurology* 1993;**43**: 192–197.
123. Pakkenberg, B and Gundersen, H J G: Neocortical neuron number in humans: effect of sex and age. *J Comp Neurol* 1997;**384**: 312–320.
124. Raz, N, Gunning, F M, Head, D, Dupuis, J H, McQuain, J, Briggs, S D, Loken, W J, Thornton, A E and Acker, J D: Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cereb Cortex* 1997;**7**: 268–282.
125. Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, Eastwood R, Gauthier S, Tuokko H, et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet*. 1997;**349**: 1793–6.
126. Gur R, Turetsky B, Matsui M. Sex Differences in Brain Gray and White Matter In Healthy Young Adults: Correlations with Cognitive Performance: *The Journal of Neuroscience* 1999;**19(10)**: 4065–4072.
127. Yaffe K, Lui L, Zmuda J. Sex Hormones and Cognitive Function in Older Men: *Journal of American Geriatrics Society* 2002;**50**: 707–712.
128. Drake E, Henderson V, Stanczyk F. Associations between circulating sex steroid hormones and cognition in normal elderly women: *American Academy of Neurology* 2000;**54**: 599.
129. Kalmijn S, Feskens EJ, Launer LJ, Kromhout D. Polyunsaturated fatty acids, antioxidants and cognitive function in very old men. *Am J Epidemiol* 1997;**145**: 33–41.
130. Kalmijn S, van Boxtel MP, Ocke M, Verschuren WM, Kromhout D, Launer LJ. Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology* 2004;**62**: 275–80.
131. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Wilson RS. Dietary fat intake and 6-year cognitive change in an older biracial community population. *Neurology* 2004;**62**: 1573–9.
132. Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol* 1997;**42**: 776–82.

133. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Caloric intake and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2002;**59**: 1258–63
134. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N, et al. Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003;**60**: 194–200.
135. Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, Peres K, Dartigues JF, Renaud S. Fish, meat and risk of dementia: cohort study. *Br Med J* 2002;**325**: 932–3.
136. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Wilson RS, et al. Consumption of fish and n–3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003;**60**: 940–6.
137. Hutto BR. Folate and cobalamin in psychiatric illness. *Compr Psychiatry* 1997;**38(6)**: 305–314.
138. Eussen SJ, Ferry M, Hininger I, et al. Five year changes in mental health and associations with vitamin B12/folate status of elderly Europeans. *J Nutr Health Aging* 2002;**6(1)**:43–50.
139. Benton D, Sargent J. Breakfast, blood glucose and memory. *Biol Psychol* 1992;**33**: 207–210.
140. Korol DL, Gold PE. Glucose, memory and aging. *Am J Clin Nutr* 1998;**67**: 764–771.
141. Mathias JL, Kent PS. Neuropsychological consequences of extreme weight loss and dietary restriction in patients with anorexia nervosa. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998;**20**: 548–564.
142. Rezvani A, Levin E. Cognitive Effects of Nicotine: *Biological Psychiatry* 2001;**49**: 258–267.
143. Launer L, Feskens E, Kalmijn S. Smoking, Drinking and Thinking: *American Journal of Epidemiology* 1996;**143**: 219–27.
144. Weissenborn R, Duka T. Acute alcohol effects on cognitive function in social drinkers: their relationship to drinking habits: *Psychopharmacology* 2003;**165**: 306–312.
145. Tedstone D, Coyle K. Cognitive impairments in sober alcoholics: performance on selective and divided attention tasks: *Drug and Alcohol Dependence* 2004;**75**: 277–286.

146. Stoner S. Drug Induced Cognitive Dysfunction: *Medical Update for Psychiatrics* 1997;**3**: 81–85.
147. Koster A, Msc, Penninx B, Bomsa H. Socioeconomics Differences in Cognitive Decline and the Role of Biomedical Factors: *Annals of Epidemiology* 2005;**15**: 564–571.
148. Townsend MS. Obesity in low-income communities: prevalence, effects, a place to begin. *J Am Diet Assoc* 2006;**106**: 34–37.
149. İlhan MN, Maral I, Kitapçı M, Aslan S, Çakır N, Bumin MA. Yaşlılarda Depresif Belirtiler ve Bilişsel Bozukluğu Etkileyebilecek Etkenler. *Klinik Psikiyatri* 2006;**9**: 177–184.
150. İşeri P, Efendi H. Demanslı Hastaya Klinik Yaklaşım ve Tedavi. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. 2003;**12**: 458–462.
151. Hayashi A, Hanyu N, Tamaru F. Cognitive impairment in Parkinson’s disease: a 6 year follow-up study: *Parkinsonism and Related Disorders* 1998;**4**: 81–85.
152. Holmes G. Role of interictal epileptiform abnormalities in cognitive impairment: *Epilepsi & Behavior* 2006;**8**: 504–515.
153. Schretlen D, Shapiro A. A quantitative review of the effects of traumatic brain injury on cognitive functioning: *International Review of Pschiatry* 2003;**15**: 341–349.
154. Depp C, Moore D, Sitzer D. Neurocognitive impairment in middle-aged and older adults with bipolar disorder: Comparison to schizophrenia and normal comparison subjects: *Journal of Affective Disorders* 2007;**101**: 201–209.
155. Kuelz A, Hohagen F, Voderholzer U. Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: a critical review: *Biological Psychology* 2004;**65**: 185–236.
156. Dickerson F, Boronow J, Stallings C. Cognitive functioning in schizophrenia and bipolar disorder: comparison of performance on the Repeatable Battery for the Assesment of Neuropsychological Status: *Psychiatry Research* 2004; **129**: 45–53.
157. Taylor VH, MacQueen GM. Cognitive Dysfunction Associated with Metabolic Syndrome. *Obesity reviews* 2007;**8**: 409–418.
158. Münte T, Lill C, Ötting G. Cognitive changes in short-term hypothyroidism assessed with event-related brain potentials: *Psychoneuroendocrinology* 2004;**29**: 1109–1118.

159. Elias MF, Elias PK, Sullivan LM, Wolf PA, D'Agostino RB. Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: the Framingham heart study. *Int J Obesity Relat Metab Disord* 2003;**27**: 260–268.
160. Vanhanen M, Koivisto K, Karjalainen L, Helkala EL, Laakso M, Soininen H, et al. Risk for non-insulin-dependent diabetes in the normoglycemic elderly is associated with impaired cognitive function. *NeuroReport* 1997;**8(6)**: 1527–30.
161. Craft S, Watson GS. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol* 2004;**3(3)**: 169–178.
162. Sara E, Young MD, Arch G, et al. Hyperinsulinemia and Cognitive Decline in a Middle-Aged Cohort. *Diabetes Care* 2006;**29**: 2688–2693.
163. Gasparini L, Gouras GK, Wang R, Gross RS, Beal MF, Greengard P, et al. Stimulation of beta-amyloid precursor protein trafficking by insulin reduces intraneuronal beta-amyloid and requires mitogen-activated protein kinase signaling. *J Neurosci* 2001;**21(8)**: 2561–70.
164. Zhao L, Teter B, Morihara T, Lim GP, Ambegaokar SS, Ubeda OJ, et al. Insulin-degrading enzyme as a downstream target of insulin receptor signaling cascade: implications for Alzheimer's disease intervention. *J Neurosci* 2004;**24(49)**: 11120–6.
165. Bingham EM, Hopkins D, Smith D, Pernet A, Hallet W, Reed L, et al. The role of insulin in human brain glucose metabolism: an 18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography study. *Diabetes* 2002;**51(12)**: 3384–90.
166. Elias MF, D'Agostino RB, Elias PK, Wolf PA. Neuropsychological test performance, cognitive functioning, blood pressure and age: the Framingham Heart Study. *Exp Aging Res* 1995;**21**: 369–391.
167. van Exel E, de Craen AJ, Gussekloo J, Houx P, van der Bootsma-WA, Macfarlane PW, Blauw GJ, Westendorp RG. Association between high-density lipoprotein and cognitive impairment in the oldest old. *Ann Neurol* 2002;**51**: 716–721.

168. Pappolla MA, Bryant-Thomas TK, Herbert D, Pacheco J, Fabra GM, Manjon M, Girones X, Henry TL, Matsubara E, Zambon D, Wolozin B, Sano M, Cruz-Sanchez FF, Thal LJ, Petanceska SS, Refolo LM. Mild hypercholesterolemia is an early risk factor for the development of Alzheimer amyloid pathology. *Neurology* 2003;**61**: 199–205.
169. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes –systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 2005;**48**: 2460–2469.
170. Hiltunen LA, Keinanen-Kiukaanniemi SM, Laara EM. Glucose tolerance and cognitive impairment in an elderly population. *Public Health* 2001;**115**: 197–200.
171. Elias PK, Elias MF, D’Agostino RB, Cupples LA, Wilson PW, Silbershatz H, Wolf PA. NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance. The Framingham Study. *Diabetes Care* 1997;**20**: 1388–1395.
172. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;**414**: 813–20.
173. Bjorgaas M, Gimse R, Vik T, Sand T. Cognitive function in type 1 diabetic children with and without episodes of severe hypoglycaemia. *Acta Paediatr* 1997;**86**: 148–153.
174. Lupien SJ, Gaudreau S, Tchiteya BM, Maheu F, Sharma S, Nair NP, et al. Stress-induced declarative memory impairment in healthy elderly subjects: relationship to cortisol reactivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;**82**: 2070–5.
175. Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, Kraus T, Haack M, Morag A, et al. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiat* 2001;**58**: 445–52.
176. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002;**106**: 2067–72.
177. Langan SJ, Deary IJ, Hepburn DA, Frier BM. Cumulative cognitive impairment following recurrent severe hypoglycaemia in adult patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabetologia* 1991;**34**: 337–344.

178. Wredling R, Levander S, Adamson U, Lins PE. Permanent neuropsychological impairment after recurrent episodes of severe hypoglycaemia in man. *Diabetologia* 1990;**33**: 152–157.
179. McGeer PL, McGeer EG. Inflammation, autotoxicity and Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 2001;**22**: 799–809.
180. Akiyama H, Barger S, Barnum S *et al*. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000;**21**: 383–421.
181. Shimuzu T, Ehrlich GE, Inaba G ve ark. Behcet's disease (Behçet's syndrome). *Semin Arthritis Rheum* 1979;**8**: 223–260.
182. ACE Position Statement on the Insulin Resistance Syndrome. *Endoc Pract* 2003;**9(3)**: 240–52.
183. Rovio S, Kareholt I, Helkala EL *et al*. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2005;**4**: 705–11.
184. Ergün GU, Özer G. Metaboliik Sendrom. *Arşiv* 2006;**15**: 231–256.
185. Zanchetti A, Elmfeldt D. Findings and Implications of the study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE) – a review. *Blood Press* 2006;**15**: 71–79.
186. Gradman TJ, Laws A, Thompson LW, Reaven GM. Verbal learning and/or memory improves with glycemic control in older subjects with non insulin dependent diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 1993;**41**: 1305–12.
187. Yavuzer S. Fizyoloji pratik klavuzu, Ankara, Antıp AŞ Yayınları, 1999: s.91–99.
188. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.
189. Karakaş S, Eski R, Başar E . Türk toplumu için standardizasyonu yapılmış nöropsikolojik testler topluluğu: BİLNOT bataryası.32.Ulusal Nöroloji Kongresi *Kitabı*. İstanbul: Ufuk Mat; 1996.
190. Karakaş S. BİLNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler için Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları. Ankara: Dizayn Ofset; 2004.
191. Öktem Ö. Nöropsikolojik testler ve nöropsikolojik değerlendirme. *Türk Psikoloji Dergisi*. 1994;**9(33)**:33–44.

192. Lezak M D. Orientation and attention. Neuropsychological assessment. (3rd ed). Oxforduniversity press. New York 1995;**9**: 335–384.
193. Öktem Ö. Sözel bellek süreçleri testi. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 1992;**29(4)**: 196–206.
194. Lezak M D. Memory I: Tests. Neuropsychological assessment. (3rd ed). Oxford university press. New York 1995;**11**: 429–498.
195. Öktem Ö. Demansların tanısında nöropsikolojik muayene. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 1999;**36**: 52–60.
196. Abwender DA, Swan JG, Bowerman JT, Connolly SW. Qualitative analysis of verbal fluency output: Review and comparison of several scoring methods. *Assessment* 2001;**8**: 323–336.
197. Vlaar AMM, Wade DT. Verbal fluency assessment of patients with multiple sclerosis: test–retest and inter observer reliability. *Clin Rehabil* 2003;**17**: 756–764.
198. Mesulam MM. Mental state assessment of young and elderly adults in behavioral neurology. *Principles of Behavioral Neurology (CNS)*, Philadelphia 1985; 71–123.
199. Lezak M D. Verbal functions and language skills. Neuropsychological assessment. (3rd ed). Oxford university press. New York 1995;**13**: 523–558.
200. Cox CS. Neuropsychological abnormalities in obsessive-compulsive disorder and their assessments. *International Review of Psychiatry* 1997;**9**: 45–60.
201. Dore GA, Elias MF et al. Relation Between Central Adiposity and Cognitive Function in the Maine-Syracuse Study: Attenuation by Physical Activity. *The Society of Behavioral Medicine* 2008;**35**: 341–350.
202. Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, Simonsick EM, Haris T, Shorr RI, et al. The metabolic syndrome, inflammation and risk of cognitive decline. *Journal of the American Medical Association* 2004;**292(18)**: 2237–2242.
203. Vanhanen M, Koivisto K, Moilanen L, et al. Association of Metabolic Syndrome with Alzheimer Disease: A Population-Based Study. *Neurology* 2006; **67**: 843–7.
204. Dik MG, Jonker C, Comijs HC, et al. Contribution of Metabolic Syndrome Components to Cognition in Older Persons. *Diabetes Care* 2007;**30**: 2655–60.

205. Kalmijn S, Foley D, White L, et al. Metabolic Cardiovascular Syndrome and Risk of Dementia in Japanese-American Elderly Men. The Honolulu-Asia Aging Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;**20**: 2255–60.
206. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, et al. Midlife Cardiovascular Risk Factors and Risk of Dementia in Late Life. *Neurology* 2005;**64**: 277–81.
207. Pavlik VN, Hyman DJ, Doody R. Cardiovascular Risk Factors and Cognitive Function in Adults 30–59 Years of Age (NHANES III). *Neuroepidemiology* 2005;**24**: 42–50.
208. Knopman D, Boland LL, Mosley T, Howard G, et al. Cardiovascular Risk Factors and Cognitive Decline in Middle-Aged Adults. *Neurology* 2001;**56**: 42–48.
209. Gatto NM, Henderson VW, John JA, McCleary C, Hodis HN, Mack WJ. Metabolic Syndrome and Cognitive Function in Healthy Middle-Aged and Older Adults without Diabetes. *Aging. Neuropsychology and Cognition* 2008;**15**: 627–641.
210. Muller M, Tang HM, Schupf HN, Manly JJ, Mayeux R, Luchsinger JA. Metabolic Syndrome and Dementia risk in a Multiethnic Elderly Cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;**24(3)**: 185–192.
211. Johnston SC, O’Meara ES, Manolio TA, Lefkowitz D, O’Leary DH, et al. Cognitive Impairment and Decline are Associated with Carotid Artery Disease in Patients without Clinically Evident Cerebrovascular Disease. *Ann Intern Med*. 2004;**140**: 237–247.
212. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid Artery Intima and Media Thickness as a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke in Older Adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999;**340**: 14–22.
213. Akomolafe A, Beiser A, Meigs JB, et al. Diabetes Mellitus and Risk of Developing Alzheimer Disease: Results from the Framingham Study. *Arch Neurol* 2006;**63**: 1551–5.
214. MacKnight C, Rockwood K, Awalt E, et al. Diabetes Mellitus and the Risk of Dementia, Alzheimer Disease and Vascular Cognitive Impairment in the Canadian Study of Health and Aging. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;**14**: 77–83.

215. Yamada M, Kasagi F, Sasaki H, et al. Association between Dementia and Midlife Risk Factors: The Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2003;**51**: 410–4.
216. Feher EP, Mahurin RK, Doody RS, Cooke N, et al. Establishing the Limits of the Mini-Mental State. Examination of ‘subtests’. *Archives in Neurology* 1992;**49(1)**:87–92.
217. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Systolic Hypertension in Europe Investigators. The Prevention of Dementia with Antihypertensive Treatment: New Evidence from the Systolic Hypertension in Europa(Syst-Eur) Study. *Arch Intern Med* 2002;**162**: 2046–52.
218. Hajjar I, Schumpert J, Hirth V, et al. The Impact of the Use of Statins on the Prevalence of Dementia and the Progression of Cognitive Impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sc* 2002;**57**: 414–8.