

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**METABOLİK SENDROM KOMPONENTLERİNİN hs-CRP VE
KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR İLE İLİŞKİSİ**

HAZIRLAYAN
Dr. Ali Rıza KÖKSAL

UZMANLIK TEZİ
SAMSUN-2008

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**METABOLİK SENDROM KOMPONENTLERİNİN hs-CRP VE
KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR İLE İLİŞKİSİ**

HAZIRLAYAN

Dr. Ali Rıza KÖKSAL

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Levent ALTINTOP

UZMANLIK TEZİ

SAMSUN

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimini tamamlamamı sağlayan, birlikte çalışma fırsatını bulduğum tım hocalarıma sonsuz saygı ve Őukranlarımı sunuyorum.

Göreve baŐladıđımdan itibaren ihtisas sürem boyunca dostluklarını ve yardımlarını esirgemeyen araştırma görevlisi arkadaşlarımmın her birine ayrı ayrı teşekkür ediyorum.

ÖZET

METABOLİK SENDROM KOMPONENTLERİNİN hs-CRP VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR İLE İLİŞKİSİ

AMAÇ: Son yıllarda görülme sıklığı giderek artan metabolik sendromun componentleri ile, subklinik inflamasyonun önemli bir göstergesi olarak kabul edilen hs-CRP ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniğine genel sağlık kontrolü amaçlı başvuran 28 erkek, 76 kadın alındı. Kontrol grubu, benzer yaş ortalamasına sahip sağlıklı bireylerden oluşturuldu. Vakaların detaylı tıbbi öyküleri alınarak, boy, kilo Vücut Kitle İndeksi (VKİ) , bel çevresi, kalça çevresi, sistolik ve diastolik kan basınçları ölçüldü. Hastaların 12 saatlik açlık sonrası alınan venöz kan örneklerinde açlık kan glukozu, 2. saat tokluk glukozu, trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL, hs-CRP, AST, ALT, ürik asit, Hb A1C bakılarak veriler oluşturuldu. İstatistiksel olarak yaş, cinsiyet metabolik sendrom componentleri ve hs-CRP arasındaki ilişkiler değerlendirildi. Framingham risk skorlaması kullanılarak yüksek riskli ve düşük riskli hasta grupları belirlendi. metabolik sendrom componentleri ve hs-CRP'in kardiyovasküler risk ile ilişkileri araştırıldı.

SONUÇLAR: Metabolik sendrom grubunda kontrol grubuna göre, HDL düşüklüğü dışında, tüm metabolik sendrom parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik mevcuttu. hs-CRP düzeyleri de hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. Kardiyovasküler riski yüksek olan grupta hs-CRP, normal ya da düşük riskli gruba göre anlamlı biçimde yükselmisti. Kadınlarda kalça çevresi ve VKİ anlamlı biçimde daha yüksek tespit edildi.

TARTIŞMA VE ÖNERİLER: Çalışmamızın sonuçları hs-CRP ve metabolik sendromun componentleri ile ilgili geçmişte elde edilen verileri desteklemekteydi. Ayrıca kardiyovasküler riski yüksek olan bireylerde hs-CRP ölçümünün metabolik sendromun sonuçlarını öngörmeye başarılı olacağı gözlemlendi. Orta Karadeniz bölgesinde, metabolik sendrom un kardiyovasküler sonuçlarının erken tanınabilmesi için konvansiyonel yöntemlerin yanında, risk faktörlerinin ve hs-CRP gibi parametrelerin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Metabolik sendrom, Kardiyovasküler risk, hs-CRP

SUMMARY

RELATION OF METABOLIC SYNDROME COMPONENTS WITH hs-CRP AND CARDIOVASCULAR DISEASES

OBJECTIVE: The objective of this study is to evaluate the relation between components of Metabolic Syndrome that has become more frequent in recent years, and cardiovascular diseases and also hs-CRP which is considered as an important indicator of subclinical inflammation.

MATERIAL AND METHOD: Twenty eight males and seventy six females have been included in this study who applied to Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine Internal Medicine out-patient clinic for a general health control. Control group is consisted of healthy persons with a similar average age. After obtaining detailed medical histories of cases, their height, weight, Body Mass Indexes (BMI), waist circumference, hip circumference, systolic and diastolic blood pressure were measured. Data is generated by examining fasting blood glucose, 2-hour postprandial blood glucose, triglyceride, total cholesterol, HDL, LDL, hs-CRP, AST, ALT, uric acid, Hb A1C values in venous blood samples obtained from patients fasted for 12 hours. The relations between age, sex, Metabolic Syndrome components and hs-CRP were statistically evaluated. High-risk and low-risk patient groups carried out using Framingham risk scoring and relations of cardiovascular risk with Metabolic Syndrome components and hs-CRP.

RESULTS: Relatively to the control group, in Metabolic Syndrome group high level of all Metabolic Syndrome parameters, except low HDL; also high level of hs-CRP in patient group were statistically significant. Among high risk group of cardiovascular disease hs-CRP level was significantly high relatively to the normal or low level risk groups. Also among females, significantly higher levels of hip circumference and BMI measures were determined.

DISCUSSION: Results of our study supported former data about hs-CRP and Metabolic syndrome components. Besides, we can claim that among individuals at high-risk of cardiovascular disease, measurement of hs-CRP level is helpful while predicting consequences of Metabolic Syndrome. In Middle Black Sea region, for early diagnosis of cardiovascular consequences of Metabolic Syndrome, risk factors and parameters like hs-CRP should be evaluated as well as conventional methods.

Key Words: Metabolic Syndrome, Cardiovascular risk, hs-CRP

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖZET	II
SUMMARY	III
KISALTMALAR	VI
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Metabolik sendrom	2
2.1.1 Tanım ve tarihçe	2
2.1.2. Tanı Kriterleri	3
2.1.3. Epidemiyoloji	7
2.1.4. Etyopatogenez	8
2.1.5. Metabolik sendrom ile birlikte görülen klinik durumlar	10
2.1.5.1. Obezite	10
2.1.5.2. Aterojenik Dislipidemi ve KVVH	11
2.1.5.3. Hipertansiyon	13
2.1.5.4. Glukoz metabolizma bozukluğu ve DM	14
2.1.5.5. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	14
2.1.5.6. Hiperkoagülabilité, protrombotik durumlar	15
2.1.6. Metabolik sendromda Klinik Yaklaşım	15
2.1.6.1. Fiziksel aktivite ve yaşam tarzı değişiklikleri	15
2.1.6.2. İlaç Tedavileri	15
2.2. Yüksek Duyarlıklı C-Reaktif Protein (hs-CRP)	16
2.3. Ürik Asit	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Çalışma dizaynı	19
3.2. Vaka seçimi	19
3.2.1. Dışlanma kriterleri	19
3.2.2. Metabolik sendrom tanımlanması	20

3.3. Vakaların klinik değerlendirmesi	21
3.3.1. Anamnez, özgeçmiş, soygeçmiş ve yaşam alışkanlıkları	21
3.3.2. Antropometrik ölçümler	21
3.3.3. Fizik muayene	21
3.3.4. Elektrokardiyogram	22
3.3.5. Kardiyovasküler Hastalık risk değerlendirmesi	22
3.4. Biyokimyasal analizler	23
3.4.1. Örneklerin alınması ve saklanması	23
3.4.2. Labaratuvar kitleri ve çalışılma yöntemleri	23
3.5. İstatistiksel yöntemler	23
4. BULGULAR	24
4.1. Demografik özellikler	24
4.2. Hasta grubu ve kontrol grubu karşılaştırmaları	26
4.3. Cinsiyete göre sınıflama	28
4.4. Metabolik sendrom komponentleri ve korelasyon analizleri	29
4.5. C-Reaktif Protein ile ilgili analizler	29
4.5.1. Demografik özellikler, ilaç kullanımı ve hs-CRP	30
4.5.2. Metabolik Send. parametreleri ve hs-CRP korelasyon analizi	30
4.5.3. Metabolik sendrom kriter sayısı ve hs-CRP ilişkisi	31
4.5.4. hs-CRP ve Kardiyovasküler Hastalıklar	32
4.6. Metabolik sendrom ve KVH ilişkisi	33
4.6.1. Metabolik sendrom ve bilinen KVH	33
4.6.2. Kardiyovasküler risk ve metabolik sendrom komponentleri	33
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	42
7. KAYNAKLAR VE EKLER	44

KISALTMALAR

<u>Kısaltma</u>	<u>Açık Yazılışı</u>
AACE	Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği
ACE I	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
ARB	Anjiotensin Reseptör Blokerleri
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AHA	Amerikan Kalp Cemiyeti
ALP	Alkalen Fosfataz
APO A1	Apolipoprotein A 1
APO B	Apolipoprotein B
BAG	Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
CETP	Kolesterol Ester Transfer Proteini
DM	Diabetes Mellitus
EGIR	İnsulin Direnci Çalışma Grubu
FAF	Açlık ile uyarılmış Adipoz doku Faktörü
GGT	Gama Glutamil Transferaz
hs-CRP	Yüksek duyarlılıklı C-Reaktif Protein
HOMA-IR	Homeostasis Model Assesment Insulin Resistance
HT	Hipertansiyon
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IL-6	İnterlökin 6
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
METSAR	Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
NCEP ATP III	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III
NAYKH	Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NASH	Non Alkolik Steato Hepatitis
NEFA	Non Esterifiye Yağ Asitleri
NHLBI	Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü

OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
PGI 2	Prostoglandin I2
PGE 2	Prostaglandin E2
SD-LDL	Küçük Yoğun Düşük Dansiteli lipoprotein
SYA	Serbest Yağ Asitleri
TEKHARF	Türkiye Erişkin Kalp hastalığı Risk Faktörleri Araştırması
TG	Trigliserid
TNF- α	Tümör Nekrozis Faktör alfa
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VYO	Vücut Yağ Oranı
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

TABLO LİSTESİ:

	Sayfa no	
Tablo 1	Dünya Sağlık Örgütü (WHO) -1998, Metabolik sendrom tanı kriterleri	3
Tablo 2	EGIR – 1999 , Metabolik sendrom tanı kriterleri	4
Tablo 3	NCEP ATP III –2001, Metabolik sendrom tanı kriterleri	5
Tablo 4	AACE -2003, Metabolik sendrom tanı kriterleri	5
Tablo 5	IDF- 2005, Metabolik sendrom tanı kriterleri	6
Tablo 6	Çeşitli toplumlarda Metabolik sendrom prevalansı	7
Tablo 7	Metabolik sendromun patogenezinde yer alan kriter ve göstergeler	10
Tablo 8	WHO obezite sınıflaması	10
Tablo 9	Dışlanma kriterleri	19
Tablo 10	IDF 2005 Metabolik sendrom kriterleri	20
Tablo 11	Majör kardiyovasküler Risk Faktörleri	22
Tablo 12	Koroner arter hastalığı risk eşdeğeri olan durumlar	22
Tablo 13	Demografik özellikler	24
Tablo 14	İlaç kullanım durumları	25
Tablo 15	Metabolik sendrom komponentlerinin dağılım oranları	26
Tablo 16	Hasta ve kontrol grubu verileri	27
Tablo 17	Metabolik sendrom parametrelerinin cinsiyete göre dağılımı	28
Tablo 18	Cinsiyete göre hs-CRP dağılımları	29
Tablo 19	hs-CRP değerlerine göre gruplama	30
Tablo 20	Metabolik sendrom kriter sayılarına göre hasta dağılımı	31
Tablo 21	Kriter sayısı ve hs-CRP	31
Tablo 22	Sigara , aile öyküsü ,koroner olay, EKG bulgusu ve hs-CRP	32
Tablo 23	Kardiyovasküler risk ve hs-CRP	32

ŞEKİL LİSTESİ :

	Sayfa no	
Şekil 1	Metabolik sendrom patogenezi	8
Şekil 2	Metabolik sendromda aterosklerozun fizyopatolojisi	9
Şekil 3	Aterojenik dislipidemi	12

1.GİRİŞ VE AMAÇ:

Metabolik sendrom, bozulan beslenme alışkanlıkları ve artan sedanter yaşam tarzı ile birlikte, tüm dünyada ve özellikle de sanayileşmiş ülkelerde gittikçe daha yaygınlaşan bir halk sağlığı problemi olarak karşımıza çıkmaktadır (40). Metabolik sendromun en önemli sonucu, hem dünyada hem ülkemizde ölüm nedenlerinin başında yer alan kardiyovasküler hastalıklardır (104).

Yapılan çalışmalarda metabolik sendromun sadece kardiyovasküler hastalıklar ile değil , alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması ve polikistik over sendromu gibi klinik durumlarla da ilişkili olduğu belirlenmiştir (105).

Metabolik sendromun ve metabolik sendroma bağlı aterosklerozun temelinde yer aldığı düşünülen proinflamatuvar sürecin kanıtlanmasında kullanılacak bir belirteç olarak hs-CRP ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. Araştırmalar hs-CRP'in , hem metabolik sendrom gelişimi ile hem de metabolik sendrom sonucu oluştuğu düşünülen kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisinin olduğunu göstermektedir (29,88).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, hs-CRP' in birçok klinik durum ve parametre yanısıra, metabolik sendrom komponentleri ile ilişkileri araştırılmıştır. Farklı etnik gruplarla yapılan değerlendirmelerde değişik sonuçlara ulaşılmıştır. Örneğin Çin ve Japon popülasyonunda hs-CRP düzeyleri çok düşük, Kafkas popülasyonunda ise anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.

TEKHARF (Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışması verilerine göre, kardiyovasküler hastalık riski Karadeniz bölgesinde özellikle kadınlarda diğer bölgelere göre daha düşük saptanmıştır.Bununla birlikte kardiyovasküler mortalite en düşük oranda Akdeniz ve Ege bölgesinde görülmektedir (34).

Bu çalışmada amaçlanan, fakültemizin hasta popülasyonunu oluşturan Orta Karadeniz bölgesinin yaşam alışkanlıkları gözönüne alınarak, daha önce hs-CRP ile ilgili bildirilen sonuçlar ışığında yeni veriler elde edebilmektir. Bu sayede bölgemizde hs-CRP' nin kardiyometabolik risk göstergesi olarak uygunluğu değerlendirilecektir.

Bununla birlikte öngörülebilir kardiyovasküler risklerin belirlenmesi, metabolik sendromun henüz komplikasyonlarının gelişmediği dönemde kontrol edilmesine imkan sağlayabilecektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Metabolik sendrom:

2.1.1.Tanım ve tarihçe:

Metabolik sendrom, insülin direnci, abdominal obezite, aterosjenik dislipidemi, esansiyel hipertansiyon (HT) ve hiperglisemi bileşenlerinden oluşan, çoğunlukla tablosunda kardiyovasküler hastalığa (KVH) yol açan prematüre aterosklerozun bulunduğu multidisipliner bir durumdur (1,2).

Metabolik sendromu oluşturan kavramlar ilk olarak 1923 yılında Kylin E. Tarafından HT, hiperglisemi ve hiperüriseminin bir arada görüldüğü hastalarda tanımlanmıştır(3). 1947’de Vague J. abdominal obezitenin, Diyabetes Mellitus (DM), ateroskleroz, gut ve böbrek taşlarının oluşumu için risk oluşturduğunu göstererek, abdominal ve viseral obezitenin cinsiyet farklılıklarına göre kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilerini incelemişlerdir (4). 1965’te Avogaro ve Crepaldi hiperlipidemi, obezite ve diyabetin birlikte görüldüğü bir sendrom olabileceğini, bu sendromun kardiyovasküler hastalık riskini artırdığını, bu hastaların genelinin hipertansif olduğunu göstermişlerdir. Bu hasta grubu için pluri metabolik sendrom adını uygun bulmuşlardır (5). 1966 yılında Camus, hiperürisemi, diyabet ve hiperlipidemi üçlüsü için "metabolik trisendrom" ismini kullanmıştır (6). 1979’da Defronzo insulin rezistansının sendromun tanısındaki yerine dikkat çekmiş ve öglisemik hiperinsulinemik klemp tekniğini tanıtmıştır (7). 1981 M.Hanefeld ve W.Leonhardt “Metabolik Sendrom” ismi ile bir makale yayınlamışlardır (8). Nihayet konunun belirgin bir şekilde dikkat çekmesi 1988’ de Gerald M Reaven tarafından yapılan çalışma ile olmuştur. Bu çalışmada, insulin direncini temel alan, kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili, bilinmeyen temsil etmesinden dolayı adına "Sendrom X" denilen tablo tanımlanmıştır (9).

1989 yılında Kaplan bu tanıma ilave olarak "ölümcül dördü" (deadly quartet) ifadesini kullanmıştır (10). 1991 Ferrannini insulin direnci sendromu kavramı ile hipertansiyon arasındaki ilişkiyi vurgulamıştır (11). 1992’de Juhan Vague ve ark. metabolik sendrom ile protrombotik bozukluklar arasındaki ilişkileri incelediler (12). Mikroalbuminürinin metabolik sendrom, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi ve genetik faktörler 1993’te Yudkin tarafından yayımlandı (13). Son olarak 2000 yılındaki A.Festa ve ark.’nın yaptığı metabolik sendromda subklinik inflamasyonun

önemini gösteren çalışmadan sonra, günümüze kadar başta C-Reaktif Protein olmak üzere bir çok inflamasyon göstergesi ile yüzlerce araştırma yapılmıştır (14).

2.1.2. Tanı Kriterleri :

Metabolik sendromun bu tarihsel yolculuğu sırasında elde edilen bilgiler ışığında, tüm dünyada sendromun kriterlerini ve bileşenlerini net olarak sınıflandırabilmek ve bu süreçte oluşan kavram kargaşasını giderebilmek amacıyla çeşitli kurumlarca hazırlanmış kılavuzlar ile belirlenen tanı kriterleri oluşturulmuştur.

Bunlardan ilki 1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization: WHO) tarafından düzenlenmiştir (Tablo 1). İnsulin direnci, bozulmuş glukoz toleransı ve aşikar DM durumlarından en az birinin metabolik sendrom tanısı için şart olduğunu öne süren bu kılavuzda HT, dislipidemi abdominal obezitenin yanında mikroalbuminüri de kriterler arasında yer almaktadır (15).

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) -1998, Metabolik sendrom tanı kriterleri (15)

<p>Aşağıdakilerden en az biri:</p> <p>İnsülin direnci (Hiperinsulinemik öglisemik klemp tekniği ile)</p> <p>Bozulmuş glukoz tolerans testi (BGT)</p> <p>Aşikar DM</p> <p>Ve aşağıdakilerden en az ikisi:</p> <p>HT (Kan basıncı >140/90 mmHg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak)</p> <p>Dislipidemi (TG>150 mg/dL veya HDL-K erkekte <35 mg/dL, kadında < 39 mg/dL)</p> <p>Obezite [Vücut Kitle İndeksi (VKİ) >30 kg/m² veya bel/kalça oranı erkekte> 0,9 kadında > 0,85]</p> <p>Mikroalbuminüri (İdrarla albümin atılımı ≥ 20 µg/dk veya albümin/kreatinin oran ≥ 30 mg/g)</p>

WHO kriterlerinin ardından Avrupa İnsulin Direnci Çalışma Grubu (European Group for Study of İnsulin Resistance: EGIR) tarafından bu kriterlere benzer bir sınıflama yapılmıştır (Tablo 2). Farklı olarak sendrom insülin direnci sendromu olarak

kabul edilmiş ve diyabetik hastalar sendrom tanımı içersine alınmamıştır. Bunun yanı sıra insulin direncinin tespiti için açlık insulin düzeyi ölçümü, obezitenin tespiti için de bel çevresi yeterli görülmüştür (16).

Tablo 2. EGIR – 1999, Metabolik sendrom tanı kriterleri (16)

1) Açlık insulin düzeyi yüksekliği ve, 2) Aşağıdakilerden iki ya da daha fazlası , Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) veya Bozulmuş açlık glukozu (BAG) Arteryel kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak Trigliserid ≥ 200 mg/dl HDL-K < 50 mg/dl veya dislipidemi tedavisi alıyor olmak Bel çevresi erkek için ≥ 94 cm. kadın için ≥ 80 cm.
--

Klinik pratikte, WHO ve EGIR kriterlerinden daha kullanışlı bir tanımlama 2001 yılında Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP)'nin hazırladığı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (ATP III)'nde yer almaktadır (Tablo 3). Tedavi paneli daha çok kardiyovasküler hastalıkların tedavisi ve önlenmesi için gerekli lipid hedeflerini temel almaktadır. Klavuzun metabolik sendrom ile ilgili bölümünde bahsedilen bu sınıflama insulin direncini içermemekle birlikte abdominal obezitenin, HDL-K'ün ve kan basıncının, sınırlarını değiştirmiş, kriterlerin üçünün bulunmasını metabolik sendrom tanısı için yeterli kabul etmiştir (17). Ayrıca bu sınıflandırmada, metabolik sendrom tanısı için her hastada insulin direncinin rutin olarak bakılmasının önerilebilmesi için, elde henüz yeterli kanıt bulunmadığı belirtilmiştir.

Bugüne kadar yapılan tüm sınıflamalar içersinde klinik çalışmalarda en çok yararlanan klavuz olmuştur. Ancak insulin direnci kavramına yer verilmemiş olması özellikle açlık kan glukozu < 110 mg/dl olan hasta grubunda da insulin direnci görülebildiği düşünülürse bu sınıflamanın eksik bir yönü olarak görünmektedir. (18).

Tablo 3. NCEP ATP III -2001, Metabolik sendrom tanı kriterleri (17)

Aşağıdaki kriterlerden üç veya daha fazlasının bulunması, Bel çevresi Erkek ≥ 102 cm. Kadın ≥ 88 cm. Arteryel kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg Trigliserid ≥ 150 mg/dl. HDL-K Erkek < 40 mg/dl. Kadın < 50 mg/dl. Açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dl.

Amerikan klinik endokrinologlar derneği (AACE) 2003 yılında yayımladığı bildiride farklı kriterler ile bir tanımlama yapılmıştır (Tablo 4). Bu tanımlamaya göre obezite için Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ≥ 25 kg/m² ifadesini kullanılmış, BAG ve BGT durumlarında gelişen insulin direnci major risk faktörü olarak belirtilmiş, ancak bilinen diyabetli vakalar bu gruba alınmamıştır. Ayrıca metabolik sendrom tanısı için gerekli bir kriter sayısı da vurgulanmamıştır. Bunun yanısıra aile öyküsü, sedanter yaşam, yaş, yüksek riskli etnik gruba dahil olma, Polikistik Over Sendromu gibi daha önceki klavuzlarda yer almayan noktaları belirtmiştir (19).

Tablo 4. AACE -2003, Metabolik sendrom tanı kriterleri (19)

Obezite VKİ ≥ 25 kg/m ² Trigliserid ≥ 150 mg/dl . HDL-K erkek < 40 mg/dl kadın < 50 mg/dl. Arteryel kan basıncı $\geq 130/85$ BAG veya BGT (DM hariç) İnsulin direnci ve metabolik sendrom için diğer risk faktörleri: Diyabet, HT, KAH için aile öyküsü Polikistik over sendromu İleri yaş Sedanter yaşam tarzı Diyabet ve insulin direnci için yüksek riskli etnik gruba mensup olmak

Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation: IDF) 2005 yılında yeni bir tanılamayı ortaya koymuştur. Bu sınıflama, NCEP ATP III kriterlerinde bazı değişiklikler öngörmüş ve abdominal obeziteyi metabolik sendrom tanısı için zorunlu kılmıştır. Bununla birlikte klavuzun getirdiği en önemli yenilik, değişik etnik gruplar için abdominal obezitenin farklı tanımlarının yapılmış olmasıdır.

IDF sınıflamasında, açlık kan glukozu sınırı da 110 mg/dl den 100 mg/dl.'ye çekilmiştir. Açlık kan glukozu > 100 mg/dl. olan hastalara 2 saatlik Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) önerilmiş, ancak bunun metabolik sendrom tanısı için bir zorunluluk olmadığı belirtilmiştir (20).

Tablo 5. IDF- 2005, Metabolik sendrom tanı kriterleri (20)

Abdominal Obezite : Farklı etnik gruplara göre bel çevresi ;*
Avrupalılar: Erkek > 94 cm, Kadın > 80 cm.
Güney-Asyalılar: Erkek > 90 cm, Kadın > 80 cm.
Çinliler: Erkek > 90 cm , Kadın > 80 cm.
Japonlar: Erkek > 85 cm. Kadın > 90 cm.
Ek olarak aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin varlığı ;
Trigliserid \geq 150 mg/ dl. veya bu nedenle ilaç kullanımı
HDL- K Erkek < 40 mg/ dl Kadın < 50 mg/ dl veya bu nedenle ilaç kullanımı
Arteryel kan basıncı \geq 130/ 85 mmHg veya anti-hipertansif ilaç kullanma öyküsü
Açlık kan glukozu \geq 100 mg/ dl . veya daha önce tanı konulmuş Diabetes Mellitus

* Güney ve Orta-Amerikalılar için daha detaylı bilgiler elde edilene kadar Güney-Asyalı grubun verileri kullanılacaktır. Güney-Sahra Afrikalıları ,Orta-Doğu ve Arap popülasyonu için daha detaylı veriler elde edilene kadar Avrupalı grubun verileri kullanılacaktır.

2005 yılında, Amerikan Kalp Cemiyeti (American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute : AHA / NHLBI) tarafından yayımlanan kriterlerde ise, NCEP ATP III klavuzundaki Açlık Kan Glukozu değeri 110 mg/dl den 100 mg/dl' ye indirilmiştir. metabolik sendrom tanısı için yine üç kriterin sağlanması gerekli görülmüştür (21).

2.1.3. Epidemiyoloji:

Metabolik sendrom, çağımızın en önemli sağlık problemlerinden biridir. Modern kent hayatının getirdiği beslenme alışkanlıkları ve sedanter yaşam şekli, metabolik sendromun en önemli kriterlerinden olan obezite sıklığında, dolayısı ile metabolik sendrom sıklığında önlenemez bir yükselişe neden olmuştur.

Metabolik sendrom prevalansı ile ilgili farklı kriterler kullanılarak çeşitli toplumlar için birçok çalışma yapılmıştır (22, 40) (Tablo 6).

Tablo 6. ATP III kriterlerine göre çeşitli toplumlarda metabolik sendrom prevalansı

Ülke	Yaş grubu	Kaynak	Prevalans (%)	
			Erkek	Kadın
Hindistan	>20	Gupta ve ark.(23)	7,9	17,5
İran	20-75	Azizi ve ark.(24)	24	42
Meksika	20-69	Aguilar-Salinasve ark.(25)	26,6	
Umman	>20	Al-Lawati ve ark.(26)	19,5	23
Finlandiya	42-60	Laaksonen ve ark. (27)	13,7	--
İrlanda	50-69	Villegas ve ark. (28)	21,8	21,5
İskoçya	45-64	Sattar ve ark.(29)	26,2	--
Türkiye	>31	Onat ve ark. (30)	27	38,6
Avustralya	>24	Yayımlanmamış veri	19,5	17,2
Fransa	30-64	Balkau ve ark (22)	10	7
ABD	45-49	Resnick ve ark. (31)	43,6	56,7
ABD(filipinli amerikalılar)	50- 69	Araneta ve ark (32)	--	34,3
ABD (ispanyol olmayan beyazlar)	30-79	Meigs ve ark (33)	24,7	21,3

Türkiye’ de metabolik sendrom ile ilgili en önemli epidemiyolojik çalışmalardan biri de TEKHARF (Türk Erişkinlerde Kalp HAstalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasıdır. Çalışmanın başladığı 1990 yılında metabolik sendrom oranı %24,4 iken, 2000 yılında bu oran %36,2’ye yükselmiştir. Bununla birlikte erkeklerde en sık 40-49 yaş aralığında görülen ve bu noktada bir plato yapan metabolik sendrom oranı, kadınlarda 30-39 yaşlarından itibaren giderek yükselip 60-69 yaş grubunda doruğa ulaşmaktadır (34).

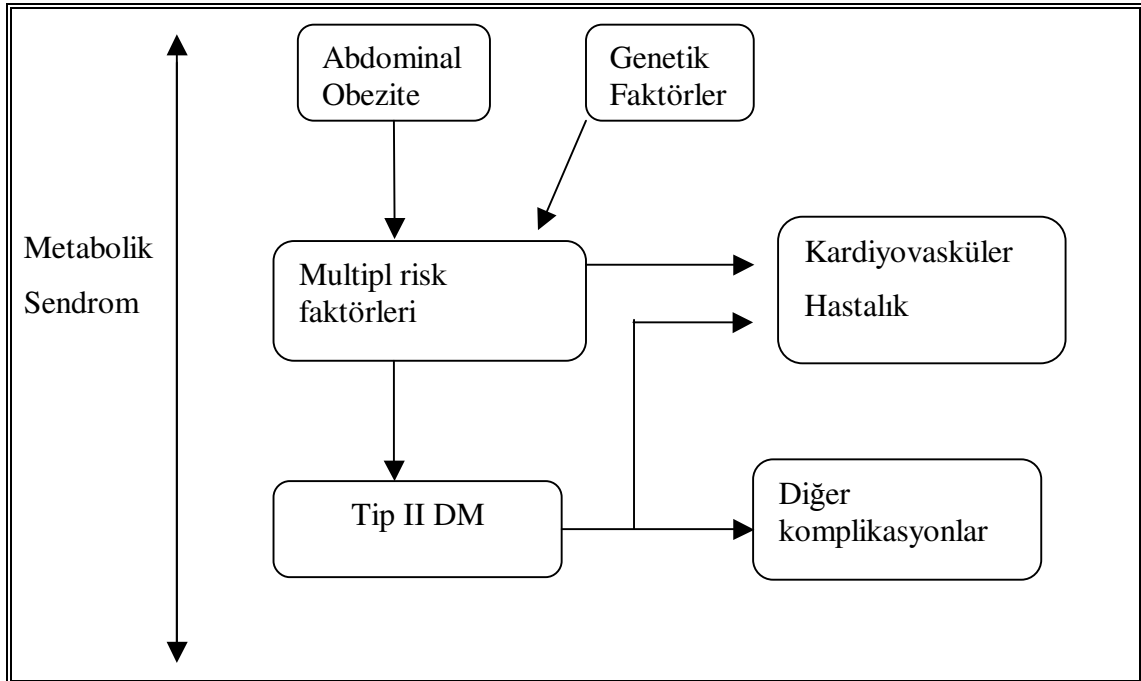
2004 yılında metabolik sendrom araştırma grubunun (METSAR) yaptığı çalışmaya göre ülkemizde kentsel yerleşimlerde metabolik sendrom sıklığı ortalama % 33,82'dir. Kadınlarda sendromun sıklığı %41,1 erkeklerde %28,8 olarak tespit edilmiştir. Bu durum Avrupa ve ABD verileriyle paralellik göstermektedir. Abdominal obezite kadınlarda %54,8 erkeklerde %17,2 oranında görülmektedir. Bölgelere göre yapılan ayırmda ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, genel popülasyonda metabolik sendrom görülme sıklığı %33,9 iken Karadeniz bölgesinde %37,7 olarak belirlenmiştir (35). 2006' da Şanisoglu ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, metabolik sendrom prevalansı erkeklerde %10 kadınlarda %27,7 tespit edilmiştir (36).

2.1.4. Etyopatogenezi:

Etyopatogeneziinde kalıtsal ve ırksal faktörlerin rolü konusunda tereddüt olmamasına karşın, sendromun ortaya çıkışı ve aterosklerozun gelişim mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (37, 38) (Şekil 1, 2).

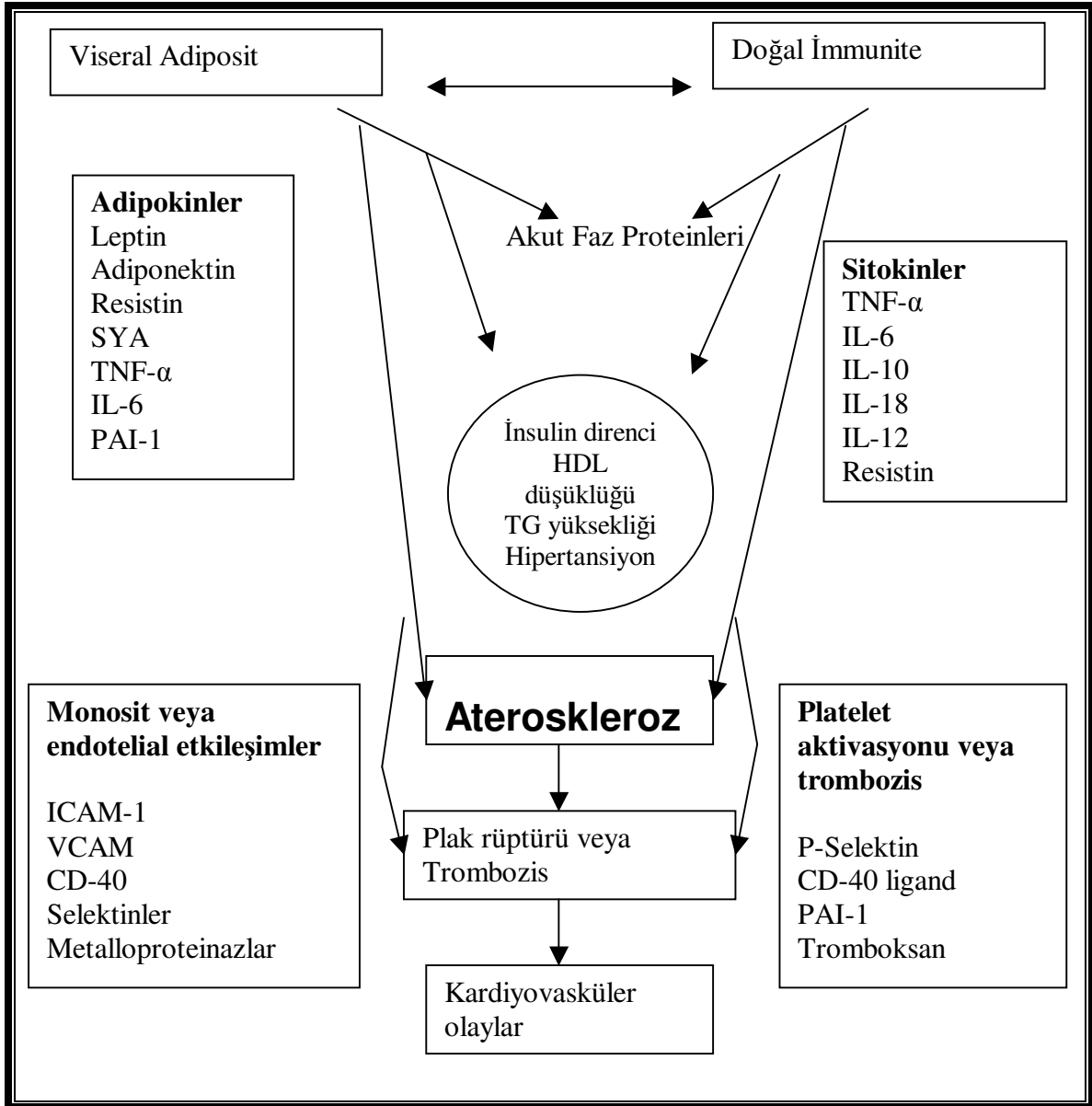
Metabolik sendrom etyolojisi temel olarak üç önemli kısımda incelenebilir (39).

- 1.Obezite, adipoz doku ve lipid metabolizması ile ilgili bozukluklar
- 2.İnsulin direnci ve glukoz metabolizma bozuklukları
- 3.Diğer bağımsız faktörler (vasküler, hepatik ve immünolojik kökenli moleküller gibi)



Şekil 1. Metabolik sendrom patogenezi (41) (Haslam DW ve ark.)

Sendromun bileşenleri ile ilgili yapılan yeni çalışmalar ışığında hiperürisemi, pıhtılaşmaya eğilim , subklinik inflamatuar süreç ve adipoz dokunun infamatuar sürece katkısı gündeme gelmektedir (55, 56, 57) (Tablo 7). Bu durumun biyokimyasal olarak kanıtlanabilmesi için, son dönemde başta yüksek duyarlılıklı C-Reaktif Protein(hs-CRP) olmak üzere, Plazminojen aktivatör inhibitörü -1 (PAI-1), Fibrinojen, İnterlökin-6 (IL-6), Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), Açlık ile uyarılmış adipoz faktör (FIAF), APO A1, APO B, Resistin, Leptin, Adiponektin, Addusin α gibi markerlar ile ilgili artan sayıda araştırmalar yapılmaktadır (37 ,43, 44, 53, 54).



Şekil 2. Metabolik sendromda aterosklerozun fizyopatolojisi

* PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü -1

ICAM-1: İnter-Selluler Adezyon Molekülü -1

VCAM :Vasküler Adezyon Molekülü

Tablo 7. Metabolik sendromun patogenezinde yer alan kriter ve göstergeler

Kriter	Gösterge
Adipozite , obezite	Viseral adipozite ölçümü (Bilgisayarlı tomografi ile) Non Alkolik Steato hepatitis
Adipoz doku göstergeleri	Resistin, Leptin, adiponektin, FIAF
Dislipidemi	Apolipoprotein B LDL partikül boyutu, okside LDL,
İnsulin direnci	Açlık insulini, HOMA IR indeksi, OGTT, Öglisemik hiperinsulinemik klemp tekniği
Endotel disfonksiyonu	Homoral vazodilatatör yanıt Albuminüri
İnflamasyon ve protrombotik durum	hs-CRP, TNF α , Fibrinojen, PAI-1, IL-6 ,

2.1.5. Metabolik sendrom ile birlikte görülen klinik durumlar:

2.1.5.1.Obezite:

Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization: WHO)' ne göre VKİ ≥ 30 kg/m² veya bel/kalça oranı erkekte $>0,9$ kadında $>0,85$ olan bireyler obez kabul edilmelidir (45). Vücut Kitle İndeksi (VKİ) kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boy ölçümünün karesine oranıdır (Tablo 8).

Tablo 8. WHO obezite sınıflaması

Sınıflama		VKİ kg/m ²	
Düşük ağırlıklı veya Zayıf	İleri derecede zayıf	<16,00	
	Orta derecede zayıf	16,00-16,99	
	Hafif derecede zayıf	17,00-18,49	
Normal kilolu		18,50-24,99	
Fazla kilolu		$\geq 25,00$	
	Pre-obez	25,00-29,99	
	Obez	Evre I	30,00-34,99
		Evre II	35,00-39,99
		Evre III	$\geq 40,00$

Metabolik sendromun temel unsurlarından olan obezite günümüzde bir çok gelişmiş toplumda epidemi olarak kabul edilmektedir (46). Metabolik sendromun diğer komponentleri olan hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyon da obezitenin en önemli sonuçlarıdır. Diyabet, kardiyovasküler ve serebrovasküler olayların gelişimindeki artış, obezite insidansının yükselmesine bağlanmaktadır. Obezitenin kardiyovasküler ve metabolik risklerini belirlemede VKİ' nin, bel çevresine göre daha güvenilir ve kullanışlı olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi (46,47), aksi yönde fikir bildiren çalışmalar da mevcuttur (48-52).

En sık görülen obezite tipleri android (abdominal) ve gynoid (gluteal) tipte obezitedir (58,59). Çok merkezli INTERHEART çalışması verilerine göre obezite ve özellikle de abdominal obezite akut myokard enfarktüsü gelişiminde bağımsız bir risk faktörüdür (60). Abdominal bölgede kümelenmiş yağ dokusunun, vücudun diğer bölgelerindeki yağ dokusuna göre lipolitik hormonlara duyarlılığı daha fazladır. Bu nedenle abdominal obezite durumunda, hem açlık hem de toklukta plazma serbest yağ asidi düzeyi, diğer obezite tiplerine göre daha yüksek bulunmaktadır.

VKI' nin inflamatuvar faktörlerle, özellikle de hs-CRP ile ilişkileri bildirilmiştir (61). Kilo kaybının hs-CRP düzeylerinde azalmaya yol açtığını bildiren çalışmalar mevcuttur (62).

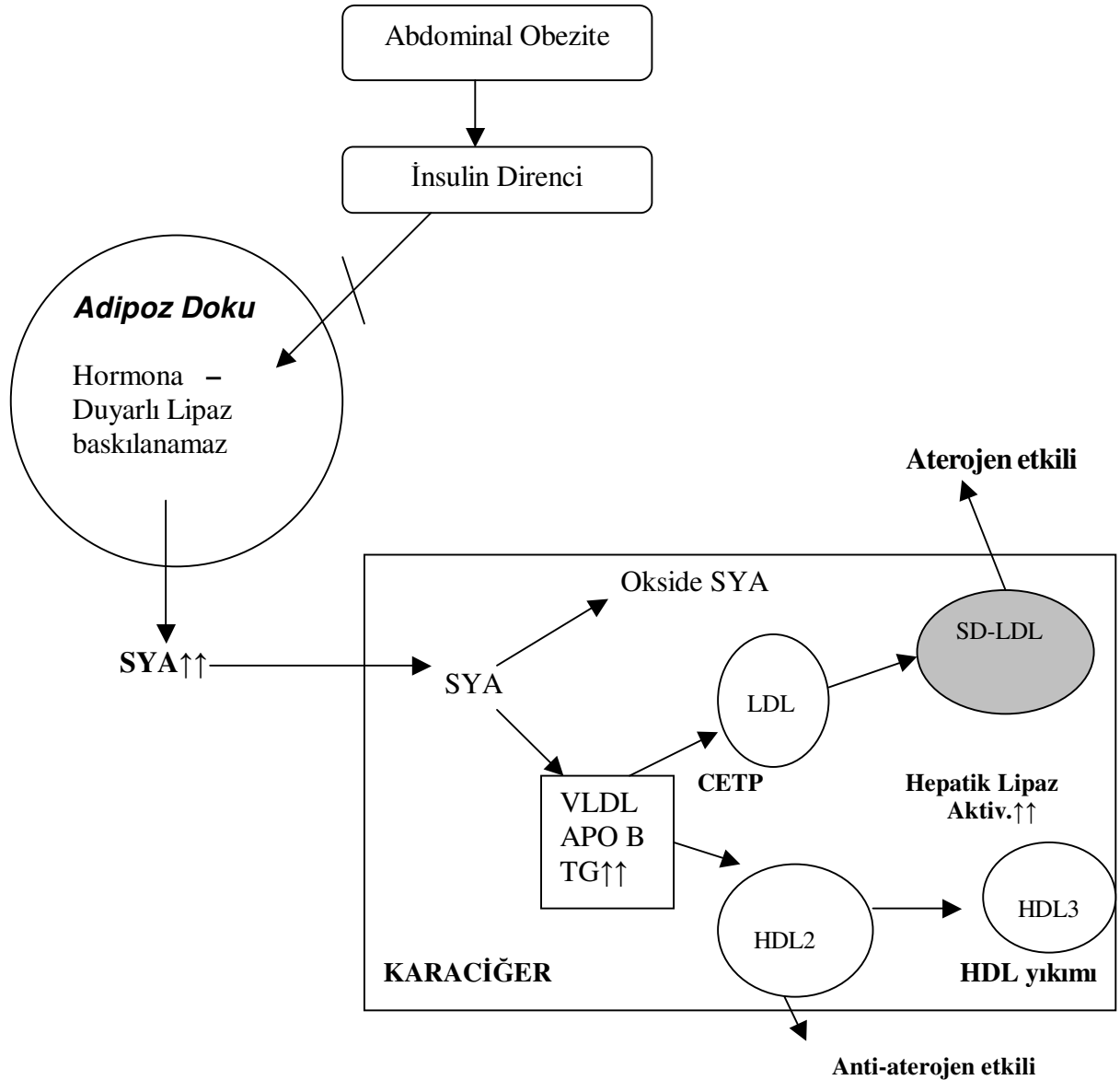
2.1.5.2. Aterojenik dislipidemi ve kardiyovasküler hastalık :

Metabolik sendromlu hastalarda kardiyovasküler olayların sık görülmesinin en önemli sebebi aterojenik dislipidemidir (63,64). Metabolik sendromda görülen bu dislipidemi tipinde temel bozukluklar ve oluşum aşamaları şunlardır (67):

1. Abdominal obez bireylerde insulin direnci varlığında Hormona Duyarlı Lipaz aktivitesi baskılanamaz
2. Adipoz dokudan aşırı serbest yağ asidi salınımı olur
3. Karaciğere fazla miktarda gelen bu yağ asitleri, trigliseridden zengin ve APO B içeren VLDL yapımını artırır.
4. VLDL, yine obezlerde aktivitesi artmış olan CETP ve Hepatik Lipaz yoluyla aterojenik etkili küçük-yoğun LDL (SD-LDL)' ye dönüşür (51).
5. Ayrıca yine bu artmış enzim aktivitesi, anti-aterojen özellikteki HDL-2'nin katabolizmasını da hızlandırır.

6. Trigliseridden zengin HDL, daha çabuk yıkılmaya eğilimlidir. Bu nedenle trigliserid yüksekliği olan bireylerde HDL değerleri normale göre düşük bulunur.

Metabolik sendromlu bireylerde, LDL değerleri normal iken görülen aterosklerozun en önemli kaynağı SD-LDL'dir. Bu molekül, normal LDL partiküllerine göre endotele daha toksik, oksidasyona daha duyarlı ve endotel bazal membranından daha kolay geçebildiği için daha aterojeniktir (51). (Şekil 2).



Şekil 3. Aterojenik dislipidemi

SYA:Serbest yağ asitleri CETP:Kolesterol ester transfer proteini

SD-LDL: Küçük Yoğun LDL TG:Trigliserid

2.1.5.3. Hipertansiyon:

Metabolik sendrom komponentleri arasında, en sık görülen durumlardan biri de yüksek kan basıncıdır. İlk kez Reaven metabolik sendromda insulin direncinin HT' a yol açabileceğini belirtmiştir (65). Hipertansif hastaların yaklaşık yarısı VKİ' ne göre obezdir (69). Metabolik sendromlu hastaların da yaklaşık üçte biri hipertansiftir. Metabolik sendromlu hastalarda HT' un gelişim mekanizmaları ile ilgili bir çok teori vardır (66, 77):

- Viseral/ abdominal obezite
- İnsulin rezistansı
- Artmış semptomimetik aktivite
- Oksidatif stres
- Renin-Anjiotensin sisteminde aktivasyon artışı
- İnflamatuvar faktörlerin artan salınımı
- Endotel disfonksiyonu, Nitrik Oksit salınımında azalma
- Böbreklerde Na⁺/ su geri emiliminin artması
- Vazodilatatör özellikteki Prostaglandinlerin sentezinde azalma
- Tuza karşı vasküler duyarlılıkta artış

Adipoz dokudan üretilen TNF α , IL-6, NEFA(Non esterifiye yağ asitleri), leptin, anjiotensinojen gibi moleküller, hem insulin direnci üzerinden, hem de direkt vasküler düz kaslar üzerinden hipertansiyon gelişiminde rol oynamaktadırlar (17,68) .

İnsulin proksimal renal tubulde Na⁺ reabsorbsiyonunu artırarak anti-natriüretik etki gösterir. Metabolik sendromda hipertansiyon etiyojisi ile ilgili en kuvvetli hipotez hiperinsulinemi sonrası oluşan artmış Na⁺ reabsorbsiyonudur (65). Ayrıca insulin damar duvarında endotelin-1'in üretimini ve vasküler düz kastaki etkisini artırır. İnsulin direncinde meydana gelen hiperinsulinemi, endotelin-1 düzeyinde artış ve vazokonstriksiyona neden olmaktadır.

PGI2 ve PGE2'nin vazodilatatör etkileri olup, PGI2'nin etkisi daha fazladır. İnsulin fizyolojik konsantrasyonlarda prostaglandin sentezini azaltabilir. İnsulin direnci ve hiperinsulinemi olduğunda bu inhibitör etki artar (66).

2.1.5.4. Glukoz metabolizma bozukluğu ve insulin direnci :

Metabolik sendromda glukoz metabolizma bozukluğunun sonuçları, Tip II DM, bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olarak sınıflanabilir. Diğer tüm komponentler gibi glukoz metabolizması bozukluğu da, obezite ve insulin direnci ekseninde gelişmektedir (27). İnsülin direnci ve serbest yağ asitlerinin artması sonucunda karaciğerde glukoneogenez baskılanamaz ve periferik dokularda glukoz kullanımı azalır. Bu sırada çoğu kez DM tanısı konulamaz. Hasta genellikle bozulmuş açlık glukozu ya da bozulmuş glukoz toleransı evresindedir, aşikar hiperglisemi metabolik sendromun daha ileri safhalarında ortaya çıkmaktadır (11).

Obez bireylerin, kan glukozunu normal sınırlarda tutabilmek için normal bireylere göre daha fazla miktarda insuline ihtiyaçları vardır. Bu nedenle sürekli yüksek düzeyde insulin salgılamak zorunda kalan pankreas beta hücrelerinde zamanla yetmezlik gelişmektedir. İşte aşikar hiperglisemi genellikle bu dönemde tespit edilmektedir.

2.1.5.5. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH):

Günde 20 gr.'dan fazla alkol tüketimi ve bilinen karaciğer hastalığı olmayan kişilerde histopatolojik olarak karaciğer ağırlığının %5 ila %10 undan fazlasında yağ depolanması bulunması şeklinde tanımlanmaktadır (70). NAYKH' nın üç farklı tipi mevcuttur. Non-alkolik karaciğer yağlanması, Non-alkolik Steatohepatitis (NASH) ve Yağlı siroz. Son dönemde yapılan araştırmalarda NAYKH' nın, metabolik sendromlu hasta grubunda obeziteden bağımsız olarak metabolik sendromun tüm komponentleri ile anlamlı ilişkileri tanımlanmıştır (71).

Bunun yanı sıra NAYKH saptanan bireylerde, kardiyovasküler hastalıkların normal popülasyona göre anlamlı olarak daha sık görüldüğu belirlenmiştir (72). Ayrıca bu hasta grubunda Tip II DM ve son dönem karaciğer hastalığı gelişme riski de artmıştır (71).

NAYKH'nın kesin tanısı karaciğer biopsisi ile konulmaktadır. İnvaziv bir yöntem olması, rutinde uygulanmasını sınırlandırmaktadır. Ultrasonografi (USG), Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans spektroskopisi (MR) yöntemleri ile yağlanmanın derecesi saptanabilmektedir. Labaratuar testleri arasında obeziteden bağımsız olarak AST, ALT ve GGT düzeyleri NAYKH' nı öngörebilmektedir. Ancak

bu tetkiklerin özgüllük ve duyarlılığı biopsi ya da görüntüleme yöntemleri kadar yüksek değildir. Son dönemde hs-CRP, ürik asit, adiponektin, koagülasyon faktörleri ile NAYKH arasında ilişkiler tespit edilmiştir (71).

2.1.5.6. Hiperkoagülabilité, protombotik durumlar:

Son yapılan çalışmalar metabolik sendromun bir komponenti olarak hiperkoagülabilitéyi işaret etmektedir (74). Pıhtılaşma faktörlerinin (doku faktörü, faktör 7 ve fibrinojen) düzeylerinin arttığı ve fibrinolitik sistemin inhibe edildiği bu süreç, metabolik sendromun kardiyovasküler sonuçları ile yakından ilgilidir (76). Endotel disfonksiyonu ile dislipidemi varlığında platelet agregasyonu, takibende arteriyel ve venöz sistemde tromboembolizm tetiklenmektedir (75).

Protrombotik sürecin başlangıcı, abdominal obeziteyi izleyen bozulmuş adiposit fonksiyonları, artan inflamatuvar aktivite ve trombin üretimi ile olmaktadır (56). Metabolik sendromun morbidite ve mortalitesinin temelini oluşturan kardiyovasküler olayların önlenmesi için öncelikle protrombotik sürecin başarıyla yönetilmesi gereklidir.

2.1.6. Metabolik sendromda klinik yaklaşım

2.1.6.1. Fiziksel aktivite ve yaşam tarzı değişiklikleri:

Metabolik sendromun gelişiminde en önemli iki faktör obezite ve insülin direncidir. Her iki faktör için de azaltılmış kalori alımı ve düzenli egzersiz belirgin yarar sağlamaktadır (21). Hedeflenen yaşam tarzı değişiklikleri;

- 6-12 ay içinde vücut ağırlığının %5-10' unun kaybedilmesi
- VKİ ' nin 25 kg/m²' nin altına indirilmesi
- Haftada 5 kez en az 30 dk. süren, orta derecede fiziksel aktivite
- Diyetle doymuş yağ alımının %5' in altında tutulması
- Toplam kalorinin en fazla %25-30' unun yağlardan oluşması
- Şeker ve tuz kullanımının azaltılması, sigaranın bırakılmasıdır.

2.1.6.2. İlaç tedavileri:

Metabolik sendrom tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri ve fiziksel aktivite ile birlikte ilaçlar da kullanılmaktadır. Sendrom birbirinden farklı bir çok komponentten oluştuğu için şimdilik en iyi yaklaşım komponentlerin hepsi için spesifik, uygun doz ve

sürede ilaç kullanmaktır (21). Henüz sadece metabolik sendrom tedavisinde kullanılabilecek tek bir ilaç geliştirilmemiştir. Bu konudaki en büyük zorluk metabolik sendromun hala tamamlanmamış olan tanımlanma kriterleridir. Bilinen en önemli ve ölümcül komplikasyon olan kardiyovasküler hastalıklardan korunma için etkinliği kanıtlanmış, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokerleri, Hidroksi-Metil–Glutaril Koenzim A inhibitörleri (Statinler), fibratlar yoğun olarak kullanılmaktadır (78, 79, 80). Bunun yanı sıra klinikte yaygın kullanılan, insülin direncini azaltan metformin ve tiazolidindion grubu ile ilgili geniş kapsamlı olumlu çalışmalar mevcuttur (81, 82).

Günümüzde yeni tedavi seçenekleri için çalışmalar yapılmaktadır (83):

- İnsülin reseptör aktivasyonu
- Adenozin Monofosfat kinaz
- İnflamatuar aktivitenin bileşenleri
- Endokannabinoid reseptörleri
- Nükleer Reseptörler.
- Kortikosteroid üretim sistemi
- Mitokondrial oksidatif süreç

Bu çalışmalar devam ederken, hastanın tedaviye uyumundaki problemlerden yola çıkarak tüm komponentlere yönelik tek tablet uygulaması gündeme gelmiştir. Ancak metabolik sendromun her insanda aynı klinik ile seyretmemesi ve tedavi titrasyonununun zorluğu bu yöntemi sınırlamaktadır (83).

2.2. Yüksek Duyarlılıklı C-Reaktif protein (hs-CRP):

C-Reaktif protein (CRP), akut hücre ya da doku hasarı, enfeksiyon, hipersensitivite reaksiyonları gibi inflammatuar uyarı, nekroz, travma ve bazen de gebelik sürecinde salgılanan bir akut faz reaktanıdır (84). İlk kez pnömokokların C-polisakkaritlerine bağlanması ile tespit edildiğinden bu adı almıştır.

CRP' nin özellikle IL-6 başta olmak üzere inflammatuar sitokinlere yanıt olarak hepatositlerce sentezlendiği bilinmektedir. Son dönemdeki bazı araştırmalarda aterosklerozun inflammatuar bir hastalık olduğu yönünde bilgiler elde edilmiştir. Dolaşımda bu inflamasyonun kanıtı olan moleküllerin tayin edilmesinin kardiyovasküler hastalıkların erken tanısını sağlayacağı belirtilmiştir (85).

2003 yılında Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) ile Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) tarafından, hs-CRP ölçümünün inflamasyonun sensitif bir göstergesi olduğu ve kardiyovasküler risk değerlendirmesinde diğer kanıtlanmış risk faktörlerine ilave edilebileceği açıklanmıştır (84).

Metabolik sendrom, ateroskleroz, diyabet ve insulin direnci gelişiminde, düşük dereceli inflamasyonun rolüne yönelik birkaç hipotez öne sürülmüştür (84-89):

1. IL-6, insulinin sinyal iletimini etkileyerek insulin reseptörüne bağlanmasını engellemektedir.

2. IL-6, Kortikosteroid bağlayıcı globulin düzeyini azaltır. Böylece dolaşımdaki serbest kortizol seviyesi artar, insulin direnci ve metabolik sendromun diğer komponentleri oluşur.

3. IL-6, Lipoprotein lipaz aktivitesini inhibe ederek esterleşmemiş yağ asitlerinin (NEFA) konsantrasyonunu artırır. Bunun sonucu olarak dislipidemi ve insulin direnci meydana gelir.

4. Adipoz dokudan IL-6 uyarısı ile TNF- α ve IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinler salgılanır. TNF- α insulin aracılı glukoz kullanımını azaltır ve endotelial disfonksiyona yol açar.

5. Proinflamatuvar sitokinler muhtemelen CRP' in yaptığı gibi, direkt olarak ateroskleroza başlatırlar. Bununla birlikte nükleer faktör κ B' yi indükleyerek adezyon molekülleri ve PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitörü-1)' in salınması ile trombozu başlatırlar.

6. CRP, aterosklerotik plak zemininde kompleman aktivasyonu ile mevcut inflamasyonu artırmaktadır.

hs-CRP ölçümleri, kardiyovasküler hastalık göstergesi olarak konvansiyonel CRP ölçümlerine göre daha güvenilir sonuçlar vermektedir (73,125). Amerikan Kalp Cemiyetinin önerdiği hs-CRP değerlendirmesinde (84);

hs-CRP düzeyi	Kardiyovasküler risk
< 1 mg/ L	Düşük risk
1-3 mg/ L	Orta risk
> 3 mg/ L	Yüksek risk

hs-CRP ölçümü günümüzde bir çok labaratuarda ucuz pratik ve güvenli bir şekilde yapılabilmektedir. Sonuçların değerlendirilmesinde bölgesel verilerin önemi yeni çalışmalar yapıldıkça ortaya çıkacaktır.

2.3. Ürik Asit:

İnsanlarda pürin katabolizmasının son ürünü olan ürik asidin metabolik sendromun bir unsuru ve insülin direncinin basit bir belirteci olduğunu gösteren bulgular saptanmıştır (90,91). Ürik asidin sentezi aşamasında, çok reaktif bir oksijen türü olan hidrojen peroksit oluşumu metabolizmayı tehdit ederken, ürik asid diğer yandan peroksinitrit yakalayıcısı güçlü antioksidan bir moleküldür (90). Metabolik sendromlu bireylerde seviyesinin artması, metabolik sendromda artan oksitadif strese karşı kompensatuar bir yanıtın oluştuğunu düşündürmektedir. Başlıca atılım yolu böbreklerdir, ancak 1/3' lük kısmı da gastrointestinal sistemden olmaktadır. Atılımı kadınlarda erkeklere göre daha fazla oranda olmaktadır.

Metabolik sendromda ürik asit düzeyinin yükselmesini açıklayan en geçerli görüşler, insülin direnci sonucu gelişen hiperinsulineminin purin biyosentezini indüklemesi ile birlikte ürik asitin renal atılımını azaltması, hipertansif bireylerde renovasküler direnç oluşumundan dolayı renal kan akımının azalması ve ürik asit klirensinin bozulması olarak sıralanabilir (90).

Bir çok çalışmada ürik asit' in kardiyovasküler hastalıkların mortalitesi ile ilişkisi bildirilmektedir (92,93). Ancak karşıt görüşlü çalışmalar da mevcuttur (94). Ürik asit ile metabolik sendromun diğer komponentleri arasında korelasyon olduğunu gösteren araştırmalar mevcuttur (91). Tüm bunlara rağmen ürik asitin metabolik sendromdaki etkinliği ve yeri tam olarak bilinmemektedir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM:

3.1. Çalışma Dizaynı :

Bu çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı' nda Şubat 2008 ile Eylül 2008 tarihleri arasında, Ondokuz Mayıs Üniversitesi tıbbi etik kurul onayı alınarak gerçekleştirildi. Araştırma süresince, Dünya Tıp Birliği (WMA) Helsinki bildirgesi, İyi Klinik ve Laboratuvar Uygulamaları kurallarına uyuldu. Hastalara çalışma hakkında detaylı bilgi verilerek bilgilendirilmiş onam formu kapsamında imzaları alındı. Araştırma, metabolik sendrom komponentlerinin, hs-CRP ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilerinin değerlendirildiği bir vaka-kontrol çalışmasıdır.

3.2. Vaka Seçimi :

Çalışmaya, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniğine genel sağlık kontrolü amaçlı başvurmuş ve metabolik sendrom tanısı almış 28 erkek , 76 kadın olmak üzere toplam 104 hasta alındı. Kontrol grubu ise yine aynı bölgede yaşayan benzer etnik köken, yaş ve sosyo-kültürel özelliklere sahip, genel sağlık kontrolü amacıyla polikliniğimize başvurmuş, metabolik sendrom kriterlerini taşımayan veya en çok birini taşıyan, bilinen ciddi bir hastalığı olmayan 13 erkek 22 kadın toplam 35 kişiden oluşturuldu. Hastaların tümü Samsun civarındaki il ve ilçelerinden başvurmuştu.

3.2.1. Dışlanma kriterleri:

Çalışmaya metabolik sendrom parametrelerinin etkilenebilme olasılığı düşünülerek bazı kriterleri taşıyan hastalar alınmamıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Dışlanma kriterleri

25-85 yaş aralığı dışında yer almak	Böbrek Yetmezliği
Alkol tüketimi >20gr/gün	Yeni geçirilmiş serebrovasküler olay <1 ay
Yeni geçirilmiş kardiyovasküler olay <1 ay	Bilinen kronik inflamatuvar hastalık
Bilinen kalıtsal hastalık	Bronşial astım
Bilinen hipotiroidizm, hipertiroidizm	Kollajen doku hastalığı öyküsü
Son bir ay içinde ateşli atakla seyreden bilinen kronik enfeksiyon hastalığı	Steroid ya da immun-supresif tedavi
Düşük doz aspirin dışında non-steroid anti-inflamatuvar ilaç kullanımı	Otoimmün hastalık öyküsü
Hormon replasman tedavisi	Nefrotik sendrom
Malignite	Romatizmal hastalık öyküsü

3.2.2. Metabolik sendrom tanımlanması :

Bilinen birçok metabolik sendrom sınıflamasında abdominal obezite sınırları Amerikan halkının verilerine göre düzenlenmiştir. Bu çalışma ülke ve bölge verilerini içerdiğinden dolayı vakaların metabolik sendrom yönünden değerlendirilmesi ve tanımlanması IDF 2005 kriterleri kullanılarak yapılmıştır. Bel çevresi için Avrupa kriteri göz önüne alınmıştır (Tablo 10).

Tablo 10. IDF 2005 Metabolik sendrom kriterleri

<p>Abdominal Obezite : Farklı etnik gruplara göre bel çevresi ;*</p> <p>Avrupalılar: Erkek > 94 cm, Kadın > 80 cm.</p> <p>Güney-Asyalılar ve Çinliler : Erkek > 90 cm, Kadın > 80 cm.</p> <p>Japonlar: Erkek > 85 cm. Kadın > 90 cm.</p> <p>Ek olarak aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin varlığı ;</p> <p>Trigliserid \geq 150 mg/ dl. veya bu nedenle ilaç kullanımı</p> <p>HDL- K Erkek < 40 mg/ dl Kadın < 50 mg/ dl veya bu nedenle ilaç kullanımı</p> <p>Arteriyel kan basıncı \geq 130/ 85 mmHg veya anti hipertansif ilaç kullanımı</p> <p>Açlık kan glukozu \geq 100 mg/ dl . veya daha önce tanı konulmuş DM</p>

*Güney ve Orta-Amerikalılar için daha detaylı bilgiler elde edilene kadar Güney-Asyalı grubun verileri kullanılacaktır. Güney-Sahra Afrikalıları ,Orta-Doğu ve Arap popülasyonu için daha detaylı veriler elde edilene kadar Avrupalı grubun verileri kullanılacaktır.

Metabolik sendromlu hastalar 3, 4 veya 5 kriter taşımalarına göre üç ayrı gruba ayrılarak hs-CRP seviyesi ve metabolik sendrom komponentleri yönünden değerlendirildi .

3.3. Vakaların klinik değerlendirmesi :

3.3.1. Anamnez, özgeçmiş, soygeçmiş ve yaşam alışkanlıkları:

Çalışmaya alınanların detaylı tıbbi öyküleri alındı. Tıbbi öyküde sigara, alkol ve ilaç kullanım öyküsü, bilinen ve geçirilmiş hastalıklar, koroner kalp hastalığı yönünden aile öyküleri kayıt edildi.

3.3.2. Antropometrik ölçümler:

Boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi, ölçüldükten sonra ilgili formüller kullanılarak Vücut Kitle İndeksi (VKİ) kg/m^2 , Vücut Yağ Oranı (VYO) % tespit edildi. Boy ölçümü cm. birimli stadiyometre ile hasta oda kıyafetleri ile ve ayakkabısız olarak dik pozisyonda iken, oksipital çıkıntı, sırt, topuk ve gluteus maksimusların ölçüm düzlemine temas etmesi sağlanarak yapıldı (95). Kilo ölçümü poliklinik şartlarında bulunan maksimum 160 kg. kapasiteli baskül ile yapıldı. Ölçüm yapılırken hastanın ayakkabısız ve oda giysileri ile olmasına dikkat edildi.

Ölçümler ile elde edilen değerler $\text{VKİ} = \text{Ağırlık (kg)} / [\text{Boy (m.)}]^2$ formülünde yerine konularak her hasta için VKİ' leri hesaplandı (96,97). Vücut Yağ Oranı [VYO (%)] Erkek için $\text{VYO \%} = (1,281 \times \text{VKİ}) - 10,13$ Kadın için $\text{VYO \%} = (1,480 \times \text{VKİ}) - 7$ formülleri kullanılarak hesaplandı (98).

Bel çevresi, hasta ayakta iken hafif bir ekspiryum sonrası iç çamaşırları üzerinden, 12. kosta alt kenarından geçen yere paralel hat ile crista iliaca anterior superior'dan geçen hattın tam ortasından cm. olarak mezuro vasıtası ile ölçüldü (99).

Kalça çevresi cm. cinsinden önde pubis arkada gluteus maksimuslar üzerinden geçen en geniş çap olarak ölçüldü (100). Bu iki ölçümün birbirine oranı bel/kalça oranı olarak kayıt edildi (101).

3.3.3 Fizik Muayene:

Fizik incelemede standart ideal kalibrasyonu yapılmış civalı manşonlu sfingmomanometre ile dinlenmiş olarak, oturur pozisyonda, aç karnına, her iki koldan 5'er dk aralıklı yapılan ölçümlerin ortalaması alınarak sistolik ve diyastolik (mmHg) arteriyel kan basıncı verileri oluşturuldu (77). Ortalama kan basıncı (Mean arterial

pressure :MAP) $MAP = \text{Diyastolik KB} + (\text{Sistolik KB} - \text{Diyastolik KB}) / 3$ formülü ile hesaplanarak kayıtlara geçirildi (102).

3.3.4. Elektrokardiyogram:

Metabolik sendrom ve kontrol grubundaki tüm bireylerden istirahat halinde 12 derivasyonlu elektrokardiyogram (EKG) çalışıldı. Gelişmiş ya da gelişme sürecindeki koroner olayların hs-CRP ile ilişkisi değerlendirildi. Patolojik EKG bulgusu, Minnesota EKG değerlendirme kodlarına göre iskemi ya da geçirilmiş koroner olay göstergeleri kullanılarak tespit edildi (Ek-1).

3.3.5. Kardiyovasküler risk değerlendirmesi:

Metabolik sendrom ve kontrol grubundaki bireylerin Framingham risk skorlama sistemine göre 10 yıllık kardiyovasküler hastalık riskleri hesaplandı. (Ek-2) 0-1 majör risk faktörü olan bireyler "düşük riskli" kabul edildi (Tablo 11). 2 ve daha fazla major risk faktörü taşıyanlardan Framingham skor tablosuna göre koroner olay riski %20 ve üzerinde olanlar "yüksek riskli" olarak gruplandırıldı. Ayrıca, koroner arter hastalığı risk eşdeğerlerini taşıyan bireyler de "yüksek riskli" gruba dahil edildi. Düşük riskli grup için Framingham skor sistemi uygulanmadı.

Tablo 11. Majör Risk Faktörleri

Sigara içimi (Son 1 ay içinde sigara içmiş olmak)
Hipertansiyon (>140/90 mmHg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak)
HDL-K <40 mg/dl
1. derecede akrabalarda prematüre KAH öyküsü (E < 55 yaş, K < 65 yaş)
İleri yaş (E ≥ 45 yaş K ≥ 55 yaş)

Tablo 12. Koroner arter hastalığı risk eşdeğeri olan durumlar

Periferik arter hastalığı
Abdominal aort anevrizması
Karotis arter darlığı (Geçici iskemik atak, karotis kökenli inme)
Diabetes Mellitus

Bilinen koroner arter hastalığı, koroner revaskülarizasyon girişimi uygulanmış hastalar (CABG , PTCA, Stent uygulanması) risk değerlendirilmesine dahil edilmedi.

3.4.Biyokimyasal analizler :

3.4.1.Örneklerin alınması ve saklanması:

Hastaların 12-14 saatlik açlık sonrası venöz kan örnekleri antikoagülan ya da katkı maddesi içermeyen biyokimya tüplerine alınmıştır. Mevcut örneklerden açlık kan glukozu, 2. saat tokluk glukozu, total kolesterol, trigliserid (TG), HDL, LDL, AST, ALT, ALP, GGT, hs-CRP, ürik asit, Hb A1C bakılarak veriler oluşturuldu.

3.4.2.Labaratuar kitleri ve çalışılma yöntemleri :

Açlık kan glukozu, 2. saat tokluk glukozu, total kolesterol, trigliserid (TG), HDL, AST, ALT, ALP, GGT, ürik asit, Hb A1C HITACHI Modular DP cihazında Roche Diagnostics kitleri kullanılarak çalışıldı.

hs-CRP ölçümü, Seroloji laboratuvarında DADE-BEHRING nefalometresinde yüksek duyarlılıklı kitler kullanılarak yapıldı. LDL düzeyi Friedewald formülü kullanılarak hesaplandı (103).

Friedewald formülü: $LDL = Total\ Kolesterol - (HDL + TG / 5)$

3.5. İstatistiksel yöntemler :

Verilerin istatistiksel analizleri SPSS 12.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Sayısal veriler \pm standart sapma belirtilerek gösterildi. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırmalarında Mann-Whitney U, Ki-Kare testlerinden, verilerin kendi içindeki ilişkilerini incelemeye Spearman ve Pearson korelasyon analizlerinden yararlanıldı. Ayrıca Framingham skoruna göre yüksek ve düşük riskli grupların C-Reaktif Protein düzeyleri bağımsız örneklem t-testi ile değerlendirildi. Non-Parametrik olan veriler Kruskal Wallis analizi ile yorumlandı. Tüm analizler %95 güven aralığında yapıldı.

4.BULGULAR:

4.1. Demografik özellikler:

Çalışmaya yaşları 25- 84 arasında değişen, 41 erkek 98 kadın, toplam 139 kişi alındı. IDF 2005 kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı alanlar hasta grubu (HG) (n=104), metabolik sendrom olmayanlar kontrol grubu (KG) (n=35) olarak seçildi. Hasta ve kontrol grupları sigara içme durumları, ailede koroner arter hastalığı (KAH) öyküsü yönünden sorgulandı (Tablo 13).

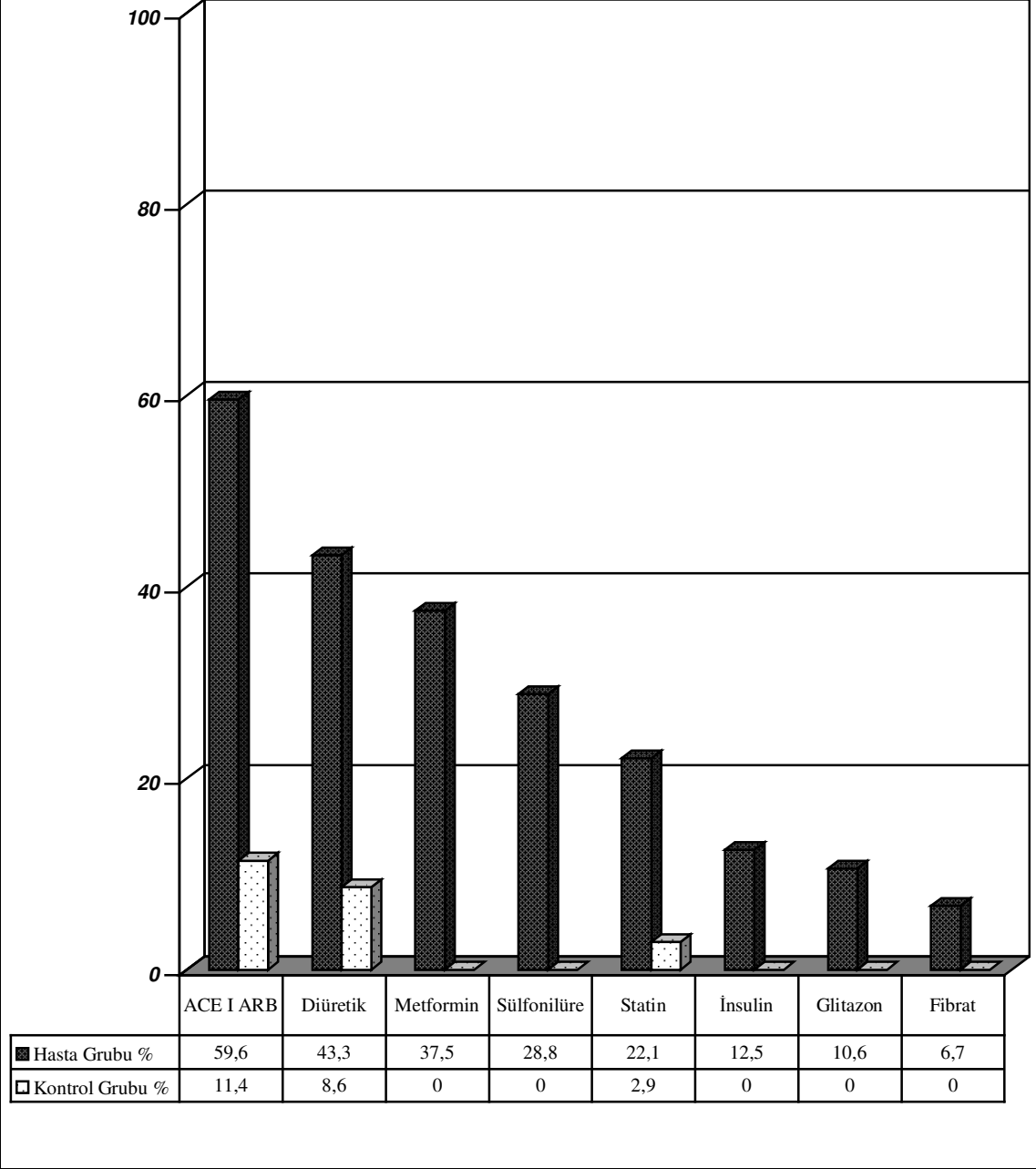
Tablo 13. Demografik özellikler

		HG (N=104)	KG (N=35)	TOPLAM	P DEĞERİ	
Demografik özellikler	Yaş Ortalaması	55,7 SS±10,6	50,2 SS± 9,5	53,24 SS± 9,8	AD	
	Cinsiyet	Erkek	28	13	41	-
		Kadın	76	22	98	-
	Sigara kullanımı	Hiç kullanmamış	66 (%63,5)	26 (%74,3)	92 (%66,2)	AD
		Eski içici	19 (%18,3)	6 (%17,1)	25 (%18)	AD
		Aktif içici	19 (%18,3)	3 (%8,6)	22 (15,8)	AD
	Ailede KAH öyküsü	+	26 (%25)	9 (%25,7)	35 (%25,2)	AD
		-	78 (%75)	26 (%74,3)	104 (%74,8)	AD

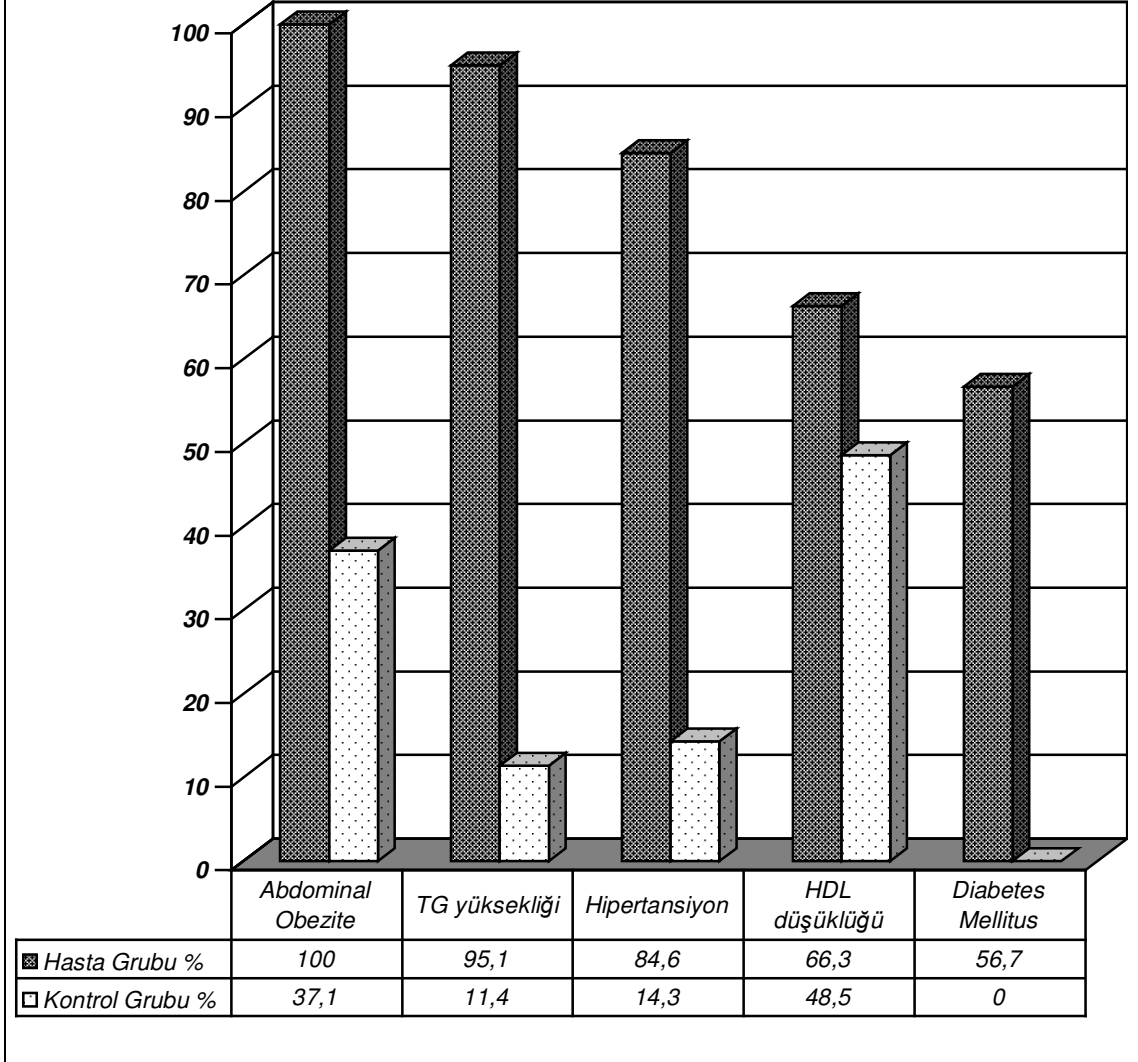
AD: Anlamlı değil SS:Standart sapma HG:Hasta Grubu KG :Kontrol Grubu

Ayrıca sürekli kullanılan ilaçlar ve metabolik sendrom komponentlerinin dağılımı yönünden de veriler oluşturuldu.(Tablo 14- 15)

Tablo 14. İlaç kullanım durumları



Tablo 15. MS komponentlerinin dağılım oranları



4.2. Hasta grubu ve kontrol grubu karşılaştırmaları :

Antropometrik ölçümler, sistolik diyastolik ve ortalama kan basınçları, trigliserid, ürik asit, Hb A1C, açlık ve tokluk glukozu metabolik sendrom grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olarak tespit edildi ($P < 0,001$) (Tablo 16).

Tablo 16. Hasta ve kontrol grubu verileri

	HG Ortalama ± SS	KG Ortalama ± SS	P değeri
Bel Çevresi (cm.)	107,02 ± 11,6	85,37 ± 18,0	< 0,001
Kalça Çevresi (cm.)	113,87 ± 12,6	98,14 ± 11,2	< 0,001
Bel/Kalça Oranı	0,94 ± 0,07	0,86 ± 0,13	< 0,001
Sistolik kan basıncı (mmHg)	139,08 ± 4,7	114,42 ± 5,0	< 0,001
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	85,75 ± 13,4	72,85 ± 11,3	< 0,001
Ortalama kan basıncı (mmHg)	112,41 ± 7,2	93,64 ± 5,0	< 0,001
Vücut Kitle İndeksi (kg/m²)	35,21 ± 6,7	25,65 ± 5,4	< 0,001
Vücut Yağ Oranı (%)	42,57 ± 11,7	28,73 ± 9,5	< 0,001
Açlık kan glukozu (mg/dl)	133,78 ± 6,8	95,90 ± 4,5	< 0,001
Tokluk kan glukozu (mg/dl)	187,29 ± 6,3	127,10 ± 4,7	< 0,001
Total Kolesterol (mg/dl)	202,67 ± 7,6	186,32 ± 5,7	AD
Trigliserid (mg/dl)	201,19 ± 12,6	110,9 ± 6,9	< 0,001
HDL (mg/dl)	43,37 ± 10,1	46,52 ± 11,4	AD
LDL (mg/dl)	122,31 ± 8,8	113,49 ± 7,7	AD
AST (U/dl)	20,44 ± 11,0	17,90 ± 5,1	AD
ALT (U/dl)	23,92 ± 16,8	21,26 ± 13,3	AD
ALP (U/ml)	125,01 ± 8,8	100,91 ± 6,7	AD
GGT (U/dl)	37,50 ± 2,6	22,82 ± 4,1	AD
hs-CRP (mg/L)	4,37 ± 2,2	3,42 ± 1,6	< 0,05
Hb A1C (%)	6,82 ± 1,37	5,35 ± 0,2	< 0,001
Ürik asit (mg/dl)	5,36 ± 1,3	4,43 ± 1,2	< 0,001

AD: Anlamli değil SS:Standart Sapma HG: Hasta Grubu KG:Kontrol Grubu

4.3.Cinsiyete göre sınıflama :

Metabolik sendrom grubunda cinsiyete göre parametreler karşılaştırıldığında kalça çevresi, VKI ve VYO'nda kadın grubunda, AST, ALT, GGT ve ürik asit erkek grubunda anlamlı olarak yüksekti (Tablo 17).

Tablo 17. Metabolik sendrom parametrelerinin cinsiyete göre dağılımı

	ERKEK	KADIN	P değeri
Bel Çevresi (cm.)	106,14±11,2	107,35±11,9	AD
Kalça Çevresi (cm.)	106,75± 11,5	116,50±12,05	P< 0,001
Bel/Kalça Oranı	0,99±0,06	0,92±0,06	P< 0,001
Sistolik kan basıncı (mmHg)	138,92±20,0	139,14±23,8	AD
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	85,46±12,2	85,85±13,8	AD
Ortalama kan basıncı (mmHg)	112,19±15,02	112,50±18,10	AD
VKI (kg/m²)	31,68±5,67	36,50±6,6	P= 0,001
VYO (%)	30,46±7,2	47,03±9,8	P< 0,001
Açlık glukozu (mg/dl)	130,96±17,5	134,83±16,8	AD
Tokluk glukozu (mg/dl)	184,75±17,2	188,23±18,2	AD
Total Kol (mg/dl)	195,21±15,9	205,42±16,4	AD
TG (mg/dl)	207,28±24,9	198,94±28,5	AD
HDL(mg/dl)	40,5±9,09	44,40±10,3	AD
LDL(mg/dl)	116,6±13,1	124,39±17,1	AD
AST (U/dl)	26,41±8,5	18,24±4,9	P=0,001
ALT (U/dl)	34,7±7,6	19,9±7,2	P< 0,001
ALP (U/ml)	131,4±12,9	122,6±16,02	AD
GGT (U/dl)	64,8±24,3	27,41±27,2	P< 0,05
hs-CRP (mg/L)	4,02±0,4	4,5±2,3	AD
Hb A1C (%)	6,67±1,2	6,87±1,4	AD
Ürik asit (mg/dl)	5,94±1,2	5,15±1,3	P< 0,05

AD: Anlamlı değil SS:Standart Sapma

Tüm popülasyon cinsiyete göre iki gruba ayrıldığında, erkeklerde hasta ve kontrol grubu arasında hs-CRP düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmezken, kadınlarda istatistiksel anlam mevcuttu ($p<0,05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Cinsiyete göre hs-CRP dağılımları

	Erkek		P değeri	Kadın		P değeri
	Metabolik sendrom (+)	Metabolik sendrom (-)		Metabolik sendrom (+)	Metabolik sendrom (-)	
hs-CRP	4,02 ± 0,4	3,15 ± 1,6	AD	4,5±2,3	3,6±2,0	< 0,05

AD: Anlamlı değil

4.4. Metabolik sendrom komponentleri ve korelasyon analizleri:

Hasta grubu parametreleri kendi içinde Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Aşağıdaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu .

1. Bel çevresi, ALP ve GGT ile yüksek derecede pozitif yönde korelasyon göstermekteydi ($P =0,004$).
2. Kalça çevresi ile HDL arasında pozitif yönde korelasyon saptandı ($p<0,05$).
3. GGT ile sistolik, diyastolik kan basınçları , kilo, AST ve ALT arasında pozitif yönde korelasyon mevcuttu ($p<0,001$).
4. ALP ile kalça çevresi*, VKI**, VYO** ,Trigliserid düzeyi**, ve hs-CRP düzeyi** arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon mevcuttu (* $p<0,05$ ** $p<0,001$).
5. Ürik asit düzeyi yaş ile pozitif korelasyon gösteriyordu ($p<0,05$).

4.5. C-Reaktif Protein ile ilgili analizler:

Hasta ve kontrol grubundaki bireyler hs-CRP değerlerine göre 3 gruba ayrıldı . İlgili analizler yapılmadan önce hs-CRP ≥ 10 mg/l olan hastalar akut inflamasyon , enfeksiyon gibi nedenleri ekarte edebilmek için çalışma dışı bırakıldı. 17 hasta çıkarıldıktan sonra metabolik sendrom grubu 87 kişiden, 4 kişi çıkarıldıktan sonra kontrol grubu 31 kişiden oluşturuldu.

Tablo 19. hs-CRP değerlerine göre gruplama

	Metabolik sendrom (+)	Metabolik sendrom (-)
Grup 1 hs-CRP < 3 mg/l	32 (%30,7)	23 (%65,7)
Grup 2 hs-CRP 3-10 mg/l	55 (%52,8)	8 (%22,8)
Grup 3 hs-CRP ≥ 10 mg/l	17 (%16,3)	4 (%11,4)

4.5.1. Demografik zellikler, ilaç kullanımı ve hs-CRP :

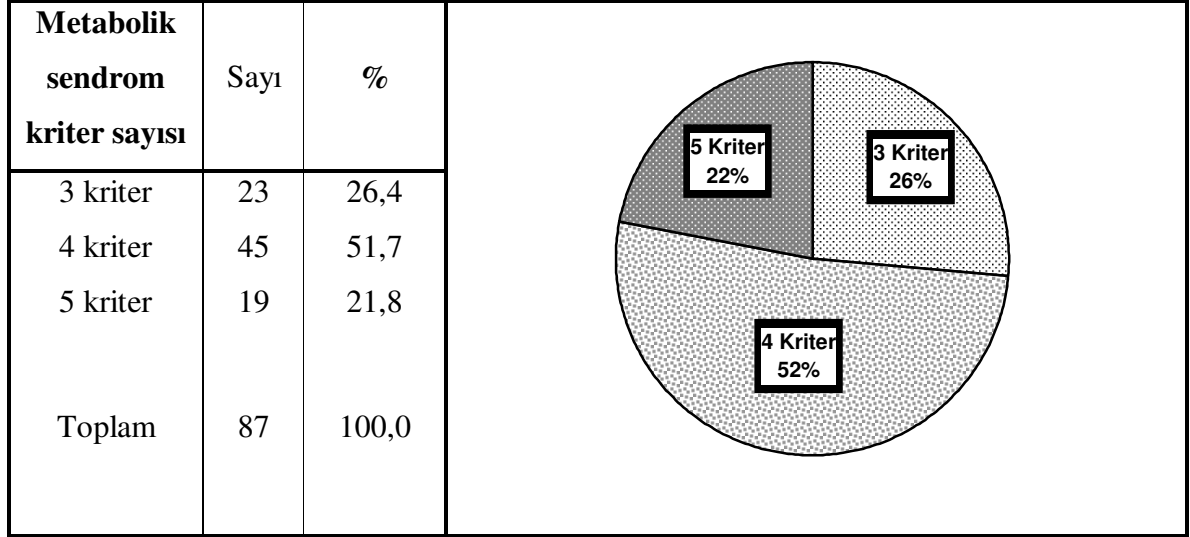
Kadınlarda erkeklere göre hs-CRP düzeyleri hafifçe daha yüksekti, ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi. İlaç kullanımları ile hs-CRP düzeyleri arasında iki grup dışında anlamlı farklılık yoktu. ACE İ /ARB kullanan grubun hs-CRP değerleri ortalama $4,5 \pm 2,3$ mg/l. kullanmayan grubun ortalaması ise $3,77 \pm 1,9$ mg/l. ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($P < 0,05$). Bu sonuçla paralel olarak HT olan grupta hs-CRP anlamlı derecede daha yüksekti ($p < 0,05$). Ayrıca, metformin kullanan grupta ortalama hs-CRP $3,54 \pm 1,3$ mg/l. kullanmayan grupta $4,34 \pm 2,3$ mg/l. olarak tespit edildi. Non parametrik testlerle bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$)

4.5.2. Metabolik sendrom parametreleri ve hs-CRP korelasyon analizi:

Parametreler içinde yalnızca sistolik ,diyastolik ve ortalama kan basınçları ile hs-CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı ($p < 0,05$). Bununla birlikte, serum alkalen fosfataz değerleri ile hs-CRP arasında yüksek dereceli korelasyon saptandı ($p < 0,001$).

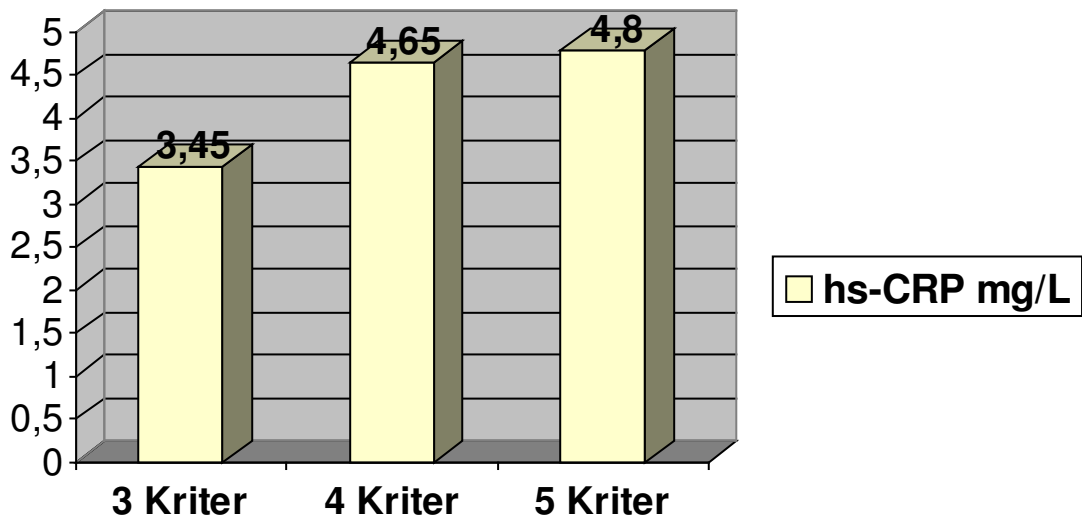
4.5.3. Metabolik sendrom kriter sayısı ve hs-CRP ilişkisi :

Tablo 20. Metabolik sendrom kriter sayılarına göre hasta dağılımı



Kriter sayısına göre hs-CRP düzeyleri arasında yapılan karşılaştırmalarda, kriter sayısı arttıkça hs-CRP düzeyi de istatistiksel anlamlı bir şekilde artmaktadır ($p = 0,016$). 3- 4-5 kriter sayısına göre sırasıyla hs-CRP ortalamaları 3,45 – 4,65 – 4,80 mg/l idi. 4 kriter grubu ile 5 kriter grubu hs-CRP düzeyleri arasındaki ilişki anlamlı değildi.

Tablo 21. Kriter sayısı ve hs-CRP



4.5.4. hs-CRP ve Kardiyovasküler Hastalıklar :

Sigara içimi, aile öyküsü, geçirilmiş koroner olay öyküsü ya da pozitif EKG bulgusu ile hs-CRP düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki mevcuttur (Tablo 22).

Tablo 22. Sigara, aile öyküsü, koroner olay, EKG bulgusu ve hs-CRP

		Ortalama hs-CRP mg/l± SS	P değeri
Sigara kullanımı	Aktif içici	5,13 ± 2,6	<0,001**
	Eski içici	5,18 ± 2,3	
	Hiç kullanmamış	3,65 ± 1,8	
Ailede koroner arter hastalığı öyküsü	Var	6,71 ± 2,6	<0,001**
	Yok	3,46 ± 1,3	
EKG bulgusu veya geçirilmiş koroner olay öyküsü	Var	4,8 ± 2,2	0,031*
	Yok	3,86 ± 2,0	

* p < 0,05 düzeyinde anlamlılık mevcut ** p<0,001 düzeyinde anlamlılık mevcut

Framingham risk skoruna göre yapılan sınıflamada Grup-1: Yüksek kardiyovasküler risk, Grup-2: Düşük kardiyovasküler risk olarak belirlendi ve hs-CRP düzeyleri ile korelasyonu değerlendirildi. Sınıflamaya geçirilmiş koroner olay öyküsü olan hastalar dahil edilmedi. Grup-1' de hs-CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksekti (Tablo 23).

Tablo 23. Kardiyovasküler risk ve hs-CRP

	Ortalama hs-CRP mg/l ± SS	P değeri
Grup 1 : Yüksek Risk	4.34 ± 2,1	< 0,001
Grup 2 : Düşük Risk	2,92 ± 0,6	

4.6. Metabolik sendrom ve Kardiyovasküler Hastalık (KVH) ilişkisi :

4.6.1. Metabolik sendrom ve bilinen KVH :

Geçirilmiş koroner olay öyküsü ya da patolojik EKG bulgusu olanların oranı, metabolik sendrom grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek bulundu ($p < 0,001$).

4.6.2. Kardiyovasküler risk ve metabolik sendrom komponentleri:

Framingham risk skorlama sistemine göre yüksek riskli ve düşük riskli gruplar arasında Kruskal Wallis testi ile yapılan analizlerde, tüm metabolik sendrom komponentleri (Bel çevresi, kalça çevresi, kan basınçları, trigliserid, açlık ve tokluk kan glukozu, VKİ, yüksek riskli grupta anlamlı derecede yüksek, HDL kolesterol anlamlı derecede düşük saptandı. Total kolesterol, LDL ,AST, ALT düzeyleri ise gruplar arasında istatistiksel olarak benzerdi.

Bunun yanı sıra ALP*, GGT** ve ürik asit**, yüksek riskli grupta istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek saptandı (* $p < 0,05$ ** $p < 0,001$).

5.TARTIŞMA:

Metabolik sendrom, abdominal obezite ve insulin direnci temelinde gelişen , beraberinde çoğu kez HT, hiperglisemi ve aterojenik dislipideminin de olduğu bir hastalıklar bütünüdür. Sendromun komponentlerinin tek başlarına bulunmaları ile oluşan morbidite ve mortalite oranı, sendromun üç ve daha fazla kriteri ile ortaya çıkmasıyla ciddi biçimde artmaktadır. Bununla birlikte metabolik sendromun Polikistik Over Sendromu, Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı, Obstriktif Sleep Apne gibi klinik durumlarla da ilişkili olduğu bilinmektedir (73,106,107). Bu nedenle hem dünyada hem ülkemizde sıklığı giderek artan bu klinik kompleksin sebepleri sonuçları, önleme ve korunma yöntemleri ile ilgili bir çok araştırma yapılmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde son yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda metabolik sendrom prevalansı % 27 ile % 56 arasında tahmin edilmektedir.(22,108) Bu çalışmalarda metabolik sendrom sıklığının, özellikle kadınlarda olmak üzere giderek artmakta olduğu belirtilmektedir. Türkiye' de yapılan METSAR verilerine göre 20 yaş üzeri erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı %35, TEKHARF kohortunun verilerine göre ise kadınlarda %45, erkeklerde %28 olarak belirlenmiştir (34,35). Ayrıca NCEP ATP III kriterlerinin kullanıldığı TEKHARF çalışmasının 10 yıllık değerlendirmelerinde metabolik sendrom sıklığının giderek arttığı da bildirilmiştir (34). Yine aynı çalışmada metabolik sendrom komponentlerinin dağılımı , DM ve bozulmuş açlık glukozu %48,6, HT %76,3, hipertrigliseridemi % 74,3, HDL düşüklüğü %67,3, abdominal obezite %84,4 olarak tespit edilmiştir. Sendrom komponentlerinin dağılımına ilişkin sonuçlar; çalışmamızda elde edilen veriler ile hipertrigliseridemi dışında uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Farklılığın nedeni olarak, IDF kriterlerinin kullanılması ve çalışma popülasyonunun sadece Orta Karadeniz bölgesinden oluşturulması akla gelmektedir.

Hasta grubu ve kontrol grubu karşılaştırmaları yapıldığında bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, kilo, vücut kitle indeksi, vücut yağ oranı, sistolik diyastolik ve ortalama kan basınçları, trigliserid, Hb A1C, açlık ve tokluk glukozu metabolik sendrom grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olarak tespit edildi (P < 0,001). Bu sonuçlar, daha önce yapılmış birçok çalışmada gözleendiği gibi beklenen sonuçlar olarak değerlendirildi (109).

Metabolik sendromlu bireylerde adipoz dokunun indüklediği, proinflamatuvar ve protrombotik durumun aterosklerozun temelinde yer aldığı düşünülmektedir (44,110). Metabolik sendromun ateroskleroz gelişim sürecinde hangi noktada yer aldığı ile ilgili yeni yapılan araştırmalarda, aterosklerotik damar hastalıklarının sıklığının, visceral ve abdominal obezite miktarı ile doğru orantılı olduğu belirlenmiştir (47,76). Çalışmamızda da VKİ ortalaması artmış olan metabolik sendromlu grupta, geçirilmiş kardiyovasküler olay veya patolojik EKG bulgusu ile doğrulanan kardiyovasküler hastalık sıklığı istatistiksel anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$).

Son yıllarda, metabolik sendrom ve ateroskleroz gelişiminde adipoz dokunun endokrin ve immün fonksiyonlarına yönelik adipokinler, inflamatuvar faktörler ve akut faz reaktanları ile ilgili araştırmalara ağırlık verilmiştir (37). Akut faz reaktanları arasında çalışmalara en çok konu olan molekül C-Reaktif protein (CRP)' dir (86,87,88,111). Bu çalışmalarda CRP, tanısal değerinin güçlendirilmesi için yüksek duyarlılıklı (hs-CRP) olarak çalışılmıştır.

hs-CRP'in metabolik sendrom gelişimi için prediktif değeri olduğu gösterilmiştir (112). Öyle ki, Ridker ve ark.'nın yaptığı çalışma sonucunda hs-CRP' in metabolik sendrom kriterleri içersine dahil edilebileceği bildirilmektedir (113). Laaksonen ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, henüz metabolik sendrom gelişmemiş 680 erkek 11 yıl boyunca izlenmiş, bu kişilerin 143'ünde metabolik sendrom geliştiği tespit edilmiştir. hs-CRP düzeyi ≥ 3 mg/L olan bireylerde metabolik sendrom gelişme riski birkaç kat daha fazla bulunmuştur (114). Lao ve ark., 2007' de Çin halkında metabolik sendrom ve hs-CRP ilişkisini değerlendirmişlerdir. Çalışmaya, yaşları 50- 85 arasında değişen 3014 erkek ve 7275 kadın hasta alınmış, IDF kriterlerine göre metabolik sendrom tanımlaması yapılarak hastalardan temel ölçümler ile beraber hs-CRP seviyesi bakılmış, metabolik sendrom olan grupta metabolik sendrom olmayan gruba göre hs-CRP düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (115). Çalışmamızda, daha önce yapılmış bu araştırmalarla uyumlu olarak metabolik sendrom olanlarda olmayanlara göre hs-CRP istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Ayrıca çalışmamızda, hs-CRP düzeylerine göre hasta ve kontrol grupları üçe bölünerek sınıflandırılmıştır. Metabolik sendromlu hasta grubunun çoğunda hs-CRP düzeyi 3-10 mg/l arasında iken, kontrol grubunun hs-CRP değerleri çoğunlukla < 3 mg/ l idi. hs-CRP > 10 mg/l. olan son grup, ilgili analizlerde, akut inflamasyon, enfeksiyon, malignite

gibi nedenlerin ekarte edilebilmesi için daha önce yapılmış birçok araştırmada olduğu gibi çalışma dışı bırakılmıştır (112).

Örneklem cinsiyete göre iki gruba ayrıldığında, erkeklerde hasta ve kontrol grubu arasında hs-CRP düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmezken, kadınlarda istatistiksel anlam kuvvetlenmekteydi ($p < 0,005$). 6 yıllık izlem verilerine dayanan Mexico City diyabet çalışmasında da “hs- CRP- Metabolik sendrom” ilişkisi yalnızca kadın grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (116). Çalışmamızda, metabolik sendrom lu kişiler göz önüne alınarak cinsiyetlere göre yapılan sınıflamada, kadın grubunda erkeklere göre kalça çevresi, VKİ, VYO, HDL seviyeleri anlamlı olarak yüksekti. Bu sonuçlar, cinsiyet hormonlarının vücut yağ dağılımı ve HDL üzerine etkileri olarak değerlendirildi (117). Erkeklerde ise istatistiksel anlamlı olarak AST,ALT, GGT ve ürik asit seviyeleri kadın grubuna göre yüksek saptandı. 2004 yılında Hewitt ve ark.’nın fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada, östrojenin karaciğer yağlanmasını engelleyici etkisi üzerinde durulmuş ve östrojen verilen grupta karaciğer enzimlerinin anlamlı olarak düşük olduğu belirtilmiştir (118). Çalışmamızda erkek gruptaki AST, ALT, GGT düzeylerindeki yükseklik bu sonuçla ilişkilendirildi. Erkek grubundaki ürik asit düzeyi yüksekliği, Hergenç ve ark. tarafından TEKHARF kohortunda yapılan “ürik asit – Metabolik sendrom” ilişkisinin değerlendirildiği çalışma ile uyumlu idi (90). Kadınlarda hs-CRP ortalaması hafifçe yüksek olmasına rağmen bu sonuç anlamlı kabul edilmedi. Diğer parametrelerdeki farklar da anlamlı boyutta değildi. NHANES III çalışması verilerine göre metabolik sendrom ve obezite sıklığı 10 yılda %61 oranında artmıştır. Bu artışın en büyük nedeni ise kadın grubun metabolik sendrom oranındaki %76’ lık artıştır. Çalışmamızda elde edilen bulgular da bu sonuçlarla paralellik göstermektedir.

Mahadik R .ve ark.’nın yapmış olduğu bir çalışmada 182’si normal glukoz toleransına sahip, 85’ i bilinen diyabeti olan 267 hasta 2001 NCEP ATP III metabolik sendrom kriterlerine göre gruplanmış ve hs-CRP ile ilişkileri değerlendirilmiştir (119). Çalışma Asyalı popülasyonda yapıldığından, bel çevresi sınırı erkeklerde 90 cm. kadınlarda 80 cm. olarak kabul edilmiştir. Kriter sayısı arttıkça hs-CRP düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde arttığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda da, metabolik sendrom kriter sayısına göre 3 kriter 4 kriter ve 5 kriter taşıyan üç grup oluşturuldu. Bu gruplarda, Mahadik ve ark nın çalışmasını destekler nitelikte, kriter

sayısı arttıkça hs-CRP düzeyi de anlamlı bir biçimde artmakta idi. Bu sonuç, literatürdeki diğer araştırmaların da işaret ettiği gibi metabolik sendrom gelişiminde subklinik inflamasyonun rolünün bir kanıtı olabilir. Erkek ve kadın olarak iki grup oluşturulduğunda, erkekler arasında kriter sayısındaki artış ile hs-CRP yükselişi anlamlı ilişki göstermezken kadınlarda bu ilişki artarak devam ediyordu. Chapidze ve ark .nın yaptığı çalışmada, metabolik sendrom komponentleri ile hs-CRP arasındaki ilişki 167 hasta üzerinde araştırılmıştır. Çalışmamızdaki verilerle uyumlu olarak, erkek hasta grubunda kriter sayısı yüksekliği ile hs-CRP düzeyinin yüksekliği arasında istatistiksel anlam bulunamazken, kadınlarda bu ilişki anlamlı olarak değerlendirilmiştir (112). Mexico City diyabet çalışmasında da doğrulanan, hs-CRP- “metabolik sendrom-kriter sayısı” ilişkisindeki bu cinsiyet ayrımının, çalışmamız verileri ile uyumlu olduğu görüldü (116).

Çalışmamızda, metabolik sendrom komponentleri ile ilgili hs-CRP değişkeni üzerinden yapılan analizlerde dislipidemi ve diyabet olan ve olmayan gruplarda farklılık saptanmazken hipertansif grupta, normotansiflere göre hs-CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). Bu sonuç daha önce yapılmış çalışmalar ile uyumlu idi (89, 120). Çalışmamız popülasyonunda, metabolik sendrom komponentlerinin tedavisi için en sık anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, diüretikler ve metformin kullanılıyordu. İlaç kullanan ve kullanmayan bireyler arasında, hs-CRP düzeyleri yönünden yapılan değerlendirmede, ACE I / ARB grubunda, ilaç kullananlarda hs-CRP istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksekti ($p<0,05$). Bu sonuç hipertansif bireylerdeki hs-CRP yüksekliğinin bir yansıması olarak değerlendirildi. Metformin kullanan grupta hs-CRP düzeyi ortalaması kullanmayan gruba göre düşük saptandı. Ancak bu sonuç istatistiksel anlam taşııyordu ($p =0,06$). Sülfonilüre kullanan ve kullanmayan grupların hs-CRP düzeyleri ise benzerdi. Metformin ve Sülfonilüre kullanımı ile hs-CRP arasındaki ilişkiyi araştıran Akbar H. ve ark.’nın 2003 yılında yaptığı bir çalışmada; glukoz kontrolü iyi olan, 65’i metformin 45’i glibenklamid kullanan toplam 110 hastada hs-CRP düzeyleri karşılaştırılmıştır. hs-CRP düzeyleri metformin kullanan grupta anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur (82). Çalışmamızın verileri bu araştırmanın sonuçlarını anlam derecesi düşük olsa da destekler niteliktedir. Farklılığın araştırılan grupların demografik özelliklerinde ve glukoz kontrol düzeylerindeki ayrışmadan kaynaklanabileceği akla gelmektedir. Diğer ilaç kullanımları ile yapılan

değerlendirmelerde ise glitazon, diüretik, insulin, fibrat ve statin kullanımları ile hs-CRP düzeyleri arasında korelasyon gözlenmemiştir. Glitazon ve statin kullanımı ile hs-CRP arasındaki ilişkileri değerlendiren çalışmalar çoğunlukla prospektif olduğundan çalışmamız verileri ile karşılaştırma yapılamamaktadır (78,79,80,81).

Çalışmamızdaki korelasyon analizlerinde sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları ile hs-CRP düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptandı. Korelasyon düzeyi en yüksek olan sistolik kan basıncı idi. Grundy ve ark.'nın yaptığı çalışmada HT ve inflamasyon arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir (89). Sesso ve ark. tarafından 2003'te yapılan kadın sağlığı çalışmasında, hs-CRP' in HT gelişim riski ile ilişkisi kanıtlanmıştır (120). Korelasyon analizlerinde ortaya çıkan diğer bir sonuç, kalça çevresi ile HDL arasındaki pozitif korelasyon idi. Bu sonucun çalışmadaki kadın grubunda HDL' nin ve kalça çevresinin beraberce yüksek bulunması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Metabolik sendromun en önemli klinik sonuçlarından biri de kardiyovasküler hastalık (KVH) 'lardır. Bu ilişki, kapsamlı bir çok çalışma ile değerlendirilmiştir (104). Kardiyovasküler sonuçlar, genellikle hasta izlemine dayanan primer ve sekonder sonlanım noktalarını içeren verilere dayandırılmaktadır. Çalışmamızda ise, kişilerin ailesel KVH öyküleri , elektrokardiyografi bulguları, sigara içme durumları ve Framingham risk skorlama sistemine göre 10 yıllık KVH riskleri karşılaştırılmıştır. Elde edilen bilgilerle hs-CRP değerleri arasındaki korelasyon incelenmiştir.

Çalışmamızda sigara içimi öyküsü hiç sigara içmemiş, eski içici ve aktif içici olma şeklinde gruplandı. Toplam örnekleme aktif sigara içenlerin oranı %15,8 idi. Türkiye' de sigara prevalansı ile ilgili PIAR tarafından yapılan bir araştırmada ise ortalama aktif sigara içme oranı %41 olarak tespit edilmiştir (42). Bu oranın çalışmamızın verilerine göre daha yüksek olması, çalışma popülasyonun ağırlıklı olarak orta yaş ve üzeri kadınlardan oluşmasına bağlandı. Sigara içme öykülerine göre oluşturulan üç grubun karşılaştırılması sonucunda, hiç sigara içmeyen grupta, eski sigara içicisi ve aktif sigara içicisi olan gruplara göre hs-CRP ortalaması anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Laaksonen ve ark.' nin yaptığı çalışmada da benzer sonuca ulaşılmıştır (114).

2004 yılında Türkoğlu ve ark. tarafından hs-CRP ve KVH ilişkisi değerlendirilmiştir (126). Bu çalışmada CRP düzeyi > 5 mg/ l. ve < 5 mg/l olarak iki

grup oluşturulmuştur. CRP düzeyi yüksek olan grubun %36' sında KVH yönünden aile öyküsü mevcut iken, CRP düzeyi < 5 mg/l olan grubun %31' inde aile öyküsü saptanmıştır. Ancak bu sonucun istatistiksel değeri belirtilmemiştir. Bu sonuçtan farklı olarak çalışmamızda, ailede birinci dereceden akrabalarında koroner olay geçirme öyküsü olan grupta, olmayan gruba göre hs-CRP düzeyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Sonuçlar arasındaki bu uyumsuzluğun, sınır CRP düzeylerinin farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Minnesota kodlarına göre değerlendirilen, 12 derivasyonlu istirahat elektrokardiyogramda iskemi ya da iskemi ekivalanı bulgu ya da geçirilmiş koroner olay öyküsü olan grupta, olmayan gruba göre hs-CRP ortalamaları istatistiksel anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). Chapidze ve ark.' nın yaptığı çalışmada da, KVH olan grupta KVH olmayan gruba göre hs-CRP seviyesi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (112).

Çalışmamızda, Koroner kalp hastalığı gelişimi için belirlenen risk faktörlerinden, iki ya da daha fazlasını bulunduran hastalarda hesaplanan on yıllık koroner olay geçirme riski %20 nin üzerinde olan bireyler ve tüm diyabetik hastalar, yüksek riskli grupta, diğer hastalar düşük riskli gruba alındı. Bilinen koroner arter hastaları bu analiz içine dahil edilmedi. Yüksek riskli grupta, hs-CRP düzeyi düşük riskli gruba göre anlamlı olarak yüksekti. Literatürde, çalışmamız ile gösterilen “yüksek kardiyovasküler risk - hs-CRP” ilişkisini doğrulayan araştırmalar mevcuttur. Örneğin Soinio ve ark.' nın yaptığı çalışmada, yaşları 45-64 arasında değişen Tip II DM tanılı 1059 hasta 7 yıl boyunca kardiyovasküler mortalite ve morbidite yönünden izlenmiştir. Sonuç olarak CRP ≥ 3 olan grupta kardiyovasküler mortalite CRP < 3 olan gruba göre 1,72 kat daha fazla görülmüştür (122).

Çalışmamızda, yüksek kardiyovasküler riskli grupta metabolik sendromun tüm parametrelerinde düşük riskli gruba göre anlamlı olarak yükseklik tespit edildi. Sadece HDL ile negatif yönde bir ilişki saptandı. Bu veri beklenen sonuç olarak değerlendirildi. AST, ALT, Total kolesterol ve LDL düzeyleri yönünden, gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi.

Ürik asit ile kardiyovasküler risk arasındaki ilişki ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır (90,92,93,94). Çelişkili sonuçlar olsa da ürik asit ile ilgili bilinen ancak hala netleşmeyen patofizyolojik mekanizmalar vardır (91). Ishizika ve ark.' nın yaptığı çalışmada, metabolik sendromlu hasta grubunda karotid arterioskleroz oranı ve ürik asit

ile ilişkiler değerlendirilmiş. Her iki cinste de ürik asit metabolik sendrom komponentleri ile ilişkili bulunmuştur (123). Hergenç ve ark. tarafından açıklanan sonuçlara göre ürik asit düzeyi yüksekliği KVH riskini yaklaşık iki kat artırmaktadır. Ayrıca kadınlarda ürik asitin prediktif değeri daha fazladır (90). Çalışmamızda da bu verilerle uyumlu şekilde, ürik asit düzeyi, metabolik sendrom grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Ek olarak KVH için yüksek riskli grupta da ürik asit düzeyleri anlamlı biçimde yüksek tespit edilmiştir ($p<0,001$). Ürik asit düzeyinin yaş ile doğru orantılı olarak artması ise yaş ile birlikte azaldığı bilinen renal fonksiyonların bir yansıması olarak düşünülmüştür.

Alkalin Fosfataz (ALP), sepsis, hepatobilier sistem ve iskelet sistemi hastalıklarında seviyesi artan bir laboratuvar göstergesidir. Bununla birlikte aterosklerotik plak mevcudiyeti ile de ilişkili olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (121). 2008’ de Cheung MY ve ark.’nın yaptığı çalışmada koroner risk yönünden ALP ve hs-CRP arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve özellikle kadınlarda anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. Araştırmanın sonucunda hs-CRP gibi ALP’ın da sistemik inflamasyonun bir göstergesi olarak kullanılabilceği ancak bu konuda daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu bildirilmiştir.(121) Çalışmamızda bu sonucu destekler nitelikte, ALP değerleri ile hs-CRP arasında yüksek derecede korelasyon tespit edildi. Ayrıca yine Cheung ve ark.’nın çalışması ile uyumlu olarak, yüksek kardiyovasküler risk grubunda ALP düzeyi, düşük riskli gruba göre anlamlı olarak artmış bulundu. Çalışmamızda, bel çevresi, kalça çevresi, VKİ, VYO ve trigliserid düzeyleri ile ALP düzeyi arasında pozitif korelasyon bulunması, ALP’ın metabolik sendromla bir çok yönden ilişkili olduğunu göstermektedir.

Gama Glutamil Transferaz (GGT), bir çok hücrenin dış yüzeyinde bulunur ve glutatyon alımına aracılık ederek, antioksidan koruyucu mekanizmalara katkıda bulunur. GGT’ın yüksek dereceli artışları, genellikle alkol kullanım ya da karaciğer hastalığını göstermektedir. Düşük düzeydeki artışlar oksidatif stresin bir sonucu olabilir. Onat ve ark. 2003 yılı TEKHARF verilerine göre 868 kişide GGT ile metabolik sendrom ve KVH risk ilişkilerini araştırmışlardır. Metabolik sendrom sınıflaması NCEP ATP III kriterleri kullanılarak yapılmıştır. GGT düzeyi, erkeklerde daha yüksek bulunmuş ve metabolik sendromun başta bel çevresi, ürik asit, trigliserid düzeyleri olmak üzere bir çok komponenti ile anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bizim

Çalışmamızda da bu sonucu destekler biçimde, GGT düzeyinin ykseklėđi, sistolik, diastolik kan basıncıları, AST, ALT ve vücut ađırlėđı ile pozitif korelasyon göstermekteydi. Onat ve ark. TEKHARF risk skorlamasına göre yüksek riskli grupta, GGT düzeyini anlamlı biçimde yüksek bulmuştur (124). Çalışmamızda farklı bir risk skorlaması kullanılmasına rağmen, benzer olarak yüksek kardiyovasküler risk grubunda GGT' nin , düşük riskli gruba göre anlamlı biçimde arttığı tespit edilmiştir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER:

- 1-Metabolik sendrom, tüm dünyada görüldüğü gibi ülkemiz Orta Karadeniz bölgesinde de, özellikle kadınlarda olmak üzere önemli bir sağlık sorunudur.
- 2-Metabolik sendromu oluşturan komponentlerden, en sık görülenler abdominal obezite, hipertansiyon ve trigliserid yüksekliğidir.
- 3-IDF 2005 kriterleri metabolik sendrom tanısı için bölgesel olarak uygun bulunmuştur.
- 4-hs-CRP düzeyleri, metabolik sendromlu bireylerde kontrol grubuna göre, istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur. Kriter sayısı arttıkça da hs-CRP düzeyi artmaktadır.
- 5-Metabolik sendrom hastalarında saptanan yüksek hs-CRP ile en güçlü korelasyon, sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları arasındadır.
- 6-Metformin kullanımı, istatistiksel olarak anlam derecesi düşük olsa da, hs-CRP düzeyi üzerine olumlu yönde etkili bulunmuştur.
- 7-KVH riski yüksek olan grupta, hs-CRP anlamlı olarak artmış bulundu.
- 8-Bilinen koroner olay öyküsü, EKG' de patolojik bulgusu olan ve sigara içen grupta, hs-CRP ortalamaları yüksekti ($p<0,001$). Sigarayı bırakmış kişiler ile halen sigara içenlerin hs-CRP düzeyleri arasında fark bulunmadı.
- 9-Kardiyovasküler riski yüksek olan grupta ALP, GGT ve ürik asit düzeyleri anlamlı olarak yükselmişti.
- 10-Metabolik sendromun çeşitli komponentleri ile ALP, GGT ve ürik asit arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.
- 11-Birinci derece akrabalarında, majör koroner olay geçirme öyküsü olan grupta da hs-CRP düzeyleri anlamlı biçimde yüksek bulundu.

Çalışmamızda Orta Karadeniz bölgesi için, metabolik sendromun tanısında ve kardiyovasküler sonuçlarının öngörülmesinde, hs-CRP' nin kolay ve ucuz kullanımı nedeniyle oldukça etkin olduğu sonucuna varılmıştır. Elde ettiğimiz veriler, literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumlu olarak metabolik sendrom ve KVH' ların temelinde, subklinik inflamasyonun rolünü doğrulamaktadır. Bununla birlikte metabolik sendromlu hastalarda, hs-CRP yanında kardiyovasküler risk değerlendirme skorlarına da bakılması uygun olacaktır. Araştırmamızda yer alan ALP, GGT ve ürik asit ile ilgili sonuçlar

literatürdeki benzer çalışmalar ile desteklenmektedir. Metabolik sendroma ve kardiyovasküler sonuçlarına doğru yaklaşım için özellikle bölgemizde daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- 1) Masharani U, Karam JH, Germen MS. Pancreatic hormones and diabetes mellitus. In: Greenspan FS, Gardner DG, editors .Basic and clinical endocrinology. 7th ed. New York: The McGraw-Hill Companies 2004; 646-58.
- 2) Henry RR. Insulin Resistance : From predisposing factor to therapeutic target in type 2 diabetes. Clin Ther 2003; 25(suppl): 47-63.
- 3) Nilsson S. Reseaerch contributions of Eskil Kylin Sven Med Tidskr 2001;5 (1): 15-28
- 4) Enzi G., Busetto L., Inelmen EM., Coin A., Sergi G., Historical perspective: visceral obesity and related comorbidity in Joannes Baptista Morgagni's 'De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagata' Int Journ of Obesity 2003; 27: 534–35
- 5) Avogora P, Crepaldi G ; Plurimetobolic syndrome.Acta Diabeto Lat 1967; 4: 572-80.
- 6) Camus JP Gout, diabetes, hyperlipemia: a metabolic trisyndrome Rev Rhum Mal Osteoartic 1966; 33: 10-4.
- 7) DeFronzo RA et.al; Glucose clamp technique a metod for quantifiying insulin secretion and insulin resistance. Am J Physiol 1979; 6: 214-23.
- 8) Hanefeld M, Leonhardt W: The Metabolic Syndrome Dt Gesundh.-Wesen 1981; 36: 545-51
- 9) Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insuline resistance in human disease. Diabetes 1998; 37:1597-607
- 10) Kaplan NM The deadly quarted. Upper-body obesity ,glucose intolorance, hipertriglyceridemia, and hypertension. Arch Intern Med 1989;149:1514-20.
- 11) Ferrannini E. The insuline resistance syndrome. Curr Opin Nephrol Hypertens 1992;1: 291-8.
- 12) Juhan-VagueI et al; ECAT Angina Pectoris Study Group ; involment of the hemostatic system in the insulin resistance syndrome. Arteriosclr Tromb;1993;13:1865-73
- 13) Yudkin IS; microalbuminuria a genetic link between diabetes and cardiovascular disease. Ann Med 1992;6:517-22.

- 14) Festa A. et al; Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*. 2000; 102(1): 42-7
- 15) World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications; Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: WHO Department of Noncommunicable Disease Surveillance; 1999. http://www.diabetes.com.au/pdf/who_report.pdf
- 16) 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(5): 442-3.
- 17) 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 : 2486-7
- 18) Strazzullo P, Barbato A., Siani A., Diagnostic criteria for metabolic syndrome: a comparative analysis in an unselected sample of adult male population *Metabolism Clin ana experimental* 2008; 57 :355-361
- 19) 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(3): 237-52.
- 20) International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf
- 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;112:2735-52.
- 22) Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, et al. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabet Metab* 2002; 28: 364-76.
- 23) Gupta A, Gupta R, Sarna M, Rastogi S, Gupta VP, Kothari K. Prevalence of diabetes impaired fasting glucose and insulin resistance syndrome in an urban Indian population *Diab Res Clin Pract* 2003;61:69-76.

- 24) Azizi F, Salehi P, Etemadi A, Zahedi-Asl S. Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Diab Res Clin Pract* 2003;61:29-37.
- 25) Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gomez-Perez FJ, Valles V, Rios-Torres JM, Franco A, et al. Analysis of the agreement between the World Health Organization criteria and the National Cholesterol Education Program-III definition of the metabolic syndrome : results from a population-based survey. *Diab Care* 2003 ; 26 : 16-35.
- 26) Al-Lawati JA, Mohammed AJ, Al-Hinai HQ, Jousilahti P. Prevalence of the metabolic syndrome among Oman in adults. *Diab Care* 2003; 26:1781-5.
- 27) Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus : application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2002;156:1070-7.
- 28) Villegas R, Perry IJ, Creagh D, Hinchion R, OHalloran D. Prevalence of the metabolic syndrome in middle-aged men and women. *Diab Care* 2003;26:3198-9.
- 29) Satar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, Oreilly DS, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. (WOSCOPS) *Circulation* 2003; 108: 41-49.
- 30) Onat A, Ceyhan K, Basar O, Erer B , Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome : major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis* 2002; 165: 285-92.
- 31) Resnick HE. Metabolic syndrome in American Indians. *Diab Care* 2002; 25: 1246-7.
- 32) Araneta MR, Wingard DL, Barrett-Connor E. Type 2 diabetes and metabolic syndrome in Filipina-American women : a high-risk non obese population. *Diab Care* 2002 ; 25: 494-9.
- 33) Meigs JB, Wilson PW, Nathan DM, Agostino Sr RB, Williams K, Haffner SM. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the SanAntonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes* 2003; 52: 2160-7
- 34) Onat A, Şenocak M. Obesity in Turkish adults: prevalence, validity as a coronary risk factor and interrelation with other risk factors. *Int J Ang* 1995; 4: 94-8.

- 35) Metabolik Sendrom Araştırma Grubu (Kozan O , Oguz A., Erol C ve ark.) . METSAR sonuçlar. XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi.Antalya, 2004. <http://www.wkolay.net/kongre/konusma.php?id=100>
- 36) Sanisoglu SY, Oktenli C, Hasimi A et al. Prevalence of metabolic syndrome-related disorders in large adult population in Turkey. BMC Public Health 2006; 6 : 92 -3.
- 37) Turkoğlu Ç. [Editorial] Metabolik sendrom ve Koroner Kalp Hastalığı Anadolu Kardiyol Derg. 2004; 4 :17-8
- 38) Iwai N , Tago N, Yasui N, Kokubo Y, Inamoto N, Tomoike H, Shioji K Genetic analysis of 22 candidate genes for hypertension in the Japanese population Journal of Hypertension. 2004; 22(6):1119-26.
- 39) Işıldak M, Sain Güven G, Gürlek A. Metabolik sendrom ve insulin direnci Hacettepe Tıp Dergisi 2004; 35: 96-9.
- 40) A.J.Cameron et al The metabolic syndrome: prevalence in world wide populations Endocrinol Metab Clin N Am 2004; 33: 351-75
- 41) Haslam DW, James WP. Obesity. Lancet. 2005; 366: 1197-209.
- 42) PIAR. Sigara alışkanlıkları ve sigara ile mücadele kampanyası kamuoyu araştırması raporu, İstanbul 1988.
- 43) Yang WS , Chuang LM, Human genetics of adiponectin in the metabolic syndrome J Mol Med 2006; 84: 112–21
- 44) Alegria Ezquerra E et al. Obesity, Metabolic Syndrome, and Diabetes: Cardiovascular Implications and Therapy Rev Esp Cardiol . 2008; 61(7) : 752-64
- 45) World Health Organization Fact Sheet No:311 Obesity and overweight / available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/print.html>
- 46) Ryan MC, Farin HMF, Abbasi F, Reaven GM, Comparison of Waist Circumference Versus Body Mass Index in Diagnosing Metabolic Syndrome and Identifying Apparently Healthy Subjects at Increased Risk of Cardiovascular Disease Am J Cardiol 2008; 102: 40 – 6
- 47) Rexrode KM, Buring JE, Manson JE. Abdominal and total adiposity and risk of coronary heart disease in men. Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25: 1047-56
- 48) Sparrow D, Borkan GA, Gerzof SG, Wisniewski C, Silbert CK. Relationship of fat distribution to glucose tolerance. Results of computed tomography in male participants of the Normative Aging Study. Diabetes 1986; 35: 411-15.

- 49) Bjorntorp P. Adipose tissue distribution, plasma insulin, and cardio-vascular disease. *Diabetes Metab* 1987; 13: 381-85.
- 50) Despres JP, Nadeau A, Tremblay A, Ferland M, Moorjani S, Lupien PJ, Theriault G, Pinault S, Bouchard C. Role of deep abdominal fat in the association between regional adipose tissue distribution and glucose tolerance in obese women. *Diabetes* 1989; 38: 304-09.
- 51) Pouliot MC, Despres JP, Nadeau A, Moorjani S, Prud'Homme D, Lupien PJ et al. Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin and lipoprotein levels. *Diabetes* 1992; 41: 826-34.
- 52) Kissebah AH, Vydellingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 254-60
- 53) You T, Nicklas BJ Effects of Exercise on Adipokines and the Metabolic Syndrome *Current Diabetes Reports* 2008; 8 : 7-11
- 54) Hamid YH, Rose CS, Urhammer SA, Glümer C, Kristiansen OP, et al Variations of the interleukin-6 promoter are associated with features of the metabolic syndrome in Caucasian Danes *Diabetologia* 2005; 48: 251–60
- 55) Lewis MR, Tracy RP, The Role of the Immune System in the Insulin Resistance Syndrome *Current Diabetes Reports* 2002; 2: 96–9
- 56) Waki H, Tontonoz P, Endocrine Functions of Adipose Tissue *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 2007; 2: 315-6
- 57) Undurti N. Das, Metabolic Syndrome X: An Inflammatory Condition ? *Current Hypertension Reports* 2004; 6: 66–73
- 58) Allison DB, Heshka S. Toward an empirically derived typology of obese persons. *Int J Obes.* 1991; 15: 741-54.
- 59) Walton C, Lees B, Crook D, Worthington M, Goldsland IF, Stevenson JC. Body fat distribution, rather than overall adiposity, influences serum lipids and lipoproteins in healthy men independently of age. *Am J Med.* 1995; 99: 459-64.
- 60) Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al; INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet.* 2005; 366: 1640-9.

- 61) T.Hoekstra et al. Relationship of C-reactive protein with components of the metabolic syndrome in normal-weight and overweight elderly. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2005; 15: 270-78
- 62) Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Poehlman ET. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation* 2002; 105 : 564-9.
- 63) Tchernof A, Lamrche R, Prud'Homme D, et al.. The dense LDL phenotype: Associations with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care* 1996; 19: 629-37
- 64) Venkatesan S, Cullen P, Pacy P, et al. Stable isotypes show a direct relation between VLDL apo B over-production and serum triglyceride levels and indicate a metabolically and biochemically coherent basis for familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1110-8
- 65) Reaven GM., Insulin Resistance/Compensatory Hyperinsulinemia, Essential Hypertension, and Cardiovascular Disease *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 88: 2399-403
- 66) Yanai H., Tomono Y., Furutani N., Yoshida H., Tada N., The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome *Nutrition Journal* 2008; 7: 10-11
- 67) Miccoli R, Ceraudo AM, Manfredi SG, Odoguardi L, Navalesi R Atherogenic dyslipidemia, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Cardiologia* 1999; 44: 885 – 99
- 68) Kaplan NM. *Clinical Hypertension*. Williams and Wilkins, Baltimore 1998; 41: 133-246
- 69) Mark AL, Correia M, Morgan DA, Shaffer RA, Haynes WG. Obesity-induced hypertension. New concepts from the emerging biology of obesity. *Hypertension* 1999; 33: 537-41
- 70) *Gastroenteroloji*. Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ (editörler). 1. baskı. *Türk Gastroenteroloji Vakfı*. 2002; 593-604.
- 71) Huang HL, Lin WY, Lee LT, Lee WJ, Huang KC, Wang HH. Metabolic Syndrome Is Related to Nonalcoholic Steatohepatitis in Severely Obese Subjects. *Obesity Surgery*. 2007; 17(11): 1457-63.

- 72) Kotronen A., Yiki-Jarvinen H., Fatty Liver:A Novel component of the Metabolic Syndrome *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*2008;28(1):27-38
- 73) Anand SS, Razak F, Yi Q, et al. C-reactive protein as a screening test for cardiovascular risk in a multi ethnic population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004 ; 24 : 1509–15.
- 74) Nieuwdorp M., Stroes ES., Meijers JC., Hypercoagulability in the metabolic syndrome *Current Opinion in Pharmacology* 2005; 5: 155-59
- 75) Deedwania PC, Mechanisms of Endothelial Dysfunction in the Metabolic Syndrome *Current Diabetes Reports* 2003; 3: 289–92
- 76) Haffner MS, Abdominal Adiposity and Cardiometabolic Risk: Do We Have All the Answers ? *The Am J of Med* 2007;120 (9): 10–7
- 77) R. Deepa , R. Pradeepa, C.S. Shanthirani , V. Mohan Association of hypertension with cluster of insulin resistance syndrome factors: the Chennai Urban Population Study (CUPS-12) *Acta Diabetol* 2004; 41: 49-55
- 78) Clearfield M: Statins and the primary prevention of cardiovascular events. *Curr Atheroscler Rep* 2006; 8: 390-6.
- 79) Kinlay S: Low density lipoprotein dependent and independent effects of cholesterol lowering therapies on C-reactive protein. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2003-9
- 80) Takemoto M, Liao JK: Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1712 -19
- 81) Gurnell M, Savage DB, Chatterjee VK, O’Rahilly S. The metabolic syndrome; peroxisome proliferator-activated receptor gamma and its therapeutic modulation *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(6): 2412-21
- 82) Akbar HD et al .Effect of Metformin and Sulfonylurea on C-Reactive Protein Level in Well-Controlled Type 2 Diabetics with Metabolic Syndrome *Endocrine*, 2003; 20(3): 215–8
- 83) Matfin G. Challenges in Developing Drugs for the Metabolic Syndrome *Current Diabetes Reports* 2008; 8: 31-6
- 84) Pearson T, Mensah AG, Alexander WR, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease *Circulation* 2003; 107: 499- 511

- 85) Ridker M., Hennekens CH., Buring JE., C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43
- 86) Timpson NJ et al. C-reactive-protein and it's role in metabolic syndrome mendelian randomisation study *Lancet* 2005; 366: 1954-9
- 87) Florez H. et al. C-reactive protein is elevated in obese patients with the metabolic syndrome *Diabetes Research and Clinical Practise* 2006; 71: 92–100
- 88) S.Lim et al. C-reactive protein level as an independent risk factor of metabolic syndrome in the Korean population & CRP as risk factor of metabolic syndrome *Diabetes Research and Clinical Practice* 2005 ;70: 126–33
- 89) Grundy SM: Inflammation, hypertension, and the metabolic syndrome. *JAMA* 2003; 290(22): 3000-2.
- 90) Hergenç G., Onat A., ve ark. Toplumumuzda Ürik Asid Düzeyleri: Metabolik Sendromun bir belirleyicisi ve Koroner Hastalığın özellikle kadınlarda bir göstergesi *Türk Kardiyol Dern Arş* 2004; 32: 71-81
- 91) Taniguchi Y, Hayashi T, Tsumura K, Endo G, Fuji S, Okada K: Serum uric acid and the risk for hypertension and type 2 diabetes in Japanese men: the Osaka Health Survey. *J Hypertens* 2001; 19: 1209-15
- 92) Fang J, Alderman MH Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA* 2000; 283: 2404-10
- 93) Franse LV, Pahor M, Di Bari M, et al: Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Hypertens* 2000; 18: 1149-54
- 94) Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D: Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999; 131: 7-13
- 95) Deurenberg P, Van der Kooji K, Evers P, Hulshof T: Assessment of body composition by electrical impedance in a population aged >60 years. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 3-6.
- 96) Bray GA, Clasification and evaluation of the obesities. *Med Clin North Am* 1989; 73: 161-84.

- 97) Zorba E., Ziyagil M.A. 1995, Vücut Kompozisyonu ve Ölçüm Metodları Kitabı Trabzon , s.5-9
- 98) Savage DB, Tan GD, Acerini CL, Jebb SA, Agostini M, Gurnell M et al. Human Metabolic Syndrome Resulting From Dominant-Negative Mutations in the Nuclear Receptor Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- this nuclear receptor in human metabolism. *Diabetes* 2003; 52: 910-7
- 99) Plan and operation of the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-94. Series 1: programs and collection procedures. *Vital Health Stat 1* 1994: 1-407.
- 100) Asayama K, Hayashi K, Hayashibe H, Uchida N, Nakane T, Kodera K, Nakazawa S, Relationships between an index of body fat distribution (based on waist and hip circumferences) and stature and biochemical complications in obese children. *Int J Obes* 1998; 22: 1209-16.
- 101) Ashwell M, Cole TJ, Dixon AK: Obesity. New insight in to the anthropometric classification of fat distribution shown by computed tomography. *Br Med J* 1985; 290: 1692-4
- 102) Pickering TG., Hall JE., Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals *Hypertension*. 2005; 45:142-3
- 103) Friedewald WT, Levy RI, Frederickson DS: Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge, *Clin Chem*, 1972; 18: 499-502.
- 104) Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L: Cardiovascular Morbidity and Mortality Associated with The Metabolic Syndrome. *Diabetes Care*. 2001; 24: 683-9
- 105) Pasquali R ; Gambineri A.; Anconetani B; Vicennati V.; Colitta D.; Caramelli E.; Casimirri F.; Morselli-Labate A.; The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long-term oestrogen-progestagen treatment *Clinical endocrinology*, 1999;50(4): 517-27
- 106) Pekhlivanov B, Kaleva-Khodzheva N, Orbetsova M, Mitkov M Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome *Akush Ginekol* 2007; 46(9): 37-40.
- 107) Tasali E, Ip MS, Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation. *Proc Am Thorac Soc*. 2008-15 ; 5(2): 207-17

- 108) Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care* 2004; 27(10): 2444-9.
- 109) Nakanishi N., Wada M, Shiraishi T. Association between fasting glucose and C-reactive protein in a Japanese population : the Minoh study *Diabetes Research and Clinical Practice* 2005; 69: 88–98
- 110) Acartürk G, Karaca E, Yüksel Ş, Çölbay M, Uslan İ, Karaman Ö, Kilit TP. Obezlerde Metabolik sendromun Dünya Sağlık Örgütü Erişkin Tedavi Paneli-III Kriterlerine Göre Karşılaştırılması. *MN Dahili Tıp Bilimleri* 2007; 2(3-4): 107-11.
- 111) Choi E.Y et al. Association of C-reactive protein with the metabolic risk factors among young and middle-aged Koreans *Metab Clin and Exp* 2006; 55:415–21
- 112) Chapidze et al. Metabolic Syndrome and C-reactive Protein among Cardiology Patients *Archives of Medical Research* 2007; 38: 783-8
- 113) Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk ? *Circulation* 2004 ; 109: 2818-25.
- 114) Laaksonen DE, Niskanen L., Nyssönen K, Punnonen K., Tuomainen PT. et al. C-Reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetologia* 2004; 47: 1403-10
- 115) Lao XQ., Thomas NG., et al. C-Reactive protein and the metabolic syndrome in older Chinese: Guangzhou Biobank Cohort Study *Atherosclerosis* 2007; 194: 483–9
- 116) Han TS, Sattar N, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Lean ME, Haffner SM. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002 ; 25 : 2016-21.
- 117) Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000. *Fertil Steril* 2001; 75: 898-915.
- 118) Hewitt KN, Pratis K, Jones ME, Simpson ER. Estrogen replacement reverses the hepatic steatosis phenotype in the male aromatase knockout mouse. *Endocrinology* 2004; 145(4): 1842-8.

- 119) Mahadik SR, Deo SS , Mehtalia DS Relation of C-reactive protein with the components of metabolic syndrome in Asian Indian subjects Diabetes & Metabolic Syndrome : Clinical Research & Reviews 2008; 2: 29- 35
- 120) Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM: C-reactive protein and the risk of developing hypertension.JAMA 2003; 290: 2945-51.
- 121) Cheung BMY., Kwok LO, Cheung RV, Wong LYF., Wat NMS, Tam S., et al Association between plasma alkaline phosphatase and C-reactive protein in Hong Kong Chinese 2008; 46 (4):523-7
- 122) M.Soinio, J.Marniemi, M.Laakso, S.Lehto, T.Ronnemaa, High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease mortality in patients with type 2 diabetes :a 7-year follow-upstudy, Diab.Care 2006; 29: 329-33
- 123) Ishizaka N. et al.,Association Between Serum Uric Acid, Metabolic Syndrome, and Carotid Atherosclerosis in Japanese Individuals Arterioscler Thromb Vasc Biol.2005; 25:1038-44
- 124) Onat A., Sarı İ., Hergenç G., Türkmen S. ve ark. Türk erişkinlerinde kalp damar hastalığı risk faktörü olarak Gama Glutamil Transferaz: Metabolik Sendrom ve öğelerinin güçlü bir belirteci, koroner arter hastalığı için bir gösterge Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2004; 32(1): 1-9
- 125) Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, et al.: C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. Circulation 2004; 110: 380-5.
- 126) Türkoğlu İ., Gürkün C., Zoghi M., Türkoğlu C., Kararlı Anjina Pectorisi olan ve efor testi pozitif bulunan ayaktan hastalarda serum C-Reaktif Protein düzeyleri ile koroner arter hastalığı ile ilişkisi Anadolu Kardiyol Derg 2004; 4: 199-202

EK-1 MİNNESOTA EKG DEĞERLENDİRME KODLARI :

Koroner Arter Hastalığı ile ilgili kodlar: :

Bulgu	Oran	Kod	Açıklama
Patolojik Q dalgası	Büyük	1.1	Q/ R oranı 1/3' ten büyük ve Q süresi 0,03 sn. den uzun
	Orta	1.2	Q/R oranı 1/3' ten büyük ve Q süresi 0,02-0,03 sn. arasında
	Küçük	1.3	Q/R oranı 1/5 ile 1/3 arasında ve Q süresi 0,02-0,03 sn. arasında
ST Segment Depresyonu	Majör	4.1.1	ST-J depresyonu ≥ 2 mm. ve ST segmenti horizontal veya aşağı eğimli
		4.1.2	ST-J depresyonu 1 mm.- 2 mm arasında ve ST segmenti horizontal veya aşağı eğimli
	Orta	4.2	ST-J depresyonu 0,5 mm.-1 mm. arasında ve ST segmenti horizontal veya aşağı eğimli
	Küçük	4.3	ST-depresyonu < 0,5 mm ancak ST segmenti aşağı eğimli ve T dalgasının en alt sınırı P-R hattından 0,5 mm'ye kadar aşağıda
T dalgası negatifliği	Majör	5.1	T negatifliği ≥ 5 mm.
	Orta	5.2	T dalgası negatif veya difazik ve negatif faz 1-5 mm arasında
	Küçük	5.3	Düzleşmiş veya negatif T dalgası negatif faz <1 mm.
Sol Dal Bloğu	--	7.1	QRS süresi $\geq 0,12$ sn.'den uzun ve I,II,III aVL,aVF'te R pik zamanı $\geq 0,06$ sn. olması

EK-2 FRAMİNGHAM KARDİOVASKÜLER RİSK SKORLAMASI

1.Tabloya göre risk puanı hesaplanır.

Yaş (yıl)		Puan (erkek/kadın)			
20-34		-9/ -7			
35-39		-4/ -3			
40-44		0/ 0			
45-49		3/ 3			
50-54		6/ 6			
55-59		8/ 8			
60-64		10/10			
65-69		11/12			
70-74		12/14			
75-79		13/16			
HDL kolesterol (mg/dl)		Puan (erkek/kadın)			
≥60		-1/-1			
50-59		0/0			
40-49		1/1			
<40		2/2			
Sistolik KB(mmHg)		Tedavi altında olmayan		Tedavi altında	
<120		0/0		0/0	
120-129		0/1		1/3	
130-139		1/2		2/4	
140-159		1/3		2/5	
≥ 160		2/4		3/6	
Total K	Yaş:20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
<160	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
160-199	4/4	3/3	2/2	1/1	0/1
200-239	7/8	5/6	3/4	1/2	0/1
240-279	9/11	6/8	4/5	2/3	1/2
≥ 280	11/13	8/10	5/7	3/4	1/2
Sigara	Yaş:20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
İçmeyen	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
içen	8/9	5/7	3/4	1/2	1/1
TOPLAM PUAN		Erkek: -----		Kadın: -----	

2. tabloya göre 10 yıllık kardiyovasküler olay riski belirlenir.

Toplam puan (yukarıdaki tablodan)	10 yıllık risk %	
	Erkek	Kadın
<0	<1	<1
0	1	<1
1	1	<1
2	1	<1
3	1	<1
4	1	<1
5	2	<1
6	2	<1
7	3	<1
8	4	<1
9	5	1
10	6	1
11	8	1
12	10	1
13	12	2
14	16	2
15	20	3
16	25	4
17	≥30	5
18	≥30	6
19	≥30	8
20	≥30	11
21	≥30	14
22	≥30	17
23	≥30	22
24	≥30	27
≥ 25	≥30	≥30