

**T.C.  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**METABOLİK SENDROMDA NON-ALKOLİK YAĞLI  
KARACİĞER HASTALIĞI SIKLIĞI VE METABOLİK  
SENDROM KOMPONENTLERİ, SERUM ÜRİK ASİT, hs-CRP  
SEVİYELERİ İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Elvan AMASYALI  
UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS  
2007**

**T.C.**  
**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**METABOLİK SENDROMDA NON-ALKOLİK YAĞLI**  
**KARACİĞER HASTALIĞI SIKLIĞI VE METABOLİK**  
**SENDROM KOMPONENTLERİ, SERUM ÜRİK ASİT, hs-CRP**  
**SEVİYELERİ İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Elvan AMASYALI**  
**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Saniye TOPCU**

**SİVAS**  
**2007**

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kurulunun 12.03.2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı, Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğünün 28.03.2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen 'Tez Yazım Kılavuzu'na göre hazırlanmıştır.

## CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

Bu çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: .....

ÜYE: .....

ÜYE: .....

ÜYE: .....

ÜYE: .....

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.../.../2007

DEKAN

## TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan ve çalışmamın planlanması ile yürütülmesinde ihtiyacım olan her noktada güven ve desteğini esirgemeyen başta değerli tez danışmanım ve anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Saniye TOPCU'ya ve Yrd. Doç. Dr. N. Özlem SAYGILI YÖNEM'e, tüm ihtisas sürem boyunca yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Füsun GÜLTEKİN, Prof. Dr. H. Sebila DÖKMETAŞ, Prof. Dr. Fehan CANDAN, Doç. Dr. Mehmet ŞENCAN, Yrd. Doç. Dr. Serhat İÇAĞASIOĞLU ve birlikte çalışma imkanı bulduğum diğer tüm hocalarıma sonsuz saygı ve şükranlarımı sunuyorum.

Asistanlığa başladığım ilk günden itibaren dostlukları ve yardımları için değerli asistan arkadaşlarımın her birine ayrı ayrı teşekkür ve sevgilerimi sunuyorum.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi ihtisas süresinde de yardım ve desteğini bütün kalbimle hissettiğim değerli aileme ve canımdan çok sevdiğim kızıma sonsuz teşekkür ve sevgilerimi sunuyorum.

## ÖZET

Bu çalışmanın amacı metabolik sendrom hastalarında gittikçe önem kazanan non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının sıklığını ve metabolik sendrom komponentleri, insülin direnci, ürik asit ve hs-CRP ile olan ilişkilerini araştırmaktır.

Çalışmaya 26'sı erkek ve 34'ü kadın toplam 60 metabolik sendrom olgusu ile 21'i erkek ve 21'i kadın toplam 42 sağlıklı birey alındı. Metabolik sendrom tanısı için NCEP-ATP III tanı kriterleri kullanıldı. Oniki saat açlıktan sonra venöz kan örnekleri alındı. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının tanısı ise diğer sık karşılaşılan etyolojiler dışlandıktan sonra görüntüleme yöntemi ile konuldu.

Çalışmamızda metabolik sendrom grubundaki olguların ürik asit, hs-CRP ve HOMA-IR düzeyleri, kontrol grubu olgularından istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Metabolik sendrom grubunda olgular; 3(+), 4(+) ve 5(+) tanı kriterine sahip olmaları yönüyle sırası ile grup 1, grup 2, grup 3 olarak 3 alt gruba ayrıldıklarında, ürik asit, hs-CRP ve HOMA-IR değerlerinin, metabolik sendrom komponentleri arttıkça yükseldiği gözlemlendi. Hs-CRP ve HOMA-IR değerlerindeki bu yükseliş tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı iken ( $p<0,05$ ), ürik asit değerlerinin sadece grup 1 ile grup 3 hastaları arasındaki farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). Metabolik sendrom olgularında non-alkolik karaciğer yağlanması araştırıldığında; hasta grubundaki 60 bireyin 47 (%78,3)'sinde değişik derecelerde karaciğer yağlanması tesbit edilir iken, 13 (%21,7)'ünde karaciğer yağlanması saptanmadı. Metabolik sendrom olgularını karaciğer yağlanma derecesi yönünden alt gruplara ayırdığımızda, grade arttıkça metabolik sendrom komponentlerinin sayısının da arttığını, ayrıca grade arttıkça ürik asit, hs-CRP ve HOMA-IR değerlerinin de yükseldiği gözlemlendi ( $p<0,05$ ).

Sonuç olarak metabolik sendromlu olgularımızda %78,3 oranında karaciğer yağlanmasının olduğu; ürik asit, hs-CRP, HOMA-IR değerlerinin bu hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğu, bu artışın yağlanmanın derecesi ve metabolik sendrom komponentleri ile doğru orantılı olduğu görüldü. Bu nedenle metabolik sendromlu her hastada karaciğer yağlanmasının araştırılması gerektiği kanısındayız.

**Anahtar kelimeler:** Karaciğer yağlanması, ürik asit, hs-CRP, HOMA-IR.

## SUMMARY

The purpose of this study is to investigate the frequency of non-alcoholic hepatosteatosi in patients diagnosed as metabolic syndrome and also to find out its relation with metabolic syndrome components, insulin resistance, serum uric acid levels and hs-CRP.

A total of 60 metabolic syndrome patients (26male, 34 female) and 42 healthy individuals (21 male, 21 female) were included in the study. NCEP-ATP III criteria was used for the diagnosis of metabolic syndrome. Venous blood samples were obtained after a twelve hours fasting period. Non-alcoholic hepatosteatosi was diagnosed by imaging modalities after excluding other most frequently encountered diseases in the etiology.

Serum uric acid levels, hs-CRP and HOMA-IR levels of the metabolic syndrome patients were found to be significantly higher than the values of the control group ( $p<0,05$ ). As the patients were grouped as group 1, 2 and 3 according to their having diagnostic scores 3(+), 4 (+) and 5(+) respectively, uric acid levels, hs-CRP and HOMA-IR levels were found to increase paralelly with the metabolic syndrome components. While the increase in hs-CRP and HOMA-IR levels were statistically significant in all groups ( $p<0,05$ ), uric acid levels were only significantly elevated in groups 1 and 3 ( $p<0,05$ ). Non-alcoholic hepatosteatosi was found in 47 (78,3%) of the 60 patients in the metabolic syndrome group, while 13 (21,7%) patients did not have hepatosteatosi. When the metabolic syndrome patients were subgrouped according to the grade of their hepatosteatosi, we observed that metabolic syndrome components together with uric acid levels, hs-CRP and HOMA-IR levels increase as the grade becomes higher ( $p<0,05$ ).

As a result we found the the frequency of hepatosteatosi in our metabolic syndrome patients to be 78,3% .Serum uric acid levels, hs-CRP and HOMA-IR levels are significantly elevated in these patients and this elevation showed a positive correlation with the grade of hepatosteatosi and with metabolic syndrome components. For this reason we think that hepatosteatosi should be investigated in all patients having metabolic syndrome.

**Key words:** Hepatosteatosi, uric acid, hs-CRP ,HOMA-IR.

## İÇİNDEKİLER

|  |     |
|--|-----|
| ÖZET.....  | vi  |
| SUMMARY.....   | vii |
| SİMGELER ve KISALTMALAR.....                                 | ix  |
| TABLolar.....  | xi  |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ.....  | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                       | 3   |
| 2.1. Metabolik Sendrom.....                                  | 3   |
| 2.1.1. Tanım.....  | 3   |
| 2.1.2. Epidemiyoloji.....                                    | 4   |
| 2.1.3. Tanı Kriterleri.....                                  | 4   |
| 2.1.4. Etiyoloji.....  | 8   |
| 2.1.5. Metabolik Sedrom ve Obezite.....                      | 9   |
| 2.1.6. Metabolik Sedrom ve Hipertansiyon.....                | 10  |
| 2.1.7. Metabolik Sedrom ve Dislipidemi.....                  | 10  |
| 2.1.8. Metabolik Sedrom ve Glikoz Metabolizma Bozukluğu..... | 11  |
| 2.2. Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı.....              | 12  |
| 2.2.1. Tanım.....  | 12  |
| 2.2.2. Epidemiyoloji.....                                    | 15  |
| 2.2.3. Patogenez.....  | 15  |
| 2.2.4. Klinik Özellikler.....                                | 17  |
| 2.2.5. Görüntüleme Yöntemleri.....                           | 18  |
| 2.3. İnsülin Direnci.....                                    | 19  |
| 2.3.1. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri.....                 | 22  |
| 2.4. Yüksek Duyarlıklı C-Reaktif Protein.....                | 25  |
| 2.5. Ürik Asit.....  | 28  |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM.....                                      | 31  |
| 4. BULGULAR.....   | 35  |
| 5. TARTIŞMA.....   | 41  |
| 6. SONUÇLAR.....   | 50  |
| KAYNAKLAR.....   | 53  |



**SİMGELER VE KISALTMALAR**

- AACE:** Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği
- AKŞ:** Açlık Kan Şekeri
- ALP:** Alkalen Fosfataz
- ALT:** Alanin Transaminaz
- AST:** Aspartat Transaminaz
- BT:** Bilgisayarlı Tomografi
- CIGMA:** Glukozun Sürekli İnfüzyon Modeli
- DM:** Diabetes Mellitus
- EGİR:** Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu
- GGT:** Gamma Glutamil Transferaz
- HECT:** Öglisemik Hiperinsülinemik Klemp
- HDL:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein
- HNF:** Hepatosit Nükleer Faktör
- hs-CRP:** Yüksek Duyarlıklı C-Reaktif Protein
- HT:** Hipertansiyon
- HOMA:** Homeostazis Model Assesment
- IBH:** İnflamatuar Barsak Hastalığı
- IFABP:** İntestinal yağ asidi bağlayan protein
- IDF:** Uluslararası Diyabet Federasyonu
- IFG:** Bozulmuş Açlık Glikozu
- IGT:** Bozulmuş Glikoz Toleransı
- IL:** İnterlökin
- IR:** İnsülin Direnci
- IVGTT:** İntavenöz Glikoz Tolerans Testi
- IBD:** İnce Barsak Diversiyonu
- KKB:** Kalsiyum Kanal Blokeri
- LDL:** Düşük Dansiteli Lipoprotein
- LPL:** Lipoprotein Lipaz
- MR:** Manyetik Rezonans
- METSAR:** Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması

**MS:** Metabolik Sendrom

**NASH:** Non-alkolik Steatohepatit

**NAYKH:** Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

**NCEP-ATP III:** Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı 3.Erişkin Tedavi  
Paneli

**NO:** Nitrik Oksit

**OGTT:** Oral Glikoz Tolerans Testi

**PAI-1:** Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1

**S:** Standart Hata

**ROT:** Reaktif Oksijen Türleri

**TEKHARF:** Türk Eriřkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri

**TG:** Trigliserid

**TGF:** Transforming Growth Faktör

**TNF:** Tümör Nekroz Faktör

**USG:** Ultrasonografi

**VLDL:** Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

**VKİ:** Vücut Kitle İndeksi

**WHO:** Dünya Sağlık Örgütü

**X:** Ortalama

## TABLOLAR

|  |    |
|--|----|
| <b>Tablo 2.1.</b> Metabolik sendrom için WHO tanı kriterleri.....  | 5  |
| <b>Tablo 2.2.</b> Metabolik sendrom için EGIR tanı kriterleri.....   | 5  |
| <b>Tablo 2.3.</b> Metabolik sendrom için NCEP-ATP III tanı kriterleri.....   | 6  |
| <b>Tablo 2.4.</b> Metabolik sendrom için AACE tanı kriterleri.....   | 7  |
| <b>Tablo 2.5.</b> Metabolik sendrom için IDF tanı kriterleri.....  | 8  |
| <b>Tablo 2.6.</b> Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının sekonder nedenleri.....   | 14 |
| <b>Tablo 2.7.</b> İnsülin direncine neden olan genetik faktörler.....  | 20 |
| <b>Tablo 2.8.</b> İnsülin direncine neden olan edinsel faktörler.....  | 21 |
| <b>Tablo 2.9.</b> Yaşam tarzı ve bazı farmakolojik ajanların serum CRP düzeyine etkileri.....                                  | 26 |
| <b>Tablo 3.1.</b> Metabolik Sendrom NCEP-ATP III tanı kriterleri.....  | 31 |
| <b>Tablo 4.1.</b> Çalışmaya alınan parametrelerin gruplar arasında dağılımı.....   | 35 |
| <b>Tablo 4.2.</b> MS olgularında parametrelerin cinsiyete göre dağılımı.....   | 36 |
| <b>Tablo 4.3.</b> MS olgularında NAYKH oranları ve grade'lere göre dağılımı.....   | 37 |
| <b>Tablo 4.4.</b> MS olgularında, içerdikleri MS komponentlerinin sayısına göre parametrelerin dağılımı.....                   | 37 |
| <b>Tablo 4.5.</b> MS olgularında, içerdikleri MS komponentlerinin sayısına göre karaciğer yağlanma derecelerinin dağılımı..... | 38 |
| <b>Tablo 4.6.</b> MS olgularında, karaciğer yağlanma derecelerine göre parametrelerin karşılaştırılması.....                   | 39 |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Metabolik sendrom (MS); günümüzde oldukça sık görülen, yaşam standartlarında yükselme ile birlikte önemi giderek artan ve artacak olan genel bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. Özellikle kardiyovasküler hastalıkların ve tip 2 diyabet sıklığının artması ile önem kazanan MS, son yıllarda non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ile ilişkilendirilmektedir (1).

MS'un etyolojisi tam olarak bilinmemektedir (2). MS'un temelinde, dokuların insüline yanıtında bir bozukluk olduğu ve insülin direncine bağlı olarak pankreasın beta hücrelerinin fazla miktarda insülin salgılaması nedeni ile hiperinsülinemi geliştiği ortaya konmuştur (3). Yapılan çalışmalar MS bileşenleri içinde insülin direncinin, diğerleri üzerine etkisini ve patofizyolojideki kritik rolünü açığa çıkarmaktadır. İnsülin direncinin obezite, hipertansiyon ve hiperlipidemi ile olan karışık ilişkileri hâlâ tam aydınlatılamasa da, mevcut bilgiler ışığında, MS'un insülin direncinin zemininden geliştiğini söylemek yanlış olmayacaktır (4). MS ile ilişkili insülin direnci, yağ asidi metaboizmasında hem artışla hemde anormalliklerle ilişkili gibi görünmektedir. İnsülin direnci ve sonrasında serbest yağ asidi artışı bozulmuş glikoz toleransına ilaveten proinflamatuvar ve protrombotik durumların oluşmasına da katkıda bulunur (5). İnsülin direnci, obezite ve MS'un diğer özelliklerinde subklinik bir inflamasyonun yer aldığı bilinmektedir. Buna yönelik kanıtlar, subklinik inflamasyonun duyarlı bir markeri olan CRP ile insülin direnci veya MS bileşenleri arasındaki ilişkilerin gözlemlenmesine dayanır (6,7).

MS'lu bireylerde serum ürik asid seviyeleri sıklıkla yüksektir. Ancak belirlenen tanısal kriterlerden hiçbiri MS tanımında serum ürik asit düzeylerini içermemektedir. MS komponentleri ile hiperinsülinemi ilişkisini vurgulayan büyük epidemiyolojik çalışmalar, MS tanımında serum ürik asit düzeylerinin yer almasını önermişlerdir (8). Bazı araştırmacılar ürik asit yüksekliğinin, MS'un insülin direncini yansıtan bir komponenti olduğunu düşünmektedir (9).

Günlük alkol alımının <20-30 gr olduğu halde yağlı karaciğer hastalığının

bulunması NAYKH olarak tanımlanır. NAYKH alkolik karaciğer hastalığına benzer bir şekilde steatoz (yağlı karaciğer infiltrasyonu), steatoz ile birlikte inflamasyon, nekroz ve fibrozdan oluşan alkolik olmayan steatohepatite kadar değişebilir. Bir zamanlar benign bir süreç olarak kabul edilen NAYKH'nın bazı hastalarda siroza ve hepatoselüler karsinoma yol açtığı saptanmıştır (10).

NAYKH'nın patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Karaciğer yağlanması, karaciğerin yağ asidi alımı ve sentezinde ve yağ asitlerinin oksidasyonunda bir dengesizlik olduğunu yansıtır (11). NAYKH sıklıkla MS'un (insülin direnci veya diyabet, dislipidemi, arteriyel hipertansiyon, visceral obezite) ile ilişkilidir (12). Karaciğer yağlanmasının patogenezinin merkezinde yer alan anormallik insülin direncinin lipolize yol açması ve bunun dolaşımdaki serbest yağ asitlerini artırması gibi görünmektedir. Bazı araştırmacılar non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının, metabolik sendromun karaciğerdeki belirtisi olduğunu düşünmektedir (13-15). Son çalışmalara göre, genel popülasyonda yağlı karaciğere %20, steatohepatite ise %3 civarında rastlanmaktadır (16).

MS tanısı için, son on yılda birçok farklı tanı kriteri oluşturulmuştur (17,18). 2001 yılında NCEP-ATP III; açlık kan şekeri, kan basıncı, HDL, trigliserid ve bel çevresini içeren ve sık klinik ölçümlere dayanan kriterler tanımlamıştır. NCEP-ATP III tanı kriterleri, hem klinik pratikte hemde epidemiyolojik çalışmalarda sıkça kullanılmaktadır (17).

Bu nedenle çalışmamızda NCEP-ATP III sınıflama sistemi kullanarak MS'un etyopatogenezine yön verebilmek amacıyla insülin direnci, ürik asit ve hs-CRP ile olan ilişkilerini; MS hastalarında gittikçe önem kazanan NAYKH'nın sıklığını ve MS komponentleri, insülin direnci, ürik asit ve hs-CRP ile olan ilişkilerini araştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Metabolik Sendrom

#### 2.1.1. Tanım

MS aynı zamanda insülin direnci sendromu veya sendrom X olarak bilinen, birçok metabolik ve kardiyovasküler hastalığı içinde barındıran bir sendromdur (3). Gerald M Reaven, 1988 yılında insülinle uyarılmış glukoz uptake'ine direnç, glukoz intoleransı, hiperinsülinemi, artmış VLDL, azalmış HDL-kolesterol düzeyleri ve hipertansiyondan oluşan, beraberinde iskemik kalp hastalığı riskinin yükseldiği bulgular bütününe "Sendrom X" adını vermiştir (19).

İleriki yıllarda bu tablonun tanımı genişlemiş ve çeşitli yazarlar tarafından farklı tanımlar sunulmuştur. Üst vücut şişmanlığı ilave edilerek "Syndrome X plus"; vücut üst yarısı şişmanlığı, glukoz intoleransı, hipertrigliseridemi ve hipertansiyon birlikteliği nedeniyle "öldürücü dördü"; daha sonra bunlara eritrositoz ve ürik asit yüksekliği ilave edilerek "öldürücü altılı" gibi isimler verilmiştir (20).

Günümüzde böyle çeşitli faktörleri birlikteliği "insülin direnci sendromu", "metabolik sendrom" veya "plurimetabolik sendrom" olarak isimlendirilmektedir. MS için diğer belirtilen risk faktörleri arasında fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) ve leptin yüksekliği de sayılmaktadır (20).

MS tanımlamalarındaki kavram kargaşasına rağmen insülin direncinin, MS ile eş anlamlı olmadığını unutmamak gerekir. MS'da insüline bağımlı glikoz kullanımına direncin bulunması, diğer metabolik bozuklukların da bulunma olasılığını arttırmaktadır (21). MS'da kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı bilinmektedir. MS'lu birçok hastada insülin direnci saptanması, bu hastalarda aynı zamanda artmış tip 2 diyabet riskini de göstermektedir (22). MS'lu hastalarda kardiyovasküler hastalık ve diyabet riskinin artması dışında; polikistik over sendromu, NAYKH, safra taşları, astım, uyku bozukluğu ve bazı kanser formlarının da arttığı ileri sürülmektedir (19).

### 2.1.2. Epidemiyoloji

MS sıklığı ilerleyen yaş ve vücut ağırlığı artışıyla artar. Aynı zamanda tanı için kullanılan kriterlere ve toplumsal özelliklere göre değişkenlik göstermektedir .

Amerika Birleşik Devletleri'nde MS prevalansı ile ilgili yapılan bir çalışmada 20 yaş ve üzeri kişilerde MS sıklığı %27 bulunmuş ve kadınlarda daha hızlı olmak üzere artmakta olduğu saptanmıştır (23). Ülkemizde yapılan TEKHARF (Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı) çalışmasına göre, 2003 yılı itibariyle Türkiye genelinde 30 yaş ve üzeri erişkinlerde MS sıklığı 2000 yılı verilerine göre artış gösterdiği tesbit edilmiştir. TEKHARF 2003 yılı verilerine göre 30 yaş üzeri erişkinlerde MS'lu hasta sayısı 9.2 milyon olup, bunun 5.3 milyonunu kadınlar oluşturmaktadır. MS sıklığı 30 yaş ve üstü kadınlarda %45, erkeklerde %28 olarak tespit edilmiştir (24). 2004 yılında yapılan diğer bir çalışma olan METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre, 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde MS sıklığı %35 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada da kadınlarımızda MS sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (kadınlarda % 41,1; erkeklerde % 28,8) (25).

### 2.1.3. Tanı Kriterleri

MS tanısı için, son on yılda birçok farklı tanı kriteri oluşturulmuştur (17,18). Bunların en bilinenleri Dünya Sağlık Örgütü (WHO, World Health Organization), Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGİR, European Group For Study of Insulin Resistance), Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (NCEP-ATP III, National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) ve Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AAACE, Amerikan Association of Clinical Endocrinologists ) tarafından yapılan tanımlamalardır (18).

MS'un önemli bir morbidite sebebi olduğu ve giderek artan sıklığı nedeniyle 1998 yılında WHO, MS tanımlaması için ilk öneriyi sunmuştur. Bu kriterlerde insülin direnci tanı için esas alınmış olup obezite, dislipidemi hipertansiyonun yanı sıra mikroalbuminüri düzeyleri de kriterler arasına alınmıştır. Tanı, insülin direncine ek iki risk faktörü mevcutsa konulabilmektedir. Bozulmuş glukoz toleransı (IGT, impaired glucose tolerance), bozulmuş açlık glukozu (IFG, impaired fasting glucose), tip 2 diyabet yada hiperinsülinemik/öglisemik koşullarda bozulmuş glukoz kullanımı insülin direncinin kanıtları olarak kabul edilmiştir (Tablo 2.1) (22).

**Tablo 2.1.** Metabolik sendrom için WHO tanı kriterleri (22).

| Aşağıdakilerden biri ile insülin direnci tanısı:  | Aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin insülin direncine eşlik etmesi:  |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>•Tip 2 diyabet</li> <li>•IFT</li> <li>•IGT</li> <li>•Glukoz uptake'inin incelenen pulasyonun en düşük yüzdesinin altında olması</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Kan basıncı <math>\geq 140/90</math> mmHg</li> <li>•Trigliserid <math>\geq 150</math> mg/dL</li> <li>•HDL erkekte <math>&lt;35</math>, kadında <math>&lt;39</math>mg/dL</li> <li>•Vücut Kitle İndeksi (VKİ) <math>&gt;30</math> kg/m<sup>2</sup> veya bel/kalça oranı erkekte <math>&gt;0,9</math>; kadında <math>&gt;0,85</math></li> <li>•Üriner albumin atılımı (<math>\geq 20</math> mcg/dk veya albumin /kreatinin oranı <math>\geq 30</math> mg/g)</li> </ul> |

IFT (Bozulmuş açlık glukozu): Açlık kan şekeri değerinin 110-126 mg/dL olması; IGT (Bozulmuş glikoz toleransı): 75 gr glikoz ile yapılan OGTT'nin 2. saatinde ölçülen kan şekeri değerinin 140-200 mg/dL arasında olması.

1999 yılında EGIR, WHO tanımlamasında değişiklik önermiştir. EGIR, tanımlamasında “insülin direnci sendromu” terimini kullanmış ve diyabetik hastaları tanımlamanın dışında bırakmıştır. İnsülin direncinin gösterilmesi bu tanımlamada da zorunlu kılınmıştır. WHO kriterlerinden farklı olarak obezitenin belirlenmesinde bel çevresi ölçümünü kullanmayı önermiştir. Yüksek insülin düzeyi ile birlikte 2 risk faktörünün eşlik etmesi (abdominal obezite, hipertansiyon, yüksek trigliserid, düşük HDL-kolesterol ve yüksek açlık glukozu) insülin direnci sendromu olarak tanımlanmıştır (Tablo 2.2) (26).

**Tablo 2.2.** Metabolik sendrom için EGIR tanı kriterleri (26).

|   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperinsülinemi (açlıkta non-diyabetiklerden %25 fazla)</li> <li>• Aşağıdakilerden iki veya daha fazlasının pozitifliği: <ul style="list-style-type: none"> <li>-Açlık plazma glukozu <math>&gt;110</math> mg/dL</li> <li>-Kan basıncı <math>&gt;140/90</math> mmHg</li> <li>-Trigliserid <math>&gt;200</math> mg/dL</li> <li>-HDL <math>&lt;50</math> mg/dL</li> <li>-Bel çevresi erkekte <math>&gt;94</math> cm, kadında <math>&gt;80</math> cm</li> </ul> </li> </ul> |
|---|



2001 yılına kadar tanımlanan tanı kriterlerinin toplum taramaları için pratik olmamaları nedeni ile NCEP-ATP III, MS'un tanımlanması için farklı tanı kriterleri sunmuştur. NCEP-ATP III kriterlerine göre insülin direncinin gösterilmesini gerekmemektedir. NCEP-ATP III kriterleri tanı için risk faktörlerinden birini zorunlu kılmayıp, bunun yerine risk faktörlerinden en az üçünün varlığını temel almıştır (Tablo 2.3). Bunlar abdominal obezite, trigliserid yüksekliği, HDL-kolesterol düşüklüğü, kan basıncı yüksekliği ve açlık kan şekeri yüksekliğidir (IGT veya tip 2 diyabet) (27).

**Tablo 2.3.** Metabolik sendrom için NCEP-ATP III tanı kriterleri (27).

|  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abdominal obezite: Erkek &gt;102 cm<br/>Kadın &gt;88 cm</li> <li>• Trigliserid düzeyi <math>\geq 150</math> mg/dL (<math>\geq 1,69</math> mmol/l)</li> <li>• HDL düzeyleri: Erkek &lt;40 mg/dL (&lt;1,04 mmol/l)<br/>Kadın &lt;50 mg/dL (&lt;1,29 mmol/l)</li> <li>• Kan basıncı &gt;130/85 mmHg</li> <li>• Açlık kan şekeri &gt;110 mg/dL (6,1mmol/l)</li> </ul> |
|--|

2003 yılında AACE, MS tanısı için farklı risk faktörlerinden oluşan ayrı bir tanımlama yapmıştır. Bu tanımlamada MS tanısı için risk faktörlerinin sayısı belirtilmemiş ve yoruma açık bırakılmıştır (Tablo 2.4). İnsülin direnci AACE çalışma grubu tarafından da önemli bir risk faktörü olarak ele alınmış ve bozulmuş glikoz toleransı veya bozulmuş açlık glukozu major risk faktörleri olarak kabul etmişlerdir. Ancak diyabet hastalarını tanımlamanın dışında tutmuştur. Diğer major risk faktörlerini yüksek trigliserid düzeyi, azalmış HDL kolesterol düzeyi, obezite ve yüksek kan basıncı düzeyi olarak belirtmişlerdir. Bunların dışında aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon veya diyabetin aile hikayesi, polikistik over sendromu, sedanter hayat tarzı, ileri yaş ve diyabet veya kardiyovasküler hastalık için yüksek riskli etnik gruba dahil olmak da diğer risk faktörleri olarak olarak belirtilmiştir (28).

**Tablo 2.4.** Metabolik sendrom için AACE tanı kriterleri (28).

|   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• IFT veya IGT</li> <li>• Obezite: VKİ <math>\geq 25</math> kg/m<sup>2</sup></li> <li>• Trigliserid <math>\geq 150</math> mg/dL</li> <li>• HDL: Erkek <math>&lt; 40</math> mg/dL, Kadın <math>&lt; 50</math> mg/dL</li> <li>• Kan basıncı <math>\geq 130/85</math> mmHg</li> <li>• Diğer risk faktörleri : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ailede diyabet, HT, Kardiyovasküler hastalık öyküsü</li> <li>- Polikistik over sendromu,</li> <li>- Sedanter hayat tarzı, ileri yaş</li> <li>- Diyabet veya kardiyovasküler hatalık için yüksek riskli etnik gruba dahil olmak.</li> </ul> </li> </ul> |
|---|

International Diabetes Federation (IDF) 2005'te daha önceki NCEP-ATPIII kriterlerini değerlendirmiş ve değişiklikler önermiştir. Abdominal obezitenin insülin direnciyle kuvvetle korele olduğu vurgulanarak tanı için zorunlu kılınmıştır. Abdominal obezite ve insülin direncinin MS'a neden olan önemli faktörler olduğu görüşü benimsenmiştir. Açlık kan şekeri sınırını değiştirerek  $\geq 100$  mg/dL olması önerilmiş ve diyabet tanımlayıcı özellikler arasına alınmıştır. Abdominal obeziteye ek olarak NCEP-ATP III risk faktörlerinden ikisinin eşlik etmesi tanı için yeterli görülmüştür (Tablo 2.5). Ayrıca NCEP-ATP III kriterlerinden farklı olarak IDF abdominal obezitede etnik grupların farklılığına önem vermiş ve bel çevresinde her milletin kendi ortalama değerlerinin gözönüne alınarak değerlendirilmesi gerektiğini ileri sürmüştür. IDF'ye göre etnik grupların bel çevresi değerleri:

1. Europoid'ler: Erkek 94 cm, kadın 80 cm;
2. Güney Asyalı: Erkek 90 cm, kadın 80 cm;
3. Çinli: Erkek 90 cm, kadın 80 cm;
4. Japon: Erkek 85 cm, kadın 90 cm;

5. Etnik Güney ve Santral Amerikalı, Sub-Saharan Afrikalılar, Doğu Akdeniz ve Orta Doğu toplumları için daha spesifik bilgi edilene kadar Avrupa kriterleri kullanılmasını önermişlerdir (29).

**Tablo 2.5.** Metabolik sendrom için IDF tanı kriterleri (29).

|  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>•Abdominal obezite</li> <li>•Abdominal obeziteye ek aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı <ul style="list-style-type: none"> <li>-Trigliserid düzeyi &gt;150 mg/dL (&gt;1,7 mmol/L) yada bu lipid anormalliği için spesifik tedavi</li> <li>-HDL düzeyleri: Erkek &lt;40 mg/dL (&lt;0,9 mmol/L) Kadın &lt;50 mg/dL (&lt;1,1 mmol/L) yada bu lipid anormalliği için spesifik tedavi</li> <li>-Kan basıncı <math>\geq</math>130/85 mmHg yada daha önce tanı konulmuş hipertansiyonun tedavisi</li> <li>-Açlık kan şekeri <math>\geq</math>100 mg/dL (5,6 mmol/L) yada daha önce tanı konulmuş diyabet</li> </ul> </li> </ul> |
|--|

Değişik organizasyonlar tarafından yayınlanan bu tanı kriterleri arasında NCEP-ATP III kriterlerinin MS tanımlanmasında daha yararlı olduğuna inanılmaktadır. Öyleki IDF kriterlerinin genel popülasyondaki MS insidansını kabul edilemez şekilde artırdığı görülmektedir (8). NCEP-ATP III tanımı, çalışmalarda en yaygın kullanılan tanımlamadır. Metabolik sendromu NCEP-ATP III kriterlerine göre değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır (30).

#### 2.1.4. Etiyoloji

MS'un etiolojisi tam olarak bilinmemektedir (2). Abdominal obezite, dislipidemi, yüksek kan basıncı, glikoz intoleransı, proinflamatuvar durumlar MS'u belirleyen faktörlerdir (3,31). Bu kadar geniş yelpazeye sahip olan esas patolojinin kaynağı hakkında yapılmış çalışmalar dikkatleri insülin direnci ve hiperinsülinemi üzerinde yoğunlaştırmaktadır. MS'un temelinde, dokuların insüline yanıtında bir bozukluk olduğu, insülin direncine bağlı olarak pankreasın beta hücrelerinin fazla miktarda insülin salgıladığı ve sonuçta hiperinsülinemi geliştiği ortaya konulmuştur. Hipertansiyon, dislipidemi, obezite, tip 2 DM ve aterosklerotik damar hastalığı da insülin direnci ve hiperinsülinemi temelinden gelişerek MS'un komponentlerini oluştururlar (3). MS'un tüm bileşenlerinin birbirleriyle ve insülin direnciyle olan ilişkilerini gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur (2). Bazı kimseler genetik olarak insülin direncine yatkındır. Bu kimselerde vücut yağının artması ve fizik aktivitenin

azalması sonucunda MS ortaya çıkmaktadır. İnsülin direnci olan kimselerin büyük çoğunluğunda abdominal obeziteye rastlanmaktadır (3).

### 2.1.5. Metabolik Sendrom ve Obezite

Son 10 yılda birçok ülkede obezite prevalansı artış göstermiştir (32). Obezite; lipid ve glikoz metabolizmasını, kan basıncı kontrolünü, trombolitik ve fibrinolitik sistemi ve inflamatuvar reaksiyonları etkiler (33). Obezite gelişiminde; genetik yatkınlık, beslenme ve fiziksel aktivite ile metabolizmanın karşılıklı etkileşimi söz konusudur. Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde, vücut yağ dokusu oranının artması önemli bir risk faktörüdür. Obeziteye bağlı komplikasyonlar ile vücuttaki yağ dağılımı arasında ilişki mevcuttur. MS'da insülin direnci için risk teşkil eden santral obezitedir. Santral adipoziteyi esas olarak, omentum ve mezenter yağ dokularını kapsayan visseral adipozite temsil eder. Karın-içi yağ kitlesi, bilgisayarlı tomografi ile veya magnetik rezonans ile saptanabilir. Erkek ve kadınlarda 130 cm<sup>2</sup>'yi aşan visseral yağ dokusunun, lipoprotein metabolizmasında ve insülin-glukoz homeostazında bozukluk oluşturduğu ileri sürülmüştür (34). İnsülin direnci, MS, Tip 2 diyabet ve koroner arter hastalığı ile santral adipozite arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Visseral obeziteyi klinik olarak yansıtan abdominal obezitedir. Bunun en iyi göstergesi ise bel-kaçça oranı ile bel çevresi ölçümüdür. Bel çevresi genişliği (abdominal obezite) insülin direncinin kesin bir göstergesi olmamakla beraber, insülin direncinin varlığı ve derecesi ile ilişkili bir antropometrik değişkendir. Obez kişilerin tümünde insülin direnci olmadığı gibi insülin direnci sadece obezlerde görülmemektedir (35). Subkutan adipositlerin tersine santral adipozitler yağ mobilize edici hormonlara daha duyarlı olup, bu dokularda artmış lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesi ile bazal lipoliz hızı daha yüksektir. Bu nedenle abdominal obezite ile kas, karaciğer ve pankreas beta hücrelerinde ektopik trigiserid depolanması ve sonucunda insülin rezistansı ve beta hücre disfonksiyonu görülmektedir (36).

Farklı populasyonlarda santral obezitedeki varyasyonun çoğu genetik faktörlere bağlı olmakla birlikte; seks steroidleri, glukokortikoidler ile çevresel faktörler de santral obeziteyi etkiler. Yağ hücreleri metabolizmasında başta LPL aktivitesinde olmak üzere bölgesel farklılıklar bulunmaktadır (37). Kaçça ve uyluk adipozitlerinde düşük olan LPL aktivitesi, karın-içi yağ depolarında oldukça

yüksektir. LPL aktivitesi ile karın-içi yağ depolarından yağ asitleri hızla metabolize edilir. Vena porta yoluyla karaciğere dökülen fazla miktardaki yağ asitleri insülin direnci gelişimine zemin hazırlar. Visseral yağ dokusu sadece enerji kaynağı değil, aynı zamanda bir endokrin organ sayılmaktadır. Dolaşıma çok sayıda sitokin ve polipeptid salgıladığı gösterilmiştir. Yağ dokusundan salgılanan ve adipositokinler olarak adlandırılan TNF- $\alpha$ , IL-6, leptin, adinopektin ve rezistin gibi çeşitli aktif moleküllerin insülin direnci, hipertansiyon ve ateroskleroz gelişiminde etkili oldukları düşünülmektedir (7,38).

Hem hayvan modellerinde hem de insanlarda yapılan son gözlemler; TNF- $\alpha$ 'nın, fazla yağ kitlesi ile ilişkili insülin direncinde önemli rol oynayabileceğini ve obezite ve diyabet arasında bir bağ olabileceğini göstermiştir (39).

#### **2.1.6. Metabolik Sendrom ve Hipertansiyon**

MS hastaların yaklaşık 1/3 ünde hipertansiyon görülmektedir. Hipertansiyon sıklıkla dislipidemi, glikoz intoleransı ve abdominal obezite ile birlikte (40). Hipertansiyon ve plazma insülin düzeylerini araştıran birçok çalışma, yüksek kan basıncı değerleri ve yüksek plazma insülin düzeyleri arasında bir ilişkinin varlığına dikkatleri çekmişlerdir. Pollare ve arkadaşları; insülin klemp tekniği kullanarak yapmış oldukları bir çalışmada, normal bireylerin ve esansiyel hipertansiyonu olan normal kilolu kişilerin insülin etkileri araştırmışlardır. Ortaya çıkan sonuçlar sistolik kan basıncı ile insülin direncinin şiddeti arasında pozitif ilişkiyi ortaya koymuşlardır. Aynı çalışma esansiyel hipertansiyonu olan kişilerin yarısında MS varlığını göstermiştir (41). İnsülin direnci; hipertansiyon ve vasküler hastalıkların gelişimi ile ilişkili olup, endotel fonksiyonu ve vasküler sinyalizasyon üzerine nitrik oksit (NO) gibi medyatörler aracılığıyla direkt etki gösterebilir. Ayrıca artmış insülin seviyeleri, sempatik sistem aktivitesini ve böbrekten sodyum tutulumunu arttırabilir. Obez olmayan hipertansiyon hastalarında da insülin direnci gözlemlenmektedir. Primer olarak insülin direncini tedavi etmenin kan basıncını düşürmede yararlı olması mümkün olup, pioglitazon ve rosiglitazon gibi insülin sensitize edici ilaçların kan basıncını kontrol etmede yararlı olduklarına ilişkin çalışmalar mevcuttur (42,43).

#### **2.1.7. Metabolik Sendrom ve Dislipidemi**

MS'lu hastalarda viseral obezite ve insülin direnci etkisi ile dislipidemi

gelişmektedir. Lipid parametrelerindeki bu değişiklik HDL düşüklüğü ve trigliserid yüksekliği ile karakterizedir. LDL genellikle normal düzeylerde ancak apolipoprotein-B partikülleri artmıştır. Bunun sebebi, daha kolay okside olan ve dolayısıyla daha fazla aterojenik özelliği olan küçük ve yoğun LDL alt grubundaki artıştır (44).

İnsülin direncinde adipositler tarafından salınan serbest yağ asidi miktarında artış vardır. Bu artış; dolaşımdaki FFA miktarını arttırarak, karaciğerin trigliseridden zengin VLDL partiküllerinin salınımının arttırmasına ve bu da kolesterol ester transfer protein adlı enzimin katalizlediği trigliseridden zengin HDL ve LDL partiküllerinin oluşumuna neden olur. Lipid partiküllerinde trigliserid miktarının artması metabolizmayı değiştirmektedir. Trigliseridden zengin HDL partikülleri daha hızlı hidroliz olurlar ve seviyeleri düşer. Trigliseridden zengin LDL partikülleri ise daha ileri lipolize uğrayarak küçük-yoğun LDL partiküllerine dönüşürler. Oluşan bu dislipidemi oldukça aterojenik olup, insülin direnci olan bireylerde artmış kardiyovasküler hastalık riskini açıklayabilir (45,46).

### **2.1.8. Metabolik Sendrom ve Glikoz Metabolizma Bozukluğu**

İnsülin, karaciğerde glikoneogenezi inhibe ederek hepatik glikoz üretimini baskılar. Ayrıca glikozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak, ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde; insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glikoz sekresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da, insülin aracılığı ile olan glikoz uptake' i azalır (47).

Her ne kadar NCEP-ATP III kılavuzu MS tanısı için tek başına açlık glukoz ölçümünü önermiş olsa da glukoz tolerans testinin ve insülin duyarlılığı ölçümünün gerekliliği de hâlâ tartışılmaktadır. Normal açlık glukoz seviyeleri bulunan kişilerde de insülin direnci bulunabilmektedir (2).

Bozulmuş açlık glukozu tanımlamasında açlık glukoz seviyelerinin 110 ile 126 mg/dL arasında olması kabul edilirken, yakın zamanda alt sınır daha da aşağıya çekilerek 100 ile 126 mg/dL arası olması önerilmiştir (48).

Bozulmuş glukoz toleransı ise, OGTT'nin 2. saat değerlerinin 140 ile 200 mg/dL bulunmasıdır. Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı birarada olabileceği gibi birbirinden bağımsız olarak da bulunabilir. Bu hastalarda diyabet ve

makrovasküler komplikasyonların gelişme riski yüksektir. Hastaların yaklaşık üçte birinde 10 sene içinde aşikar diyabet gelişebilir (49).

Diyabette görülen kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde; hiperglisemi, hiperinsülinemi ve insülin direncinin tetiklediği çeşitli hücrel ve metabolik mekanizmalar rol almaktadır (49).

## **2.2. Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı**

NAYKH, batı dünyasında en yaygın kronik karaciğer sorunu olarak ortaya çıkmaktadır. Karaciğer yağlanması bir histopatolojik bulgu olarak uzun yıllardan beri biliniyor olmasına rağmen yakın zamana kadar özel bir hastalık olarak dikkate alınmamıştır. Bunun nedeni, karaciğer yağlanmasının çoğu zaman başka karaciğer hastalıklarının veya sistemik hastalıkların bir bulgusu olarak görülmesi ve bu hastalıkların klinik tablosu içerisinde değerlendirilmesidir (50).

NAYKH ilk olarak 1980 yılında Ludwig ve arkadaşları tarafından mayo kliniğinde patolojik olarak alkolün yol açtığı karaciğer yağlanmasına benzeyen, ancak alkol kullanmayan hastalarda gelişen bir karaciğer sorunu olarak belirtilmiştir (51). Steatozisten ilerlemiş fibrozise ve siroza kadar ilerleyebilen NAYKH'nin patolojik şekli, alkolün neden olduğu karaciğere hastalığına benzer (52). Ne kadar alkol tüketiminin bu tanımlamanın dışında tutulacağı tartışmalı olmakla beraber erkeklerde günde 30, kadınlarda ise günde 20 grama kadar alkol alımı non-alkolik olarak kabul edilmektedir (53).

NAYKH; temel olarak MS ile karakterize olan obezite, diyabet, dislipidemi ve insülin direnci gibi özellikler ile ilişkilidir. Hastalığın seyri; asemptomatik yüksek karaciğer enzim düzeylerinden karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinom gibi komplikasyonlarla birlikte siroza kadar farklılıklar gösterir (13,54,55).

### **2.2.1. Tanım**

Karaciğer yağlanması, histopatolojik incelemede hepatositlerin %5'ten fazlasında yağ vakuollerinin görünmesi veya lipid miktarının karaciğer ağırlığının %5'inden daha fazla olması şeklinde tanımlanmaktadır (56).

Karaciğer yağlanması çok değişik nedenlere bağlı olarak gelişebileceğinden dolayı terminolojik olarak 3 ana sınıfta toplanabilir. Bunlar:

#### **A. Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalıkları**

- Alkolik Yağlı Karaciğer
- Alkolik Steatohepatit

#### B. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalıkları (NAYKH)

- Non-alkolik Yağlı Karaciğer (Non-alkolik Steatoz)
- Non-alkolik Steatohepatit (NASH)
- Yağlı Siroz

Non-alkolik steatoz selim seyirlidir, karaciğerde basit yağlanma vardır, ancak iltihabi infiltrasyon henüz gelişmemiştir. Buna karşılık NASH; hiç alkol kullanmayan veya az miktarda (günde 20-30 gr'ın altında) alkol kullanan, histolojik bulguları alkolik karaciğer hastalığından ayırt edilemeyen, yağlanma ile birlikte nekroinflamasyon ve fibrozun geliştiği kronik seyirli klinik tabloyu ifade eder. Mikst tipte iltihabi infiltrasyon'un dışında, hepatositlerde balonlaşma ve bazılarında Mallory cisimcikleri (zon-3'te balonlaşmış hepatositler içinde yer alan asidofilik yapılar) ve fibroz gibi bulgular gelişmiştir. Her ne kadar bu 2 grup birbirinden farklı gibi görünse de, klinik spektrumun ilk basamağını steatoz oluşturmaktadır. Daha sonra çeşitli faktörlerin etkisi ile gelişen inflamasyon, klinik olarak daha önemli olan ve siroza kadar ilerleyebilen olaylar dizisini başlatmaktadır (1).

NAYKH, alkole bağlı olmayan tüm karaciğer yağlanmasını kapsar. Hastalığın; psödoalkolik karaciğer hastalığı, yağlı karaciğer hepatiti, diyabetik hepatit, non-alkolik laenneck hepatiti, steatonekroz gibi çok değişik adları olmasına rağmen; günümüzde en çok kullanılan non-alkolik yağlı karaciğer hastalığıdır (56-58).

NAHKH ile ilişkili en yaygın risk faktörü aşağıdaki kriterlerden üçünün veya daha fazlasının varlığı ile tanımlanan MS mevcudiyetidir.

1. Bel çevresinde artma,
2. Hipertrigliseridemi,
3. Hipertansiyon,
4. Yüksek açlık glikoz düzeyleri,
5. Düşük HDL düzeyi.

MS yaygın bir problemdir ve obezite, diyabet, hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik problemlerde prevalansının yüksek olması nedeniyle büyük bir nüfus NAYKH gelişimi açısından risk altındadır (57).



Son yıllarda yapılan sınıflamaya göre NAYKH etyolojik faktörler açısından 3 guba ayrılabilir. Bu sınıflamaya göre:

1. Primer NAYKH: MS ile ilgili hastalıklar (tip 2 DM, obezite, hiperlipidemi) nedeniyle ortaya çıkan karaciğer yağlanması.

2. Sekonder NAYKH (Tablo 2.6):

- İlaçlar,
- Cerrahi,
- Metabolik/Genetik,
- Diğer faktörlere bağlı ortaya çıkan karaciğer yağlanması.

3. Gruplandırılmayan NAYKH:

- İntestinal bakteriyel aşırı gelişim,
- Demir yüklenmesi,
- Kronik HCV hepatitinde görülen karaciğer yağlanması (59).

**Tablo 2.6.** Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının sekonder nedenleri (59).

| Metabolik/Genetik   | İlaçlar  | Cerrahi  | Diğer  |
|---|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>•Disbetalipoproteinemi</li> <li>•Parsiyel lipodistrofi</li> <li>•Weber-Christian hastalığı</li> <li>•Wolman hastalığı</li> <li>•Gebeliğin yağlı karaciğeri</li> <li>•Wilson hastalığı</li> <li>•Galaktozemi</li> <li>•Glikojen depo hastalığı</li> <li>•Hızlı kilo verme</li> <li>•Total parenteral beslenme</li> <li>•Akut açlık</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Kortikosteroidler</li> <li>•Sentetik östrojen</li> <li>•Tamoksifen</li> <li>•Amiodaron</li> <li>•Perheksilin</li> <li>•Valproik asit</li> <li>•Kokain</li> <li>•Aspirin</li> <li>•KKB</li> <li>•Tetrasiklin</li> <li>•Metotreksat</li> <li>•Zidovudin,<br/>Didanosin</li> <li>•Warfarin</li> <li>•L-asparaginaz</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Obezite tedavisinde Gastropleksi</li> <li>•Geniş ince bağırsak Rezeksiyonu</li> <li>•Jejuno-ileal bypass</li> <li>•Biliopankreatik diversiyon</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>•İBD</li> <li>•Çevresel toksinler</li> <li>•AIDS</li> <li>•İBH</li> </ul> |

İBH: İnflamatuvar barsak hastalığı, İBD: İnce barsak diversiyonu, KKB: Kalsiyum kanal blokerleri

### 2.2.2. Epidemiyoloji

ABD ve batı toplumlarında yapılan görüntüleme yöntemleri ve otopsi çalışmalarının sonuçlarına göre yetişkinlerin yaklaşık %20-30'unda karaciğer yağlanması olduğu ve bunların %10'unda NASH olduğu bildirilmiştir (60). NAYKH prevelansı, erkeklerde ve bazı etnik gruplarda (Hispanik Amerikalılarda %45 i aşkın) daha yüksek olma eğilimindedir. Prevelans yaşla birlikte artar; çocuklarda %2,6 iken, 40-59 yaş arası bireylerde %26 oranında görülür (55). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ülkemizde NAYKH sıklığı kadınlarda %16,5 iken erkeklerde %23,7 olarak bulunmuştur ve santral obezitenin önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir(61). NAYKH'nın prevelansı; tip 2 diyabet ve trigiserid yüksekliği olan hastalarda %50-55'e, obez bireylerde %75'e çıkmaktadır ve obez olan diyabetik bireylerin hemen tamamında mevcuttur (55,57). Obezite, diyabet ve MS; NAYKH ve ilerlemiş fibrozisin risk faktörlerindedir. MS; NAYKH'da 3,2'lik, ilerlemiş fibroziste ise 3,5'lik olasılık oranı gösterir. Obez olmayan ve diyabeti olmayan bireyler arasında NAYKH risk faktörleri; bozulmuş açlık glikozu (olasılık oranı 2,8), hipertrigliseridemi (olasılık oranı 2,8), hiperürisemi (olasılık oranı 2,6), santral obesite (olasılık oranı 2,4), hipertansiyon (olasılık oranı 1,7) ve düşük HDL düzeyidir (olasılık oranı 1,4) (55).

### 2.2.3. Patogenez

NAYKH'nın patogenezi tam olarak anlaşılamamışsa da olguların çoğunda insülin seviyesinin artmasına neden olan insülin direnci sorumlu tutulmaktadır (62). MS'da son zamanlarda adipoz doku içerisindeki fazla yağın normal dağılımında yetersizlik olduğu ileri sürülmektedir. Bu yetersizlik, karaciğer kas ve pankreatik beta hücrelerinde ektopik yağ depolanmasına yol açabilir ve karaciğer yağlanması, dislipidemi, insülin direnci ve insülin üretiminde yetersizlik gibi patolojik olaylara neden olabilir. Leptin ve adiponektin gibi adipositokinler, lipidlerin ektopik depolanmasını önlemede önemli rol oynar (63). Bununla ilgili olarak MS ve NAYKH'nda hipoadiponektinemi görülür (64,65). Adipositokinler (TNF- $\alpha$ , leptin ve adiponektin), serbest yağ asitleri, mitokondrial disfonksiyon, bakteriyel endotoksin ve vasküler patolojilerin NAYKH'da hepatik inflamasyon ve fibrozis gelişiminde yer aldıkları gösterilmiştir (64,66,68). Hangi nedene bağlı olarak gelişirse gelişsin ve hangi klinik form içinde ortaya çıkarsa çıksın yağlı karaciğer hastalığının ilk bulgusu

hepatositlerdeki yağ birikimidir. Normal karaciğerlerde lipitlerin miktarı, karaciğer ağırlığının %5'ini geçmez ve bunun içerisinde trigliseritler, fosfolipitler, kolesterol ve kolesterol esterleri bulunur. Yağlanmış karaciğerde bir yandan genel olarak lipid miktarı artarken diğer yandan da trigliserid birikiminin ön plana çıktığı görülür. Normalde trigliseridler karaciğerdeki lipidlerin %15 kadarının oluştururken, yağlanmış karaciğerde bu oran %60'lara kadar yükselir. Trigliseridler karaciğerde yağ asitlerinden sentezlenir. Diyetle alınan, periferik kaynaklardan gelen veya doğrudan hepatositlerde sentezlenen serbest yağ asitleri; ya triglisrid, kolesterol gibi lipid moleküllerinin sentezinde, yada mitokondrialarda beta-oksidasyon siklusu içerisinde enerji oluşumu için kullanılır. Hepatositlerde sentezlenen trigliserid, VLDL molekülü içerisinde dolaşıma geçer (50).

Lipidlerin, karaciğer ve periferik depolar arasındaki dolaşımı ve yağ asitlerinin hepatic sentezi göz önünde bulundurulduğunda:

1. Karaciğere gelen yağ asidinde artış: Obesite, aşırı açlık;
2. Karaciğerde yağ asidi sentezinde artış: Aşırı karbonhidrat alımı;
3. Yağ asidi beta-oksidasyonunda azalma: karnitin eksikliği, mitokondriyal disfonksiyon;
4. VLDL sentez veya salınımında bozulma: Apoprotein sentezinde azalma, protein malnutrisyonu gibi nedenlerden dolayı karaciğerde yağlanma ortaya çıkabilir (69).

Bugün için yağlı karaciğer hastalığı patogenezinde “two hits” (iki darbe) en geçerli kuram durumundadır (70). İlk darbe karaciğerin yağlı dejenerasyonu yada hepatic steatoz için substrat olan yağın hepatositlerde birikimidir. Bu yağlı dejenerasyon organın ikinci darbeye (second hit) duyarlılığını artırır (50,56,70). Yukarıda sayılan nedenler sonucunda hepatosit içinde lipid birikimi olmakta ve “birinci darbe” gerçekleşmektedir. İnsülin direncinin NAYKH oluşumundaki ilk basamak olan “birinci darbe” gelişiminde en önemli faktör olduğu düşünülmektedir (69).

İnsülin direnci hiperinsülinemiye neden olarak hormona duyarlı lipoprotein lipazı uyarır ve periferik lipolizi arttırır. Karaciğere gelen yağ asidi miktarında artışa bağlı olarak karaciğer yağ asidi alımı artar. Hiperinsülinemi, karaciğerde yağ asitlerinin mitokondriyal beta-oksidasyonunu engelleyerek ve glikolizi uyararak yağ

sentezini arttırır. Hiperinsülinemi aynı zamanda karaciğerde yağ asitlerinin trigliseridlere esterleşmesini ve karaciğerden salınımını da azaltır. Böylece insülin direnci NAYKH gelişiminde esas mekanizmayı oluşturmaktadır. Steatozis oluşuktan sonra karaciğer, ikinci vuruş olarak adlandırılan oksidatif strese duyarlı hale gelir. Oksidatif stres NAYKH'nda, steatozun steatohepatite ilerlemesinin nedenidir. Serbest yağ asitlerinin oksidasyonu süresince, mitokondride çoğu hidrojen peroksid formunda olan reaktif oksijen türleri (ROT) birikir. Oksidatif stres varlığı nedeni ile ROT ile karaciğerdeki antioksidanlar arasında sürekli bir denge vardır. Dengesizlik oluştuğunda ROT; fas-ligand oluşumu, sitokin oluşumu ve lipid peroksidasyonu yoluyla steatohepatit oluşumunu tetikler. Lipid peroksidasyonu karaciğer hücre nekrozuna ve kollejen sentezinde artışa neden olur. ROT aynı zamanda tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), transforming growth faktör  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ve interlökin-8 (IL-8) gibi sitokinlerin sekresyonunu arttırır. TNF- $\alpha$  ve TGF- $\beta$  hepatosit ölümüne neden olur. TGF- $\beta$  mallory cisimciklerinin yapısında yer alır ve fibrozise neden olan ito hücreleri (karaciğer yıldız hücreleri) aracılığıyla kollejen sentezini uyarır. IL-8 nötrofil infiltrasyonuna neden olur. ROT hepatositte fas-ligand ekspresyonuna neden olur. Hepatosit normalde bir membran reseptörü olan fas oluşturur. Fas-ligand oluşumu olan bir hepatosit, fas membran reseptörü olan başka bir hepatositle etkileşime girerek onu öldürme özelliği kazanır. ROT, steatohepatit ve fibrosis gelişiminde ana sebeptir. ROT ile lipid peroksidasyonunun artması; antioksidan enzimlerin, glutatyonun ve vitamin E'nin tükenmesine sebep olur. Eksojen antioksidanların kullanımının, NAYKH ile birlikte olan oksidatif stresi azaltabileceği düşünülmektedir (71).

Klinik pratikte alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmaları incelendiğinde, hastaların yaklaşık %90'ında tip 2 DM, obezite ve hiperlipidemi gibi hastalıkların bir veya birden fazlasının mevcut olduğu görülmektedir. Ancak aynı metabolik bozuklukları taşıyor olmasına rağmen bazı hastalarda sadece yağlanma görülürken diğerlerinde steatohepatit gelişmesi, NAYKH'nın tüm formlarının sadece bu metabolik bozukluklar zemininde açıklanmasını imkansız kılmaktadır (50).

#### **2.2.4. Klinik Özellikler**

Diğer Karaciğer hastalıklarında olduğu gibi NAYKH'ndan; hikayede alkol kullanımının olmaması veya az olması (20-30 gr/gün), fizik muayene, kan testleri,

görüntüleme yöntemleri, steatozis yapacak ilaç kullanımı ve sistemik bir hastalığa bağlı anormal karaciğer fonksiyon testlerine sebep olacak bir nedenin olmaması ile şüphelenmek gerekir (56). NAYKH esasen asemptomatik bir genel sağlık sorunudur; karaciğer transaminazları yükseldiğinde ve başka nedenlerle uygulanan radyolojik testlerde veya biyopside karaciğer yağlanması gösterildiğinde tanı konulur. Hafif yada orta düzeye yükselmiş AST veya ALT yada her ikisinde yükselme (AST/ALT oranı 1'den büyük) en yaygın laboratuvar bulgularıdır (57,72,73). Olguların bir kısmında ALP ve GGT değerleri de yüksek düzeyde olabilir ve normalin üst sınırının 2-3 katı civarına yükselebilir (72,74). Hastaların %25-75'inde hiperlipidemi ve/veya hiperglisemi söz konusudur (72). NAYKH'nda en yaygın fizik muayene bulgusu hepatomegalidir (57,75).

### 2.2.5. Görüntüleme Yöntemleri

Ultrasonografi (USG), Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans (MR) gibi görüntüleme yöntemleri karaciğerdeki yağlanmayı saptayabilir (56). USG, NAYKH'nın tanımlanmasında en yaygın kullanılan yöntemdir (57,76). Tanıda sensitivitesi %94, spesifitesi %84'dür. Yağlı karaciğeri dışlamadaki negatif prediktif değeri %14-42 arasındadır (76). BT daha spesifik olmasına rağmen daha pahalıdır. Çalışmalar; hiçbir radyolojik yöntem'in NAYKH'nın histolojik evrelerini ayıramadığını, bu radyolojik testlerde sadece steatozisin yoğunluğu yansıtıldığını göstermektedir. Karaciğer biopsisinde %33'den fazla yağ bulunması durumunda, radyolojik görüntü ile steatozis optimal düzeyde belirlenebilir (77). Karaciğer biyopsisi, karaciğer histolojisini değerlendirmede altın standart olup NAYKH'nın tanımlanmasında temel bir test olarak kabul edilmektedir (78).

USG'de diffüz yağlanma, uniform bir ekojenite artışı şeklinde görülür. Bu görünüme parlak karaciğer adı verilir. Normalde portal venlerin kenarlarındaki Glisson kapsülüne ait ekojen görüntüler kaybolur. Karaciğerin ekojenitesine komşu böbreğin korteksi ile karşılaştırma yapılarak karar verilir. Yağlı infiltrasyon, USG görünüm derecesine göre 3'e ayrılır. Bunlar:

1. Hafif yağlanma (Grade 1): Hepatik ekojenitede minimal diffüz artış; intrahepatik damarların kenarları ve diyafragma normalde olduğu gibi görülebiliyor.
2. Orta derecede yağlanma (Grade 2): Hepatik ekojenitede orta derecede artış; intrahepatik damarların kenarları ve diyafragma çok iyi görülemiyor.

3. Şiddetli yağlanma (Grade 3): Ekojenitede belirgin artış; karaciğer sağ lobunun posterior segmentinde sesin penetre olamaması veya hepatik damarların ve diyafragmanın görülememesi (79).

### 2.3. İnsülin Direnci

İnsülin, enerji homeostazisini kontrol eden bir hormondur (80). Direkt veya indirekt yollarla bütün organların çalışmasını etkiler ve genelde anabolizan yönde etkilidir. Glukozun, yağların, proteinlerin ve nükleik asitlerin sentezleri ve depolanmasına yönelik metabolik yollarda görev alır (81).

İnsülin direnci; insülinin kendisine duyarlı dokulardaki karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını düzenleme yeteneğinin bozulmuş olduğunu anlatan bir deyimdir. İnsülin direnci olan bireylerde, belirli bir biyolojik fonksiyonun yerine getirilebilmesi için ihtiyaç duyulan insülin miktarı artmıştır (82). Hedef dokular, insüline uygun yanıt vermeyerek hiperglisemiye ve pankreatik beta hücrelerinden daha fazla insülinin sekrete edilmesine neden olurlar (80). Başka bir ifade ile insülin direnci, belirli bir konsantrasyondaki insülinin glukoz uptake'ini uyarma etkisinin azalmasıdır (75).

Normalde insülin karaciğerde glukoneogenezi ve glukojenolizi inhibe ederek, hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak, burada ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde; insülinin karaciğer, kas ve yağ dokudaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glukoz sekresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığı ile olan glukoz uptake'i azalır. Bu durumda, oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanze edilir. Böylelikle hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını artırmaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken, insülin düzeylerinde de 1,5-2,0 kat, hatta bazen daha da yüksek bir seviye oluşur (75).

İnsülin direnci, tip 2 diyabet ve NAYKH'nın gelişiminde en çok rol oynayan faktördür. İnsülin direnci obezitede sık görülmekle birlikte; obez olmayan ve normal OGTT'si olan bireylerin %25'inde, esansiyel hipertansiyonlu hastaların da yine yaklaşık %25'inde saptanmıştır. İnsülin direnci polikistik over sendromlu kadınların

da yaklaşık üçte birinde görülen bir durumdur. Bu yüzden insülin direnci toplumda sık rastlanan ve yaygın bir fenomendir (83).

İnsülin direnci genellikle diğer metabolik anormallikler ile beraberdir. Eşlik eden metabolik bozukluklar; azalmış glukoz toleransı, tip 2 diyabet, obezite, azalmış HDL kolesterol, artmış triglisrid ve hipertansiyon olarak belirtilmiştir. Bu risk faktörleri topluluğuna MS veya insülin direnci sendromu denmektedir (84). MS'un temel ögesini oluşturan insülin direncinin etyolojisi ile ilişkili faktörler değerlendirildiğinde, bunlar arasında santral obezitenin ön plana çıktığı görülür (85).

İnsülin direncine, insülin etkisine antagonist hormonların aşırı miktarda üretildiği durumlarda da sıkça karşılaşılır. Akromegali, cushing sendromu ve feokromasitoma insülin etkisinde azalma ile birlikte (86).

İnsülin direncine yol açan etkenler kalıtsal ve edinsel faktörler olmak üzere iki ana grupta incelenebilir:

#### A. Kalıtsal Faktörler.

İnsülin duyarlılığının belirleyicileri arasında genetik faktörler önemli bir yer tutmakta ve sayıları her geçen gün artan çeşitli gen defektleri tespit edilmektedir (Tablo 2.7) (87).

**Tablo 2.7.** İnsülin direncine neden olan genetik faktörler (87).

|   |
|---|
| <p><b>1. Anormal beta hücre ürünleri (Hatalı insülin veya proinsülin yapımı)</b></p> <p>a) Değişik yapıda insülin molekülleri</p> <p>b) Proinsülinin insüline dönüşümünde hatalar</p> <p><b>2. Hekzokinaz (Glikokinaz) gen defektleri</b></p> <p>a) Enzimi kodlayan genlerde hata</p> <p>b) Hepatosit nükleer faktör (HNF) gen polimorfizmi</p> <p><b>3. İnsülin reseptör kompleksini kodlayan genlerde polimorfizm</b></p> <p><b>4. Glukoz taşıyıcılarına ait moleküler biyolojik hatalar</b></p> <p><b>5. Glikojen sentetaz geni mutasyonu</b></p> <p><b>6. Glukagon reseptör geni mutasyonu</b></p> <p><b>7. Lipid metabolizması bozukluğu ve obezite ile ilgili gen hataları</b></p> <p>a) İntestinal yağ asidi bağlayan protein (IFABP-2) mutasyonu</p> <p>b) Leptin ve reseptörü defektleri</p> <p><b>8. Mitokondriyal DNA hastalıkları</b></p> |
|---|

### B. Edinsel Faktörler.

Günümüz sanayileşmiş toplumlarında özellikle sağlıksız beslenme, sedanter yaşam şekli ve obezite başta olmak üzere pek çok faktörün çeşitli mekanizmalarla insülin direnci ve bununla ilişkili klinik tablolara zemin hazırladığı kabul edilmektedir (Tablo 2.8) (88).

**Tablo 2.8.** İnsülin direncine neden olan edinsel faktörler (88).

| <b>Fizyolojik Nedenler</b>   |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Puberte, yaşlılık, hamilelik</li> <li>b) Uzun süreli yatak istirahati</li> <li>c) İlaçlar (Steroid, beta blokerler, diüretik, oral kontraseptif)</li> </ul>  |
| <b>Metabolik Nedenler</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Tip 1 ve Tip 2 DM, diyabetik ketoasidoz</li> <li>b) İnsülin tedavisi sonrası gelişen hipoglisemi</li> <li>c) Ağır malnütrisyon, obezite</li> <li>d) Hiperürisemi, aşırı alkol kullanımı, dislipidemi</li> </ul>  |
| <b>Endokrin Nedenler</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Tirotoksikoz, hipotiroidi</li> <li>b) Cushing sendromu, feokromasitoma, akromegali</li> <li>c) Polikistik over sendromu</li> </ul>   |
| <b>Endokrin Dışı Nedenler</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Kronik kalp yetmezliği, esansiyel hipertansiyon</li> <li>b) Kronik karaciğer yetmezliği</li> <li>c) Romatoid artrit, myotonik distrofiler</li> <li>d) Neoplastik kaşeksi</li> <li>e) Kronik inflamasyon</li> <li>f) Travma, yanık, cerrahi</li> <li>g) İnfeksiyonlar, sepsis</li> <li>h) Sigara kullanımı, sedanter yaşam</li> </ul> |
| <b>Eksperimental Nedenler</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Hiperglisemi, hipoglisemi, hiperinsülinemi, hipoinsülinemi</li> <li>b) Aşırı miktarda parenteral yağ ve aminoasit infüzyonu</li> <li>c) Kontraregülatuar etkili ilaç/hormon infüzyonu</li> <li>d) Asidoz</li> </ul>  |



İnsülin direnci hücrel olarak reseptör öncesi, reseptör ve reseptör sonrası olmak üzere üç düzeyde olabilir. İnsülin direnci oluşmasında özellikle reseptör sonrası defektler daha önemlidir (83).

İnsülin, hücre membranında bulunan reseptörlerine bağlanarak etkir. Reseptörün tirozin kinaz aktivasyonu ile fosforilasyon reaksiyonu olur ve etki başlar. İnsülin reseptör gen mutasyonları, reseptör izoform aktivite farklılıkları insülin direnci patogenezinde rol alabilmektedir. İnsülin reseptör substrat proteinlerinin fosforilasyonlarının ardından aktive olmuş insülin substratları, tirozin kinaz aktivasyonunu ve sinyalizasyonu gerçekleştirirler. Etkileşmelerdeki uygunsuzluk insülin direncine yol açabilir. Dolaşımdaki serbest yağ asitleri ve TNF- $\alpha$  konsantrasyonlarındaki artış, reseptör substrat fosforilasyonuna ve yapısında bozukluklara neden olabilmektedir. İnsülin reseptör substratları, fosfatidil inositol 3 kinaz aracılığıyla protein kinaz B ve protein kinaz C'yi etkilerler. Böylelikle bir yandan glukoz transporter 4'ü uyararak glukoz transportunu sağlarlar ki insülin direncinde reseptör sonrası defektlerden en önemlisi bu glukoz transport sistem bozukluğudur; bir yandan da glikojen sentezini düzenlerler. İnsülin sinyalizasyonunun aktive edilmesi kadar durdurulması da önemli bir basamaktır. İnhibisyon, fosfatazlar aracılığıyla sağlanabildiği gibi, serin/treonin fosforilasyonunun aktivasyonu ile de oluşabilmektedir. İnhibisyon sorunu da insülin direncine neden olabilmektedir (80).

### 2.3.1. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri

İnsülin direncini ölçmek amacıyla birçok araştırmacı tarafından doğrudan yada dolaylı olarak birçok yöntem geliştirilmiştir. Bunlardan en yaygın kullanılanları kısaca aşağıdaki gibi özetlenebilir (83).

#### A. İndirekt Ölçüm Metotları:

- a. Açlık insülin düzeyi,
- b. Açlık insülin/glisemi oranı,
- c. Açlık insülin/C-peptid oranı,
- d. OGTT de, 1. saat insülin düzeyi,
- e. OGTT de, 1. saat insülin/glisemi oranı.

#### B. Direkt Ölçüm Metotları:

- a. Homeostasis model assestment (HOMA),

- b. Continuous infusion of glucose with model assessment (CIGMA),
- c. Minimal model (sık aralıklı IVGTT),
- d. Hiperglisemik klemp testi,
- e. Öglisemik hipereinsülinemik klemp testi,
- f. İnsülin tolerans testi.

### **İnsülin Direncinin İndirekt Ölçüm Metotları:**

Açlık insülin düzeyleri: Son yıllarda yapılan gözlemler, açlık insülin düzeyinin de tek başına insülin direncini doğruya yakın olarak yansıtabileceğini göstermektedir. Normal glukoz toleranslı bireylerde açlık insülin düzeyi  $>13$  mU/mL olanların %74'ünde,  $>18$  mU/mL olanların da tümünde insülin direnci saptanmıştır (83).

İnsülin, glukoz ve C-peptid oranlarına göre insülin direnci: Klinikte pratik günlük kullanımda ve geniş vaka gruplarını içeren populasyon çalışmalarında, hastalardan elde edilen açlık insülin, C-peptid ve glukoz değerlerini birbirleri ile oranlayarak, insülin direnci varlığı hakkında fikir edinilebilir. Oranlar, periferik insülin direnci ölçümünde altın standart olan hiperinsülinemik öglisemik klemp testi ile karşılaştırıldıklarında güçlü bir korelasyon gösterirler. İnsülin (pM) / glisemi (pM) oranı  $>22$ , Glisemi (mg/dL) / insülin (mU/mL) oranı  $<6$ , İnsülin (pM) / C-peptid (pM) oranı  $>0.1$  bulunması hastada insülin direnci olduğunu göstermektedir (83).

OGTT'de 1. saat insülin düzeyi: Normal bireylerde OGTT'de glukoz verilmesinden 1 saat sonra insülin düzeyi 150 mU/mL'nin altındadır. Bunun üzerindeki insülin değerleri, insülin direncini gösterir (83).

İnsülin tolerans testi: İnsülinin intravenöz verilmesinin ardından lineer olarak azalan glisemi düzeyi insülin duyarlılığını yansıtır. 12 saatlik açlık sonrası bazal kan örneği alınıp 0,05-0,1 IU/kg dozunda kısa etkili insülin intravenöz verildikten sonra 0, 3, 6, 9, 12 ve 15. dakikalarda alınan kan şekeri değerlerinden glukoz yarılanma zamanı hesaplanır (83).

### **İnsülin Direncinin Direkt Ölçüm Metotları:**

Homeostasis Model Assesment (HOMA): Bireyden alınan kan şekeri ve insülin değerlerinin kullanımı ile beta hücre sekresyon fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen, özellikle geniş hasta populasyonlarını pratik bir şekilde

inceleme imkanı sağlayabilen bir testtir. 10 saat mutlak açlık sonrası 5 dakika ara ile 3 kan örneği alınır. Glukoz, mmol/L; insülin, mU/mL; C-peptid, mmol/L birimlerine dönüştürülerek yapılan hesaplamalar, beta hücre fonksiyonları (%B) ve insülin direnci (IR) hakkında bilgi verir. HOMA, öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği ile güçlü korelasyon gösterir (normal bireylerde  $r:0,83$   $p<0,0001$ ; diyabetik hastalarda  $r:0,92$ ;  $p<0,0001$ ). Testin en önemli dezavantajı, varyasyon katsayısının yüksek oluşudur (83).

Glukozun Sürekli İnfüzyon Modeli (CIGMA): Glukoz intoleransı, insülin direnci ve beta hücre fonksiyonları hakkında bilgi veren bir testtir. Kan örneklerinin alınacağı ven kanı, arteriyelize edilir (60°C sıcaklıktaki sıvı olmayan ortamda, 30 dakika bekletilerek). Diğer koldan, 5 mg/ideal kilo dozunda glukoz infüzyonu başlatılır. Testin 50, 55 ve 60. dakikalarında kan örnekleri alınır. Bu üç değerlerin ortalamasından elde edilen rakamlar, hastanın beta hücre fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirmek amacıyla kullanılır. CIGMA ile HECT arasında oldukça güçlü bir korelasyon vardır (normal bireylerde  $r:0.79$ ,  $p<0.0002$ ; diyabetik hastalarda  $r:0.91$ ,  $p<0.0002$ ) (83).

Minimal Model (Sık aralıklı IVGTT): İntavenöz glikoz tolerans testi yapılarak elde edilen glikoz ve insülin (veya c-peptid) değerlerinden glikoz duyarlılığını saptayabilen bir testtir. 08.00'de 10 saatlik açlık sonrası başlatılır. -15, -10, -5, -1 ve 0. dakikalarda kan örnekleri alındıktan sonra 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 19, 22, 24, 25, 27, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 160 ve 180. dakikalarda kan örnekleri tekrar alınır; hesaplamalar sonrası glikoz duyarlılığı ve beta hücre fonksiyonları hakkında bilgi edinilir (83).

Öglisemik Hiperinsülinemik Klemp (HECT): Periferik insülin direncini belirlemede altın standart olarak kabul edilen bir testtir. Testin temel prensibi, hiperinsülinemik bir ortam yaratarak, bu ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glukozun kullanım hızını saptamaya dayanır. İnvaziv olması ve özel ekipman gerektirmesi dolayısı ile bu test de rutinde pek kullanılmaz; fakat araştırma amacıyla kullanılan çok değerli bir testtir (83).

Hiperglisemik Klemp: Hasta, HECT'de olduğu gibi teste hazırlanır. Glisemi düzeyini 210 mg/dL düzeyinin üzerine çıkarabilmek amacıyla, testin ilk 14 dakikasında 9,622 mg/m<sup>3</sup> dozunda hızlı glukoz infüzyonu yapılır. Daha sonra 5-10

dakika aralarla alınan arteriyelize edilmiş venöz kan örneğinde saptanan kan şekeri değerini, bu düzeyde tutabilmek amacıyla verilecek glukoz infüzyon dozları, yeniden belirlenir. Uygulamasındaki zorluklar nedeniyle rutinde değil, araştırma amacıyla kullanılır (83).

İnsülin direncinin kantitatif ölçümü için en duyarlı yöntem, öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniğidir ancak kullanımının pratik olmaması nedeniyle bugün sıklıkla başka yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden biri olan “insülin direncinin değerlendirilmesinde homeostazis modeli” (HOMA-IR) indeksinin ölçümü en çok kullanılan yöntemler arasındadır. HOMA-IR indeksinin hesaplamasında ölçüm hatalarını en aza indirmek için, açlık glukoz ve açlık insülin ölçümlerinin 5 dakika arayla 3 kez tekrarlanıp ortalamasının alınması önerilir.  $HOMA-IR = \text{Açlık Plazma Glukozu (mmol/L)} \times \text{Açlık Serum İnsülini } (\mu\text{U/L}) / 22,5$  formülü ile hesaplanır. Öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği kullanıldığında 25. persentilin altındaki; HOMA-IR indeksi kullanıldığında ise 75. persentil üzerindeki değerler insülin direnci olarak kabul edilir (89). İnsülin direnci ile ilgili yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada HOMA-IR yöntemi kullanılmış ve 2,5'in üzerindeki HOMA-IR değerleri insülin direnci olarak kabul edilmiştir (90,91). HOMA-IR yöntemi ile ölçülen insülin direnci; hiperinsülinemik öglisemik klemp ve hiperglisemik klemp tekniğiyle ölçülen insülin direnciyle kuvvetli korelasyon gösterir (91).

#### **2.4. Yüksek Duyarlılık C-Reaktif Protein**

İnflamasyonun lokal etkilerinin yanında akut faz cevabı olarak bilinen bir sistemik cevap da söz konusudur ve bu cevap bazı proteinlerin ve diğer maddelerin dolaşımdaki belirgin artışı ile karakterizedir. Bu maddelere akut faz reaktanları veya proteinleri denir (92,93). Akut faz cevabı; ateş, lökositoz ve bazı plazma proteinlerinin düzeylerinde belirgin artışla karakterizedir. Hastaların klinik değerlendirilmesinde akut faz cevabı; alttaki patolojinin varlığını, aktivitesini ve yaygınlığını yansıtır. Bu nedenle akut faz reaktanlarının monitörizasyonu, hastalığın ciddiyeti ve tedavinin etkinliği için objektif bir kriter sağlar (93).

C-reaktif protein (CRP), akut faz reaktanı gibi davrandığı tespit edilen ilk proteindir. İlk kez pnömokokların somatik C-polisakkaridlerine bağlanıp presipite ettiği tespit edildiği için bu isim verilmiştir (94).

CRP karaciğer tarafından sentezlenirler ve IL-6, TNF- $\alpha$  gibi sitokinler aracılığı ile sentezi uyarılır (95).

CRP inflamasyonun en önemli belirteçidir (96). Artmış CRP düzeyleri, inflamasyonun varlığını ve şiddetini belirlemektedir. Doku hasarı, inflamasyon ve enfeksiyon, sitokin aracılığı ile CRP'nin dolaşımdaki düzeyini 1000 kata kadar arttırabilir. Artan CPP değerleri 7-12 gün içerisinde bazal düzeylere tekrar ineilmektedir (97).

CRP düzeyi; yaş, günlük içilen sigara miktarı, vücut kitle indeksi, sistolik ve diastolik kan basıncı, total kolesterol, trigliserid, homosistein, fibrinojen ve D-dimer miktarı ile istatistik anlamda pozitif korelasyon; HDL, egzersiz miktarı, ile anlamlı negatif korelasyon göstermektedir (98). Çeşitli faktörlerin CRP üzerine olan etkileri tablo 2.9'da gösterilmiştir (99).

**Tablo 2.9.** Yaşam tarzı ve bazı farmakolojik ajanların serum CRP düzeyine etkileri (99).

| Faktör                         | Etki               | Yorum   |
|--------------------------------|--------------------|---|
| Sigara                         | Artış              | Kesilmesi düzeyinde düşme gösterebilmektedir  |
| Diabet                         | Artış              | Yeni teşhis edilmiş ve kötü glisemik kontrollü hastalarda yüksek düzeylere rastlanabilir.                             |
| Egzersiz                       | Artış/Azalış       | Veriler kesin değil.  |
| Obezite                        | Artış              | Özellikle BMI>30 olanlarda. Artış kadınlarda erkeklerden daha çok olmaktadır.   |
| Östrojen ve/veya Progesteron   | Artış/Azalış       | % 80-10 oranında artış olabilmektedir. SERM'ler nötral etki göstermektedir. Transdermal formlar etkiyi azaltmaktadır. |
| HMG-coA redüktaz İnhibitörleri | Ortalama %30 düşüş | Statinler arasında etki benzerdir.  |
| Aspirin                        | Nötral/Azalış      | Genelde nötral etki gösterir  |

CRP'nin konak immün savunmasında rol oynadığı bilinmekle birlikte, özellikle uzun süren ve sık tekrarlayan yüksek CRP düzeylerinin bazı zararlı etkileri de son yıllarda gösterilmiştir. CRP, aterosklerotik plaklarda selektif olarak LDL'ye

bağlanmakta ve kompleman sistemini aktive ederek mevcut inflamasyonun artmasına neden olmaktadır. CRP'nin bu nitelikleri ile aterotromboz patogenezinin katılarak iskemik hasarı artırdığı sanılmaktadır (100).

Temelkova Kurktschiev ve arkadaşlarının 2002 yılında yapmış oldukları çalışmada; tip 2 diyabet patogenezinde düşük grade'li kronik inflamasyonun önemli olduğu ve CRP düzeyindeki artışın, tip 2 diyabet gelişimi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (101).

CRP değerlerini ölçmek için kullanılan geleneksel metodların alt ölçüm sınırı normal popülasyonun 90. persantili olan 3 mg/L düzeyindedir. Bu metodlarla sağlıklı bireylerde CRP ölçüldüğü zaman birçok kişinin CRP değeri <3 mg/L olarak bulunmaktadır. Sağlıklı kişilerin CRP mutlak değerlerini saptayabilmek için yüksek duyarlı (hs-CRP) yöntemler geliştirilmiştir. hs-CRP ölçümlerinde alt ölçme düzeyi 0,15 mg/L düzeyidir ki, bu değer normal popülasyonun 2,5' inci persantili civarına karşı gelmektedir (102,103).

CRP artışı; obezite, insülin direnci, dislipidemi gibi MS'un bileşenleri ile ilişkilidir (6,7). Bu ilişkilerin fizyopatolojisi açık değildir; fakat insülin direnci ve diyabetin bir başka inflamatuvar markeri olan PAI-1 ile CRP artışının ilişkili olduğu bildirilmiştir ve MS'un uzun dönemde aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu gelişebileceği düşünülmektedir (6). İnsülin karaciğerde hs-CRP sentezini azaltıcı etkiye sahiptir. İnsülin direncinde bu etkinin ortadan kalktığı düşünülebilir. İnsülin direnci ile ilişkili bozuklukların patogenezinde kronik subklinik inflamasyonun rolü bilinmektedir (104,105).

Bütün bu çalışmaların sonucunda hs-CRP ölçümleri klinik laboratuvarlar tarafından güvenilir ve doğru bir şekilde yapılabilmekte ve kardiyovasküler hastalıkların global risk değerlendirmesinde ve MS olgularının tanısında yarar sağlayabilmektedir (106).

hs-CRP'nin normal değerleri:

- < 1mg/L= Kardiyovasküler hastalık gelişimi için düşük risk,
- 1-3 mg/L= Orta risk,
- >3 mg/L= Yüksek risk olarak kabul edilmektedir.

Gelecekteki riski belirlemek amacı ile ölçülen hs-CRP değeri, klinik çalışmalar ile tespit edilmiş sınır değer (cut-off) kullanılarak yorumlanabilir. hs-CRP

için sınır değeri 2,5 mg/L olarak tespit edilmiştir (107). İnflamasyonun, hipofibrinoliz ve insülin rezistansının biyolojik özelliklerini de yansıtan bazı biyomarkerların tersine, hsCRP ölçümü ucuzdur, standardize edilmiştir ve oldukça geniş kullanıma sahiptir (96).

### 2.5. Ürik Asit

Ürik asit, nükleer materyalin katabolizması sonucu açığa çıkan adenozin ve guanozin bazlı pürinlerin metabolizmasının son ürünüdür. Vücuttaki ürik asit, endojen (özellikle kas hücreleri) ve eksojen kaynaklı olabilir (108).

Ürik asidin insan vücudundan başlıca atılımı böbreklerle olur. Bu yolla yaklaşık 2/3'ü atılır. 1/3'ü ise gastrointestinal sistem aracılığı ile elimine edilir. Plazmada %98'i sodyum-ürat şeklinde serbest olarak bulunur. Ürik asitin plazma seviyeleri hayat boyunca farklılıklar gösterir, puberte döneminde erkeklerde daha yüksek bulunur. Postmenopozal dönemdeki kadında erkeklerle eşit düzeylere çıkar. Plazma ürat seviyelerindeki bu değişiklik renal fraksiyonel ekskresyon farklılığına bağlıdır. Üratin renal fraksiyonel ekskresyonu kadınlarda (%12) erkeklerden (%8) daha fazladır. Üratin renal atılımı üzerine östrojenlerin zıt yönde bir etkisi vardır. Renal ürat klirensinde genetik farklılıkların da rolünün olduğu bilinmektedir (109).

MS'lu bireylerde serum ürik asit seviyeleri sıklıkla yüksektir. Ancak belirlenen tanısal kriterlerden hiçbiri MS tanımında serum ürik asit düzeylerini içermemektedir. MS komponentleri ile hiperinsülinemi ilişkisini vurgulayan büyük epidemiyolojik çalışmalar, MS tanımında serum ürik asit düzeylerinin yer almasını önermişlerdir (8). Bazı araştırmacılar ürik asit yüksekliğinin, MS'un insülin direncini yansıtan bir komponenti olduğunu düşünmektedir (9).

### **Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnci ile Ürik Asitin Direkt İlişkisi:**

İnsülin direnci renal ürik asit klirensi ile zıt ilişkilidir. İnsülin direnci sonucu gelişen hiperinsülinemi, ürik asitin renal atılımında azalmaya sebep olur. Ürik asit ile sodyumun tübüler reabsorbsiyonunda aynı yada birbiri ile ilişkili aktif transport sistemi kullanılmaktadır. İnsülinin renal tübüler sodyum reabsorbsiyonunu artırdığı bilinmektedir ve ürik asitin renal atılımı, sodyumun renal tübüler reabsorbsiyonunun arttığı durumlarda azalmaktadır. Bunun dışında serum ürik asit düzeylerindeki artış ile hiperinsülinemi arasında başka bağlantılı mekanizmalarda mevcuttur. Heksoz

monofosfat şantı aktivitesinde artışa neden olan pürin biosentezindeki artış da, insülin direnci ve hiperinsülinemi ile bağlantılı olabilir ve sonuçta serum ürik asit konsantrasyonları artabilir (8).

### **Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnci ile Ürik Asitin İndirekt İlişkisi:**

MS'a sıkça eşlik eden hipertansiyon, MS ve ürik asit düzeyleri arasındaki indirekt ilişkide ara bulucudur. Hipertansiyon birçok mekanizma ile hiperürisemiye yol açabilir. Hipertansiyon renovasküler dirençte artışa yol açarak renal kan akımında azalmaya neden olur. Buna ek olarak yapmış olduğu mikrovasküler hasar sonucu lokal iskemiye neden olur ve ürik asit ekskresyonu azalır. İskemi ayrıca adenzinin adenin ve ksantine dönüşümü artırır ve bu da ksantin oksidazın sentezinin artmasıyla sonuçlanır. Ksantin ve ksantin oksidaz sentezindeki artış ise ürik asit üretiminde artışa yol açabilir. Ayrıca yüksek ürik asit düzeyleri serbest radikaller ve oksidatif stres oluşumu ile de ilişki halindedir ve artan serbest radikaller ve oksidatif stres sonucu endotele bağımlı vazodilatasyon engellenir. Ürik asitin etkin bir antioksidan olması ve MS'lu bireylerde yükselmesi, MS'la ilişkili olarak artan oksidatif strese karşı bir kompensatuar mekanizmayı yansıtabilir. Olası mekanizmalardan biri; ürik asit üretiminden sorumlu enzim olan ksantin oksidazın, endotelde reaktif oksijen türlerinin temel üreticilerinden biri olmasıdır. Bütün bunlar göz önüne alındığında, oksidasyonda ürik asitin gerçek rolü tam olarak bilinmemektedir (8).

Ürik asit ile hipertrigliseridemi arasındaki ilişki, insülin direnci ile ürik asit ilişkisine bağlı olabileceği gibi, çok sayıda çalışma trigliserid ve ürik asit düzeylerinin bağımsız ilişkisini göstermiştir. Ayrıca yüksek ürik asit ve trigliserid düzeyleri arasındaki ilişkinin kısmi olarak genetik olabileceği de belirtilmiştir (8).

MS'a özgü bir başka faktör, sendromun gelişiminde temel rol oynadığı düşünülen viseral obezitedir. Ürik asit ve MS arasındaki indirekt ilişkide viseral obezitenin de rolü vardır. İnsülin direnci dışında hiperürisemi ile viseral obezite arasında bağlantıyı, viseral obezitede yükselen leptin düzeyleri açıklayabilir. Yükselen leptin düzeyleri ürik asit konsantrasyonunda artmaya yol açabilir. Leptinin endotelial hücrelerde oksidatif strese neden olarak ürik asit konsantrasyonunu artırdığı düşünülmektedir. Sodyumun tübüler reabsorbsiyonundaki leptin ile olan



ilişkisi de ürik asit düzeylerinde artışla sonuçlanabilir; ancak bu ilişki sadece hayvan modellerinde gösterilebilmiştir (8).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışmanın şekli:

Çalışmamız; Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde, Aralık-2005 ile Temmuz-2007 tarihleri arasında yapıldı. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 03/01/2006 tarih ve 2006-01/2 numaralı kararı ile onay alınarak yapılan bu çalışma vaka kontrollü, kesitsel bir çalışmadır.

#### 3.2. Olgu seçimi:

Olgular; İç Hastalığı Polikliniği'ne başvuran ve MS tanısı konan 60 (erkek:26, kadın:34) hasta olarak belirlendi. Kontrol grubu olarak aynı bölgede yaşayan, coğrafik ve kültürel açıdan benzer beslenme alışkanlığı olan ve hasta grubu ile yaş ve cins uyumu olan 42 (erkek:21, kadın:21) birey alındı. Çalışmayla ilgili olarak aday katılımcılara ön bilgilendirme yapıldı ve çalışmayı kabul edenlere çalışmayla ilgili ayrıntılı bilgiler verildi. MS tanısı için NCEP-ATP III kriterleri esas alındı (Tablo 3.1). Bu faktörlerden 3 veya daha fazlasının varlığı halinde MS tanısı konuldu (27).

**Tablo 3.1.** Metabolik Sendrom NCEP-ATP III tam kriterleri (27).

|   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abdominal obezite: Erkek &gt;102 cm<br/>Kadın &gt;88 cm</li> <li>• Triglisericid düzeyi <math>\geq 150</math> mg/ dl (<math>\geq 1,69</math> mmol/l)</li> <li>• HDL düzeyleri: Erkek &lt;40 mg/dl (&lt;1,04 mmol/l)<br/>Kadın &lt;50 mg/dl (&lt;1,29 mmol/l)</li> <li>• Kan basıncı &gt;130/85 mmHg</li> <li>• Açlık kan şekeri &gt;110 mg/dl (6,1mmol/l)</li> </ul> |
|---|

Çalışmaya alınması planlanan hastaların dışlanma kriterleri:

1. 18 yaşından küçük yada 75 yaşından büyük olan vakalar,
2. Günlük alkol tüketimi >20 gr olan vakalar,
3. Diyabet öyküsü olan yada yeni diyabet tanısı alan vakalar,
4. Serolojik ve histopatolojik inceleme sonucu akut yada kronik viral hepatit olduğu belirlenen vakalar,
5. Herediter hastalığı olan vakalar (Wilson hastalığı, hemokramatozis,  $\alpha$ 1-antitripsin eksikliği),
6. Otoimmün hepatit veya primer bilier siroz serolojisi pozitif olan vakalar,
7. Herhangi bir nedenle ilaç kullanan vakalar,
8. Son 6 ayda istemli yada istemsiz hızlı kilo veren vakalar (ayda 5 kg'dan daha fazla)
9. Akut veya kronik hastalığı , gecirilmiş jejunoileal bypass veya ince barsak rezeksiyonu, malign hastalığı, sigara kullanım hikayesi olan vakalar,
10. Total parenteral nutrisyon ve gebelik hikayesi olan vakalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Dişlama kriterleri sonrası çalışmaya dahil edilen herbir bireyin ayrıntılı anamnezleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Herbir hastanın boy ve kiloları ölçülerek VKİ'leri, ağırlığın boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) hesaplandı.

Hastaların bel çevreleri (cm), kişiler aç iken 12. kosta alt sınırı ile iliak krest arasında kalan mesafenin tam ortasından yere paralel olarak ölçüldü. Hastaların kan basınçları 20 dakikalık istirahat sonrası oturur pozisyonda sağ koldan ideal bir sifingomanometre ile ölçüldü. Kan basıncı ölçümlerinde, Amerikan Hipertansiyon Cemiyeti'nin önerilerine uyuldu.

12 saatlik açlık sonrası alınan kan örneklerinde; AKŞ ,TG , HDL, LDL, ALT, AST, GGT, ALP, LDL, hs-CRP, ürik asit ve insülin değerlerine bakıldı. İnsülin direncini belirlemek için HOMA-IR formülü kullanıldı. Hastalardan 5 dakika aralıklarla 3 kez alınan kan örneklerinde çalışılan açlık serum insülin konsantrasyonları ve açlık serum glukoz konsantrasyonları ortalamaları kullanılarak, açlık insülin değeri ( $\mu\text{IU}/\text{mL}$ ) x açlık glukoz değeri ( $\text{mmol}/\text{L}$ ) / 22,5 formülü ile insülin direnci hesaplandı (89).

NAYKH tanısı için görüntüleme yöntemlerinden ultrasonografi kullanıldı ve çalışmanın amacından ve laboratuvar verilerinden bilgisi olmayan aynı birey tarafından yapıldı. Karaciğer yağlanması 1-3 arasında derecelendirildi. Buna göre:

- Grade 1: Hafif derecede steatoz,
- Grade 2: Orta derecede steatoz,
- Grade 3: İleri derecede steatoz olarak değerlendirildi.

Steatoz, hepatik parankimden kaynaklanan yüksek seviyede yoğun ekolar, eko amplitüdünde karaciğer-böbrek farkı, karaciğerin derin kısımlarına eko penetrasyonu ve karaciğer kan damarları yapısının netliği temellerinde derecelendirildi (79).

Çalışmanın laboratuvar işlemleri, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nin Biokimya, Mikrobiyoloji, Nükleer Tıp Laboratuvarlarında ve ultrasonografik değerlendirme Radyoloji Ana Bilim Dalında gerçekleştirildi.

### **3.3. Açlık Kan Şekeri Ölçümü:**

Açlık kan şekeri ölçümleri; Syneron System Plazma Glukoz kiti kullanılarak Syncihron LX20 otoanalizatöründe, Glukoz Oksidaz/O<sub>2</sub> depletion yöntemiyle çalışıldı.

### **3.4. Lipit Parametreleri Ölçümü:**

Trigliserid ölçümleri; Syneron System Triglicerid kiti kullanılarak, Syncihron LX20 otoanalizatöründe, enzimatic / GPO-Trinder yöntemiyle çalışıldı.

Total kolesterol ölçümleri; Syneron System Kolesterol kiti kullanılarak, Syncihron LX20 otoanalizatöründe, enzimatik yöntemle çalışıldı.

HDL kolesterol ölçümleri; Syneron System HDL Kolesterol kiti kullanılarak, Syncihron LX20 otoanalizatöründe homegenous calorimetrik yöntemiyle çalışıldı.

LDL kolesterol ölçümleri; Friedwold formülü ile  $[LDL = \text{total kolesterol} - (\text{HDL} + \text{Tg}/5)]$  hesaplandı.

### **3.5. ALT Ölçümü:**

ALT ölçümleri; Syncihron ALT kiti kullanılarak, Syncihron LX20 otoanalizatöründe, herry yöntemi ile çalışıldı.

**3.6. AST Ölçümü:**

AST ölçümleri; Syncihron AST kiti kullanılarak, Syncihron LX20 otoanalizatöründe, herry yöntemi ile çalışıldı.

**3.7. GGT Ölçümü:**

GGT ölçümleri; Szasz kiti kullanılarak Syncihron LX20 otoanalizatöründe, herry yöntemi ile çalışıldı.

**3.8. ALP Ölçümü:**

GGT ölçümleri; Kinetic Rate kiti kullanılarak Syncihron LX20 otoanalizatöründe, herry yöntemi ile çalışıldı.

**3.9. Ürik Asit Ölçümü:**

Ürik asit ölçümleri; Syneron System Uric Acid kiti kullanılarak, Syncihron LX20 otoanalizatöründe, enzimatik trinder yöntemiyle çalışıldı.

**3.10. İnsülin Ölçümü:**

İnsülin ölçümleri; Nükleer Tıp Laboratuvarında immunoassay yöntemi ile Abbott AxSYM System insülin kiti kullanılarak Abbott AxSYM System cihazında yapıldı.

**3.11. hs-CRP Ölçümü:**

hs-CRP ölçümleri; Beckman-Coulter-Image kiti kullanılarak Beckman-Coulter-Image tam otomatik cihazlarında, nephelometric yöntemle çalışıldı.

**3.12. Hepatobilier USG Değerlendirmesi:**

Hepatobilier USG değerlendirmeleri; 3,75 MHz'lik konveks probe ile Toshiba marka Powervision 6000 model Doppler Ultrasonografi cihazı ile yapıldı.

**3.13. İstatistik:**

Çalışmanın verileri SPSS (ver:14.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, Man-whitney U testi, Khi-kare testi, Kruskal-Wallis testi ve korelasyon analizi kullanılmıştır. Verilerimiz tablolarda ortalama  $\pm$  standart sapma, denek sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilip yanılma düzeyi olarak 0,05 alınmıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya, 60 MS olgusu ve 42 sağlıklı birey olmak üzere toplam 102 birey dahil edilmiştir. Hasta grubundaki bireylerin yaş ortalamaları  $40,20 \pm 9,12$  yıl ve kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalamaları  $38,11 \pm 10,97$  yıl olarak bulunmuştur. Yaş yönünden gruplar arası farklılık önemsizdir ( $t=1,07$ ;  $p=0,285$ ;  $p<0,05$ ). Hasta grubundaki bireylerin 26'sı (%43,3) erkek, 34'ü (%56,7) kadındır ve kontrol gruptaki bireylerin 21'i (%50,0) erkek, 21'i (%50,0) kadındır. Cinsiyet yönünden gruplar arası farklılık önemsizdir ( $\chi^2=0,44$ ;  $0,506$ ;  $p>0,05$ ). Çalışmaya alınan parametreler yönünden grupların karşılaştırılması tablo 4.1'de sunulmuştur.

**Tablo 4.1.** Çalışmaya alınan parametrelerin gruplar arasında dağılımı

| Değişkenler                              | Hasta Grubu<br>X±S | Kontrol Grubu<br>X±S | Sonuç                  |
|--|--------------------|----------------------|------------------------|
| Vucut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> ) | 38,66 ± 7,41       | 23,14 ± 1,90         | t=14,20 p=0,000 p<0,05 |
| Açlık kan şekeri (mg/dL)                 | 99,18 ± 12,33      | 90,40 ± 6,76         | t=4,61 p=0,000 p<0,05  |
| HDL (mg/dL)                              | 37,10 ± 10,7       | 53,56 ± 8,98         | t=8,37 p=0,000 p<0,05  |
| TG (mg/dL)                               | 167,98 ± 70,88     | 78,28 ± 33,62        | t=8,52 p=0,000 p<0,05  |
| Sistolik kan basıncı (mmHg)              | 144,10 ± 18,29     | 114,64 ± 7,67        | t=11,14 p=0,000 p<0,05 |
| Diastolik kan basıncı (mmHg)             | 91,23 ± 9,67       | 77,00 ± 3,80         | t=10,31 p=0,000 p<0,05 |
| Bel çevresi (cm)                         | 117,08 ± 14,67     | 79,85 ± 10,77        | t=14,76 p=0,000 p<0,05 |
| AST (IU/L)                               | 31,20 ± 21,42      | 19,54 ± 3,89         | t=4,11 p=0,000 p<0,05  |
| ALT (IU/L)                               | 33,60 ± 21,11      | 16,16 ± 5,78         | t=6,07 p=0,000 p<0,05  |
| GGT (IU/L)                               | 32,18 ± 20,20      | 16,92 ± 9,68         | t=5,07 p=0,000 p<0,05  |
| ALP (IU/L)                               | 62,03 ± 23,65      | 50,92 ± 14,31        | t=2,94 p=0,004 p<0,05  |
| LDL (mg/dL)                              | 129,58 ± 34,13     | 126,92 ± 36,85       | t=0,37 p=0,707 p>0,05  |
| hs-CRP (mg/L)                            | 5,03 ± 4,21        | 1,41 ± 1,03          | t=6,39 p=0,000 p<0,05  |
| Ürik asit (mg/dL)                        | 5,83 ± 1,32        | 4,35 ± 1,06          | t=6,21 p=0,000 p<0,05  |
| İnsülin (µIU/mL)                         | 14,56 ± 9,97       | 5,60 ± 2,15          | t=6,73 p=0,000 p<0,05  |
| HOMA-IR (%)                              | 3,72 ± 2,86        | 1,26 ± 0,55          | t=6,45 p=0,000 p<0,05  |

VKİ, AKŞ, HDL, trigliserid, kan basıncı, bel çevresi, AST, ALT, GGT, ALP, hs-CRP, ürik asit, insulin ve HOMA-IR değerleri yönünden hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında gruplar arası fark anlamlı bulunurken ( $p<0,05$ ), LDL değerleri yönünden farklılık bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

Çalışmaya dahil edilen 60 MS olgusunda değerlerin cinsiyete göre dağılımı tablo 4.2’de sunulmuştur.

**Tablo 4.2.** MS olgularında parametrelerin cinsiyete göre dağılımı

| Değişkenler                              | Erkek<br>X±S   | Kadın<br>X±S   | Sonuç          |
|--|----------------|----------------|----------------|
| Vucut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> ) | 35,15 ± 5,40   | 39,82 ± 6,58   | p=0,005 p<0,05 |
| Açlık kan şekeri (mg/dL)                 | 95,76 ± 9,92   | 101,79 ± 13,45 | p=0,020 p<0,05 |
| HDL (mg/dL)                              | 33,37 ± 8,68   | 39,95 ± 11,46  | p=0,011 p<0,05 |
| TG (mg/dL)                               | 156,73 ± 72,67 | 176,58 ± 69,32 | p=0,254 p>0,05 |
| Sistolik kan basıncı (mmHg)              | 145,88 ± 16,59 | 142,73 ± 19,62 | p=0,463 p>0,05 |
| Diastolik kan basıncı (mmHg)             | 91,69 ± 8,37   | 90,88 ± 10,66  | p=0,970 p>0,05 |
| Bel çevresi (cm)                         | 115,84 ± 12,67 | 118,02 ± 16,16 | p=0,497 p>0,05 |
| AST (IU/L)                               | 32,11 ± 20,38  | 30,50 ± 22,47  | p=0,292 p>0,05 |
| ALT (IU/L)                               | 36,96 ± 19,56  | 31,02 ± 22,17  | p=0,037 p<0,05 |
| GGT (IU/L)                               | 35,61 ± 18,07  | 29,55 ± 21,59  | p=0,041 p<0,05 |
| ALP (IU/L)                               | 67,80 ± 26,30  | 57,61 ± 20,72  | p=0,060 p>0,05 |
| LDL (mg/dL)                              | 139,76 ± 31,68 | 121,80 ± 32,85 | p=0,072 p>0,05 |
| hs-CRP (mg/L)                            | 4,54 ± 3,78    | 5,41 ± 4,53    | p=0,340 p>0,05 |
| Ürik asit (mg/dL)                        | 6,07 ± 1,37    | 5,64 ± 1,27    | p=0,071 p>0,05 |
| İnsülin (µU/mL)                          | 13,80 ± 8,85   | 15,13 ± 10,84  | p=0,840 p>0,05 |
| HOMA-IR (%)                              | 3,46 ± 2,64    | 3,91 ± 3,04    | p=0,622 p>0,05 |

MS olgularında erkek ve kadın bireylerin ölçülen parametreleri karşılaştırıldığında, VKİ, AKŞ, HDL, ALT ve GGT değerleri yönünden cinsiyetler arası farklılık önemli bulunurken ( $p<0,05$ ), diğer parametreler açısından cinsiyetler arası farklılık önemsiz bulunmuştur ( $p>0,05$ ).

MS olgularında; NAYKH araştırıldığında, hasta grubundaki 60 bireyin 47 (%78,3)’sinde değişik derecelerde karaciğer yağlanması tesbit edilir iken, 13

(%21,7)'ünde karaciğer yağlanması saptanmadı. Kadın hasta grubumuzu oluşturan 34 hastanın 27 (%79,4)'sinde ve erkek hasta grubumuzu oluşturan 26 hastanın 20 (%76,9)'sinde karaciğer yağlanması saptandı. Karaciğer yağlanması saptanan bu olguların grade'lere göre dağılımı tablo 4.3'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.3.** MS olgularında NAYKH oranları ve grade'lere göre dağılımı

| Grade   | S         | %            |
|---|-----------|--------------|
| Karaciğer yağlanması yok (grade 0)            | 13        | 21,7         |
| Hafif derecede karaciğer yağlanması (grade 1) | 28        | 46,7         |
| Orta derecede karaciğer yağlanması (grade 2)  | 19        | 31,6         |
| İleri derecede karaciğer yağlanması (grade 3) | 0         | 0            |
| <b>Toplam</b>                                 | <b>60</b> | <b>100,0</b> |

Grade 0: Karaciğer yağlanması yok, grade 1: Hafif derecede karaciğer yağlanması, grade 2: Orta derecede karaciğer yağlanması, grade 3: İleri derecede karaciğer yağlanması.

**Tablo 4.4.** MS olgularında, içerdikleri MS komponentlerinin sayısına göre parametrelerin dağılımı

| Değişkenler      | Grup 1<br>MS 3 (+)<br>X±S | Grup 2<br>MS 4 (+)<br>X±S | Grup 3<br>MS 5 (+)<br>X±S | Sonuç                      |
|------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|
| AST (IU/L)       | 23,67 ± 6,85              | 41,00 ± 26,64             | 67,25 ± 43,20             | KW=13,03 p=0,001<br>p<0,05 |
| ALT (IU/L)       | 25,87 ± 10,15             | 43,93 ± 26,08             | 69,50 ± 30,69             | KW=14,09 p=0,001<br>p<0,05 |
| GGT (IU/L)       | 24,45 ± 12,76             | 43,43 ± 21,72             | 64,50 ± 26,19             | KW=17,47 p=0,002<br>p<0,05 |
| ALP (IU/L)       | 56,72 ± 17,95             | 74,12 ± 32,53             | 66,75 ± 18,26             | KW=4,32 p=0,115<br>p>0,05  |
| hs-CRP (mg/L)    | 3,87 ± 3,74               | 6,43 ± 4,18               | 11,08 ± 1,54              | KW=12,49 p=0,002<br>p<0,05 |
| Ürik asi(mg/dL)  | 5,52 ± 1,14               | 6,18 ± 1,38               | 7,45 ± 1,50               | KW=6,31 p=0,043<br>p<0,05  |
| İnsülin (µIU/mL) | 9,75 ± 3,58               | 20,54 ± 9,86              | 38,67 ± 5,36              | KW=30,25 p=0,000<br>p<0,05 |
| HOMA-IR (%)      | 2,30 ± 0,89               | 5,38 ± 2,56               | 11,22 ± 1,31              | KW=31,42 p=0,000<br>p<0,05 |

MS 3 (+): Metabolik sendrom komponentlerinden 3'ünü içeren olgular, MS 4 (+): MS komponentlerinden 4'ünü içeren olgular, MS 5 (+): MS komponentlerinden 5'ini içeren olgular.



MS olguları içerdikleri komponentlerin sayısına göre 3 alt gruba ayırdığımızda; gruplar arası AST, ALT ve GGT değerleri önemli farklılık gösterirken ( $p<0,05$ ), ALP değerleri yönünden farklılık önemsiz bulunmuştur ( $p>0,05$ ). Gruplara ait AST, ALT ve GGT değerleri ikiyeşerli olarak karşılaştırıldığında; grup 1 ile grup 2, grup 1 ile grup 3 hastaları arasındaki farklılık önemli bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Grup 3 olgularının ölçüm değerlerine ilişkin ortalama değerleri grup 2 olgularından daha yüksek olmasına rağmen bu farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ( $p>0,05$ ). Gruplar arası hs-CRP, İnsülin, HOMA-IR ve ürik asit değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Gruplara ait hs-CRP, İnsülin ve HOMA-IR değerleri ikiyeşerli olarak karşılaştırıldığında, tüm gruplar arasında farklılık istatistiksel açıdan önemli bulunurken, ürik asit değerlerinin grup 1 ile grup 3 hastaları arasındaki farklılığı istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). Grup 3 hastalarının ürik asit değerleri ortalaması grup 2 hastalarından ve grup 2 hastalarının ürik asit değerleri ortalaması grup 1 hastalarından yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel açıdan önemsiz bulundu ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.5.** MS olgularında, içerdikleri MS komponentlerinin sayısına göre karaciğer yağlanma derecelerinin dağılımı

| Grade   |   | Grup 1<br>MS 3 (+) | Grup 2<br>MS 4 (+) | Grup 3<br>MS 5 (+) | Toplam |
|---------|---|--------------------|--------------------|--------------------|--------|
| Grade 0 | S | 11                 | 2                  | --                 | 13     |
|         | % | 84,6               | 15,4               | --                 | 100,0  |
| Grade 1 | S | 24                 | 4                  | --                 | 28     |
|         | % | 85,7               | 14,3               | --                 | 100,0  |
| Grade 2 | S | 5                  | 10                 | 4                  | 19     |
|         | % | 23,6               | 52,6               | 21,1               | 100,0  |
| Toplam  | S | 40                 | 16                 | 4                  | 60     |
|         | % | 66,7               | 26,7               | 6,7                | 100,0  |

$$\chi^2=22,45; p=0,000; p<0,05$$

MS 3 (+): Metabolik sendrom komponentlerinden 3'ünü içeren olgular, MS 4 (+): MS komponentlerinden 4'ünü içeren olgular, MS 5 (+): MS komponentlerinden 5'ini içeren olgular. Grade 0: Karaciğer yağlanması yok, grade 1: Hafif derecede karaciğer yağlanması, grade 2: Orta derecede karaciğer yağlanması.

MS komponentlerinin sayısına göre alt gruplara ayırdığımız hasta gruplarını karaciğer yağlanma derecesi yönünden karşılaştırdığımızda, gruplar arası farklılık anlamlı bulunmuştur. MS komponentlerinin sayısı arttıkça karaciğer yağlanma derecesinde arttığı görüldü. Buna göre karaciğer yağlanması olmayan (grade 0) ve hafif derecede karaciğer yağlanması (grade 1) olan bireylerde daha fazla oranda 3 tanı kriteri pozitifliği gözlenirken, orta derecede karaciğer yağlanması (grade 2) olan bireylerde daha fazla oranda 4 ve 5 tanı kriteri pozitifliği saptanmıştır.

**Tablo 4.6.** MS olgularında, karaciğer yağlanma derecelerine göre parametrelerin karşılaştırılması

| Değişkenler      | Grup 1<br>Grade 0<br>X±S | Grup 2<br>Grade 1<br>X±S | Grup 3<br>Grade 2<br>X±S | Sonuç                      |
|------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|
| AST (IU/L)       | 22,6 ± 4,80              | 23,10 ± 5,61             | 49,90 ± 30,86            | KW=30,22 p=0,000<br>p<0,05 |
| ALT (IU/L)       | 19,46 ± 6,88             | 27,00 ± 9,14             | 53,00 ± 26,36            | KW=51,43 p=0,000<br>p<0,05 |
| GGT (IU/L)       | 23,30 ± 12,46            | 27,21 ± 14,00            | 45,57 ± 25,61            | KW=30,26 p=0,000<br>p<0,05 |
| ALP (IU/L)       | 51,30 ± 11,96            | 59,39 ± 20,19            | 73,26 ± 29,99            | KW=12,26 p=0,070<br>P<0,05 |
| hs-CRP (mg/L)    | 2,67 ± 2,35              | 3,13 ± 1,49              | 9,45 ± 4,58              | KW=47,01 p=0,000<br>p<0,05 |
| Ürik asi(mg/dL)  | 5,45 ± 1,50              | 5,65 ± 1,15              | 6,34 ± 1,34              | KW=27,26 p=0,000<br>p<0,05 |
| İnsülin (µIU/mL) | 9,32 ± 1,27              | 9,93 ± 2,89              | 24,96 ± 11,43            | KW=56,01 p=0,000<br>p<0,05 |
| HOMA-IR (%)      | 2,22 ± 1,27              | 2,87 ± 0,73              | 6,73 ± 3,32              | KW=56,51 p=0,000<br>p<0,05 |

Grade 0: Karaciğer yağlanması yok, grade 1: Hafif derecede karaciğer yağlanması, grade 2: Orta derecede karaciğer yağlanması.

MS olgularını; karaciğer yağlanması olmayan: grade 0, hafif derecede karaciğer yağlanması olan: grade 1 ve orta derecede karaciğer yağlanması olan: grade 2 olmak üzere alt gruplara ayırdığımızda AST, ALT, GGT, ALP, hs-CRP, insülin, ve ürik asit değerlerinin karaciğer yağlanması arttıkça yükseldiği görüldü. Gruplar ikiyeşerli olarak karşılaştırıldığında; AST ve ALP değerleri ortalamaları, grup 1 ile grup 3 ve grup 2 ile grup 3 hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,05). Grup 2'deki bireylerin AST ve ALP değerleri ortalamaları grup 1

hastalarından daha yüksek olmasına rağmen, bu yükseklik istatistiksel açıdan önemsiz bulundu ( $p>0,05$ ). Gruplar ikişerli olarak ALT, GGT, insülin, HOMA-IR ve hs-CRP değerleri yönünden karşılaştırıldıklarında; tüm gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Gruplar ürik asit değerleri ortalamaları yönünden ikişerli olarak karşılaştırıldıklarında ise grup 1 ile grup 2 ve grup 3 hastaları arasındaki farklılık istatistiksel açıdan önemli bulunurken ( $p<0,05$ ), grup 3 hastalarında ürik asit değerleri ortalaması daha yüksek olmasına rağmen, grup 2 ile grup 3 hastaları arasındaki farklılık istatistiksel açıdan anlamsız bulundu ( $p>0,05$ ).

MS olgularında hs-CRP değeri ile ürik asit ve HOMA-IR değerleri arasında, aynı yönde bir korelasyon saptandı (sırasıyla  $r=0,32$ ;  $r=0,65$ ). Bu korelasyonlar istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Buna göre hs-CRP değeri arttığında ürik asit ve HOMA-IR değerleride artmaktadır. Ürik asit ile HOMA-IR değerleri arasında da aynı yönde bir korelasyon saptandı ( $r=0,49$ ) ve ürik asit değeri arttıkça HOMA-IR değerininde arttığı görüldü.

## 5. TARTIŞMA

Obezite, glikoz intoleransı, hipertansiyon, dislipidemi gibi temelinde insülin direncinin yer aldığı düşünülen ve değişik kinlik tabloların birlikteliğini ifade eden MS, ilk kez 1988 yılında Gerald Reaven tarafından tanımlanmıştır (19). MS asemptomatik bir endokrinopatidir ve zamanla kardiyoasküler hastalık ve diyabet riskinde artışa neden olması yönüyle önemli bir halk sağlığı sorunudur (2,17). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada 20 yaş ve üzeri kişilerde MS sıklığı %27 bulunmuş ve kadınlarda daha hızlı olmak üzere artmakta olduğu saptanmıştır (23). Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasına göre, MS sıklığı 30 yaş ve üstü erkeklerde %28, kadınlarda %45; METSAR sonuçlarına göre ise 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde sıklığı % 35 olarak tesbit edilmiştir (24,25).

Yıllar içerisinde diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar dışında, tromboza yatkınlık, proinflamasyon ve endotel disfonksiyonu, polikistik over sendromu ve NAYKH ile MS birlikteliği ortaya konulmaya çalışılmıştır (110). Büyük epidemiyolojik çalışmalar MS prevalansının serum ürik asit düzeylerine göre dereceli bir artış gösterdiğini belirtmişlerdir (9,111-113). Ancak belirlenen tanısal kriterlerden hiçbiri MS tanımında serum ürik asit düzeylerini içermemektedir (8).

NAYKH'nın patogenezi tam olarak anlaşılamamışsa da olguların çoğunda insülin seviyesinin artmasına neden olan insülin direnci sorumlu tutulmaktadır (61). Hastalığın seyri; asemptomatik yüksek karaciğer enzim düzeylerinden karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinom gibi komplikasyonlarla birlikte siroza kadar farklılıklar gösterir (13,54,55). Bu nedenle hastalığa erken dönemde tanı koyulmalı ve olabildiğince erken müdahale edilmelidir. NAYKH ile ilişkili bazı durumların varlığı bu hastalığın erken tanınmasında faydalı olabilmektedir. Bunlardan biri de insülin direncidir (14,114).

MS tanısı için, son on yılda birçok farklı tanı kriteri oluşturulmuştur (17,18). 2001 yılında NCEP-ATP III; açlık kan şekeri, kan basıncı, HDL, trigliserid ve bel çevresini içeren ve sık klinik ölçümlere dayanan kriterler tanımlamıştır. NCEP-ATP

III tanı kriterleri, hem klinik pratikte hemde epidemiyolojik çalışmalarda sıkça kullanılmaktadır (17).

Çalışmamızda NCEP-ATP III tanı kriterlerini kullanarak MS'un insülin direnci, ürik asit ve hs-CRP ile olan ilişkilerini; MS hastalarında NAYKH'nın sıklığını ve MS komponentleri, insülin direnci, ürik asit ve hs-CRP ile olan ilişkilerini araştırmayı amaçladık. Bu amaçla MS ve kontrol grubundan oluşan çalışma grubu oluşturduk. MS olgularını içerdikleri tanı kriterlerinin sayısına göre ve karaciğer yağlanma derecelerine göre alt gruplara ayırdık. Çalışmamızda MS grubu ile kontrol grubu arasında; MS komponentlerini, hs-CRP, ürik asit, insülin, HOMA-IR, AST, ALT, GGT ve ALP değerlerini karşılaştırdık ve bir fark olup olmadığını araştırdık. Tanı kriterlerinin sayısına göre ve karaciğer yağlanma derecelerine göre alt gruplara ayırdığımız hastalarda bu parametrelerin durumunu inceledik.

Çalışmamızda; MS ve kontrol grupları arasında AKŞ, trigliserid, HDL, kan basıncı, bel çevresi ve VKİ gibi MS parametreleri karşılaştırıldığında; MS grubunda ortalama AKŞ, trigliserid, kan basıncı, bel çevresi ve VKİ değerlerinin daha yüksek, HDL değerlerinin ise daha düşük olduğu gözlemlendi. Bu bulgular beklenen sonuçlar olarak yorumlandı.

MS grubunda kadın ve erkek hastalarda AKŞ, trigliserid, HDL, LDL, kan basıncı, bel çevresi, VKİ, AST, ALT, GGT, ALP, hs-CRP, ürik asit, insülin ve HOMA-IR değerleri karşılaştırıldığında, ortalama VKİ, AKŞ, HDL, ALT ve GGT değerleri kadın hasta grubunda daha yüksek bulunurken diğer parametreler açısından farklılık önemsiz bulunmuştur. Östrojenin HDL sentezini artırıcı yönde bir etkisi vardır (115). Ortalama HDL değerlerinin kadın hasta grubunda daha yüksek olması, östrojenin etkisi nedeniyle beklenen bir sonuç olarak değerlendirildi. Nitekim kadın hasta grubumuzun yaş ortalaması 40,02 yıl olup çoğu menopoz döneminde değildi.

MS grubunda kadın hastalar erkek hastalardan daha obez idi. Obezite tip 2 DM için önemli bir ön belirteçdir. Özellikle abdominal obezite ile insülin direnci arasında sıkı bir ilişki vardır. Obezlerde açlık plazma insülin düzeyi ve oral glikoz tolerans testine insülin yanıtı artmıştır (116). Kadın hasta grubumuzda AKŞ değerinin erkek hasta grubundan daha yüksek olması; kadın hastaların daha obez olmaları dolayısı ile insülin direncinin daha yüksek olması ile açıklanabilir. Nitekim kadın hasta grubunda HOMA-IR değerleri istatistiksel olarak anlamlı olmasada erkek

hasta grubundan daha yüksek idi.

Hewitt ve arkadaşlarının 2004 yılında fareler üzerinde yaptıkları çalışmada östrojenin karaciğer yağlanması koruduğunu göstermişlerdir. Östrojen konsantrasyonları ile hepatik yağ asidi sentezi ve sekresyonunda negatif bir ilişki bulmuşlar ve östrojen verilen grupta hepatik trigliserid düzeylerinde anlamlı bir azalma gözlemlemişlerdir (117). Çalışmamızda erkek hasta grubunda AST, ALT, GGT ve ALP değerleri kadın hasta grubundan daha yüksek idi ve bu yükseklik ALT ile GGT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlıydı. Kadın hasta grubunda bu parametrelerin düşüklüğü östrojenin karaciğer yağlanması koruyucu etkisi ile açıklanabilir.

İnsülin direnci, MS'un temelindeki esas patolojik olay olarak görülmektedir (118). MS'u oluşturan patolojilerin (hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi, obezite) hepsinin temelinde insülin direncinin yer aldığı düşünülmektedir (119). Haffner ve arkadaşları; 8 yıl takip ettikleri sağlıklı bireylerde başlangıçta insülin düzeyleri daha yüksek olanların, bu süre sonunda insülin düzeyleri göreceli olarak daha düşük olanlara göre, daha fazla HT, dislipidemi ve tip 2 diyabet geliştirdiklerini gözlemlemişlerdir (120). Bunnag ve arkadaşları; 103 erkek, 118 kadından oluşan 221 MS'lu hastada HOMA-IR yöntemi ile insülin direncine bakmışlar ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada insülin direnci ile MS komponentleri arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğu bulunmuştur (121). Mau ve arkadaşları ise MS komponentleri arasındaki ilişkiyi incelemek üzere Hawaii'li 574 MS olgusunda açlık serum insülin düzeylerine bakmışlar ve MS'un her bir parametresi ile (hipertansiyon, glikoz intoleransı, düşük HDL düzeyi, yüksek trigliserid düzeyi, abdominal obezite) pozitif yönde bir korelasyon bulmuşlardır (122). Çalışmamızda MS grubundaki olguların açlık serum insülin ve HOMA-IR düzeyleri, kontrol grubu olgularının açlık serum insülin ve HOMA-IR düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ). MS grubunda olgular; 3(+), 4(+) ve 5(+) tanı kriterine sahip olmaları yönüyle 3 alt gruba ayrıldıklarında, insülin ve HOMA-IR değerlerinin, MS komponentleri arttıkça anlamlı derecede yükseldiği belirlendi ( $p<0,05$ ). Bu sonuçlar daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak (119-122), MS komponentlerinin temelinde insülin direncinin varlığını desteklemektedir.

Arıkan ve arkadaşlarının hs-CRP ile İnsülin direncinin ilişkisini inceleyen çalışmalarında, insülin direnci ve açlık insülin düzeyleri ile hs-CRP arasında pozitif yönde bir korelasyon saptamışlardır (123). Başka bir çalışmada ise; polikistik overli hastalarda CRP artışı gösterilmiş ve bu artışın insülin direnci ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (124). Rutter ve arkadaşlarının 3037 olguyu kapsayan çalışmalarında ise hs-CRP ile insülin direnci ve MS'un ilişkilerini göstermişler ve MS komponentleri arttıkça hs-CRP'nin de yükseldiğini ifade etmişlerdir (125).

Sağlıklı bireylerin %90'ında >3 mg/L olan CRP konsantrasyonları; birçok çalışmada insülin direnci, obezite, hipertansiyon, dislipidemi, glikoz intoleransı veya diyabet ile ilişkili bulunmuştur (7,126-129). Bu ilişkilerin fizyopatolojisi açık değildir; fakat insülin direnci ve diyabetin bir başka inflamatuvar markeri olan PAI-1 ile CRP artışının ilişkili olduğu bildirilmiştir ve MS'un uzun dönemde aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu gelişebileceği düşünülmektedir. Alternatif hipotez ise, insülin direnci nedeniyle hepatik akut faz reaktanlarının yükselmesidir (6). Altınova ve arkadaşları, diyabete MS eklendiğinde CRP düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığını ve CRP düzeylerinin MS komponentlerinden en fazla abdominal obeziteyi yansıtan bel çevresi ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (130). Lee ve arkadaşları, NECP-ATP III tanı kriterlerine göre 760 MS olgusunu kapsayan bir çalışma yapmışlar ve bu olgularda MS komponentleri ile hs-CRP arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Sonuç olarak; hs-CRP konsantrasyonları ile VKİ, bel çevresi, trigliserid, kan basıncı, AKŞ ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde bir korelasyon, HDL kolesterol değerleri ile negatif yönde bir korelasyon tesbit etmişlerdir (131). Laaksonen ve arkadaşları ise CRP düzeyi ile MS ve DM gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve CRP konsantrasyonları 3 mg/L 'nin üzerinde olan olguların MS gelişimi için yüksek riske sahip olduklarını gözlemlemişlerdir (132). Yapmış olduğumuz çalışmada da literatürle uyumlu olarak (7,126-132), MS grubu ile kontrol grubu ortalama hs-CRP değeri yönünden karşılaştırıldığında; ortalama hs-CRP değerinin MS olgularında kontrol gruplarına göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu (  $p < 0,05$ ).

Bu çalışmaların yanında birçok araştırmacı, MS komponentleri ile CRP düzeyleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymaya çalışmışlardır. Olguları kendi aralarında MS komponenti sayısına göre gruplandırmışlar ve MS komponentlerinin sayısı

arttikça hs-CRP düzeylerinin de arttığını saptamışlardır (133-135). Bizim çalışmamızda da MS komponentlerinin sayısına göre hastalar alt gruplara bölündüğünde mevcut çalışmalarla uyumlu olarak (133-135), hs-CRP düzeylerinin MS komponentleri arttikça anlamlı bir şekilde yükseldiği tesbit edildi ( $p<0,05$ ). Bu sonuçlar daha önceki çalışmalarda da işaret edildiği gibi; MS gelişiminde subklinik bir inflamasyonun varlığını düşündürebilir.

Büyük epidemiyolojik çalışmalarda MS ile serum ürik asit düzeyleri arasındaki ilişki ortaya konulmaya çalışılmıştır. Bu çalışmalarda araştırmacılar serum ürik asit konsantrasyonlarının; kan basıncı, bel-kalça oranı, HOMA-IR, VKİ, AKŞ, insülin, trigliserid, CRP ile pozitif ilişkili ve HDL düzeyleri ile negatif ilişkili olduğunu saptamışlardır (111-113).

Birçok çalışma; serum ürik asit klirensinin insülin direnci ile zıt yönde bir ilişkisinin olduğunu ve hiperinsülineminin, ürik asitin renal atılımını azalttığını belirtilmektedir (136,137). Ayrıca insülin direnci ve hiperinsülinemi, pürin biyosentezinde artışa neden olarak serum ürik asit düzeyini artırabilir (8). Rathmann ve arkadaşları Tayvanlı yetişkinlerde yapmış oldukları bir çalışmada; MS'lu olgularda trigliserid, AKŞ, kan basıncı ve obeziteden bağımsız olarak hiperürisemi ve hiperinsülinemi arasında pozitif bir korelasyon gözlemlemişlerdir (138). Çalışmamızda MS grubundaki ürik asit düzeyleri, kontrol grubu olgularının ürik asit düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p<0,05$ ) ve MS komponentleri arttikça ürik asit seviyelerinin de yükseldiği gözlendi ( $p<0,05$ ). Bu sonuçlar da mevcut çalışmalarla uyumlu olarak (111-113,138), MS ve komponentleri ile serum ürik asit seviyesinin ilişkilerini göstermektedir.

Başka bir çalışmada ise Yoo ve arkadaşları; Kore'li 53.477 yetişkin bireyde, serum ürik asit konsantrasyonları ile insülin direnci, hs-CRP düzeyleri, bel çevresi genişliği, hipertansiyon, trigliserid yüksekliği, açlık kan şekeri değerleri arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon; HDL düşüklüğü ile negatif yönde bir korelasyon tesbit etmişlerdir (9).

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da MS grubu olgularında, hs-CRP, ürik asit ve insülin direncinin karşılıklı ilişkileri incelendiğinde, hs-CRP ile ürik asit arasında; hs-CRP ile insülin direnci arasında ve ürik asit ile insülin direnci arasında aynı yönlü bir korelasyon saptandı. (sırası ile  $r=0,32$ ;  $r=0,65$ ;  $r=0,49$ ). Bu verilerde



çalışmalarla uyumlu olarak (9,111-113,138), mekanizmaları henüz tam olarak bilinmese de insülin direnci, ürik asit ve hs-CRP'nin karşılıklı ilişkilerini göstermektedir.

NAYKH, batı dünyasında en yaygın kronik karaciğer hastalığı olarak bilinmektedir (50). NAYKH; temel olarak MS'un komponentleri olan obezite, diyabet, dislipidemi ve insülin direnci gibi özellikler ile ilişkilidir (13,54,55). Bazı araştırmacılar NAYKH'nın, MS'un karaciğerdeki belirtisi olduğunu düşünmektedir (13-15). MS yaygın bir problemdir ve prevalansının yüksek olması nedeniyle büyük bir nüfus NAYKH gelişimi açısından risk altındadır (57). Hamaguchi ve arkadaşlarının erkek ve kadınlarda NAYKH gelişimi ile MS arasındaki ilişkiyi belirlemek için yaptıkları bir çalışmada başlangıç incelemesinde karaciğer yağlanması olmayan 1694 erkek ve 1453 kadın olguyu çalışmaya almışlar ve ortalama 2 yıl takip etmişlerdir. Takip süresi sonunda hastaların ikinci incelemelerinde 241 (%10) erkek hastada ve 67 (%5) kadın hastada NAYKH tesbit edilmiştir. NAYKH gelişiminde risk faktörleri değerlendirildiğinde, başlangıçta MS varlığı ve izlem süresince kilo alımı, NAYKH ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. Sonuç olarak MS'un NAYKH için güçlü bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (52). NAYKH'nın prevalansı; tip 2 diyabet ve trigiserid yüksekliği olan hastalarda %50-55'e, obez bireylerde %75'e çıkmaktadır ve obez olan diyabetik bireylerin hemen tamamında mevcuttur (55,57). Yapmış olduğumuz çalışmada NCEP-ATP III tanı kriterlerine göre 60 MS olgusunu inceledik ve 47 (%78,3) olguda değişik derecelerde karaciğer yağlanması tesbit ettik. MS grubu olgularını karaciğer yağlanma derecesi yönünden, karaciğer yağlanması olmayan grade 0, hafif derecede karaciğer yağlanması olan grade 1 ve orta derecede karaciğer yağlanması olan grade 2 olmak üzere 3 alt gruba ayırdığımızda; grade arttıkça MS komponentlerinin sayısının da arttığı gözlemlendi. Grade 1 yağlanması olan grup, daha düşük oranda MS komponentleri içerirken ( MS komponentlerinden 3'ünü içeren %85,7; 4'ünü içeren %14,7; 5'ini içeren %0,0); grade 2 yağlanması olan grup daha yüksek oranda MS komponentlerine sahipti (MS komponentlerinden 3'ünü içeren %26,6; 4'ünü içeren %52,2; 5'ini içeren %21,1) ( $x^2=22,45$ ;  $p<0,05$ ). Bu sonuçlar, MS ve komponentleri ile NAYKH ilişkisini ortaya koyan çalışmalarla uyum göstermektedir (13-15,52,54,55,57).

MS’da son zamanlarda adipoz doku içerisindeki fazla yağ dokusunun normal dağılımında yetersizlik olduğu ileri sürülmektedir. Bu yetersizlik, karaciğer kas ve pankreatik beta hücrelerinde ektojik yağ depolanmasına yol açabilir ve karaciğer yağlanması, dislipidemi, insülin direnci ve insülin üretiminde yetersizlik gibi patolojik olaylara neden olabilir (63). Bugün için yağlı karaciğer hastalığı patogeneğinde “two hits” (iki darbe) en geçerli kuram durumundadır (70). İlk darbe karaciğerin yağlı dejenerasyonu yada hepatik steatoz için substrat olan yağın hepatositlerde birikimidir (50,56,70). İnsülin direncinin NAYKH oluşumundaki ilk basamak olan “birinci darbe” gelişiminde en önemli faktör olduğu düşünülmektedir (69). Sakurai ve arkadaşları; 2007 yılında karaciğer biyopsisi ile karaciğer yağlanması tesbit edilen 131 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, karaciğer stage ve grade’i ile HOMA-IR değerleri arasında önemli korelasyonlar bulmuşlardır (139). Marchesini ve arkadaşlarının 1999 yılında yapmış oldukları bir çalışmada ise; kronik transaminaz yüksekliği ve US’de karaciğer yağlanması olan 46 kişi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, HOMA yöntemi ile çalışılan insülin direncinin anlamlı bir şekilde yüksek olduğunu tesbit etmişlerdir (47). Aynı araştırmacının 2001 yılında yapmış olduğu diğer bir çalışmasında; NAYKH tanısı alan normal glikoz toleranslı hastalarda bile insülin direncinin anlamlı bir şekilde yüksek olduğunu göstermiştir (140). Gonzales ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada ise; MS’un farklı özellikleriyle birlikte bozulmuş insülin duyarlılığının NAYKH’nda erken ve yaygın bir bulgu olduğu ve karaciğer hasarına neden olmada önemli rol oynadığını göstermişlerdir (6). Bizim çalışmamızda da MS grubu olgularını karaciğer yağlanması yönünden karaciğer yağlanması olmayan grade 0, grade 1 yağlanması olan ve grade 2 yağlanması olan olmak üzere alt gruplara ayırdığımızda; yağlanma derecesi arttıkça, insülin ve HOMA-IR değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseldiği gözlemlendi ( $p<0,05$ ). Bu sonuçlar NAYKH’nda insülin direncinin önemli bir etyolojik faktör olduğunu mevcut çalışmalarla paralel bir şekilde destekledi (6,139,140).

Lonardo ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; obez, diyabetik ve trigliserid yüksekliği olan hastaları incelemişler ve serum ürik asit düzeyleri ile açlık insülin düzeylerinin, MS’un bir başka genel özelliği olan NAYKH’nın bağımsız belirleyicileri olduklarını ifade etmişlerdir (141). NAYKH’nda karaciğerde miks bir

inflamasyon görülür ve inflamasyon yağlanma derecesi ile artar (142). NAYKH'nın basit formları hepatositlerde sadece trigliserid birikimi ile karakterize iken, bu sıklıkla inflamasyonla komplike hale gelir (143). Çalışmamızda insülin değerleri ve insülin direncine benzer bir şekilde, ürik asit ve hs-CRP değerlerinin de karaciğer yağlanması arttıkça yükseldiği gözlemlendi. Bu bulguların, her ne kadar NAYKH'nın etyopatogenezinde ürik asit ve hs-CRP'nin ilişkileri hakkında kesinleşmiş veri bulunmasada; NAYKH'nda görülen inflamasyonun göstergeleri olabileceği gibi; insülin direncinin, ürik asit ve hs-CRP üzerine olan etkileri sonucu da olabileceği düşünüldü.

NAYKH'nda en yaygın laboratuvar bulguları; hafif yada orta düzeye yükselmiş AST veya ALT yada her ikisinde yükselme ( $AST/ALT >1$ ) ve genellikle normalin üst sınırının 2-3 katını aşmayan artışlardır (57,72,73). Olguların bir kısmında ALP ve GGT değerleri de yüksek düzeyde olabilir ve normalin üst sınırının 2-3 katı civarına yükselebilir (72,74). NAYKH'nda; karaciğerde fibrozis gelişiminin obezite ve diyabet varlığında hızlandığı ve aminotransferaz seviyeleri ile korelasyon gösterdiği, Adams ve arkadaşlarının 103 hastayı içeren çalışmalarında gösterilmiştir (144). Luyckx ve arkadaşları ise; NAYKH'nda karaciğer yağlanmasının ciddiyeti ile ALT, AST ve GGT seviyeleri arasında pozitif korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir (145). Çalışmamızda MS grubu ile kontrol grubu arasında ALT, AST, GGT ve ALP değerleri karşılaştırıldığında; MS grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ) ve MS komponentleri arttıkça ALT, AST, GGT değerlerindeki yükselme istatistiksel olarak anlamlılığını korur iken ( $p < 0,05$ ), ALP istatistiksel olarak anlamsız bulundu ( $p > 0,05$ ). Ancak 4(+) ve 5(+) tanı kriteri içeren grupların ALP değerleri ortalamaları, 3(+) tanı kriteri içeren gruptan daha yüksek idi. Bu verilerde MS ve NAYKH ilişkisini destekleyen bulgulardı. Çalışmamızda MS grubu olgularında %78,3 oranında NAYKH tesbit edildi. MS grubu olgularını karaciğer yağlanması yönünden karaciğer yağlanması olmayan grade 0, grade 1 yağlanması olan ve grade 2 yağlanması olan olmak üzere 3 alt gruba ayırdığımızda; karaciğer grade'ini arttıkça ALT ve GGT değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı yükseldiği gözlemlendi ( $p < 0,05$ ). AST ve ALP değerleri ise karaciğer grade'ini arttıkça yükseldiği halde; istatistiksel açıdan karaciğer yağlanması olmayan gruba grade 2 yağlanması olan grup ve grade 1 yağlanması olan gruba grade 2 yağlanması olan grup arasındaki

farklılık anlamı bulunmuştur ( $p>0,05$ ). Bu bulgularımız da çalışmalarla uyum göstermiştir (73,74,144,145).

Sonuç olarak elde ettiğimiz verilerin de gösterdiği gibi MS ile serum ürik asit, hs-CRP, HOMA-IR değerleri ve NAYKH arasında yakın bir ilişki mevcuttur. MS'lu olgularda serum ürik asit, hs-CRP seviyelerinin ve NAYKH sıklığının arttığını; insülin direncinin, serum ürik asit ve hs-CRP artışının NAYKH'nın patogeneğinde rol oynadığını söyleyebiliriz. Ayrıca bu bulgular MS'lu her hastada non-alkolik karaciğer yağlanması araştırılması gerektiğini ve erken tanı ve tedavi yaklaşımları ile siroz ve hepatoselüler karsinom gibi olası komplikasyonların önüne geçilebileceğini düşündürmektedir. Ancak bu konuda kesin birşey söyleyebilmek için geniş kapsamlı daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya, MS tanısı alan 60 hasta ve kontrol grubu olarak 42 sağlıklı birey olmak üzere toplam 102 birey dahil edildi. Hasta grubundaki bireylerin yaş ortalamaları  $40,20 \pm 9,12$  yıl ve kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalamaları  $38,11 \pm 10,97$  yıl idi. Hasta grubundaki bireylerin 26'sı (%43,3) erkek, 34'ü (%56,7) kadın, kontrol gruptaki bireylerin 21'i (%50,0) erkek ve 21'i (%50,0) kadındı. Yaş ve cinsiyet yönünden gruplar arası farklılık önemsizdi ( $p > 0,05$ ).
2. MS hastalarının ortalama AKŞ, trigliserid, sistolik ve diyastolik kan basıncı, bel çevresi, VKİ, AST, ALT, GGT, ALP, hs-CRP, ürik asit, insülin ve HOMA-IR değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ( $p < 0,05$ ), LDL değeri istatistiksel olarak anlamsız derecede yüksekti ( $p > 0,05$ ). HDL değeri ise MS grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ( $p < 0,05$ ).
3. MS'lu kadınlarda erkeklere göre ortalama VKİ, AKŞ, HDL değerleri istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek ( $p < 0,05$ ); trigliserid, bel çevresi, hs-CRP, insülin ve HOMA-IR değerleri anlamsız derecede yüksek bulundu ( $p > 0,05$ ).
4. MS'lu kadınlarda erkeklere göre ALT ve GGT değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük ( $p < 0,05$ ); ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı, ALP, LDL ve ürik asit değerleri anlamsız derecede düşük bulundu ( $p > 0,05$ ).
5. MS'lu olguların 13 (%21,7)'ünde karaciğer yağlanması bulunmazken, 47 (%78,3)'sinde değişik derecelerde karaciğer yağlanması olduğu görüldü. Kadın hasta grubunu oluşturan 34 hastanın 27 (%79,4)'sinde ve erkek hasta grubunu oluşturan 26 hastanın 20 (%76,9)'sinde karaciğer yağlanması tesbit edildi.

6. MS olguları, 3(+), 4(+) ve 5(+) tanı kriterine sahip olmaları yönüyle sırası ile grup 1, grup 2, grup 3 olarak 3 alt gruba ayırdıklarında ortalama AST, ALT, GGT, ürik asit, hs-CRP insülin ve HOMA-IR değerlerinin, MS komponentleri arttıkça yükseldiği gözlemlendi. Ortalama ALP değerleri yönünden gruplar arası fark anlamsız bulundu ( $p>0,05$ ). Ortalama hs-CRP insülin ve HOMA-IR değerlerindeki bu yükseliş tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı iken ( $p<0,05$ ), ortalama ürik asit değerlerinin sadece grup 1 ile grup 3 hastaları arasındaki farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). ALT, AST ve GGT değerlerinin ortalaması ise grup 1 ile grup 2 ve grup 3 hastaları arasındaki farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ).
7. MS'lu olguların var olan tanı kriterleri arttıkça karaciğerde yağlanmanın arttığı görüldü.
8. MS olgularını karaciğer yağlanma derecesi yönünden, karaciğer yağlanması olmayan: grade 0, hafif derecede karaciğer yağlanması olan: grade 1 ve orta derecede karaciğer yağlanması olan: grade 2 olmak üzere sırası ile grup 1, grup 2 ve grup 3 olarak 3 alt gruba ayırdığımızda; karaciğer yağlanma dereceleri arttıkça ortalama AST, ALT, GGT, ALP, hs-CRP, insülin, ve ürik asit değerlerinin arttığı görüldü. Gruplar ikişerli olarak ortalama ALT, GGT, insülin, HOMA-IR ve hs-CRP değerleri yönünden karşılaştırıldıklarında; tüm gruplar arası farklılık istatistiksel açıdan önemli bulundu ( $p<0,05$ ).
9. MS olgularında karaciğer yağlanma derecesi yönünden alt gruplar ikişerli olarak karşılaştırıldığında; AST ve ALP değerleri ortalamaları, grup 1 ile grup 3 ve grup 2 ile grup 3 hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,05$ ). Grup 2'deki bireylerin AST ve ALP değerleri ortalamaları grup 1 hastalarından daha yüksek olmasına rağmen, bu yükseklik istatistiksel açıdan önemsiz bulundu ( $p>0,05$ ).
10. MS olgularında karaciğer yağlanma derecesi yönünden alt gruplar ürik asit değerleri ortalamaları yönünden ikişerli olarak karşılaştırıldıklarında ise grup 1 ile grup 2 ve grup 3 hastaları arasındaki farklılık istatistiksel açıdan önemli

bulunurken ( $p < 0,05$ ), grup 3 hastalarında ürik asit değerleri ortalaması daha yüksek olmasına rağmen, grup 2 ile grup 3 hastaları arasındaki farklılık istatistiksel açıdan anlamsız bulundu ( $p > 0,05$ ).

**KAYNAKLAR**

1. Satman İ, Kocabay G. Diabet ve Karaciğer Yağlanması. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 2006; 26(2): 1-12.
2. Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet. Özata M, Yöner A. (Editörler). 1. baskı. İstanbul Medical Yayıncılık; 2006: 550-63.
3. Klinik Kardiyoloji. Erol Ç (editör). Ankara MN Medikal ve Nobel Tıp Kitap Sarayı; 2004: 20-5.
4. Işıldak M, Sain Güven G, Gürlek A. Metabolik sendrom ve insulin direnci. Hacettepe Tıp Dergisi 2004; 35: 96-9.
5. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care 2001; 24(4): 683-9.
6. González AS, Guerrero DB, Soto MB, Díaz SP, Martínez-Olmos M, Vidal O. Metabolic syndrome, insulin resistance and the inflammation markers C-reactive protein and ferritin. Eur J Clin Nutr 2006; 60(6): 802-9.
7. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation 2000; 102(1): 42-7.
8. Tsofli SG, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Athyros VG, Elisaf MS. Elevated serum uric acid levels in metabolic syndrome: an active component or an innocent bystander? Metabolism 2006; 55(10): 1293-301.
9. Yoo TW, Sung KC, Shin HS, Kim BJ, Kim BS, Kang JH, Lee MH, Park JR, Kim H, Rhee EJ, Lee WY, Kim SW, Ryu SH, Keum DG. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. Circ J 2005; 69(8): 928-33.
10. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. Diabetes Care 2007; 30(3): 734-43.



11. Cassader M, Gambino R, Musso G, Depetris N, Mecca F, Cavallo-Perin P, Pacini G, Rizzetto M, Pagano G. Postprandial triglyceride-rich lipoprotein metabolism and insulin sensitivity in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Lipids* 2001; 36(10): 1117-24.
12. Şentürk O. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH). *Folia* 2004; 4 :12-20.
13. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, Melchionda N, Rizzetto M. Nonalcoholic Fatty Liver, Steatohepatitis and the Metabolic Syndrome. *Hepatology* 2003; 37(4): 917-23.
14. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, Karim R, Lin R, Samarasinghe D, Liddle C, Weltman M, George J. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002; 35(2): 373-9.
15. Hui JM, Farrell GC. Clear messages from sonographic shadows? Links between metabolic disorders and liver disease, and what to do about them. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18(10): 1115-7.
16. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001; 21(1): 17-26.
17. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112(17): 2735-52.
18. Gedik O. İnsülin Direnci Sendromu. İç Hastalıkları Kongresi. Eylül 2004 Antalya. Konferans Kitabı: 46.
19. Reaven G. Role of İnsulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
20. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. Sencer E (editör). Nobel

Tıp Kitabevi; 2001: 726-33.

21. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106(3): 286-8.
22. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004; 109(3): 433-8.
23. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care* 2004; 27(10): 2444-9.
24. Onat A, Sansoy V. Halkımızda Koroner Hastalığın Başşuçlusu Metabolik Sendrom: Sıklığı, Unsurları, Koroner Risk ile İlişkisi ve Yüksek Risk Kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30(1):8-15.
25. Metabolik Sendrom Araştırma Grubu (Ö Kozan, A Oğuz, Ç Erol, Z Öngen, A Abacı, A Temizhan, Ş Çelik. M Şenocak) Metabolik Sendrom Araştırması METSAR sonuçları. XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya, 2004.
26. 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.
27. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; National Heart, Lung and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110(2): 227-39.
28. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, Hellman R, Jellinger PS, Kendall D, Krauss RM, Neufeld ND, Petak SM, Rodbard HW, Seibel JA, Smith DA, Wilson PW. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003; 9(3): 237-52.

29. Alberti G. IDF consensus on the Metabolic Syndrome: Definition and Treatment, presented at 1 st International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome, Berlin, 2005: 1-7. Available on-line: <http://www.idf.org/webcast>.
30. Meigs JB. Metabolik sendrom tanımlamaları ve mekanizmaları. *Endocrinology and Diabetes*. Türkçe baskı. Hatemi H (çevri editörü). 2006; 1(2): 69-78.
31. Current Kardiyoloji Tanı ve Tedavi. Türkçe çevri. Erol Ç, Biberoglu K, Atalar E (çevri editörleri). 2. baskı. Ankara Güneş Kitabevi; 2006: 23-4.
32. Tammelin T, Laitinen J, Näyhä S. Change in the level of physical activity from adolescence into adulthood and obesity at the age of 31 years. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28(6): 775-82.
33. Devaraj S, Rosenson RS, Jialal I. Metabolic syndrome: an appraisal of the pro-inflammatory and procoagulant status. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33(2): 431-53.
34. Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Lupien PJ. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994; 73(7): 460-8.
35. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *J Clin Invest* 1997; 100(5): 1166-73.
36. Raz I, Eldor R, Cernea S, Shafir E. Diabetes: insulin resistance and derangements in lipid metabolism. Cure through intervention in fat transport and storage. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21(1): 3-14.
37. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities-the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334(6): 374-81.
38. Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition* 2001; 17(11-12): 953-66

39. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994; 43(11): 1271-8.
40. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension and cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2000; 13(6): 112-22.
41. DeFronzo RA. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidaemia and atherosclerosis. *Neth J Med* 1997; 50(5): 191-7.
42. Raji A, Seely EW, Bekins SA, Williams GH, Simonson DC. Rosiglitazone improves insulin sensitivity and lowers blood pressure in hypertensive patients. *Diabetes Care* 2003; 26(1): 172-8.
43. Füllert S, Schneider F, Haak E, Rau H, Badenhoop K, Lübben G, Usadel KH, Konrad T. Effects of pioglitazone in nondiabetic patients with arterial hypertension: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(12): 5503-6.
44. Brunzell JD, Hokanson JE. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. *Diabetes Care* 1999; 22(3):10–3.
45. Kendall DM, Harmel AP. The metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease: understanding the role of insulin resistance. *Am J Manag Care* 2002; 8(20): 635-53.
46. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000; 106(4): 453-58.
47. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, Forlani G, Melchionda N. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999; 107(5): 450-5.
48. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26(11): 3160-7.

49. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339(4): 229-34.
50. Gastroenterolojide Klinik Yaklaşım. Yurdakul İ, Şentürk H, Tuncer MM, Göksoy E. (editörler). 1.baskı. İstanbul Deomed Medikal Yayıncılık; 2004: 171-80.
51. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55(7): 434-8.
52. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, Omatsu T, Nakajima T, Sarui H, Shimazaki M, Kato T, Okuda J, Ida K. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005; 143(10): 722-8.
53. Becker U, Deis A, Sørensen TI, Grønbaek M, Borch-Johnsen K, Müller CF, Schnohr P, Jensen G. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996; 23(5): 1025-9.
54. Tarantino G, Saldalamacchia G, Conca P, Arena A. Non-alcoholic fatty liver disease: further expression of the metabolic syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22(3): 293-303.
55. Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ* 2005; 172 (7): 899-905.
56. Gastroenteroloji. Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ (editörler). 1. baskı. Türk Gastroenteroloji Vakfı; 2002: 593-604.
57. Akbar DH, Kawther AH. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome: what we know and what we don't know. *Med Sci Monit* 2006; 12(1): 23-6.
58. Sheth S, Gordon F, Chopra S. Nonalcoholic Steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997; 126(2): 137-45.

59. Ludwig J, McGill DB, Lindor KD. Review: Nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12(5): 398-403.
60. Neuschwander Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37(5): 1202-19.
61. Çelebi S, Atasever H, Mengüçük D, Açık Y, Bahçecioğlu H. Elazığ kent toplumunda nonalkolik yağlı karaciğerin epidemiyolojik özellikleri. *Akademi Gastroenteroloji Dergisi* 2006; 5(1): 41-6.
62. Gören B, Fen T. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005; 25: 841-49.
63. Unger RH. Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology* 2003; 144(12): 5159-65.
64. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibasaki S, Takahashi M, Nagai M, Matsuzawa Y, Funahashi T. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004; 68(11): 975-81.
65. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology* 2004; 40(1): 46-54.
66. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000; 343(20): 1467-76.
67. Leclercq IA, Farrell GC, Schriemer R, Robertson GR. Leptin is essential for the hepatic fibrogenic response to chronic liver injury. *J Hepatol* 2002; 37(2): 206-13.
68. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Clore JN. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 120(5): 1183-92.
69. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114(4): 842-45.

70. Leuschner U. Non-alcoholic Steatohepatit. Tükçe çeviri. Şensu S (çevri editörü). İstanbul Ali Arif İlaç Sanayi A.Ş; 2006: 4-35.
71. Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A. Mitochondria in steatohepatitis. Semin Liver Dis 2001; 21(1): 57-69.
72. Gastroenterohepatoloji. Ökten A (editör). İstanbul Nobel tıp Kitabevleri; 2001: 469-86.
73. Malnick SD, Beergabel M, Knobler H. Non-alcoholic fatty liver: a common manifestation of a metabolic disorder. QJM 2003; 96(10): 699-709.
74. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. Gastroenterology 1994; 107(4): 1103-9.
75. Klinik Karaciğer Hastalıkları. Dolar ME (editör). İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri; 2002: 111-30.
76. Mayo Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. Türkçe çevri. Danalıoğlu A, Beşşık F (çevri editörleri). 1. baskı. İstanbul Medikal Yayıncılık; 2005: 409-15.
77. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, Mullen KD, Cooper JN, Sheridan MJ. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2002; 123(3): 745-50.
78. Longo R, Pollesello P, Ricci C, Masutti F, Kvam BJ, Bercich L, Crocè LS, Grigolato P, Paoletti S, de Bernard B. Proton MR spectroscopy in quantitative in vivo determination of fat content in human liver steatosis. J Magn Reson Imaging 1995; 5(3): 281-5.
79. Klinik Radyoloji. Tuncel E (editör). İstanbul Güneş ve Nobel Tıp Kitabevleri; 2002: 287-89.
80. Bolu E, Taşpınar A. İnsülin Direncinin Moleküler Mekanizmaları. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Endokrinoloji J Med Sci 2006; 2 (3): 8-17.
81. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Kayaalp OS (editör). 9. baskı. Hacettepe-TAŞ; 2000: 1252-64.

82. Holleman F, Hoekstra J. Insulin Lispro. *N Engl J Med* 1997; 337(3): 176-83.
83. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Yenigün M (editör). İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri; 2001: 839-52.
84. Bakris GL, Walsh MF, Sowers JR. Endothelium/mesangium interactions: Role of insulin-like growth factors. In: Sowers JR, ed. *Endocrinology of the Vasculature*. Totowa NJ: Huma Pres; 1996: 341.
85. Obezite Atlası. Serter R (editör). 1. baskı. Roche Müstahzarları Sanayi A.Ş; 2004: 64-71.
86. Hunter SJ, Garvey WT. Insulin action and insulin resistance: diseases involving defects in insulin reseptors, signal transduction and the glucose transport effector system. *Am J Med* 1998; 105(4):331-45.
87. Beler B. İnsülin rezistansının klinik önemi. İstanbul Dr. Bedi Beler Diyabet Merkezi yayını; 2000: 53.
88. Reaven GM, Hollenbeck CB, Chen YD. Relationship between glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in non-obese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *Diabetologia* 1989; 32(1) :52-5.
89. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 2002; 28(7): 412-9.
90. Osei K, Rhinesmith S, Gaillard T, Schuster D. Impaired insulin sensitivity, insulin secretion, and glucose effectiveness predict future development of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in pre-diabetic African Americans: implications for primary diabetes prevention. *Diabetes Care* 2004; 27(6): 1439-46.
91. Jaber LA, Brown MB, Hammad A, Zhu Q, Herman WH. The prevalence of the metabolic syndrome among arab americans. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 234-8.
92. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340(6): 448-54.



93. Baumann H. The acute phase response. *Immunol Today* 1994; 15(2): 74-80.
94. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann NY Acad Sci* 1982; 389: 39.
95. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem* 1999; 45(12): 2136-41.
96. Buğdaycı G, Polat Düzgün A, Koca Y, Sezer S, Turhan T. Metabolik Sendromu olan ve Olmayan Yaşlı Bireylerde hs-CRP'nin Önemi. *Türk Geriyatri Dergisi* 2005; 8(2): 57-60.
97. Ockene IS, Matthews CE, Rifai N, Ridker PM, Reed G, Stanek E. Variability and classification accuracy of serial high-sensitivity C-reactive protein measurements in healthy adults. *Clin Chem* 2003; 47(3): 444-50.
98. Rohde LE, Hennekens CH, Ridker PM. Survey of C-reactive protein and cardiovascular risk factors in apparently healthy men. *Am J Cardiol* 1999; 84(9): 1018-22.
99. Germino FW. Using C-reactive protein in practice. *Patient Care* 2002; 6: 50-5.
100. İmmünoloji. Kılıçturgay K (editör). 3. baskı. Bursa Nobel ve Güneş Yayınevleri; 2003: 226-227.
101. Temelkova-Kurktschiev T, Henkel E, Koehler C, Karrei K, Hanefeld M. Subclinical inflammation in newly detected Type II diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 2002; 45(1): 151.
102. Roberts WL, Moulton L, Law TC, Farrow G, Cooper-Anderson M, Savory J, Rifai N. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *Clin Chem* 2001; 47(3): 418-25.
103. Rifai N. Hs-CRP in the primary prevention of cardiovascular disease: a new utility for an old protein. *The Fats of Life. AACC LVD Newsletter* 2001; 15: 1.
104. Festa A, Hanley AJ, Tracy RP, D'Agostino R Jr, Haffner SM. Inflammation in the prediabetic state is related to increased insulin resistance rather than decreased insulin secretion. *Circulation* 2003; 108(15): 1822-30.

105. Choi KM, Lee J, Lee KW, Seo JA, Oh JH, Kim SG, Kim NH, Choi DS, Baik SH. Comparison of serum concentrations of C-reactive protein, TNF-alpha, and interleukin 6 between elderly Korean women with normal and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 64(2): 99-106.
106. Rifai N. High-sensitivity C-reactive protein: a useful marker for cardiovascular disease risk prediction and the metabolic syndrome. *Clin Chem* 2005; 51(3): 504-5.
107. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 2004; 29(8): 439-93.
108. Champe PC, Harvey RA. Nucleotide Metabolism. In: *Biochemistry Lippincott's Illustrated Reviews*. Lippincott Company 1994; 343-356.
109. Roch-Ramel F, Guisan B. Renal Transport of Urate in Humans. *News Physiol Sci* 1999; 14: 80-4.
110. Acartürk G, Karaca E, Yüksel Ş, Çölbat M, Uslan İ, Karaman Ö, Paşalı Kilit T. Obezlerde Metabolik sendromun Dünya Sağlık Örgütü Erişkin Tedavi Paneli-III Kriterlerine Göre Karşılaştırılması. *MN Dahili Tıp Bilimleri* 2007; 2(3-4): 107-11.
111. Klein BE, Klein R, Lee KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. *Diabetes Care* 2002; 25(10): 1790-4.
112. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Nagai R, Yamakado M. Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(5): 1038-44.
113. Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K, Tatara K. Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or Type II diabetes in Japanese male office workers. *Eur J Epidemiol* 2003; 18(6): 523-30.
114. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999 Jun; 116(6): 1413-9.

115. 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.
116. Kopelman PG. Hormones and obesity. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1994; 8(3): 549-75.
117. 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.
118. Davis S. Insulin, oral hypoglycemic agents, and the pharmacology of the endocrine pancreas. Hardman J, Limbard L (editörler). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York, NY: Mc Graw-Hill Publishing Co;1996: 1487-517.
119. Florkowski CM. Management of co-existing diabetes mellitus and dyslipidemia: defining the role of thiazolidinediones. *Am J Cardiovasc Drugs* 2002; 2(1): 15-21.
120. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992; 41(6): 715-22.
121. Bunnag P, Chanprasertyothin S, Kongsuksai A, Ongphiphadhanakul B, Rajatanavin R, Puavilai G. Correlation between serum insulin and features of metabolic syndrome in Thais. *J Med Assoc Thai* 2000; 83(7): 783-9.
122. Mau MK, Grandinetti A, Arakaki RF, Chang HK, Kinney EK, Curb JD. The insulin resistance syndrome in native Hawaiians. Native Hawaiian Health Research (NHHR) Project. *Diabetes Care* 1997; 20(9): 1376-80.
123. Arıkan Ş, Gökalp D, Tuzcu A, Bahceci M. Yüksek Duyarlıklı CRP İnsulin Direncinin Erken Bir Göstergesi Olabilir mi? *Diabet Bilimi* 2007; 5(2): 50-4.
124. Bahceci M, Tuzcu A, Canoruc N, Tuzun Y, Kidir V, Aslan C. Serum C-reactive protein (CRP) levels and insulin resistance in non-obese women with polycystic ovarian syndrome and effect of bicalutamide on hirsutism, CRP levels and insulin resistance. *Horm Res* 2004; 62(6): 283-7.

125. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW. C-reactive protein, the metabolic syndrome and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2004; 110(4): 380-5.
126. Hak AE, Stehouwer CD, Bots ML, Polderman KH, Schalkwijk CG, Westendorp IC, Hofman A, Witteman JC. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(8): 1986-91.
127. Pannacciulli N, Cantatore FP, Minenna A, Bellacicco M, Giorgino R, De Pergola G. C-reactive protein is independently associated with total body fat, central fat, and insulin resistance in adult women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25(10): 1416-20.
128. Marques-Vidal P, Mazoyer E, Bongard V, Gourdy P, Ruidavets JB, Drouet L, Ferrières J. Prevalence of insulin resistance syndrome in southwestern France and its relationship with inflammatory and hemostatic markers. *Diabetes Care* 2002; 25(8): 1371-7.
129. Ford ES. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2003; 168(2): 351-8.
130. Altınova A, Törüner F, Arslan E. Metabolik Sendromu Olan Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Artmış Serum Duyarlı C-Reaktif Protein Düzeyleri. *Endokrinolojide Yönelişler* 2007; 6(1): 22-5.
131. Lee WY, Park JS, Noh SY, Rhee EJ, Sung KC, Kim BS, Kang JH, Kim SW, Lee MH, Park JR. C-reactive protein concentrations are related to insulin resistance and metabolic syndrome as defined by the ATP III report. *Int J Cardiol* 2004; 97(1): 101-6.
132. Laaksonen DE, Niskanen L, Nyysönen K, Punnonen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, Salonen R, Salonen JT. C-reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetologia* 2004; 47(8): 1403-10.

133. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and incident cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Diabetes* 2005; 54(11): 3252-7.
134. Nakanishi N, Shiraishi T, Wada M. C-reactive protein concentration is more strongly related to metabolic syndrome in women than in men: the Minoh Study. *Circ J* 2005; 69(4): 386-91.
135. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14,719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107(3): 391-7.
136. Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991; 266(21): 3008-11.
137. Muscelli E, Natali A, Bianchi S, Bigazzi R, Galvan AQ, Sironi AM, Frascerra S, Ciociaro D, Ferrannini E. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1996; 9(8): 746-52.
138. Rathmann W, Funkhouser E, Dyer AR, Roseman JM. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Ann Epidemiol* 1998; 8(4): 250-61.
139. Sakurai M, Takamura T, Ota T, Ando H, Akahori H, Kaji K, Sasaki M, Nakanuma Y, Miura K, Kaneko S. Liver steatosis, but not fibrosis, is associated with insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2007; 42(4): 312-7.
140. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, McCullough AJ, Natale S, Forlani G, Melchionda N. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001; 50(8): 1844-50.
141. Lonardo A, Loria P, Leonardi F, Borsatti A, Neri P, Pulvirenti M, Verrone AM, Bagni A, Bertolotti M, Ganazzi D, Carulli N; POLI.ST.E.N.A. Study Group. Policentrica Steatosi Epatica Non Alcolica. Fasting insulin and uric acid levels but not indices of iron metabolism are independent predictors of non-alcoholic

fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2002; 34(3): 204-11.

142. Konduk T, Şentürk Ö. Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı. *Klinik Aktüel Tıp Gastroenteroloji ve Hepatoloji Özel Sayısı* 2006; 11(7): 22-34.
143. Bogdanova K, Pocztakova H, Uherkova L, Riegrova D, Rypka M, Feher J, Marchesini G, Vesely J. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)-a novel common aspect of the metabolic syndrome. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2006; 150(1): 101-4.
144. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005; 42(1): 132-8.
145. Luyckx FH, Lefebvre PJ, Scheen AJ. Non-alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diabetes Metab* 2000; 26(2): 98-106.