

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

**METABOLİK OLARAK SAĞLIKLI VE SAĞLIKSIZ OBEZ
HASTALARDA AORT SERTLİĞİ VE KAROTİS İNTİMA
MEDİA TABAKASININ KALINLIĞI**

**Dr.Azerhan Ezgi Kuzucu
UZMANLIK TEZİ**

Tez Yöneticisi

Yrd. Doç. Dr Adalet Özçiçek



ERZİNCAN-2017

ONAY

“Metabolik olarak sağlıklı ve sağlıksız obez hastalarda aort sertliği ve karotis intima media tabakasının kalınlığı” isimli çalışmanın Erzincan Üniversitesi Tıp Fakóltesi Etik Kurulu’nun “06.11.2015 tarih 11 sayılı oturumunun 11/04 numaralı” onayı ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kürsü Kurulunun “30.06.2015 tarih 08 sayılı oturumunun 01 numaralı” kararı ile Yrd. Doç. Dr Adalet Özçiçek denetiminde Arař. Gör. Dr. Azerhan Ezgi KUZUCU tarafından tez olarak çalışılması uygun görölmüştür.



ÖZET

METABOLİK OLARAK SAĞLIKLI VE SAĞLIKSIZ OBEZ HASTALARDA AORT SERTLİĞİ VE KAROTİS İNTİMA MEDİA TABAKASININ KALINLIĞI

Kardiyovasküler hastalıklar dünya çapında en önemli ölüm nedenidir. Yapılan birçok çalışma, benzer vücut kitle indeksine sahip hastalar arasında, diyabet ve kardiyovasküler hastalığa yol açma riski açısından farkların bulunduğunu, farklı kardiyometabolik faktörlerin suçlanabileceğini desteklemektedir. Çalışmamız; metabolik olarak sağlıklı ve sağlıksız obez hastalarda aort sertliği ve karotis intima media tabakasının kalınlığının metabolik sendrom kriterleri ve kardiyovasküler hastalık risk faktörleriyle ilişkisini belirlemeyi amaçlamıştır.

Çalışmamıza Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Poliklinikleri'ne Kasım 2015 ve Haziran 2016 tarihleri arasında başvuran, bilinen diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, tiroid ve koroner arter hastalığı olmayan yaşları 19 ile 62 arasında değişen, toplam 98 obez kadın hasta alındı. Metabolik olarak sağlıklı obezler ve sağlıksız obezler olarak iki grup oluşturuldu. Tüm olguların demografik ve klinik verileri kayıt edildi, karotis intima media kalınlıkları ölçüldü ve aort sertliği değerleri hesaplandı. Metabolik olarak sağlıklı obezler ve sağlıksız obezlerin oluşturduğu iki grubun aort sertliği ve karotis intima media kalınlıkları karşılaştırıldı. Karotis intima media kalınlığının yaş, vücut kitle indeksi, bel çevresi, sistolik ve diyastolik tansiyon arteryel değerleri, yüksek duyarlılıklı c-reaktif protein, kreatinin, lipid profili, glikolize hemoglobin, açlık kan glukozu, TSH ve insülin direnci ile ilişkisi değerlendirildi.

Çalışmamıza katılan metabolik olarak sağlıklı ve sağlıksız obezlerin oluşturduğu gruplar arasında karotis intima media kalınlıkları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu. Çalışmamıza katılan metabolik olarak sağlıklı ve sağlıksız obezlerin oluşturduğu gruplar arasında aortik strain değeri metabolik sendrom olanlarda olmayanlara göre daha düşük bulundu ancak istatistiki açıdan anlamlı fark tespit edilmedi. Çalışmamızda aortik strain ile metabolik sendrom kriterleri ve karotis intima media kalınlığı arasında negatif korelasyon gösterildi. Çalışmamızda karotis intima media kalınlığı ile kardiyovasküler risk parametreleri olan yaş, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, açlık kan glukozu, HbA1c, total kolesterol, LDL

kolesterol arasında anlamlı istatistiki ilişki bulundu. Yaptığımız çalışmanın sonuçları karotis intima media kalınlık ölçümünün, obez bireylerde, bir metabolik sendrom kriteri ve artmış kardiyovasküler riskin noninvaziv bir belirteci olarak kullanılmaya aday bir parametre olabileceğini, metabolik olarak sağlıksız bireylerde kardiyovasküler koruma açısından daha agresif tedavi modalitelerinin benimsenmesi gerektiğini öngördürebilir.

Anahtar Kelimeler: Kardiyovasküler Hastalık, Obezite, Metabolik Sendrom, Karotis İntima Media Kalınlığı, Aort Sertliği.



SUMMARY

CAROTID INTIMA MEDIA THICKNESS AND AORTIC STIFFNESS IN METABOLICALLY HEALTHY AND UNHEALTHY OBESE PATIENTS

Cardiovascular diseases are the most important cause of mortality worldwide. Many studies have suggested that different cardiometabolic factors may be blamed for differences in the risk of developing diabetes mellitus and cardiovascular disease among patients with similar body mass index. In this study, we aimed to determine the association of aortic stiffness and carotid intima media thickness with metabolic syndrome criterion and cardiovascular risk factors in metabolically healthy and unhealthy obese patients.

Ninety-eight obese women admitted to the Mengücek Gazi Training and Research Hospital internal medicine clinics in Erzincan, with unknown diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, thyroid and coronary artery disease and aged between 19 and 62 years were included in to this study between November 2015 and June 2016. Participants separated into two groups as metabolically healthy obese and metabolically unhealthy obese individuals. Demographic and clinical data of all cases were recorded. The measurements of carotid intima-media thickness and aortic strain were recorded as clinical data and compared in two groups. The association of carotid intima media thickness and aortic strain with age, body mass index, waist circumference, systolic and diastolic blood pressure arterial values, high sensitivity c-reactive protein, creatinine, lipid profile, glycosylated hemoglobin, fasting blood glucose, TSH and insulin resistance were evaluated.

Statistically significant difference was found in patients when comparing carotid intima media thickness between metabolic healthy obese and unhealthy obese groups. There was no significant difference in the aortic stiffness values between the metabolic healthy and unhealthy obese groups, but he aortic strain value was lower in patients with metabolic syndrome. There was a negative correlation between aortic strain and metabolic syndrome criteria and carotid intima media thickness. Additionally, statistically significant association between carotid intima media thickness and cardiovascular risk parameters such as age, waist circumference,

systolic blood pressure, diastolic blood pressure, fasting blood glucose, HbA1c, total cholesterol, LDL cholesterol were also determined. Carotid intima thickness measurement between metabolically healthy and non-healthy obese groups can be considered as a parameter for metabolic syndrome and a noninvasive parameter of increased cardiovascular risk in obese individuals and this may predict that more aggressive treatment modalities should be adopted in terms of cardiovascular protection in metabolically unhealthy individuals.

Key words: Cardiovascular Disease, Obesity, Metabolic Syndrome, Carotid Intima-Media Thickness, Vascular Stiffness.



İÇİNDEKİLER

1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler.....	3
2.1 Obezite.....	3
2.2 Metabolik Sendrom.....	8
2.3 Aort Sertliği	16
2.4 Karotis İntima Media Kalınlığı.....	17
3. Gereç ve Yöntem.....	19
4. Bulgular.....	22
5. Tartışma.....	27
6. Sonuç.....	32
7. Kaynaklar.....	33

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite dünya çapında yaygın olarak görülen; özellikle Tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar (KVH), kanser ve hipertansiyon (HT) insidansında artışa ve daha pek çok sağlık sorununa yol açan epidemik bir hastalıktır (1). Türkiye’de obezite prevalansı gelişmiş batı ülkelerine benzer oranlarda olup, 2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışmasında, kadınlarda obezite sıklığı %44, erkeklerde %27 ve genel toplumda ise %35 bulunmuştur (2).

Metabolik sendrom (MetS), insülin direnci ile başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir endokrinopatidir (3). Metabolik sendrom aynı zamanda protrombotik ve proinflamatuvar bir süreçtir (4).

Bu metabolik anormallikler kardiyovasküler hastalıklar için önemli risk faktörleridir (5). İnsülin direnci; ateroskleroz, koroner arter kalsifikasyonu, endotel disfonksiyonu, inflamatuvar süreçlerin aktivasyonu gibi farklı mekanizmalarla KVH gelişimine zemin hazırlamaktadır (6-8).

Kardiyovasküler hastalıklar Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre her yıl 17.5 milyon insanın ölümüne sebep olmakta ve tek başına dünya çapındaki tüm nedenlere bağlı ölümlerin %31’ini oluşturmaktadır (9). Bu rakamların 2030 yılında 23.3 milyona ulaşacağı ön görülmektedir (10). 1980 yılından bu yana koroner kalp hastalığına (KKH) bağlı ölüm oranlarında azalma olmasına rağmen (11), kardiyovasküler hastalıklar, tüm ölüm nedenleri arasında birinci sırada kalmaya devam etmiştir (9).

KVH patogeneğinde meydana gelen değişikliklerden biri de aort sertliğidir. Artan aort sertliği ateroskleroz ve hipertansiyonun progresyonunda muhtemel bir mekanizma olarak kabul görmektedir (12). Aort sertliğinin KVH ile ilişkisi bazı çalışmalarda rapor edilmiştir ve halk sağlığının yararına erken uyarıcı bir belirteç olarak kullanılabileceği ön görülmüştür (12).

MetS etyopatogeneğinde insülin rezistansı esas problem olarak görülmektedir. İnsülin rezistansının yarattığı endotel disfonksiyonu ve vasküler

hasar sonucunda aterom plağı oluşmaktadır. Ateroskerozu en erken saptama yolu ise karotis intima media kalınlığının (KİMK) ölçülmesidir (13). Birçok alışmada KİMK ile koroner arter hastalığı (KAH) sıklığı arasındaki ilişki tespit edilmiştir (14). KİMK artmış arteryel duvar kalınlığı ve vasküler yapıdaki değişiklikleri gösterir. KİMK erken veya subklinik ateroskleroz için yaygın olarak kabul görmüş bir ateroskleroz belirtecidir (13).

Yapılan birçok çalışma, benzer vücut kitle indeksine (VKİ) sahip hastalar arasında, diyabetes mellitus (DM) ve kardiyovasküler hastalığa (KVH) yol açma riski açısından farkların bulunduğunu, farklı kardiyometabolik faktörlerin suçlanabileceğini desteklemektedir (15).

Yapacağımız bu çalışmada metabolik olarak sağlıklı ve sağlıksız obez hastalarda aort sertliği ve karotis intima media tabakasının kalınlığının metabolik sendrom kriterleri ve KVH risk faktörleriyle ilişkisini belirlemeyi amaçlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Obezite

Obezite, latince “obezus” sözcüğünden türetilmiştir. Şişman anlamında kullanılan “obezus”, iyi beslenmiş anlamına gelir. İngilizce’de ise, “obesity” şişmanlık, “obese” çok şişman, “overweight” fazla ağırlık anlamındadır.

Obezite, beden yağ kütesinin yağsız kütleyle oranının artması sonucu, boy uzunluğuna göre vücut ağırlığının arzu edilen düzeyin üstüne çıkması ile karakterize kronik bir hastalıktır (16). Genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan, metabolik sendroma paralel şekilde, tüm dünyada giderek sıklığı artan yaşam kalitesini ve süresini azaltan bir hastalıktır. Obezitenin sosyal, davranışsal, kültürel, fizyolojik, metabolik ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu geliştiği düşünülmektedir (17).

2.1.1 Obezite Epidemiyolojisi

Obezite prevalansı ülkeden ülkeye farklılık göstermekte olup tüm dünyada endişeverici biçimde artmaktadır. DSÖ 2014 verilerine göre 1.9 milyardan daha çok erişkin fazla kilolu olup, bunlardan 600 milyonu obezdir. Bu oran dünya erişkin nüfusunun yaklaşık %13’üne denk gelmektedir (18). Son yıllardaki veriler, Amerikalı erişkinlerin %65’inin fazla kilolu, %30’unun ise obez olduğuna işaret etmektedir (19). Türkiye İstatistik Kurumu tarafından yapılan Türkiye Sağlık Araştırmasına göre ülkemizde obezite oranı 2008 yılında %15.2 iken 2014 yılında % 31.1 oranında artış göstererek % 19.9’a ulaşmıştır. Artış oranı, kadınlarda % 32.3 erkeklerde ise % 24 olarak saptanmıştır.

2.1.2 Obezitenin Tanısı

VKİ (kilogram cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile elde edilir) oranının 30 kg/m² ve üzerinde olması obezite olarak tanımlanır. Fazla kiloluluk VKİ’nin 25-29.9 arasında olmasıdır (20).

Bel çevresi ya da bel/kalça oranı (BKO)’nun arttığı obezite tipi “santral (visseral ya da abdominal) obezite” olarak tanımlanır. Bu oranda payda bulunan bel çevresi değeri başlıca visseral organlar ve karın yağ dokusunu yansıtmakta, paydada

yer alan kalça çevresi ölçümü ise kas kitlesi ve iskelet dokusundan oluşmaktadır. Santral obezite, kalp-damar sağlığı açısından önemli bir risk faktörüdür. Tek başına bel çevresi ölçümü de karın bölgesindeki yağ dağılımı ve kalp damar sağlığının bozulmasında önemli ve pratik bir gösterge olarak kullanılmaktadır. DSÖ'ye göre kadınlarda bel çevresinin 88 cm ve üzerinde ve erkeklerde 102 cm ve üzerinde olması santral obezite varlığını göstermektedir. TURDEP-I'de santral obezite prevalansı kadınlarda %49, erkeklerde %17 ve genelde ise %34 olarak bildirilmiştir. TURDEP-II'de ise santral obezite sıklığı genel toplumda %53, kadınlarda %64, erkeklerde ise %35 olarak bildirilmiştir (2, 16).

Sınıflandırma	Vücut Kitle İndeksi (ağırlık(kg)/boy²(m²))
Düşük Kilolu	≤ 18.5
Normal	18.5 - 24.9
Fazla kilolu	25.0-29.9 kg/m ²
Obezite Sınıf I	30.0-34.9
Obezite Sınıf II	35.0-39.9
Obezite Sınıf III	≥40

2.1.3 Obezitenin Etyopatogenezi

Obezite multifaktöriyel bir hastalık olup genetik, psikolojik, fiziksel, çevresel, sosyoekonomik faktörlerin birbiri ile etkileşimi sonucu meydana gelmektedir (21). Obezite fizyopatolojisinde ayrıca adipoz dokunun bir endokrin organ olarak tüm vücuda etki etmesi de rol almaktadır. Son yıllara kadar sadece fazla yağ içeriği nedeni olarak görülen adipoz dokunun 260'ı aşkın farklı protein ve peptid salgıladığının gösterilmesi ile birlikte önemli bir endokrin organ olduğu anlaşılmıştır (22). Adipoz dokudan salgılanan; leptin, adiponektin, resistin, visfatin ve adipsin gibi bir takım maddeler vücutta besin alımı, enerji dengesi, insülin aktivitesi, lipid ve glukoz metabolizması, anjiogenez ve damarsal yapılanma, kan basıncı ve koagülasyon sistemleri üzerinde etkilidirler (23).

Kilolu ve obez insanlarda kronik olarak yüksek leptin seviyelerinin oluşturduğu “leptin direnci” iştah kontrolü kaybına, fazla gıda alımına ve yağ depolanmasına neden olmaktadır. Leptin direncinin özellikle leptin’in anjiogenez, hücre proliferasyonu, göçü ve yaşamı üzerindeki olumsuz etkileri sebebi ile kanser oluşumunda önemli olabileceği düşünülmektedir (24).

HT, DM, MetS, ateroskleroz gibi obezite ilişkili kronik hastalıklarda adiponektin seviyelerinin önemli etkisi olduğu görülmüştür. Adiponektin serum konsantrasyonu; vücut kitle indeksi, glukoz, insülin, insülin direnci ve visseral yağ birikimi ile ters orantılıdır ve kilo kaybı ile artış gösterir (25).

Obezitenin oluşmasındaki başlıca risk faktörleri (26) :

- a) Yaş (İlerleyen yaşlarda obezite görülme sıklığı artar)
- b) Cinsiyet (Kadınlarda obezite görülme sıklığı artar)
- c) Sosyo-kültürel nedenler
- d) Eğitim düzeyi ve gelir durumu (Gelişmiş ülkelerde ve gelir düzeyi yüksek bireylerde obezite görülme sıklığı artar)
- e) Medeni durum (Evlilik sonrası dönemde obezite görülme sıklığı artar)
- f) Hormonal ve metabolik etmenler (Steroid üretimindeki fazlalık – Cushing sendromu, tiroid hormonundaki azalma - hipotiroidi, polikistik over sendromu)
- g) Genetik etmenler
- h) Hareket yetersizliği
- i) Aşırı beslenme ve yanlış beslenme alışkanlıkları
- j) Sık aralıklarla çok düşük enerjili diyetler uygulama
- k) Sigara kullanım durumu
- l) Alkol tüketim durumu
- m) Kullanılan bazı ilaçlar
- n) Az uyku (Gece uykuları yedi saatten daha az olan insanların vücut kitle indeksi daha fazla uyuyanlardan yüksek olma eğilimi gösterir)

2.1.4 Obeziteye Eşlik Eden Durumlar :

Obezite birçok hastalık ve durumla ilişkilidir. ABD’de yapılan çalışmalarda insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus hastalarının %61’inin ve koroner arter hastalığı ve hipertansiyon tanısı almış olan hastaların %17’sinin obeziteye sahip olduğu gösterilmiştir (27).

Obezite, kardiyovasküler hastalık yanında metabolik sendromda insülin direncinin oluşmasında ve diğer metabolik sorunların kökeninde önemli bir rol oynamaktadır. Adipoz dokuda meydana gelen anormallikler, genetik miras, bel çevresinin artışı gibi nedenler obezite ve komplikasyonlarının ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır. Bel çevresindeki küçük bir azalma bile metabolik sendrom riskini azaltmaktadır (28).

Tip 2 diyabet, hipertansiyon ve KVH için risk durumu kilo fazlalığının derecesi ile de ilişkilidir. Koroner kalp hastalığı, diğer aterosklerotik hastalıklar, Tip 2 Diyabet ve obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) mortalite için çok yüksek risk kategorisini oluşturur. Obezitede ayrıca osteoartrit, kolelitiyazis gibi morbiditeyi arttıran diğer hastalıkların da sıklığı artar (29).

Tablo-2. Obezite İle İlişkili Sağlık Riskleri Ve Komplikasyonlar (30).

Metabolik komplikasyonlar İnsülin direnci Tip 2 diyabet Dislipidemi Metabolik sendrom Kolesterol safra taşları Hiperürisemi, gut Düşük dereceli inflamasyon
Kardiyovasküler Koroner arter hastalığı Miyokard infarktüsü Konjestif kalp yetersizliği ve kor pulmonale Ani ölüm Serebrovasküler olaylar Hipertansiyon Sol ventrikül hipertrofisi Varisler, derin ven trombozu ve pulmoner tromboemboli

<p>Respiratuar hastalıklar</p> <p>Astım</p> <p>Hipoksemi</p> <p>OSAS, obezite-hipoventilasyon sendromu (Pickwickian sendromu)</p>
<p>Kanserler</p> <p>Özefagus, ince barsak, kolon, rektum, karaciğer, safra kesesi, pankreas, böbrek, lösemi, multipl miyelom ve lenfoma</p> <p>Erkek: prostat</p> <p>Kadın: meme, over, endometriyum ve serviks</p>
<p>Osteoartrit (diz) ve ağırlık taşıyan eklemlerde ağrı artışı</p>
<p>Gastrointestinal</p> <p>Safra kesesi hastalığı (kolelitiyazis)</p> <p>Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı veya Non-alkolik steatohepatit</p> <p>Gastroözefagiyal reflü hastalığı</p> <p>Herni</p>
<p>Üriner inkontinans</p>
<p>Hormonal</p> <p>Polikistik over sendromu (PKOS), Menstruasyon bozuklukları, Hiperandrojenizm</p> <p>Akantozis nigrikans</p> <p>İnfertilite</p> <p>Seks hormon bağlayıcı globulin düzeyinde azalma</p> <p>Östrojen düzeyinde azalma</p> <p>Erkeklerde testosteron düzeyinde azalma</p> <p>Büyüme hormonunda azalma</p> <p>Prolaktin cevabında azalma</p> <p>Kortizol yapımında artma</p>
<p>Çeşitli hastalıklar</p> <p>İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, demans</p> <p>Proteinüri, nefrotik sendrom</p> <p>Cilt infeksiyonları, selülit, intertrigo, karbonkül</p> <p>Lenfödem, bacaklarda staz hiperpigmentasyonu, akantozis nigrikans/papillomatoz cilt lezyonları(skin tags)</p> <p>Anestezi komplikasyonları</p> <p>Periodontal hastalık</p>
<p>Psikolojik ve sosyal sonuçlar</p> <p>Özgüvende azalma, anksiyete ve depresyon</p> <p>Sosyal damgalanma, sosyal yaşamdan uzaklaşma ve işsizlik</p> <p>Beden imaj bozukluğu</p>

Obezite bulunan hastaların bir grubunun, obezite ilişkili morbiditelerin bir kısmından korundukları ya da bu morbiditelere karşı daha dirençli oldukları gösterilmiştir (31). Bu bireylerin, normale kıyasla artmış vücut yağ oranına rağmen; insülin duyarlılığı, kan lipid seviyeleri, kan basıncı, inflamasyon belirteçleri gibi kardiyometabolik faktörlerinde beklenenden daha az bozulma olduğu veya bozulmadığı gözlenmiş ve metabolik olarak sağlıklı obez (metabolically healthy obese) (MHO) bireyler olarak isimlendirilmişlerdir (31).

Metabolik olarak sağlıklı ya da sağlıksız bireylerin tanımlanmasında, literatürde farklı metabolik sendrom tanı kriterleri kullanılmaktadır (15).

Amerika'da yapılan bir çalışmada MHO bireylerin %1.3 oranında az bir sıklıkta görüldüğü saptanmış ve obez bireylerin obez olmayan bireylere kıyasla insülin direnci ve metabolik risk faktörlerinin olup olmamasına bakılmaksızın daha yüksek bir mortalite riskine sahip oldukları saptanmıştır (32).

2.2 Metabolik Sendrom

2.2.1 Tanım

Çağımızın hastalığı haline gelen metabolik sendrom, dünya genelinde obezite sıklığının artmasına paralel şekilde oldukça sık rastlanılan bir metabolik bozukluk olarak karşımıza çıkmaktadır (33). Metabolik sendrom, insülin direnci ile başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir endokrinopatidir (3).

İlk kez 1988de Reaven, çeşitli risk faktörlerinin sıklıkla bir arada olduğuna dikkat çekmiş ve sendrom-X olarak adlandırdığı bu beraberliğin, kardiyovasküler hastalık gelişme riskini artırdığını belirtmiştir (34).

2.2.2 Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi

Metabolik sendrom sıklığı ilerleyen yaş ve vücut ağırlığı artışı ile artar, aynı zamanda toplumlara göre de değişkenlik göstermektedir. Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı (NCEP) metabolik sendrom kriterlerine göre Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde erkeklerde metabolik sendrom prevalansı %33.7, kadınlarda %35.4 olarak saptanmıştır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) metabolik sendrom

kriterlerine göre ABD'de metabolik sendrom prevalansı erkeklerde %39.9, kadınlarda %38.1 olarak saptanmıştır (35).

TEKHARF (Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasına göre, 2000 yılı itibariyle Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9.2 milyon kişide metabolik sendrom mevcuttur ve KAH gelişen bireylerin % 53'ü aynı zamanda metabolik sendrom hastasıdır. Ülkemizde metabolik sendrom görülme sıklığı erkeklerde % 28, kadınlarda ise % 40 gibi oldukça yüksek değerlerdedir (36).

2.2.3 Metabolik Sendrom Etyopatogenezi

Metabolik sendromun tüm bileşenlerinin etyopatogenezini açıklayabilecek tek bir genetik, infeksiyöz ya da çevresel faktör henüz tanımlanamamıştır. Ancak metabolik sendromun temelini insülin direncinin oluşturduğu günümüze kadar birçok kılavuz ve araştırma tarafından desteklenmiştir. MetS'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, diyabet ve aterosklerotik damar hastalığı da insülin direnci ve hiperinsülinemi temelinden gelişerek MetS'un komponentlerini oluştururlar (34).

2.2.4 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

MetS'u net olarak sınıflandırabilmek ve bu süreçte oluşan kavram kargaşasını giderebilmek amacıyla çeşitli kurumlarca hazırlanmış kılavuzlar ile belirlenen tanı kriterleri oluşturulmuştur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün, MetS tanı kriterleri içerisinde insülin direnci yer almasına karşın (Tablo 3), Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) 2001 Yetişkin Tedavi Paneli'nde (ATP III), insülin direncini içermeyen ancak daha sıkı metabolik eşik değerleri hedefleyen tanı kriterleri kullanılmıştır (Tablo 4). Son olarak ise Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2005 metabolik sendrom kongresinde MetS için tanı kriterleri önerilmiştir (Tablo 5).

Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu; metabolik sendrom tanı kriterleri arasında insülin direncinin yer alması gerektiğini savunur. Bu nedenle; insülin direncini de içeren 1999-Dünya Sağlık Örgütü Metabolik sendrom tanı kriterleriyle, insülin direncini içermeyen fakat daha

sıkı metabolik eşik değerler hedefleyen 2001-NCEP ATP III tanı kriterlerinden oluşturulan yeni bir tanı kılavuzunu önermektedir (Tablo 6) (37).

Tablo-3. WHO (Dünya sağlık örgütü) MetS Tanı Kriterleri-1999 (38)
<p>Aşağıdakilerden en az biri:</p> <ul style="list-style-type: none">• İnsülin direnci• Bozulmuş glukoz toleransı• Aşık diabetes mellitus <p>Ve aşağıdakilerden en az ikisi:</p> <ul style="list-style-type: none">• Hipertansiyon (kan basıncı > 140/90 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)• Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 35 mg/dl, kadında < 39 mg/dl)• Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m² veya bel/kalça oranı erkekte > 0.90, kadında > 0.85)• Mikroalbuminüri (idrara albumin atılımı > 20 mcg/dakika veya albumin/kreatinin oranı > 30 mg/g)

Tablo 4. NCEP-ATP III 2001 MetS Tanı Kriterleri (38).
<p>Aşağıdakilerden en az üçü:</p> <ul style="list-style-type: none">• Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm)• Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl)• Düşük HDL (erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl)• Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg)• Hiperglisemi (açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dl)

NCEP-ATP III tanı kriterleri bugüne kadar klinik çalışmalarda en sık kullanılan kılavuz olmuştur. Ancak açlık kan glukozu değerinde 110 mg/dL'nin sınır kabul edilmesi, bu değer altında kan şekerine sahip olan, ancak insülin direnci bulunan hastaların MetS tanısı dışında kalması olasılığı gibi önemli bir eksik yönü

olduğuna işaret etmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation: IDF) 2005 yılında yeni bir tanımlamayı ortaya koymuştur. Bu sınıflama, NCEP-ATP III kriterlerinde bazı değişiklikler öngörmüş ve abdominal obeziteyi MetS tanısı için zorunlu kılmıştır. Bununla birlikte kılavuzun getirdiği en önemli yenilik, değişik etnik gruplar için abdominal obezitenin farklı tanımlarının yapılmış olmasıdır (38).

Tablo-5. IDF- 2005, MetS Tanı Kriterleri (38).

- Abdominal obezite (Bel çevresi: Avrupalı erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm) ve aşağıdakilerden en az ikisi
- Trigliserid ≥ 150 mg/dl
- HDL: erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl
- Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg
- Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dl veya Tip 2 DM

Tablo-6. Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun önerdiği, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (2005) (37).

- Aşağıdakilerden en az biri:**
- Diabetes mellitus veya
 - Bozulmuş glukoz toleransı veya
 - İnsülin direnci
- Ve aşağıdakilerden en az ikisi:**
- Hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130 , diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
 - Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl)
 - Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m² veya bel çevresi: erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm)*

* Yerel veriler olmadığından IDF 2005 kılavuzunda Avrupalılar için önerilen değerler baz alınmıştır.

2.2.5 Metabolik Sendrom Bileşenleri

İnsülin Direnci

İnsülin direnci, belli bir konsantrasyondaki insüline subnormal bir biyolojik yanıt alınması veya glukoz homeostazisinde insülinin beklenen etkisinin bozulması ve insüline verilen yanıtta eksiklik olarak tanımlanabilir. Bir başka deyişle normal biyolojik yanıtın oluşması için daha fazla insüline gerek duyulduğu durumlara denmektedir (39). İnsüline normalde cevap veren yağ ve karaciğer dokuları, iskelet kası ile kalp kası gibi hedef dokularda insülin sinyal yolunda yetersizlik olarak da tanımlanabilir (40).

Bu durum aslında dokuyu glukozun yarattığı osmotik basınçtan koruyan bir mekanizmadır. Bu tanım insüline cevap veren tüm dokulara (iskelet ve kalp kası, adipoz doku ve karaciğer) uygulanabilse de, insülinin etkisine karşı bu hücrel direncin altında yatan mekanizmalar her dokuda aynı olmak zorunda değildir. İnsülinin etki mekanizmasında rol alan reseptöre bağlanma ve erken sinyal iletim olayları çeşitli dokular için çoğunlukla benzer olsa da, kas, yağ ve karaciğer hücreleri arasında sonraki basamaklar ve hücre içi metabolik yollar yönünden farklılıklar bulunmaktadır. Bu nedenlerle insülin direnci heterojendir ve ortaya çıkış yerine bağlı olarak farklı biçimler alabilir (41).

Obezitede adipositlerden lipoliz ile serbestleşen serbest yağ asitlerinin (SYA) düzeyleri artar. Artmış SYA konsantrasyonları hepatik glukoz üretiminin artmasına ve kas tarafından glukoz alımının azalmasına yol açar. Böylece kan glukoz konsantrasyonunu arttırma eğilimi gösterir ve insülinin etkisine etkili bir biçimde karşı koyar. Artmış SYA konsantrasyonları ayrıca insülinin dolaşıma verilmesini inhibe ederek, dolaşımdaki insülin konsantrasyonlarını daha da azaltır. Portal dolaşıma doğrudan salgılanan SYA, doğrudan karaciğere gönderildiği için diyabetojenik olabilir. Bu durum visseral yağ depolanması ile insülin arasında var olduğu bilinen ilişkiyi de açıklar (42).

İnsülin direnci için altın standart tanı yöntemi, öglisemik insülin klemp testidir (43). Pahalı ve zahmetli bir test olup klinik pratikte kullanılmaz. Klinik pratikte en sık kullanılan yöntem HOMA (=Homeostatic Model Assesment)

formülüdür. Normal bireylerde HOMA değeri 2.7'den düşük olarak bildirilmektedir, 2.7'nin üzeri ise insülin direncini gösterir.

[HOMA: açlık insülini ($\mu\text{u/ml}$) x açlık plazma glukozu (mg/dl) / 405]

Glukoz ve insülin (veya C-peptid) değerlerinin kullanımıyla beta hücre fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen, özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkanı sağlayan bir testtir (44).

İnsülin direncinin aterosjenik plazma lipid profili oluşumuna yol açtığı, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) kolesterol seviyelerini arttırıp, HDL kolesterol seviyelerini azalttığı, ayrıca LDL seviyelerini, özellikle küçük, yoğun LDL kolesterol subtipini oransal olarak artırdığı ve dislipidemiye zemin hazırladığı gösterilmiştir (45).

Diabetes mellitus

İnsülin sekresyonundaki ve/veya insülin etkisindeki bozukluğa bağlı olarak oluşan, hiperglisemi ile karakterize, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında bozukluklar ile seyreden metabolik hastalıklar grubudur (46).

Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anormalliklerin temeli insülinin hedef dokularda yetersiz etkisidir. Yetersiz insülin etkisi; yetersiz insülin salınımı (beta hücre azalması) ve insüline doku cevabında azalma (periferik dokularda insülin direnci) sonucu ortaya çıkmaktadır. Her ne kadar tüm tip 2 diyabetiklerde insülin direnci olmasa da, aşikar DM veya bozulmuş glukoz toleransı varlığı metabolik sendromun tanı kriterlerinin ilk basamağını karşılar, ayrıca insülin direncinin olması aranmaz (46). Diabetes mellitus tanı kriterleri:

A. Açlık plazma glukoz değerlerine göre;

Açlık plazma glukozu <100 mg/dl = normal

Açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl = bozulmuş açlık glukozu (BAG)

Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl = diabetes mellitus

B. OGTT değerlerine göre;

2. saat plazma glukozu <140 mg/dl = normal

2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dl = bozulmuş glukoz toleransı (BGT)

2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl = diabetes mellitus (46)

Hipertansiyon

İnsülin direncinin obez olgulardaki hipertansiyon gelişiminde önemli bir payı olduğu saptanmıştır. Hipertansiyon, metabolik sendrom bileşenlerinden biri olup kardiyovasküler hastalık açısından da risk etmenidir (47). İnsülin direncinin hipertansiyona yol açma nedenleri :

-İnsülinin periferik vazodilatatör etkisinin azalması ve buna bağlı vazokonstriksiyon

-Renal sodyum reabsorbsiyonunun uyarılması

-Sempatik sinir sistemi aktivitesinin uyarılması

-Arteriyel duvar kalınlığında artma

-Renin anjiotensin sisteminin uyarılması şeklinde özetlenebilir (48).

Dislipidemi

Metabolik sendrom'da trigliserid ve küçük-yoğun LDL yüksek, HDL-kolesterol düşük iken, LDL kolesterol genellikle artmamıştır. Ancak LDL kolesterolün yapısında değişiklik olur, küçük yoğun LDL kolesterol düzeyleri artar. Küçük yoğun LDL kolesterol, büyük yüzen LDL'ye göre endotele daha toksiktir ve daha aterojeniktir (47).

Obezite

Metabolik sendromun ana unsuru abdominal yağ dokusu artışı ve insülin direncidir. Metabolik sendrom görülme sıklığının artmasının en önemli nedenleri obezite ve fiziksel inaktivitedir. Obezite hipertansiyon, yüksek serum kolesterolü, HDL kolesterol azalması ve hipertrigliseridemi oluşumuna katkıda bulunur ve ayrıca kendisi de kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörüdür. Abdominal obezite özellikle metabolik risk faktörleri ile beraberdir. Yağ dokusundan salgılanan bazı ürünler bu risk faktörlerinin oluşumunu arttırmaları. Bunlar nonesterifiye yağ asitleri (NEFA), sitokinler ve plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1)'dir. Yüksek NEFA seviyesi karaciğer ve kasta lipit yüklenmesi ve insülin rezistansı oluşumunu arttırır.

Yüksek CRP seviyeleri obeziteye eşlik eder, bu da yağ dokularından sitokin salınımı ile alakalıdır (49).

Koroner arter hastalığı

Metabolik sendrom erken oluşan ateroskleroz için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Ateroskleroz ve KAH ile ilgili risk faktörleri tanımlanmış olup değiştirilebilir ve değiştirilemez faktörler şeklinde ikiye ayrılır (50). Irk, yaş, cinsiyet ve genetik gibi risk faktörleri değiştirilemez faktörlerdir. Değiştirilebilir risk faktörleri ise hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabet, metabolik sendrom, sigara kullanımı, obezite, sedanter yaşam gibi etmenlerdir (32, 50). Bu nedenle değiştirilebilir risk faktörlerinin incelenmesi klinik açıdan daha yararlıdır (32).

Metabolik sendromlu hastalarda KAH riski 3 kat artmıştır. Kardiyovasküler mortalite metabolik sendromlu hastalarda %12 iken, metabolik sendromu olmayanlarda bu oran %2.2 dir (51).

Non-alkolik yağlı karaciğer

İnsülin direnci karaciğerde basit yağ birikiminden (hepatosteatoz), transaminaz yüksekliği (steatohepatit), hatta siroza kadar uzanabilen bir seyir izler.

Polikistik over sendromu

Polikistik over sendromunda (PKOS) androjen fazlalığı, tüylenme artışı, ovulatuvar bozukluk (düzensiz menstrüel siklus, menstrüel siklusun olmaması ve anovulatuvar siklus) ve overlerde polikist varlığı görülmektedir (52).

Subklinik inflamasyon

Metabolik sendromda proinflamatuvar durumun göstergesi olarak akut faz reaktanlarında (CRP, fibrinojen) artış vardır. Epidemiyolojik çalışmalarda CRP düzeyleri ile metabolik sendromun diğer komponentleri arasında anlamlı ilişki bulunmuş ve kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (53).

Endotel Disfonksiyonu

Vasküler endotel, normal koşullar altında birbirini dengeleyen vazodilatör (nitrik oksit) ve vazokonstriktör (anjiyotensin II) faktörler salan aktif endokrin bir

organdır. Vasküler endotelin bu iki fonksiyonu arasındaki dengenin kısmi yada tam kaybı “endotel disfonksiyonu” olarak tanımlanır (54).

Ateroskleroz, endotel fonksiyonlarında bozulma ile başlar. Son evresi olan plak rüptürü aşamasında endotel fonksiyonlarındaki bozukluğun önemli katkısı vardır. Başlangıçta endotel altında lipid birikimi, makrofajların köpük hücresi oluşturması, daha sonraki aşamalarda düz kas hücresi migrasyonu ve proliferasyonu, kollajen sentezi, sonunda trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu ile karakterize olan aterogenezin her aşamasında endotel, hem olaya birinci derecede katkıda bulunan ve hem de olaydan birinci derecede etkilenen dokudur (55).

Hiperkoagülabilite

İnsülin direnci; plazminojen aktivatör inhibitör-1, koagulan sistem bileşenleri ve fibrinojen düzeylerini yükselterek makrovasküler hastalık riskini artırır (49).

2.3 Aort Sertliği

Aort elastikiyet özelliği olan, damar cidarına uygulanan basınca göre çapı artan azalan büyük bir damardır. Atım hacminin yarısı direkt olarak periferik dokulara giderken, diğer yarısı ise aortun elastik özelliklerinden ve periferik dirençten doğan mekanizma ile potansiyel bir enerji olarak aortanın içerisinde saklanır (56).

Sistol sonlandıktan sonra aortanın içerisine kan pompalanması durmasına rağmen elastik aortanın başlangıç çapına dönmeye çalışması, dolaşımın devam etmesini sağlayan en önemli kuvvettir. Aortik sertlik aortun gerilmeye karşı ortaya koyduğu elastik dirençten kaynaklanır (57). Arteryal sertlik (stiffness) terimi yerine arteryal kompliyans, distensibilite ya da elastisitede azalma terimleri de kullanılabilir. Bu terimler, sinonim olmamasına rağmen sıklıkla birbirinin yerine kullanılabilir. Aortik strain birim alana düşen kuvvetin meydana getirdiği deformasyon sonucu oluşur.

Aortik sertlik özellikle yaşla birlikte olmak üzere intralüminal basınç artışı, aterosklerozis, diyabet, kronik böbrek yetersizliği veya bağ doku hastalıkları gibi patolojik birçok durumda artmaktadır (57). Ayrıca; sigara içimi, hiperkolesterolemi, hipertansiyon gibi bilinen aterosklerotik risk faktörlerinin artışı ve yaşlanmanın

sonucu olarak meydana gelir (58). Koronerlerdeki ateroskleroz ile aortadaki arteriyoskleroz gelişimi paralel seyrederek ve aortik sertlik her iki bölgedeki ateroskleroz için bir gösterge olabilmektedir (59).

Aorttaki sertliği inceleyen çalışmaların çoğunda, stiffness indeksi olarak invazif ya da noninvazif yolla ölçülen nabız dalga hızı (PWV=pulse wave velocity) kullanılmıştır(60). PWV ölçümünde nabız dalgası kaydı Doppler ile yapılsa bile bu dalganın kat ettiği mesafenin ölçümü büyük bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu mesafenin tayini için önerilen yüzeysel ölçüm metodu, gerçek mesafeyi vermediği gibi yaşa göre düzeltme gerektirmesi, aşırı kilo ve göğüs büyüklüğü, omurga ve toraks anormalliklerinde hatalı ölçümlere yol açabilmesi sorun oluşturmaktadır (60). Bu mesafenin kesin ölçümü için invazif ve anjiyografik yöntemlerin gerekmesi PWV nin pratik olarak kullanımını zorlaştırmaktadır. Bu hususta ekokardiyografik aort çapı ve sfigmomanometrik kan basıncı ölçümleri üzerinden hesaplanan "aortik strain" ve "stiffness" değerleri önerilmiştir (61). Noninvazif olarak elde edilen bu parametrelerin invazif olarak elde edilenlere benzer olduğu gösterilmiştir.

2.4 Karotis İntima Media Kalınlığı

Arterler en içte intima, ortada media ve en dışta adventisya olmak üzere üç tabakadan meydana gelmektedir (62). İntima tabakası tek sıra endotel hücrelerden oluşur ve aterosklerotik lezyonun olduğu bölgedir. Media tabakası düz kas hücrelerini, elastik ve kollajen liflerini içerirken, adventisya tabakası en değişken tabaka olup yoğun kollajen ve elastik lifler içermektedir (62). KİMK'nın artışı intima ve/veya media tabakasının kalınlaşması sonucunda olmaktadır (63).

KİMK ilk olarak 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod ultrason ile ölçülmüştür (64). Daha sonraları cerrahi olarak çıkartılan aortadaki KİMK'nın ölçümlere çok yakın olduğu gösterilmiştir. 1990'lı yıllarda ölçümlerin daha rahat yapılabilmesi ve de karotis arterinin sık olarak incelenmesinden dolayı KİMK ölçümünde karotis arteri kullanılmaya başlanılmıştır (65).

Sağlıklı erişkinlerde KİMK 0.25-1.0 mm arasında normal ve 1 mm'nin üzerindeki değerler anormal olarak kabul edilir. Yaş KİMK'nın en önemli

belirleyicilerindendir ve yıllık 0.01-0.02 mm artış gösterir. Bugün için yaşa göre ayarlanmış bir skala yoktur (66).

Aterosklerotik hastalığın erken döneminde en önemli değişikliklerden biri intima-media kalınlığında artmadır (14). İntima media kalınlığındaki artma basit, ucuz ve girişimsel olmayan yöntemlerle belirlenebilir. Ayrıca KİMK artışı, koroner arter hastalığı açısından yüksek riskli bireyleri belirleyebilir (14).

Artmış KİMK bir çok kardiyovasküler risk faktörü ile ilişkilidir (yaş, diyabetes mellitus, total kolesterol, sigara vs). Ayrıca KİMK, angina pektoris, miyokard enfarktüsü, aort anevrizmaları ve periferik arter hastalığı prevalansları ile de yakından ilişkilidir (67). Bu yakın ilişkiden dolayı KİMK aterosklerotik hastalığın orta ölçekli prognozunda sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Bunun yanında KİMK'nin uzun dönem takiplerde asemptomatik hastalarda KAH ve inme riskindeki artışın bir göstergesi olduğu da ortaya konmuştur (68).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kasım 2015 ve Haziran 2016 tarihleri arasında, Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerine kilo fazlalığı şikayeti ile başvuran; bilinen diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, tiroid ve koroner arter hastalığı olmayan obez kadın hastalarda metabolik sendrom tanı kriterleri araştırılarak, metabolik olarak sağlıklı obezler ve sağlıklı obezler olmak üzere iki grup oluşturularak yapılmıştır. Çalışma hastaların onaylarının alınmasını takiben yapılmıştır. Çalışmaya 98 hasta katılmıştır. Çalışma metabolik sendrom tanısı konulan 49 hasta ve yaşa göre eşleştirilmiş metabolik sendrom bulunmayan metabolik olarak sağlıklı 49 obez hasta ile yapılmıştır. Çalışmamız kesitsel bir çalışmadır.

Poliklinik Ortamında Yapılan Ölçümler

Hastaların ad-soyadı, yaşı, tıbbi özgeçmişleri, ilaç ve sigara kullanım öyküleri, ailede prematür KVH öyküsü sorgulanarak kaydedildi.

Hastaların ağırlık ve boy ölçümleri; ağırlık ve boy ölçer (SECA, Seca gmbh& Co. Almanya) ile yapıldı. Ölçüm sırasında dik pozisyonda, çıplak ayakla ve mümkün olduğu kadar kıyafetlerini çıkarmış şekilde olmaları sağlandı, elde edilen ağırlık ve uzunluk verileri kaydedildi. Uzunluk ve ağırlık verileri kullanılarak hastaların vücut kitle indeksleri, ağırlığın boyun metre cinsinden karesine bölümüyle hesaplanarak kaydedildi.

Bel ve kalça çevreleri ölçümü için hastalar yukarıda belirtildiği üzere mümkün olduğu kadar kıyafetlerini çıkarmış şekilde dik pozisyonda durmaları sağlandı. Elastik olmayan uzunluk ölçer kullanılarak DSÖ kriterlerine uygun şekilde; bel için süperior iliyak krista ile palpe edilebilen son kaburganın tam orta noktasına denk gelen bölgeden, kalça için ise en geniş çaptan geçecek şekilde ölçümler yapıldı. Ölçümler sırasında uzunluk ölçer bel ve kalça bölgelerini tam olarak fakat sıkıştırmayacak şekilde sardı ve zemine paralel olacak şekilde ölçümler yapıldı.

Tansiyon ölçümleri için poliklinik ortamında stetoskop ve Er-Ka (Almanya) marka havalı sfingomanometre kullanıldı. On beş dakika dinlendirilen hastalara 5 dakika arayla 2 ölçüm yapılarak değerlerin ortalaması alınarak kayıt edildi.

Hastaların aktif sigara kullanımları sorgulanarak kaydedildi.

Metabolik sendrom tanısı Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP-ATP III) kriterlerine göre konuldu (38). Ancak bel çevresi için Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin MetS için referans değerleri (erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm) kullanıldı. Buna göre bel çevresi, serum TG düzeyi (≥ 150 mg/dL), serum HDL-K düzeyi (erkeklerde < 40 mg/dL, kadınlarda < 50 mg/dL), kan basıncı ($\geq 130/85$ mmHg) ve serum açlık glukoz düzeyi (≥ 100 mg/dl) ölçütlerinden 3 ve daha fazla ölçüt pozitif olanlar MetS olarak kabul edildi.

Metabolik sendrom kriterleri göz önünde bulundurularak çalışmaya alınanlar iki gruba ayrıldı. İlk gruba obez ve metabolik olarak sağlıklı olanlar alındı. İkinci gruba ise obez ve MetS'lu bireyler alındı.

Hastaların birinci derece akrabalarında erkekler için (kardeş veya baba) 55 yaş, kadınlar için (kardeş veya anne) 65 yaşın altında erken koroner arter hastalığı öyküsü sorgulandı ve kayıt edildi.

Diyabet öyküsü ve tanısı olmayan hastalarımızın glikolize hemoglobinin (HbA1C) değeri % 6.5 ve üzerinde olanlar yeni tanı diyabet olarak kabul edildi.

Karotis intima media kalınlığı ölçümleri için, hastalar supin pozisyonunda ve boyunları hafif ekstansiyonda ölçüm yapıldı. Ölçümler için SIUI / CZ XL-43B (Çin) model cihazla B modunda kommon karotis arter longitudinal görüntülemesi yapıldı ve lümen-intima ile media-adventisya arasındaki iki paralel çizgi kalınlığı ölçülerek sağ ve sol karotis intima mediaya ait iki parametre elde edildi. Değerlendirmede her iki KİMK ortalaması kullanıldı.

Tüm hastaların M mod ve 2-D imajlar ve spektral ve renkli akım dopler kayıtları, değişik frekansda düzenlenen (2,5–3,5 MHz) transduserle GE Vingmed Vivid 5 ekokardiyografi cihazı kullanılarak alındı. Rutin ekokardiyografi incelemesi sonrası hastalar hafif sırtüstü yatar pozisyona getirilip 2-D kılavuzluğunda M Mod ile asendan aort kayıtları alındı. Bu M mod asendan aorta kayıtları aort

kapağın 3 cm kadar üzerinden yapıldı. Aort çapları sistolde ve diyastolde aortun ön ve arka duvar iç kenarları arasındaki mesafeler alınarak hesaplandı. Aortun sistolik çapı (AoS), aort kapağı tam açık konumda iken alındı. Aortun diyastolik çapı ise (AoD) EKG kayıtlarında QRS'in tepe noktası ile eş zamanlı alındı. Arka arkaya beş atımda ölçüm yapıldı ve ortalama alındı.

Aortik strain aort fonksiyonunun göstergesi olarak kabul edildi ve aortun sistolik çapı (AoS) ve diyastolik çapı (AoD) kullanılarak aşağıdaki parametre ile hesaplandı:

$$\text{Aortik strain (\%)} = 100 \times (\text{AoS} - \text{AoD}) / \text{AoD}$$

Biyokimyasal Ölçümler

Serum glikoz (Spektrofotometrik analiz, Beckman Coulter Inc. kitleri ile LH 2000 analizör, Lismeehan, O'Callaghan's Mills İrlanda), HbA1c (Yüksek performanslı sıvı kromatografisi, AdaMets A1c HA-8160, Arkray Japonya), total kolesterol, HDL kolesterol ve plazma trigliserit (TG) konsantrasyonları (Oksidasyon bazlı teknik, Beckman Coulter AU 2700 plus, Missima, Japonya), insülin ölçümü (Kemilümnensans yöntemiyle, Siemens ADVIA Centaur XP immünassay, Almanya) sabah saatlerinde en az 10 saatlik açlık sonrası hastanemiz merkez laboratuvarında çalışıldı.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler "SPSS 17.0" programı kullanılarak analiz edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenler için tanımlayıcı analizler ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyenler içinse ortanca ve minimum-maksimum değerler verildi. Gruplar arası karşılaştırmalar yapılırken normal dağılım gösteren veriler için Student t testi kullanılırken, dağılımı bozuk veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizi non-parametrik veriler için Spearman Korelasyon testi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $P < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

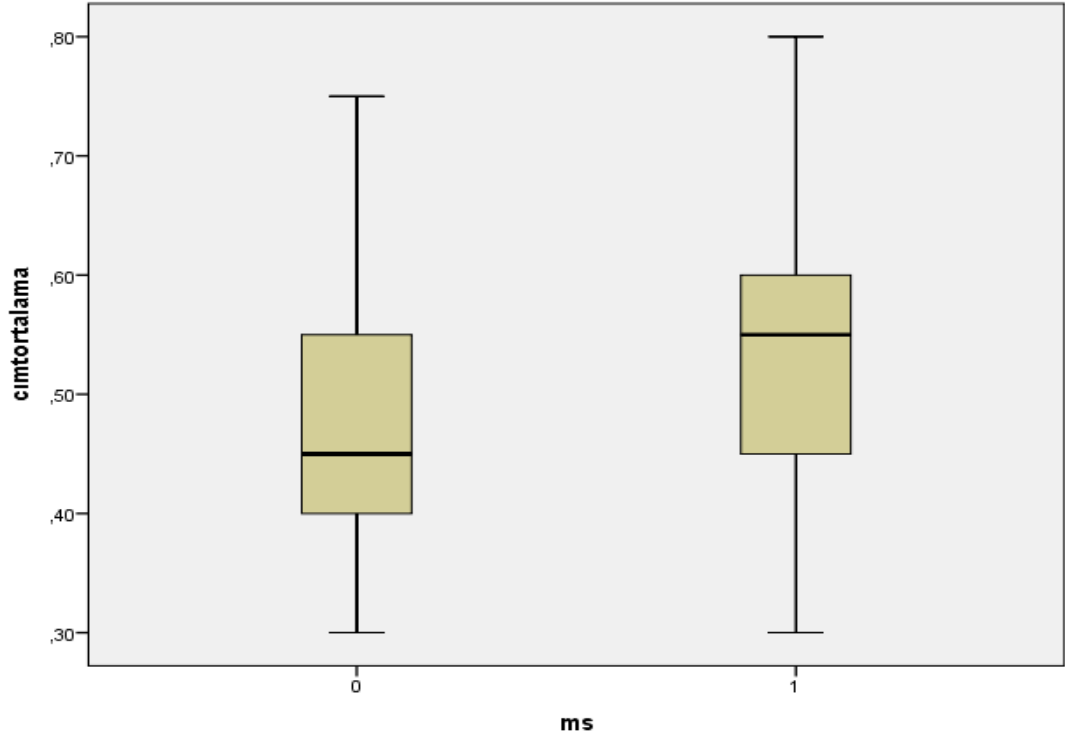
Çalışmamızda; hastanemiz iç hastalıkları polikliniklerine kilo fazlalığı şikayeti ile başvuran hastalarda, metabolik sendrom tanı kriterleri araştırılarak, metabolik olarak sağlıklı obezler ve sağlıklı obezler olarak iki grup oluşturuldu. Çalışmaya yaşları 19 ile 62 arasında değişen, toplam 98 kadın hasta alındı.

Çalışma gruplarının klinik, demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo-7 de verilmiştir. Metabolik olarak sağlıklı obez ve MetS bulunan obez (metabolically non-healthy obese) (MNHO) grupları karşılaştırıldığında; yaş, VKİ, TSH, bel çevresi, Hs-CRP, total kolesterol, LDL-K, kreatinin ve aortik strain değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir ($p>0.05$). SKB, DKB, açlık kan glukozu, HOMA-IR, HbA1c, trigliserid (TG), HDL-K ve KİMK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0.05$).

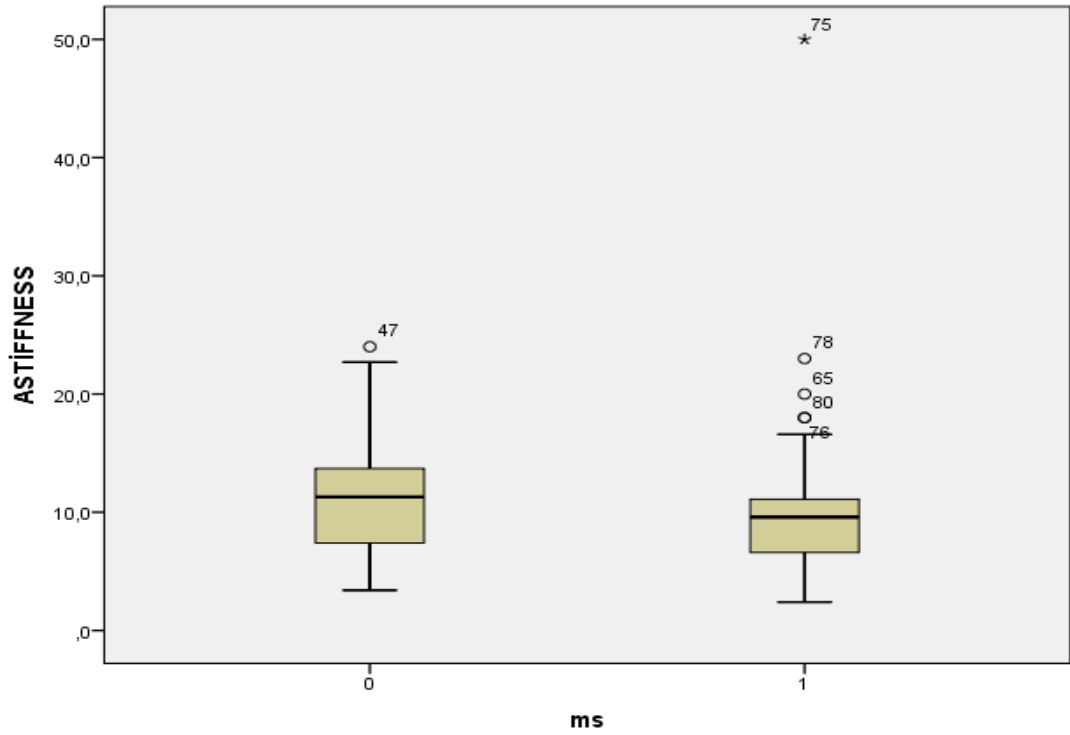
Metabolik olarak sağlıklı obez grubun ortalama KİMK değeri 0.45(0.3-0.75) olarak tespit edilirken, MNHO grubun ortalama KİMK değeri 0.55(0.3-0.8) olarak bulunmuştur ($p=0.022$).

Obez iki grup arasında aortik strain değerleri açısından ise anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Metabolik olarak sağlıklı obez grubun aortik strain 11.3(3.4-24) olarak tespit edilirken, MNHO grubun aortik strain değeri 9.6(2.4-50) olarak bulunmuştur ($p=0.1$)

Tablo-7. Çalışma Gruplarının Klinik, Demografik Ve Laboratuvar Özellikleri			
Parametreler	Metabolik olarak sağlıklı obez grubu	Metabolik olarak sağlıklı obez grubu	P değeri
Yaş (yıl)	42.6±10.7	42.3±11.4	0.89*
VKİ (kg/m ²)	36.5±5.1	38.4±4.8	0.59*
TSH (mIU/L)	2.1±1.2	1.8±0.9	0.19*
Bel çevresi (cm)	113(97-138)	112(96-141)	0.88**
SKB (mmHg)	120(80-160)	130(80-210)	0.001**
DKB (mmHg)	70(50-100)	80(60-110)	0.004**
Hs-CRP (mg/L)	3.4(0.2-25)	3.4(0.4-24)	0.53**
AKG (mg/dL)	87(76-256)	95(70-139)	0.005**
HOMA-IR	2.4(0.6-13.9)	3.6(0.5-12.3)	0.007**
HbA1c (%)	5.6(4.7-12.9)	5.8(5.1-8.2)	<0.001**
TK (mg/dL)	200(107-439)	199(109-374)	0.80**
TG (mg/dL)	108(32-254)	153(66-383)	<0.001**
HDL- K (mg/dL)	52(33-79)	43(32-72)	<0.001**
LDL- K (mg/dL)	124(11-348)	126(40-280)	0.83**
Kreatinin (mg/dL)	0.8(0.6-1.1)	0.8(0.5-1.1)	0.09**
Aortik strain (%)	11.3(3.4-24)	9.6(2.4-50)	0.100**
KİMK ortalama(mm)	0.45(0.3-0.75)	0.55(0.3-0.8)	0.022**
*Student T testi, **Mann-Whitney U Testi. VKİ; Vücut Kitle İndeksi, SKB; Sistolik Kan Basıncı, DKB; Diyastolik Kan Basıncı, AKG; Açlık Kan Glukozu, TSH; Tiroid Stimulan Hormon,HOMA-IR; Homeostasis Modeli ile İnsülin Direnci, HbA1c; Glikolize Hemoglobin, TK; Total Kolesterol, TG; Trigliserid, LDL-K; Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, HDL-K; Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, KİMK; Karotis İntima Media Kalınlığı.			



Şekil-1. Çalışma gruplarında ortalama KİMİK dağılımı (p=0.022)



Şekil-2. Çalışma gruplarında aortik stiffness dağılımı (p=0.1)

KİMK ile ilişkili parametrelerin tespiti için yapılan korelasyon testi sonucunda yaş, bel çevresi, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, açlık kan glukozu, HbA1c, total kolesterol, LDL-K ile anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. Tablo-8’de KİMK ile anlamlı korelasyonu tespit edilen parametrelerin korelasyon katsayısı ve p anlamlılık değeri gösterilmiştir.

Tablo-8. Korelasyon Analizinde Çalışma Gruplarında KİMK ile Anlamlı İlişki Gösteren Parametreler		
Parametreler	Korelasyon katsayısı (r_s)	p değeri
Yaş (yıl)	0.578	<0.001
Bel çevresi (cm)	0.332	0.001
SKB (mmHg)	0.390	<0.001
DKB (mmHg)	0.317	0.002
AKG (mg/dL)	0.331	0.001
HbA1c (%)	0.291	0.004
TK (mg/dL)	0.341	0.001
LDL- K (mg/dL)	0.354	<0.001
Aortik strain (%)	- 0.484	<0.001

Aortik strain ile ilişkili parametrelerin tespiti için yapılan korelasyon testi sonucunda yaş, bel çevresi, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, HbA1c, total kolesterol, trigliserid ile anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. Aortik strain ile KİMK ortalaması arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Tablo-9’da aortik strain ile anlamlı ilişki gösteren parametrelerin korelasyon katsayısı ve p anlamlılık değeri gösterilmiştir.

Tablo-9. Korelasyon Analizinde Çalışma Gruplarında Aortik Strain ile Anlamlı İlişki Gösteren Parametreler		
Parametreler	Korelasyon katsayısı (r_s)	p değeri
Yaş (yıl)	- 0.207	0.041
Bel çevresi (cm)	- 0.215	0.033
SKB (mmHg)	- 0.296	0.003
DKB (mmHg)	- 0.216	0.035
HbA1c (%)	- 0.201	0.047
TK (mg/dL)	- 0.230	0.023
TG (mg/dL)	- 0.246	0.015
KİMK ortalama (mm)	- 0.484	<0.001

5. TARTIŞMA

Yaptığımız çalışmada iki önemli bulgu tespit edilmiştir. İlk olarak, metabolik olarak sağlıklı obezler ile MetS bulunan obezlerin oluşturduğu gruplar arasında aortik strain değerleri açısından istatistiki olarak anlamlı fark bulunmazken, karotis intima media kalınlıkları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmuştur. Tespit edilen ikinci önemli bulgu ise, karotis intima media kalınlık artışının yaş, bel çevresi, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, açlık kan glukozu, HbA1c, total kolesterol, LDL-K gibi kardiyovasküler hastalıklarla yakından ilişkili parametreler ile ilişkisi ortaya konulmuştur.

Obezite prevalansı dünya genelinde, dengesiz beslenme ve azalmış fiziksel aktivite nedeniyle hızla artmaktadır (18). Obezite, Tip 2 diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve çeşitli kanser türleri gibi çok sayıda metabolik komplikasyonlarla ilişkilidir (19). Ancak, obezite bulunan ve metabolik olarak sağlıklı obez, komplike olmayan obez ya da metabolik olarak benign obez olarak adlandırılan hastaların bir grubunun, obezite ile ilişkili morbiditelerin bir kısmından korundukları, bu morbiditelere karşı daha dirençli oldukları gösterilmiştir (19, 31).

Metabolik sendromda kardiyovasküler risk faktörleri bir araya toplandığı için obez bireyleri metabolik sendrom açısından değerlendirmek önemlidir. Yapılan çalışmalarda metabolik sendrom kriterleri kardiyovasküler riskte artış ile ilişkili bulunmuştur (69). Kardiyovasküler mortalite metabolik sendromlu hastalarda %12 iken, metabolik sendromu olmayanlarda bu oran %2.2 dir (51).

Ayrıca metabolik sendrom erken oluşan ateroskleroz için de risk faktörü olarak kabul edilmektedir (50).

Aterosklerozun klinik belirtileri orta yaşa kadar ortaya çıkmasa da, vasküler değişikliklerin gelişimi erken yaşta başlar. Karotis intima media kalınlığının klinik pratikte koroner olayları öngörmedeki rolü üzerine yapılan bir çalışmada; invaziv olmayan bir yöntem olan ultrasonla karotis intima media kalınlığı ölçümü yapıldığında; artmış karotis intima media kalınlığının aterosklerozun belirteci olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (70).

Metabolik sendrom ile subklinik ateroskleroz arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlayan, NCEP-ATP III ve DSÖ'nün önerdiği kriterlere göre metabolik sendrom tanısı alan 507 asemptomatik genç erişkin üzerinde yapılan bir çalışmada karotis intima media kalınlığı arttıkça metabolik sendrom prevalansının da arttığı ve metabolik sendrom varlığında karotis intima media kalınlığında artış olduğu gösterilmiştir (71).

Mattsson ve arkadaşlarının ortalama yaşları 32 olan 999'u erkek, 1164'ü kadın olan toplamda 2163 metabolik sendromlu bireyin kardiyovasküler risklerini incelendiği başka bir çalışmada da metabolik sendrom ile karotis intima media kalınlığı arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (72).

Çalışmamızda da literatürü destekleyecek şekilde metabolik olarak sağlıklı obez ve metabolik sendrom bulunan obez grupları arasında karotis intima media kalınlıkları açısından istatistiki olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Aterosklerotik hastalığın erken döneminde en önemli değişikliklerden biri intima media kalınlığında artmadır ve karotis intima media kalınlığı artışının, koroner arter hastalığı açısından yüksek riskli bireyleri belirleyebileceği bilinmektedir (14). Artmış karotis intima media kalınlığı bir çok kardiyovasküler risk faktörü ile ilişkilidir. Karotis intima media kalınlık ölçümü aterosklerotik hastalığın orta ölçekli prognozunda sıkça kullanılmaya başlanmıştır (68).

Lorenz ve arkadaşlarının yaptığı 37.000 kişiyi kapsayan bir meta analizde KİMK'deki 0,1 mm'lik artışın myokard infarktüsü riskinin %10'dan %15'e çıktığını göstermişlerdir (73).

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin yayınladığı klavuzda hipertansif hastalarda, organ hasarı açısından bakılan KİMK'nın 0.9 mm'den fazla olması risk faktörü olarak kabul edilmiştir (74).

Finlandiya'da yapılan toplam 1288 sağlıklı erkeğin değerlendirildiği bir çalışmada ise, 1 yıllık takip sonucunda ana karotis arterin intima media kalınlığı ile koroner kalp hastalığı arasında ilişki bulunduğu gösterilmiştir (75).

Çalışmamızda da karotis intima media tabakasının kalınlık artışının kardiyovasküler hastalıklarla yakından ilişkili parametreler ile olan korelasyonu ortaya konulmuştur. Artmış kardiyovasküler hastalık riski bulunan metabolik

sendromlu obez hastalarda, metabolik sendrom parametrelerinin yanında, çalışmamızda da tespit ettiğimiz karotis intima media tabakasının kalınlık artışı, bu riski öngörmede kullanılabilecek noninvaziv ve güvenilir bir parametre olabilir.

Yüksek duyarlı c-reaktif protein subklinik ateroskleroz ve inflamasyon göstergesi olup, kardiyovasküler hastalıklar için güçlü bir ön gördürücüdür (76). Çalışmamızda, metabolik olarak sağlıklı obezler ile metabolik sendrom bulunan obezlerin oluşturduğu gruplar arasında, Hs-CRP seviyeleri açısından bir fark yokken, karotis intima media kalınlığının anlamlı olarak farklı bulunması, karotis intima media kalınlığının bu iki grubun kardiyovasküler hastalık riski açısından daha duyarlı bir belirteci olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Santral obezite; metabolik sendrom, hipertansiyon, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalıkların gelişmesine yatkınlık yaratan bir faktördür (38). Artan bel çevresi ile ilişkili riskin bir kısmına da ölçülemeyen bazı faktörlerin; örneğin adipoz doku tarafından salgılanan inflamatuvar sitokinler , artmış oksidatif stres vs aracılık etmesi de mümkündür (4). Koskinen ve arkadaşlarının yaptığı toplam 1809 genç erişkinin değerlendirildiği bir çalışmada karotis intima media kalınlık artışı ile, artan bel çevresi arasında güçlü bir ilişki tespit edilmiş ve bel çevresi artışının metabolik riskleri ön görmede risk markeri olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (77). Bizim yaptığımız çalışmada da benzer şekilde bel çevresi ile karotis intima media kalınlığı arasında ile güçlü bir ilişki tespit edilmiştir.

Çalışmamızda karotis intima media kalınlığı ile insülin direnci arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir. Karotis intima media kalınlığı ile insülin sensitivitesinin risk faktörü olup olmadığını ve ateroskleroz ile ilişkisini inceleyen Deo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da karotis intima media kalınlığı ile insülin seviyelerinin ve insülin direnci ile ilişkisinin anlamsız olduğu görülmüştür (78).

Hem ateroskleroz hem de aortun elastik parametrelerinde bozulma tüm damarları kapsayan bir süreçtir. Bu durumda birinin patogenezinde rol alan faktörün diğerinde de rol alması ve aortun elastik parametrelerinde bozulma ile ateroskleroz arasında güçlü sinerjistik bir ilişki bulunması beklenir. Bilindiği gibi ateroskleroz ile aortun elastik parametrelerinde bozulmanın hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara, yaş, hiperlipidemi, cinsiyet gibi ortak risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Endotel

fonksiyon bozukluğu ile beraber düz kas hücre proliferasyonu, lipid birikimi, kollajen/elastin/proteoglikan birikimi ile ortaya çıkan ateroskleroz, arteryal ve arteriolar duvardaki konsantrik hiyalin kalınlaşmayı ifade eder. Endotel fonksiyon bozukluğu vazokonstriksiyona sebep olarak damar yatağındaki kompliyansı azaltır. Ateroskleroz ilerledikçe tunika media kalınlaşır ve tunika intima daha sert hale gelerek arteryal elastisiteyi azaltır (79).

Metabolik sendrom aterosklerotik risk faktörlerini içeren ve koroner arter hastalığı riskini anlamlı derecede arttıran bir klinik tablodur. Metabolik sendrom'un aortik damar sertliği ile ilişkisi olduğu bilinmektedir (80). Çalışmamızda da aortik strain değeri metabolik sendrom olanlarda olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur ancak istatistiki açıdan anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bu sonuç aortik elastikiyetin çıkan aortaya ait oluşu, bu bölgenin de koroner kan akımından etkilenmesi ve koroner arter hastalığını dışlamada sadece hastadan alınan anamnezin kullanılması nedeni ile anlamsız çıkmış olabilir. Ayrıca çalışmamıza alınan hasta sayısının azlığına da bağlı olabilir.

Çalışmamızda MHO ve MNHO bireylerin aortik strain değerlerin arasında istatistiki olarak anlamlı olmasa da fark olduğunu tespit ettik. Aortik strain artışının metabolik sendromun daha ilerleyen zamanlarında ortaya çıkabilecek bir bozukluk olabileceği düşüncesiyle, çalışmaya aldığımız bireylerin ne kadar süredir metabolik sendrom kriterlerine sahip olduğunu bilmediğimiz için bu vakaların orta ve uzun dönem takiplerinde aortik strain değerlerinde istatistiki olarak anlamlı artış izlenmesi muhtemel olabilir. Aradaki farkın istatistiki olarak anlamlı bulunmamasının çalışmamızın kesitsel bir çalışma olmasından kaynaklandığını ve bu hastalarda yapılacak prospektif çalışmalar ile parametrenin daha doğru bir şekilde değerlendirilerek istatistik olarak anlamlı farkların ortaya konabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıklarının ortaya konulması gerekmektedir. Çalışmamız kesitsel bir çalışma olması nedeniyle sebep-sonuç ilişkisi kurulamayabilir. Ayrıca çalışmamızın, tek merkezli olması, hastaların tamamının kadın olması nedeniyle genel popülasyonun özelliklerini ortaya koymayabilir. Çalışmamızda tansiyon ölçümleri poliklinik ortamında yapıldığından beyaz önlük hipertansiyonu çalışmamızın sonucunu etkilemiş olabilir. Metabolik sendromlu

hastaların uzun süreli takibi metabolik sendrom ile karotis intima media kalınlığı ve metabolik sendrom ile aortik stiffness ilişkisini daha kesin bir şekilde ortaya koyacaktır.



6. SONUÇ

Çalışmaya katılan hastalarda MHO ile MNHO bireylerin oluşturduğu gruplar arasında karotis intima media kalınları karşılaştırıldığında anlamlı olarak fark bulundu. Çalışmamızda karotis intima media kalınlığı ile kardiyovasküler risk parametreleri/belirteçleri olan yaş, bel çevresi, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, açlık kan glukozu, HbA1c, total kolesterol, LDL-K arasında anlamlı istatistiki ilişki bulundu. Çalışmaya katılan hastalarda MHO ile MNHO bireylerin oluşturduğu gruplar arasında aortik strain değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilemedi ancak aortik strain değerleri metabolik sendrom olanlarda olmayanlara göre daha düşük bulundu. Ayrıca aortik strain ile metabolik sendrom kriterleri ve KİMK arasında negatif korelasyon gösterildi.

Ateroskleroz ile yakın ilişkisi ve metabolik olarak sağlıklı olan ve olmayan obez gruplar arasında fark oluşturduğu dikkate alındığında, karotis intima media tabakasının kalınlık ölçümünün , obez bireylerde, bir metabolik sendrom kriteri ve kardiyovasküler risk belirteci olarak kullanılmaya aday noninvaziv ve güvenilir bir yöntem olduğu ön görülmektedir. Karotis intima media tabakasının kalınlık ölçümünün; invaziv olmayan, ucuz ve ulaşılabilir bir tetkik olması nedeniyle kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinde kullanılabilirliği tüm popülasyonu değerlendirilebilecek, büyük ölçekli ileri araştırmalarla ortaya konulmalıdır.

Çalışmamızın sonucunda MHO ve MNHO bireylerin oluşturduğu gruplar arasında aortik strain değerlerinde istatistiki olarak anlamlı olmasa da fark olduğunu buna karşın KİMK değerleri arasında oldukça anlamlı fark olduğunu tespit ettik. Bu durum aortik strain değerlerinin MetS seyrinde KİMK artışından daha sonraki dönemlerde ortaya çıkan bir kardiyovasküler risk prediktörü olabileceğini düşündürmektedir. Bilinen en önemli ileri dönem kardiyovasküler hastalık risk prediktörlerinden olan KİMK değerleri arasında MHO ve MNHO bireylerin grupları arasında istatistiki anlamlı fark olması, MNHO bireyler için kardiyovasküler koruma açısından daha agresif tedavi modalitelerinin benimsenmesi gerektiğini öngördürebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Halpern A, Mancini MC, Magalhães MEC, Fisberg M, Radominski R, Bertolami MC, et al. Metabolic syndrome, dyslipidemia, hypertension and type 2 diabetes in youth: from diagnosis to treatment. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2010;2(1):1.
2. Satman I, Grubu T-IÇ. TURDEP-II Sonuçları. Türk Endokronoloji ve Metabolizma Derneği [homepage on the internet]. 2011.
3. Panel NCEPNE. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143.
4. Yudkin JS. Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in insulin resistance: evidence for a common antecedent? *Diabetes Care*. 1999;22:C25.
5. Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, Shapiro JI, Sodhi K. Systematic review of metabolic syndrome biomarkers: A panel for early detection, management, and risk stratification in the West Virginian population. *International journal of medical sciences*. 2016;13(1):25.
6. Festa A, D'Agostino R, 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.
7. Laakso M. Is Insulin Resistance a Feature of or a Primary Risk Factor for Cardiovascular Disease? *Current diabetes reports*. 2015;15(12):1-9.
8. Lteif A, Han K, Mather K. Obesity, insulin resistance, and the metabolic syndrome determinants of endothelial dysfunction in Whites and Blacks. *Circulation*. 2005;112(1):32-8.
9. World Health Organization. Cardiovascular diseases: WHO; 2015 [cited 2016]. Fact sheet N°317]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
10. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *Plos med*. 2006;3(11):e442.
11. Cooper R, Cutler J, Desvigne-Nickens P, Fortmann SP, Friedman L, Havlik R, et al. Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States findings of the national conference on cardiovascular disease prevention. *Circulation*. 2000;102(25):3137-47.
12. Donna K. Arnett GWE, and Ward A. Riley. Arterial Stiffness : A New Cardiovascular Risk Factor ? *American Journal Of Epidemiology*. 1994.
13. Grewal J, Anand S, Islam S, Lonn E, SHARE, Investigators S-A. Prevalence and predictors of subclinical atherosclerosis among asymptomatic "low risk" individuals in a multiethnic population. *Atherosclerosis*. 2008;197(1):435-42.
14. Del Sol AI, Bots M, Grobbee D, Hofman A, Wittteman J. Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction. *The Rotterdam Study*. *European heart journal*. 2002;23(12):934-40.
15. Yoo HK, Choi EY, Park EW, Cheong Y-S, Bae RA. Comparison of metabolic characteristics of metabolically healthy but obese (MHO) middle-aged men according to different criteria. *Korean journal of family medicine*. 2013;34(1):19-26.
16. Organization WH. Obesity: preventing and managing the global epidemic: World Health Organization; 2000.
17. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Collazo-Clavell M, Korinek J, et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *International journal of obesity*. 2008;32(6):959-66.

18. Organization WH. Obesity and overweight. Fact sheet no. 311, May 2012. Retrieved from WHO website. 2012.
19. Primeau V, Coderre L, Karelis A, Brochu M, Lavoie M, Messier V, et al. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *International journal of obesity*. 2011;35(7):971-81.
20. Pi-Sunyer FX, Becker DM, Bouchard C, Carleton R, Colditz G, Dietz W, et al. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1998;68(4):899-917.
21. Mechanick J, Garber A, Handelsman Y, Garvey W. American Association of Clinical Endocrinologists' position statement on obesity and obesity medicine. *Endocrine Practice*. 2012.
22. Lehr S, Hartwig S, Lamers D, Famulla S, Müller S, Hanisch F-G, et al. Identification and validation of novel adipokines released from primary human adipocytes. *Molecular & cellular proteomics*. 2012;11(1):M111. 010504.
23. Gürbüz P, Yetiş G, Çelikcan G. OBEZİTE VE YAĞ DOKUSU OBESITY AND ADIPOSE TISSUE.
24. Guo S, Liu M, Wang G, Torroella-Kouri M, Gonzalez-Perez RR. Oncogenic role and therapeutic target of leptin signaling in breast cancer and cancer stem cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*. 2012;1825(2):207-22.
25. Dhakal Acharya S. Relationships Between Diet, Weight Loss, Insulin Resistance and Adiponectin Levels Among Overweight/Obese Adults: University of Pittsburgh; 2011.
26. BALLI E, PÜSKÜLLÜ MO. OBEZİTE, OBEZİTENİN TETİKLEDİĞİ HASTALIKLAR VE TEDAVİLERİ.
27. Björntorp P. International textbook of obesity: John Wiley & Sons Ltd; 2001.
28. Bloomgarden Z. Conference Report «Highlights From The First World Congress on the Insulin Resistance Syndrome (November 21-22, 2003; Los Angeles, California)». *Medscape Diabetes & Endocrinology*. 2004;6:1.
29. Nguyen NT, Magno CP, Lane KT, Hinojosa MW, Lane JS. Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *Journal of the American College of Surgeons*. 2008;207(6):928-34.
30. Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, Finer N, Fried M, Mathus-Vliegen E, et al. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines. *Obesity facts*. 2008;1(2):106-16.
31. Karelis AD. Metabolically healthy but obese individuals. *The Lancet*. 2008;372(9646):1281-3.
32. Kuk JL, Ardern CI. Are metabolically normal but obese individuals at lower risk for all-cause mortality? *Diabetes care*. 2009;32(12):2297-9.
33. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *The lancet*. 2005;365(9468):1415-28.
34. Özata M, Yönm A. Endokrinoloji: Metabolizma ve Diabet: İstanbul Medikal; 2006.
35. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the US. *Diabetes care*. 2005;28(11):2745-9.
36. Onat A, Ceyhan K, Başar Ö, Erer B, Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels—a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis*. 2002;165(2):285-92.
37. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, Başkal N, Beyhan Z, Bolu E, et al. METABOLİK SENDROM KILAVUZU. 2009.

38. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabetic medicine*. 2006;23(5):469-80.
39. Kido Y, Nakae J, Accili D. The Insulin Receptor and Its Cellular Targets 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(3):972-9.
40. Ganong WF. *Tıbbi Fizyoloji*, 20. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, s. 2002:49-60.
41. Reaven GM, Laws A. *Insulin resistance: the metabolic syndrome X*: Springer Science & Business Media; 1999.
42. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes*. 1997;46(1):3-10.
43. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 1979;237(3):G214-G23.
44. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio heart study. *Diabetes care*. 1997;20(7):1087-92.
45. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes care*. 1991;14(3):173-94.
46. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2010;33(Supplement 1):S62-S9.
47. Grundy SM. What is the contribution of obesity to the metabolic syndrome? *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2004;33(2):267-82.
48. Bray GA. Health hazards of obesity. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1996;25(4):907-19.
49. Loria P, Lonardo A, Carulli L, Verrone A, Ricchi M, Lombardini S, et al. Review article: the metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2005;22(s2):31-6.
50. Hastalığı TKDKK. Korunma ve Tedavi Kılavuzu. *Türk Kardiyol Dern Arş*. 2002;30:568-94.
51. Pyörälä M, Miettinen H, Halonen P, Laakso M, Pyörälä K. Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle-aged men. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000;20(2):538-44.
52. Vrbikova J, Hainer V. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Obesity facts*. 2009;2(1):26-35.
53. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'agostino RB, editors. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 110: 380–385. Downloaded from www. jlr. org at. PENN STATE UNIVERSITY, on February 23, 2013 2288 *Journal of Lipid Research* Volume; 2004: Citeseer.
54. Wheatcroft S, Williams I, Shah A, Kearney M. Pathophysiological implications of insulin resistance on vascular endothelial function. *Diabetic Medicine*. 2003;20(4):255-68.
55. BAYKAL Y, TÜZÜN A, KOCABALKAN F. Aterosklerozun patogenezi. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 1998;18(6):360-8.
56. Bader H. Importance of the gerontology of elastic arteries in the development of essential hypertension. *Clinical physiology and biochemistry*. 1982;1(1):36-56.
57. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *Jama*. 1999;281(7):634-43.
58. Kostis JB, Lawrence-Nelson J, Ranjan R, Wilson AC, Kostis WJ, Lacy CR. Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP. *American journal of hypertension*. 2001;14(8):798-803.

59. Vihert A. . Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries in coronary heart disease. *Bulletin of the World Health Organization*. 1976;53(5-6):585.
60. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac A-M, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. *Hypertension*. 1995;26(3):485-90.
61. Lacombe F, Dart A, Dewar E, Jennings G, Cameron J, Laufer E. Arterial elastic properties in man: a comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. *European heart journal*. 1992;13(8):1040-5.
62. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation*. 1993;87(3 Suppl):II56-65.
63. Sinha AK, Eigenbrodt M, Mehta JL. Does carotid intima media thickness indicate coronary atherosclerosis? *Current opinion in cardiology*. 2002;17(5):526-30.
64. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *circulation*. 1986;74(6):1399-406.
65. O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *The American journal of cardiology*. 2002;90(10):L18-L21.
66. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women. *Stroke*. 1999;30(4):841-50.
67. Grobbee D, Bots M. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *Journal of internal medicine*. 1994;236(5):567-73.
68. Barth JD. An update on carotid ultrasound measurement of intima-media thickness. *The American journal of cardiology*. 2002;89(4):32-8.
69. Wilson PW. Estimating cardiovascular disease risk and the metabolic syndrome: a Framingham view. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2004;33(3):467-81.
70. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu C-r, Liu C-h, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Annals of internal medicine*. 1998;128(4):262-9.
71. Tzou WS, Douglas PS, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Chen W, et al. Increased subclinical atherosclerosis in young adults with metabolic syndrome: the Bogalusa Heart Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(3):457-63.
72. Mattsson N, Rönnekaa T, Juonala M, Viikari JS, Jokinen E, Hutri-Kähönen N, et al. Arterial structure and function in young adults with the metabolic syndrome: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *European heart journal*. 2008;29(6):784-91.
73. Lorenz MW, Sitzer M, Markus HS, Bots ML, Rosvall M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis-Response. *Circulation*. 2007;116(9):318-.
74. Committee G. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of hypertension*. 2003;21(6):1011-53.
75. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1991;11(5):1245-9.
76. de Ferranti SD, Rifai N. C-reactive protein: a nontraditional serum marker of cardiovascular risk. *Cardiovascular Pathology*. 2007;16(1):14-21.
77. Koskinen J, Kähönen M, Viikari JS, Taittonen L, Laitinen T, Rönnekaa T, et al. Conventional cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in predicting carotid intima-media thickness progression in young adults. *Circulation*. 2009;120(3):229-36.

78. Deo S, Mahadik S, Chogle A, Soneji S, Lulla C. Insulin sensitivity as a risk factor for common carotid intima media thickness (IMT): its relation to atherosclerosis. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2007;29(7):445-55.
79. Park S-M, Seo H-S, Lim H-E, Shin S-H, Park C-G, Oh D-J, et al. Assessment of arterial stiffness index as a clinical parameter for atherosclerotic coronary artery disease. *Circulation Journal*. 2005;69(10):1218-22.
80. Lakka H-M, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *Jama*. 2002;288(21):2709-16.

