



T.C

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PSÖRİAZİSLİ HASTALARDA İNSÜLİN DİRENCİ

VE METABOLİK SENDROM SIKLIĞI

UZMANLIK TEZİ

Dr. YELİZ BİLİR

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Türker TAŞLIYURT

TOKAT

2012

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile yetişmemde emeği geçen, kendileri ile çalışmaktan onur duyduğum başta tez danışmanım Yrd.Doç.Dr. Türker TAŞLIYURT'a, tez hazırlığım süresince yardımlarını esirgemeyen Doç.Dr. Banu ÖZTÜRK'e ve Yrd.Doç.Dr. Faruk KUTLUTÜRK'e, değerli hocalarım Yrd.Doç.Dr. Şafak ŞAHİN'e, Doç.Dr. Berna YELKEN'e ve İç Hastalıkları AD Başkanımız Doç.Dr. Abdülkerim YILMAZ'a teşekkürü bir borç bilirim.

Rotasyon eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Enfeksiyon Hastalıkları AD, Kardiyoloji AD ve Göğüs Hastalıkları AD'da sayın hocalarım Yrd.Doç.Dr. Sibel DORUK, Doç.Dr. Handan İNÖNÜ, Doç.Dr. Fatih KOÇ, Doç.Dr. Şener BARUT ve Yrd.Doç.Dr. Özgür GÜNAL'a, ayrıca Dermatoloji AD'dan Yrd.Doç.Dr. Havva SEÇKİN ve Yrd.Doç.Dr. Göknur KALKAN'a teşekkürlerimi sunarım.

İç hastalıkları kliniğinde birlikte çalışmaktan ve yorulmaktan çok keyif aldığım asistan arkadaşlarıma, GOP Tıp Fakültesi Hastanesi'ni samimi ve sıcak bir ortam haline getiren tüm doktor arkadaşlarıma ve hastane personeline sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yaşamımın her evresinde olduğu gibi asistanlık dönemimde de sabrını ve emeğini bizden esirgemeyen anneme, moral kaynağım babama, sevgili kardeşlerime, bizi büyük bir aile yapan anneanneme, dedeme, teyzelerime ve değerli eşim Akın BİLİR'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yeliz BİLİR

TOKAT 2012

ÖZET

Psoriasis immun aracılı, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Son yıllarda dislipidemi, obezite, hipertansiyon ve glukoz intoleransı gibi parametreleri içeren metabolik sendromun ve birçok komorbid hastalığın altta yatan nedeni olduğu düşünülen insülin direncinin psoriasis hastalarında sık görüldüğü bildirilmektedir.

Biz, bu çalışmada PASI indeksini hesapladığımız psoriasis hastalarında metabolik sendrom ve insülin direncinin klinik ve laboratuvar bulgularının sıklığını araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Dermatoloji polikliniğine başvuran psoriasis tanılı 48 hasta ve 45 sağlıklı kontrol grubu, toplam 93 erişkin hasta alındı. Her iki grup cinsiyet, yaş ve vücut kitle indeksi açısından benzer özellikteki bireylerden oluşturuldu. Tüm hastaların, bel çevreleri, vücut ağırlıkları, boyları ve kan basınçları ölçüldü, vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı, açlık kan şekeri, trigliserit, HDL, insülin düzeyleri ölçüldü. HOMA-IR indeksi hesaplanarak insülin direnci sıklığı ve NCEP-ATP III kriterleri kullanılarak metabolik sendrom sıklığı araştırıldı ve sonuçlar karşılaştırıldı. Psoriasisli hasta grubunda PASI skoru hesaplanarak hastalar göre üç gruba ayrıldı. PASI skoru ile insülin direnci ve metabolik sendrom sıklığı arasında korelasyon varlığı araştırıldı.

PASI skoru arttıkça insülin direnci sıklığında artış olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p=0.001$). Ayrıca PASI skoru arttıkça metabolik sendrom sıklığında da artış olduğu gözlemlendi ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.149$).

Çalışmanın Sonucunda, psoriasis hastalarında metabolik sendrom ($p=0.007$) ve insülin direnci ($p=0.01$) sıklığı kontrol grubuna göre daha fazla saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanması psoriasis hastalığının metabolik sendrom ve insülin direnci sıklığında artışa sebep olduğunu destekledi.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, Metabolik Sendrom, İnsülin Direnci, HOMA

ABSTRACT

Psoriasis is an immune-mediated, chronic inflammatory disease. In recent years, it was reported that insulin resistance, which is thought to be the underlying reason of metabolic syndrome that includes the parameters such as dyslipidemia, obesity, hypertension and glucose intolerance, and of many comorbid diseases, is commonly seen in the patients with psoriasis.

In this study, we aimed to investigate the incidence of clinical and laboratory findings of metabolic syndrome and insulin resistance in the patients with psoriasis for whom we have calculated PASI index.

In the study, we enrolled a total of 93 adult patients, which included 45 healthy controls and 48 patients diagnosed with psoriasis who had been presented to Gaziosmanpaşa University, Faculty of Medicine, Polyclinic of Internal Diseases and Dermatology. Both groups were consisted of similar individuals in terms of gender, age and body mass index. For all patients, waist circumference, body weight, height and blood pressure were measured, body mass index (BMI) was calculated and fasting blood glucose, triglyceride, HDL and insulin levels were determined. The incidence of insulin resistance was determined by calculating HOMA-IR index and the incidence of metabolic syndrome was determined using NCEP-ATP III criteria and the results were compared. In the group of the patients with psoriasis, the patients were divided into three groups according to their PASI determined by calculating PASI score.

It was found that, with increasing PASI score, the incidence of insulin resistance showed a statistically significant increase ($p=0.001$). Furthermore, it was observed that with increasing PASI severity score, the incidence of metabolic syndrome also showed an increase, although not statistically significant ($p=0.149$)

Consequently, in the study, the incidences of metabolic syndrome ($p=0.007$), and insulin resistance ($p=0.01$) were found to be higher in the patients with psoriasis compared to control group. The detection of statistically significant difference favored the thought that psoriasis leads to an increase in the incidences of metabolic syndrome and insulin resistance.

Keywords: Psoriasis, Metabolic Syndrome, Insulin Resistance, HOMA

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	II
ÖZET	III
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER	V
KISALTMALAR	VII
ŞEKİLLER	VIII
TABLolar	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1 Psoriasis	2
2.1.1 Tanım	2
2.1.2 Tarihçe	2
2.1.3 Epidemiyoloji	2
2.1.4 Etyoloji	3
2.1.5 Patogenez	6
2.1.6 Klinik	8
2.1.7 Klinik skorlama (PASI)	9
2.1.8 Sistemik birliktelikler	10
2.2 İnsülin Direnci	11
2.2.1 Tanım	11
2.2.2 Prevalans	11
2.2.3 İnsülin reseptörü ve sinyal iletimi	12
2.2.4 Fizyopatolojisi	13
2.2.5 Etyopatogenezi	15
2.2.6 Dokularda insülin direnci	16

2.2.7	İnsülin direnci ölçüm metodları.....	17
2.2.8	İnsülin direnci ve Metabolik sendrom	20
2.2.9	Tedavi	21
2.3.	Metabolik Sendrom	23
2.3.1	Tanım.....	23
2.3.2	Tarihçe	23
2.3.3	Prevalans.....	23
2.3.4	Epidemiyoloji	24
2.3.5	Etyoloji	24
2.3.6	Tanı	27
2.3.7	Klinik yansımaları	31
2.3.8	Metabolik sendrom komponentleri.....	31
2.3.8.1	Hiperglisemi.....	31
2.3.8.2	Abdominal obezite	35
2.3.8.3	Dislipidemi.....	37
2.3.8.4	Hipertansiyon	39
2.3.9	Tedavi	39
3.	MATERYAL METOD	40
3.1.	Olguların seçimi	40
3.2.	Ölçümler	41
3.3.	İstatistik	41
4.	BULGULAR	42
5.	TARTIŞMA.....	48
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	57
7.	KAYNAKLAR	58-67

KISALTMALAR

T2DM	: Diabetes Mellitus Tip 2
AKŞ	: Açlık kan şekeri
HOMA-IR	: Homeostasis model assesment of insülin rezistansı?
MS	: Metabolik sendrom
PASI	: Psoriazis alan şiddet indeksi
IMID	: Immune mediated inflammatory disease
VKİ	: Vücut kitle indeksi
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
TG	: Trigliserid
K.B	: Kan basıncı
KVH	: Kardiovasküler hastalıklar
MI	: Miyokard infarktı
JNC VII	: Birleşik ulusal komite VII. raporu
RA	: Romatoid artrit
PsA	: Psoriatik artrit
Th	: Yardımcı T lenfosit hücresi
IL-6	: İnterlökin-6
HLA	: İnsan lökosit antijeni
TNF- α	: Tümör nekrotizan faktör alfa
IFN γ	: Interferon gamma
CRP	: C-reaktif protein
SYA	: Serbest yağ asitleri
APC	: Antijen sunan hücre
CLA	: Kutanöz lenfosit antijen
PPAR γ	: Peroxisomal proliferator-activated receptor γ
TCR	: T hücre reseptörü
İRS- 1	: İnsülin reseptör substrat
Gab1	: Growth faktör bağlayıcı protein
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitörü
SAA	: Serum amiloid A
MAP	: Mitojen aktivatör protein

ŞEKİL LİSTESİ

	sayfa
Şekil 1: İnsülin reseptör sinyal iletimi	12
Şekil 2: İnsüline duyarlı karaciğer, yağ ve kas hücrelerinde GLUT 4 regülasyonu.....	15
Şekil 3: Metabolik sendrom fizyopatolojisi.....	26
Şekil 4: Hasta ve Kontrol grubunda MS ve IR sıklığının karşılaştırılması	44
Şekil 5: PASİ şiddet gruplarına göre MS ve IR sıklığının karşılaştırılması	46

TABLO LİSTESİ

Tablo I. Psöriazis ile bağlantılı gen lokusları	3
Tablo II. PASİ hesaplama	9
Tablo III. Metforminin farklı sistemlerdeki etkileri	22
Tablo IV. Metabolik Sendrom ATP III tanı kriterleri	28
Tablo V. Metabolik sendrom IDF tanı kriterleri	29
Tablo VI. Metabolik sendrom WHO tanı kriterleri	30
Tablo VII. Metabolik sendrom AACE tanı kriterleri	30
Tablo VIII. Metabolik sendrom TEMD tanı kriterleri	31
Tablo IX. Tip 2 DM tanı kriterleri	32
Tablo X. Hasta ve kontrol grubu özellikleri	43
Tablo XI. Hasta ve kontrol grupları arasında metabolik sendrom ve insülin direnci sıklığı.	43
Tablo XII. PASİ şiddet gruplarına göre hasta özellikleri	45
Tablo XIII. PASİ skoru ile metabolik risk faktörleri arasındaki korelasyon analizi.	46

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis, etiopatogenezinde immün mekanizmaların rol oynadığı, kronik inflamatuvar seyirli, skuamlı papül ve plaklarla karakterize cilt tutulumunun belirgin olduğu, sistemik birlikteliklerin ve eklem tutulumunun sık görüldüğü, ataklar ve remisyonlarla seyreden kronik bir hastalıktır (1,2). Toplumun %1-3'ünü etkiler. Etiopatogenezinde immün sistem dışında genetik yatkınlık, fiziksel travmalar, stres, enfeksiyonlar ve çeşitli ilaçların sorumlu olduğu düşünülmektedir (2).

İnsülin rezistans sendromu olarak da bilinen metabolik sendrom; abdominal obezite, dislipidemi, hiperglisemi ve hipertansiyon birlikteliğini içermekte olup kardiovasküler hastalıklar ve T2DM gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür (3).

Periferel insülin direnci, hedef dokuların (kas, karaciğer ve yağ dokusu) insüline olan cevabının azalmasıdır. Çoğunlukla açlık insülin düzeyleri hafif ve orta derecede artmış olmasına rağmen glukoz kullanımında intolerans mevcuttur. İnsülin direncinin, T2DM ve metabolik sendrom gelişiminde altta yatan primer defektlerden biri olduğu düşünülmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda psoriazisi olan hastalarda periferel insülin direnci ve metabolik sendrom sıklığının arttığı, bu durumun mevcut kronik sistemik inflamasyon ve salgılanan pro-inflamatuvar sitokinler ile açıklanabileceği belirtilmiş ve neticede psoriazisi hastalarda obezite, aterogenez, hipertansiyon, kardiovasküler hastalık, T2DM gibi birçok komorbid hastalığın daha sık görüldüğü vurgulanmıştır (4).

Bu çalışmada Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları ve Dermatoloji polikliniğine başvuran psoriazisi hastalarında metabolik sendrom ve insülin direnci sıklığının araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psoriasis

2.1.1 Tanım

Psoriasis genetik ve çevresel komponentler ile ilişkili, deri, tırnak ve eklemleri tutan, immun aracılı mekanizmalarla geliştiği için Immune Mediated Inflammatory Disease (IMID) olarak tanımlanan, sistemik birlikteliklerin sık görüldüğü, ataklar ve remisyonlarla seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır (4).

Psoriasis lezyonları genellikle simetrik, eritematöz, üzeri skuamlarla kaplı papül ve plaklar şeklindedir. Sıklıkla saçlı deri, tırnak, ekstremitelerin ekstansör yüzleri, diz, dirsek, göbek çevresi ve sakral alanları tutar (5).

Son yıllarda, psoriasisdeki kronik inflamasyonun metabolik ve vasküler bozuklukların gelişimine neden olduğu öne sürülmekte ve çalışmalar psoriazise eşlik eden komorbiditeler ve mekanizmaları üzerine yoğunlaşmaktadır.

2.1.2 Tarihçe

Yunancada "psora" terimi, kaşıntılı deri hastalıklarına verilen genel bir isimdir. Psoriasis ile ilgili ilk bilgiler (M.Ö.416-377)' li yıllarda "Coprushippocraticum: Hipokrat derlemi" adlı yapıtta yer almaktadır (6). Hipokrat; kuru skuamlı erüpsiyonları "lopoi" başlığı altında toplamıştır. On dokuzuncu yüzyılın başlarında Robert Willan, psoriazisi bir hastalık olarak tanımlamış, bundan 30 yıl sonra 1841 yılında Ferdinand Von Hebra, psoriasis kliniğinin kesin özelliklerini ortaya koymuştur (7).

2.1.3.Epidemiyoloji

Dünyanın her yerinde görülebilen psoriazisin görülme sıklığı irksal, coğrafik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişir. Genellikle soğuk kuzey ülkelerinde, tropikal bölgelere göre daha siktir (8). Bu durum muhtemelen ultraviyolenin psoriazisin lezyonlarındaki iyileştirici etkisine bağlıdır. Avrupa ve Kuzey Amerika'da yapılan çalışmalar beyaz ırkın zenciler ve sarı ırka göre daha çok etkilendiğini göstermiştir (9). Türkiye'de yapılan bir çalışmada psoriasis prevalansı %1,3 olarak bildirilmiştir (10). Hastalık her iki cinste eşit oranda görülmektedir (11). Hayatın herhangi bir döneminde başlayabilir, bununla birlikte hayatın iki döneminde pik yaptığı gözlenmiştir. Birinci pik ortalama 22,5 yaşında görülürken,

ikinci pikin başlangıcı ortalama 55 yaş olarak saptanmıştır (11). Ailede psoriasis öyküsü mevcutsa daha erken yaşlarda ortaya çıkma ihtimali yüksektir (2). Başlangıç yaşı erken ve tutulum alanı geniş olan hastalarda psoriasisin daha şiddetli seyretme olasılığı yüksektir (11).

2.1.4 Etyoloji

i. Genetik yatkınlık

Ailesinde Psoriasis öyküsü olmayan çocuklarda psoriasis bulunma sıklığı %1-2 iken, anne veya babasında psoriasis olan çocuklarda %16.4, hem anne hem babasında olan çocuklarda %41'dir (8). Monozigotik ikizlerin her ikisinde psoriasis görülme sıklığı %35-73 arasında saptanmıştır (8). Bütün bu bilgiler kalıtımın birden fazla genle ilgili olduğunu ve çevresel faktörlerin tetikleyici rol oynadığını desteklemektedir (2). Hastalıkta dokuz gen lokusu tanımlanmıştır (7). Bunlar tablo 1 de gösterilmiştir. PSOR-S1 psoriasisde suçlanan majör genidir. PSOR-S8 ise hem psoriasis hem de Crohn hastalığı ile ilişkili genidir (7).

Tablo I. Psoriasis ile bağlantılı gen lokusları

Gen	Kromozom	Gen	Kromozom
PSOR-S1	6p21.3	PSOR-S6	19p
PSOR-S2	17q24	PSOR-S7	1p35
PSOR-S3	4q34	PSOR-S8	16q12
PSOR-S4	1q21	PSOR-S9	4q28
PSOR-S5	3q21		

Psoriasis hastalarında, HLA tipleri, başlangıç yaşı ve klinik özellikleri arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Böylece psoriasis HLA tipine göre ikiye ayrılmıştır (12).

- 1) Erken başlangıç tip: Kırk yaşından önce başlar, Ailesel kalıtım vardır. En sık birliktelik HLA-CW 6, HLA-B57 ve HLA-DR7 ile ilişkilidir.
- 2) Geç başlangıç tip: Kırk yaşından sonra başlar, Ailesel kalıtım yoktur. En sık birliktelik HLA-CW2 ile ilişkilidir. Eklem ve tırnak tutulumu daha belirgindir.

ii. Tetikleyici faktörler

Fiziksel travma (Koebner fenomeni): 1872 yılında Koebner, psoriasis tanısı almış bir hastada çeşitli travmaların deride psoriasis lezyonları ile sonuçlandığını tanımlamıştır. Psoriasis özellikle hastanın ata binerken sürtünen lezyonsuz bölgelerinde ortaya çıkmış ve kısa sürede jeneralize olmuştur (2). Çok değişik tipte hasarlar psoriasisde koebner cevabına sebep olabilir, en iyi tanımlananlar; çizikler, ısırık, yanıklar, tatuaj ve aşı yerleridir. Hafif travma sonrası keratinositlerde oluşan sinyal, dendritik antijen sunan hücrelerin aktive olmasına ve sonucunda T hücre reaktivasyonuna neden olmaktadır (13).

Koebner fenomeni ya hep ya hiç fenomeni olarak da bilinir. Eğer psoriasis tek bir hasar alanında oluşuyorsa bu bütün vücutta travma sonrası oluşabileceğini destekler. Genellikle travmadan 7–14 gün sonra lezyon ortaya çıkar ve aktif hastalık veya alevlenme dönemlerine sebep olabilir (8). Koebner fenomeni klinik tanıdaki öneminin dışında hastalığın aktivitesi hakkında da bilgi verir, klinisyenin fiziksel/kimyasal iritanlardan ve cerrahi işlemlerden kaçınması açısından yol göstericidir. Hastada koebner pozitif ise genellikle psoriasis daha erken yaşta ortaya çıkar ve hastalığın kontrolü daha zor olur (2).

Enfeksiyonlar: Çeşitli mikroorganizmaların, psoriasis lezyonlarının ortaya çıkmasında ve alevlenmesinde etkili olduğu uzun süredir bilinmektedir. Özellikle akut guttat psoriasis sıklıkla streptokokal boğaz enfeksiyonu takiben ortaya çıkmaktadır. Bakteriyel endotoksinler süperantijen gibi davranıp T hücreleri, makrofaj, Langerhans hücreleri ve keratinosit hücrelerini aktive ederler. Hastalığın ortaya çıkmasına veya alevlenmesine sebep olabilen diğer mikroorganizmalar; bakteriler (Stafilokokus aureus), mantarlar (Malassezia, Candida albicans) ve virüsler (Papilloma virüs, Retrovirüs)'dir (14).

Stres: Akut stres, psoriasisin ortaya çıkması veya alevlenmesi ile ilişkili bulunmuştur (8).Yapılan klinik çalışmalarda olguların yaklaşık %30–40'ında stresin psoriasisini kötüleştirdiği gösterilmiştir (2).

İlaçlar: Psoriasisin alevlenmesine en sık sebep olan ilaçlar; β -blokerler, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, antimalaryal ajanlar ve ACE inhibitörleridir (2). Daha nadir olarak klonidin, potasyum iyodür, olanzapin, amiodaron, digoksin, doksisisiklin, gemfibrozil, simetidin, imiquimod, α ve β interferon, penisilin, amoksisilin ve ampisilin gibi ilaçlar da psoriasisin tetiklenmesine sebep olabilir (14).

Sigara: Sigara içmenin psoriazisin ortaya çıkmasında ve alevlenmesinde etkili olduğuna dair birçok çalışma vardır. Günde yirmiden fazla sigara içen kişilerde hastalığa yakalanma riskinin en az 2 kat arttırdığı gösterilmiştir (15).

Alkol: Alkol hastalığı alevlendirebilir bunu daha çok tedaviye uyumu azaltarak oluşturduğuna inanılmaktadır (2).

İklim: Ultraviyole psoriasis üzerinde pozitif etkiye sahiptir bu nedenle orta ve ciddi psoriasis tedavisinde tercih edilen bir yöntemdir. Nem artışı da psoriasisde pozitif etkiye sahiptir. Bunun aksine soğuk ve kuru iklime sahip kuzey ülkelerinde psoriasis aktivitesinde artış görülmektedir (8).

Obezite: Adipoz doku önemli inflamatuvar sitokinler ve hormonlar salgılar. TNF- α , IL-6, leptin bunlardan başlıcalarıdır. Leptin ile uyarılan inflamasyonun, psoriasis patogeneğinde ve aktivasyonunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir (16). Ayrıca artmış TNF- α üretimi insülin direncini arttırmakta bu da T2DM, metabolik sendrom (MS) ve ateroskleroz gelişimine sebep olmaktadır (17). Yapılan çalışmalarda psoriasisli obez hastalarda %10 kilo kaybından sonra TNF- α ve leptin seviyelerinde azalma, insülin duyarlılığında artma ve proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasında azalma sağlandığı görülmüştür (16).

Diyet: Açlıkta psoriasisde düzleme gözlenirken, vejetaryen diyetle persistan hal almaktadır. Enerji alımı ve vücut şekli dışında poliansatüre yağ asitleri, selenyum, gluten ve alkol gibi diyetle ilgili başka faktörlerin de çok sayıda hastada hastalığın seyrini değiştirdiği gösterilmiştir. Psoriasisli hastalarda gliadine karşı antikor görülme sıklığı yüksektir. Antigliadin antikoru pozitif olan hastalarda glutensiz diyet psoriazisin şiddetini düzeltmektedir (18). Ayrıca balık yağı gibi n-3 p poliansatüre yağ asitlerinden zengin beslenmeyle psoriasisde, antiinflamatuvar etki gözlenmiştir (19).

2.1.5 Patogenez

Psoriasis patogenezi henüz tam olarak açıklanamamıştır. Hastalığın HLAkompleksindeki genetik yatkınlık zemininde, T-lenfosit aracılı otoimmün mekanizmalarla ortaya çıktığı düşünülmektedir (20).

Temel fizyopatolojik olay epidermal hücre proliferasyonunda artıştır. Normal deride epidermal yenilenme süresi 28 gün iken, psoriasisde 3–4 güne düşmüştür. Özellikle G1 fazı oldukça kısalmış olup, G0 ve G2 fazlarındaki hücreler de mitozaya katılmaya başlamıştır (2). Psoriasisde mevcut olan epidermal proliferasyonun, immun tetiklenme sonucu gelişen keratinosit hasarına verilen bir cevap olarak geliştiği belirtilmektedir (20).

Psoriasisde hem humoral hem de hücrel immun sistemle ilgili patoloji söz konusudur. Ancak hücrel immun sistemin daha baskın rol oynadığı düşünülmektedir. Psoriatik lezyonlarda çok sayıda aktive T lenfositin bulunması, belli HLA antijenleri ile birliktelik, langerhans hücre sayısının belirgin artışı ve psoriatik keratinositlerden immunité bağımlı adezyon molekülü salgılanması immun sistemin psoriasis etiopatogenezinde önemli rol oynadığını göstermektedir. İmmun sistem üzerinden geliştirilen antipsoriatik tedavi modalitelerinin psoriatik lezyonlarda düzelmé sağlaması da bunun ayrı bir kanıtıdır (2).

Keratinositler: Son yıllarda keratinositlerin sadece bariyer oluşturmaları, çok önemli immun fonksiyonlara da sahip oldukları görülmüştür. T hücre subgruplarından salgılanan büyüme faktörlerine karşı keratinositlerin hiperreaktivitesi sonucu 'hiperproliferasyon' geliştiği düşünülmektedir (21). T hücreleri IFN γ (interferon gamma) aracılığıyla keratinosit proliferasyonunu uyarmaktadır. İnsan derisinde keratinositlerin IL-12, IL-15 ve IL-18 üretebildikleri ve bu yolla psoriatik inflamasyona katkıda buldukları bugüne kadar kanıtlanabilen önemli gelişmelerdir (22).

Granülositler: Nötrofillerin varlığı psoriatik deri lezyonu oluşumu için önemli olup, remisyonunda agranülositoz olur. Psoriasisde perivasküler nötrofil birikimi görülür. Bu nötrofil birikiminin mikroskobik olarak tespit edilen munro adı verilen mikroabselere neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca nötrofillerin insan lökosit elastazı etkisiyle keratinosit hiperproliferasyonuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (23).

Natürel killer (NK) hücreleri: En önemli IFN gamma üreticileri olup doğal immunité ile kazanılmış immunité arasında köprü görevi görürler.

Dendritik hücreler (DC): Profesyonel APC'ler (Antijen Sunan Hücre) olup dokuda antijeni alıp lenf nodlarına drene olurlar ve T hücrelerini aktive ederek spesifik T hücre yanıtının oluşmasını sağlarlar. DC hücrelerinin, T hücreleri ve bunların sitokinleri ile etkileşime girerek psoriasisdeki patojenik inflamasyonu oluşturduğu belirtilmektedir (23).

T Hücreleri: Psoriasis lezyonundaki epidermal T hücreleri CD8 (+), dermal T hücreleri ise CD4 (+) ve CD8 (+) T hücreleridir. Yeni yapılan çalışmalarda psoriasis ve diğer otoimmün inflamatuvar hastalıklarda yeni Th subtipi tespit edilmiştir. IL-6, IL-17 ve IL-22 salgılayan CD4 (+) bu T hücresi Th 17 olarak anılmaktadır. Salgılanan IL-17; TNF- α ve IL-1, IL-6, IL8 gibi inflamatuvar mediyatörlerin salınımını uyarır. IL-17' nin bu mediyatörleri uyarması psoriatik plakta epidermal aktivasyon için önemli anahtar rol oynamaktadır Etanercept gibi immunmodülatör ilaçların Th 17 üzerinde erken inhibisyon yapmaları hastalığın rezolüsyonuna yol açmaktadır (24).

Sitokin ve kemokinler: Psoriatik plakta Th 1 tip sitokinler bulunurken (IFN γ , IL-2, IL-15,IL-18,IL-22,IL-23,IL-13,IL-15,IL-18,IL-22,IL-23,IL-13,TNF- α), Th 2 tip sitokinler (IL-4, IL-5, IL-10) bulunmaz.

TNF- α psoriatik lezyonlarda yüksek oranda bulunur. Tüm deri hücreleri tarafından salgılanan primer proinflamatuvar bir sitokindir (25). Psoriasisde TNF- α 'nın kaynağı kesin olarak ortaya konamamıştır. Üretiminin birçok kaynaktan olması ve TNF- α ile uyarılmış hücrelerin TNF- α salgılayabilmeleri primer kaynağın tespitini güçleştirmektedir (25). TNF- α , T lenfositleri aktive edip T hücre infiltrasyonu ve keratinosit proliferasyonunu sağlamaktadır, ayrıca ICAM-1 ekspresyonunu aktive edip hücre adezyonunda görev alır. IL-17 ile salınımı uyarılan TNF- α ve IL-6, psoriasis dışında koroner arter hastalığı (KAH), obezite, T2DM ve metabolik sendrom patogenezinde de rol alır (26).

Kemokinlerin psoriatik deri lezyonlarında, önceden bilinenin aksine, çok daha yüksek oranda olduğu bulunmuştur. Kemokinler normalde lenfoid dokularda eksprese edilmektedirler ve lenf nodlarındaki T hücrelerinin belirteçlerinden biri olan CCR-7'ye bağlanmaktadırlar. Bu reseptör psoriatik lezyonlardaki T hücrelerinde de bulunmuştur (21).

2.1.6 Klinik

Psoriasis vulgaris:

En sık görülen klinik tiptir. Hastaların yaklaşık %90'ında görülür. Simetrik yerleşimli, keskin sınırlı, eritemli papül veya plak şeklinde lezyonlar oluşur ve aylarca hatta yıllarca bu lezyonlar kalabilir.

‘Mum lekesi fenomeni’ kepeklerin künt bir cisimle kazındığında kuru-beyaz lameller halinde dökülmesidir. Kazımanın devam etmesiyle kırmızı noktacıklar halinde kanama odakları görülür ki buna ‘Auspitz belirtisi’ denir (4).

Lezyonlar şekil ve büyüklük olarak farklılık gösterebilir. Çapları 2 mm’ye kadar olanlara Psoriasis Punktata, 1 cm’ye kadar olanlara Psoriasis Guttata, 3 cm’ye kadar olanlara Psoriasis Numularis, daha büyük olanlara Plak Psoriasis denir.

Psoriasisde tırnak değişikliklerine sık rastlanır. Tırnak tutulum sıklığı %10-55 arasında değişmektedir (2). El tırnakları ayak tırnaklarına göre daha sık tutulur. Tırnakta görülen en belirgin bulgular pitting, salmon lekeleri, onikoliz, subungual hiperkeratoz, renk değişikliği ve splinter hemorajilerden oluşmaktadır (7).

Atipik psoriasis:

1) Psoriatik Eritrodermi;

Tüm vücut bölgelerinin generalize tutulumunu ifade eder. Eritrodermi akut olarak başlayabileceği gibi, kronik plak psoriasisden yavaş yavaş da gelişebilir. Aynı zamanda, tolere edilemeyen topikal tedaviye (antralin, UVB gibi) bağlı olarak generalize koebner reaksiyonu olarak gelişebildiği gösterilmiştir. Hastalarda ateş, halsizlik, lenfadenopati, sıvı-elektrolit dengesizliği olabilir. Mortalitesi yüksektir (11). Sürekli skuam dökülmesi protein kaybına sebep olabilir (2).

2) Püstüler psoriasis:

- Generalize form (Von Zumbush): Yüz dışında tüm vücutta eritemli püstüller şeklinde seyreder. Ani olarak başlayan hastalıkta lezyonların çıkmasıyla birlikte ateş, genel durum bozukluğu, lökositoz, sedimentasyon yüksekliği ve hipokalsemi görülür.

- Lokalizeform (Barber psoriasis): İki tipi vardır

Palmoplantar püstüler psoriasis: Lokal başlayan kronik inatçı bir tablodur.

Hallopeau: Sıklıkla distal falanksta başlayan, yavaş yayılım gösteren bir tablodur (27).

3) Psoriatik artrit;

Artrit tüm psoriasisli hastaların %5-30’unda gözlenir (28). En sık görülen tipi asimetrik oligoartrit olup en önemli tanı koydurucu özelliği romatoid faktör gibi serolojik bulgular negatif iken eroziv değişikliklerin bulunmasıdır. Distal interfalangial eklem tutulumu psoriasis için oldukça özel bir tablodur. Tırnak değişiklikleri en sık bu tipte birlikte dir. Psoriasisli vakaların yaklaşık olarak üçte birinde asemptomatik sakroileitis gelişmektedir.

2.1.7 Klinik skortlama

Psoriasis şiddetini belirlemek amacıyla en sık kullanılan klinik skortlama sistemi psoriasis alan şiddet indeksi (PASI)'dir. PASI, dört vücut bölgesindeki (baş [b], gövde [g], üst ekstremite [u], alt ekstremite [a]), eritem (E), indürasyon (I) ve deskuamasyon (D) derecesinin belirlenmesi ile hesaplanır. Kullanılan formül Tablo II'de gösterilmiştir (29).

Tablo II. PASI hesaplama

Baş(b)	$0.1 \times (E_b + I_b + D_b) \times A_b$
Gövde(g)	$0.3 \times (E_g + I_g + D_g) \times A_g$
Üst ekstremite(u)	$0.2 \times (E_u + I_u + D_u) \times A_u$
Alt ekstremite(a)	$0.4 \times (E_a + I_a + D_a) \times A_a$
PASI skoru=	$b + g + u + a$
A: Tutulan alanın değeri	1: %10'un altında 2: %10-29 3: %30-49 4: %50-69 5: %70-89 6: %90-100
E: Eritem	0: semptom yok
I: İnfiltrasyon	1: hafif
D: Deskuamasyon	2: orta 3: belirgin 4: şiddetli

2.1.8 Sistemik birliktelikler

Psoriasis hastalarında, mevcut olan kronik inflamasyon ve salınan proinflamatuvar sitokinler periferik insülin direncine neden olur. Artan insülin düzeyleri, yağ dokusunun da aralarında bulunduğu çeşitli sistem ve dokularda olumsuz etki gösterir. Aterogenez, hipertansiyon, hiperglisemi ve obeziteyi içeren metabolik sendrom tablosu gelişir. Yayımlanan birçok kaynakta psoriasis hastalarında MS risk faktörlerinin sık görüldüğü belirtilmektedir (30). Yapılan çalışmalarda bu hastalarda T2DM, kalp yetmezliği, miyokart enfarktüsü, pulmoner emboli ve serebrovasküler olayların daha sık görüldüğü saptanmıştır (31,32).

IMID grubu diğer kronik inflamatuvar hastalıklarla birlikteliği sıktır. Bu gruptaki diğer hastalıklar arasında ülseratif kolit, crohn hastalığı, psoriatik artrit, romatoid artrit, sistemik lupus eritamatozis ve ankilozan spondilit bulunmaktadır (33).

Psoriazisin kronik cilt lezyonlarına neden olan seyri ve şifa sağlanamaması yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyerek depresyon, anksiyete ve intihar eğilimini arttırmaktadır (33).

2.2 İnsülin Direnci

2.2.1 Tanım

İlk olarak 1939 yılında Himswart tarafından “diyabetik hastalarda dokuların insülin etkilerine karşı duyarlılığını kaybetmesi” şeklinde açıklanan insülin direnci (İnsülin Rezistansı=IR) bugün endojen veya ekzojen insüline karşı biyolojik yanıtızsızlık olarak tanımlanmaktadır (34). İnsülin salınımından etkilerinin ortaya çıkmasına kadar geçen her basamakta oluşabilecek bozukluk insülin direncine yol açabilir (34).

İskelet kası, yağ dokusu ve karaciğer başta olmak üzere, hedef dokularda glukoz hücre içine giremez ve bu durum insülin yapımını artırır ve sonuçta kompensatuvar hiperinsülinemi gelişir. İnsülin direnci genelde hiperinsülinemiyle birlikte fakat her zaman hiperglisemiyle birlikte seyretmez. Hiperglisemi, insülin direncinin ileri evresidir.

2.2.2 Prevalans

İnsülin direnci toplumda sık rastlanan bir fenomendir. İnsüline karşı duyarlılık normal glukoz toleranslı sağlıklı bireylerde bile geniş bir aralıkta dalgalanmakta ve IR prevalansı tam olarak bilinmemektedir. T2DM ve obezitede sık görülmekle birlikte non-obez ve normal glukoz toleranslı bireylerde de yaklaşık %25 oranında insülin direnci tespit edilmiştir (35). Bununla birlikte bozulmuş glukoz toleransı olanlarda % 60, diyabetiklerde %87 oranında görülmektedir ve prevalansı yaşla birlikte artmaktadır (35).

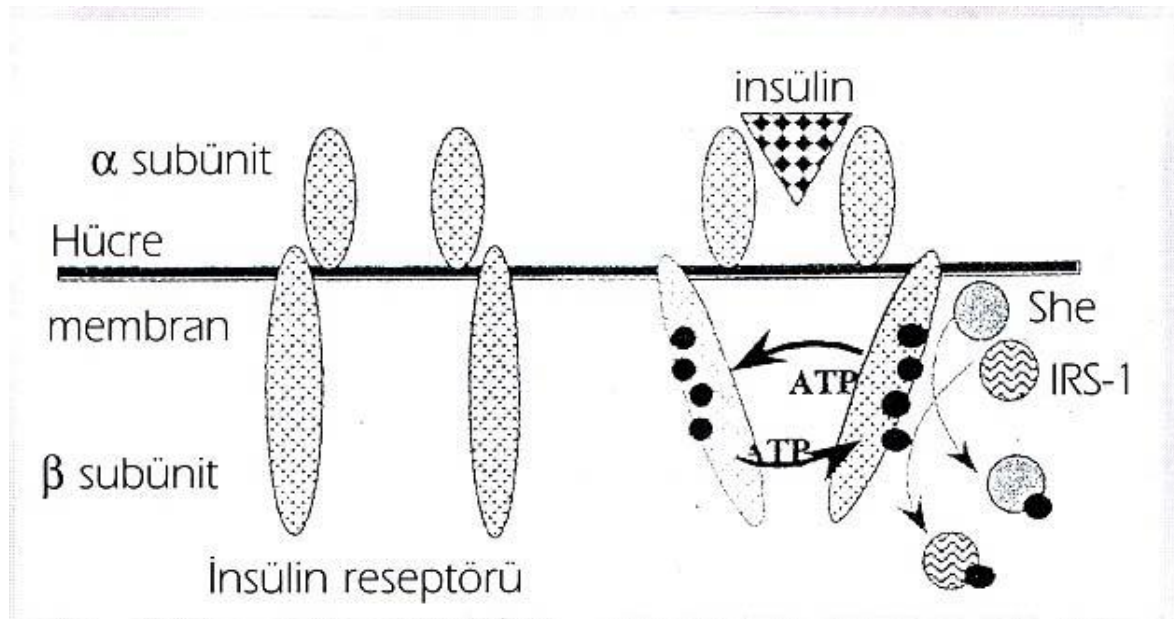
Onat ve arkadaşların Türkiye genelinde yaptığı TEKHARF (Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması) çalışmasının 2001/02 ve 2003/04 taramalarında hastalardan açlık kan şekeri ve insülin tayini yapılmaya başlanmıştır. Katılan bu 1534 kişide HOMA (Homeostasis Model Assesment of İnsülin Resistance) formülü kullanılarak IR varlığı araştırılmış ve sonuçlar 2009 yılında açıklanmıştır. Açıklanan bu sonuçlara göre Türkiye’de MS bulunmayan normal glukoz regülasyonlu yetişkinlerde IR prevalansı ortalama %21 olup her iki cinsiyette eşit sıklıktadır. Ancak MS li bireylerde IR prevalansı artarak kadınlarda %32.5, erkeklerde %45.5’e yükselmektedir (ortalama %36). Yine bu çalışmanın sonuçlarına göre ülkemizde HOMA-IR erkekte değerleri 30’lu yaşlardan itibaren oldukça yüksek bulunup yaşlanmayla anlamlı biçimde artmazken, kadınlarda doğurgan dönemde düşük bulunup, yaşlanma ve menopozla birlikte anlamlı şekilde artmaktadır (36).

2.2.3 İnsülin reseptörü ve sinyal iletimi

Hüresel düzeyde insülin etkisinin başlamasında ilk basamak, hormonun hücre reseptörüne bağlanmasıdır. İnsülin reseptörü, hücrenin plazma membranında bulunan 2α , 2β subünitlerinden meydana gelen tetramerik bir proteindir. Alfa ve beta subünitleri birbirine disülfid bağı ile bağlıdır. Alfa subüniti insülinin bağlanma noktasını oluşturan bölümdür. Beta subüniti ise iki kısma ayrılır. Transmembran bölümü sinyal iletiminden, intraselüler bölümü ise tirozin kinaz aktivitesinden sorumludur. İnsülinin bağlanmasıyla, beta subünitine bağlı tirozin kinaz aktive olur (37).

Sinyal iletiminde rol alan anahtar proteinler IRS- 1 (insülin reseptör substrat), IRS- 2, Shc (SH2 bağlayan protein) ve Gab1 (reseptöre bağlı growth faktör bağlayıcı protein-1)'dir. Bu moleküller istenen metabolik etkiye göre iletiyi diğer intraselüler moleküllere aktarır. Tirozin fosforile olan RS molekülü de hedef hücre tipi ve istenen etkiye göre farklı yollara yönelmek üzere farklı proteinlere bağlanır (37) (şekil 1).

Metabolik etkiler majör olarak fosfatidil inositol-3 kinaz ve mitojen aktivatör protein (MAP) kinaz yollarının aktivasyonu ile olur (38). Bu yolların aktivasyonuna göre glikojen sentezi ve glukozun myozit ve adiposit plazma membranlarına girmesi sağlanır. Sinyal tamamlanınca ise insülin reseptörü otofosforile olur ve insülin, reseptörü ile beraber hücre içine alınarak yıkılır (37). Dokuya özgü farklı etkilerinin saptanması nedeniyle insülin pleotropik bir mesaj ileticisi olarak kabul edilmektedir (37).



Şekil 1: İnsülin reseptör sinyal iletimi

2.2.4 İnsülin direnci fizyopatolojisi

İR hücresel olarak; pre-reseptör, reseptör ve post-reseptör olmak üzere 3 şekilde sınıflandırılır. İnsülin direncinin oluşmasında pre-reseptör düzeyindeki defektler daha az önemli olup, post-reseptör düzeyinde defektler daha fazla öneme sahiptir (39).

I. Pre-reseptör düzeyinde insülin direnci

Üç başlık altında sınıflandırılabilir:

- i. Anormal beta hücre salgı ürünleri
- ii. Dolaşan insülin antagonistleri
- iii. İskelet kası morfolojisi ve kan akımındaki bozukluklar

İnsülin geninde yapısal mutasyonlar sonucu defektif insülin modelleri oluşabilir. Anormal beta hücre salgı ürünlerinden doku düzeyinde istenen sonuç sağlanamaz (40).

Kortizol, büyüme hormonu, glukagon, katekolaminler, serbest yağ asitleri, anti insülin antikoları ve insülin reseptör antikoları gibi insülin antagonistleri de insülin direncine katkıda bulunur (41).

İskelet kası kapiller dansitesi ve lif tipinin insülin sensitivitesi ile çok yakın ilişki göstererek insülin direncine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Tip 1 lifler insüline duyarlıdır. Tip 2b lifler ise daha az kapillere sahiptir ve insüline duyarlı değildir. Tip 2b liflerinin artışının insülin direncine yol açtığı gösterilmiştir (42).

II. Reseptör düzeyinde insülin direnci

Reseptör düzeyinde insülin direncinden reseptör sayısında azalma ve reseptör mutasyonları sorumludur. T2DM’de reseptör afinitesinde herhangi bir değişiklik olmaksızın insülin reseptör sayısında azalma söz konusudur. Ayrıca insülin reseptör internalizasyonu ve işlenmesinde de çok sayıda eksiklikler tanımlanmıştır (41).

III. Post-reseptör düzeyinde insülin direnci

İR oluşumunda en önemli katkıyı bu düzeyde defektlerin sağladığı düşünülmektedir. Bunlar;

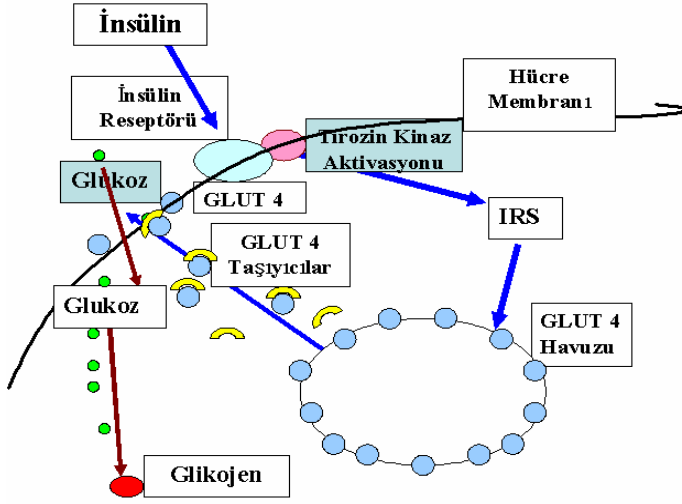
- a. İnsülin tirozin kinaz aktivitesinin azalması
- b. Reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler

- c. Glukoz transportunda azalma
- d. Glukoz fosforilasyonunda azalma
- e. Glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma
- f. Glikoliz veya glukoz oksidasyonunda oluşan defektler

IR gelişen kişilerde insülinin, kas ve karaciğerde glukozu depolama (glikojen sentezini) uyarma süreci bozulmuştur. Bozukluğun temel mekanizması glukoz transport ve fosforilasyon aşamasındaki blokajdır (38). Yeni yapılan çalışmalarda ileri yaşlarda tip 2 DM gelişebilecek normal glukoz toleranslı bireylerde IR'den sorumlu en erken saptanabilecek metabolik defektin bozulmuş glikojen sentezi olduğu gösterilmiştir (42).

Glukozun hücre içine girmesini sağlayan taşıyıcı proteinlere GLUT (glukoz taşıyıcısı) proteinleri denir. GLUT proteinlerinin insülin duyarlılığı ve buldukları dokular farklılık gösterir (43). GLUT 1, tüm hücreler tarafından enerji üretimini temin etmek için ihtiyaç duyulan bazal glukoz alımından sorumludur. GLUT 2, sadece karaciğer ve böbrek tübül hücrelerinde, plazma ve intersitisyel sıvı içine glukoz taşınmasından sorumludur. GLUT 3, sinir hücrelerinde ve plasentada bulunan yüksek duyarlılıklı glukoz taşıyıcısıdır. GLUT 4, sadece kalp, iskelet kası ve yağ dokusunda bulunur. İnsüline duyarlı hücrelerin sitoplazmasındaki veziküllerde bir GLUT 4 havuzu yer alır (şekil 2). Hem yağ dokusunda hem de kas dokusunda en önemli taşıyıcı olan GLUT4 ekspresyonunun azalması insülin direncine yol açar. İnsülin ile glukoz kullanımının %20'sinden yağ dokusu, %80'inden iskelet kası sorumlu olduğundan iskelet kasındaki GLUT 4'ün önemi açıktır (43).

IR neticesinde artmış olan yağ asiti ve glukoz miktarı glukotoksisiteyi ortaya çıkarır. Glukotoksisiteden iki mekanizma sorumlu tutulmaktadır: İlk teoriye göre, hücreye aşırı miktarda giden glukoz, glukozamin yoluna döner ve karaciğerde yağa çevrilir, artmış yağ asitleri kas dokusunda glukoz transport ve fosforilasyonunu regüle eden proteinleri açılıyarak veya protein kinaz C'yi aktive eden diaçilgliserol düzeyini artırarak bozarlar. Diğer teoriye göre hipergliseminin aktive ettiği protein kinaz C izoformları serin fosforilasyonuna giderek insülin reseptöründe IRS-1 aktivitesinin azalmasına ve insülin direncinin ortaya çıkmasına yol açarlar (44).



Şekil 2: İnsüline duyarlı karaciğer, yağ ve kas hücrelerinde GLUT4 regülasyonu

2.2.5 İnsülin direnci etyolojisi

İnsülin direnci ve etyopatogenezi üzerinde birçok faktör rol oynamaktadır (34).

I. Kalıtsal faktörler

İnsülin direncine neden olan genetik bozukluklar tam olarak tanımlanmamış olmakla beraber poligenik bozukluk olma ihtimali yüksektir. İnsülin direnciyle ilişkili nokta mutasyonları tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar arasında leptin reseptörü, IRS-1 geni ve PPAR- γ (peroksizom proliferatör aktivatör reseptör gamma) sayılabilir (45).

T2DM'li hastaların 1. derece akrabalarında IR oranı %45 iken ailesinde T2DM olmayanlarda bu oran %20'dir (45).

II. Edinsel faktörler

Kontrainsülinler sistem hormonlarının aşırı artışı, insülin etkilerini antagonize ederek zayıflatır. Bu hormonlar, temel olarak post reseptör olayları etkiler ve akut insülin direncine yol açarlar (37).

İnsülin direnci glikokortikoidler, beta blokerler ve yüksek doz tiazid diüretikler tarafından da oluşturulabilirler (37).

Puberte ve gebelik ile ilgili hormonal değişim ve yaşlanmanın da insülin duyarlılığı üzerine etkisi vardır (46). Ayrıca sedanter yaşam biçimi ile insülin direnci gelişimi arasında sıkı ilişki söz konusudur, fiziksel aktivite IR gelişimini azaltır (46).

III. İnflamatuvar sitokinler

Kronik inflamasyonu sürecinde yer alan pro-inflamatuvar sitokinlerin birçoğu IR etiopatogenezinde rol oynar (47). Başta TNF- α ve IL-6 olmak üzere IL-1 β , IL-17, IL-8, IL-10, TGF- β gibi birçok sitokinin plazma düzeyi IR gelişen kişilerde yüksek bulunmuştur (26). Plazma IL-6 seviyesi ile insülin duyarlılığı ilişkisi çok güçlüdür ve oldukça belirgin bir ters orantı vardır. İnsüline en dirençli grup ile en hassas grup arasında IL-6 seviyesi bakımından 5 kat fark bulunmuştur (48). Kronik inflamasyona sekonder gelişen IR, metabolik sendrom ve komponentlerinin ortaya çıkmasını tetikler (49,50).

Sonuç olarak insülin direnci multifaktoriyal ve bireysel değişkenleri olan kompleks mekanizmaların sonucunda oluşan salınım veya sinyal iletişim sistemindeki bir veya birkaç bozukluğun sonucudur.

2.2.6 Dokulardaki insülin direnci

İnsülin direncinde temel patoloji hedef doku defektidir. Dokulardaki insülin reseptörlerinin sayısı ve insüline olan afinitesi; insülin miktarı, egzersiz, beslenme şekli ve birçok hormon düzeyi ile değişir. İnsülin miktarında artma reseptör sayısını azaltırken, azalma reseptörlerin sayı ve ilgisini artırır. Hücre başına düşen reseptör sayısı açlıkta artarken, şişmanlık ve akromegalide azalır. Reseptörlerin ilgisi böbreküstü bezi yetmezliğinde artar ve glukokortikoid artışı ile azalır (51).

i. İskelet kasında insülin direnci

Kas, insülin direncinin primer yeridir. İskelet kasındaki IR post reseptör düzeydedir. Konuyla ilgili pek çok çalışmada T2DM'de insülin ile uyarılmış glukoz kullanımındaki defektin en fazla olduğu yerin iskelet kası olduğu gösterilmiştir (52).

ii. Yağ dokusunda insülin direnci

Yağ dokusu bir endokrin organ olarak görev yapmaktadır. Yağ hücrelerinin; leptin, adiponektin, TNF- α , adipsin, IL-6, PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitörü), TGF, anjiotensinojen, melatonin, rezistin gibi birçok protein salgıladığı saptanmıştır (53).

Salgılanan bu hormonların çoğu kan glukoz hemostazında görev alır. Obezlerde leptin, rezistin, TNF- α 'nın plazma düzeyi artarken adiponektinin azalmaktadır.

Yağ dokusundaki IR post reseptör düzeyindedir (53). Rezistin ve TNF- α glukozu karşı reseptör düzeyinde toleransı bozarken, leptin ve adiponektin hipoglisemi oluşturmaktadır (53). Obezitede insülinin antilipolitik etkisine direnç gelişir (54), hormon sensitif lipaz aktivitesi artar ve sonucunda kanda esterleşmemiş yağ asidi düzeyi yükselir. Artan esterleşmemiş yağ asidi insülin direncini daha da artırarak T2DM ve MS gelişimiyle sonuçlanan bir kısır döngüye yol açar (54).

iii. Karaciğerde insülin direnci

Diabetes mellitusta karaciğerin insülin etkisine dirençli olduğu kabul edilir. Hepatik glukoz çıkışı diyabetik olmayanlara göre 2–3 kat daha yüksek olup bu durum açlık glukoz düzeyini doğrudan etkiler (52).

2.2.7 İnsülin direnci ölçüm metodları

İnsülin direncinin değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler aşağıda verilmiştir:

A. İndirekt metodlar (IR'nin kalitatif değerlendirilmesi)

1. Açlık insülin düzeyi
2. Açlık insülin/glisemi oranı
3. Açlık insülin/C peptit oranı
4. OGTT'de 1. saat insülin düzeyi

B. Direkt metodlar (IR'nin kantitatif değerlendirilmesi)

i. İnsülin direncini ve sekresyonunu birlikte ölçen metodlar

1. "Homeostasis model assesment"-HOMA
2. "Continuousinfusion of glucosewith model assesment" - CIGMA
3. Minimal model (sık aralıklı IVGTT)
4. Hiperglisemik klemp

ii. Sadece insülin direncini ölçen metodlar

1. İnsülin tolerans testi
2. Öglisemik hiperinsülinemik klemp test(HECT)

1) İnsülin glukoz ve C-peptit oranları:

Klinikte pratik kullanımda, geniş vaka gruplarını içeren populasyon çalışmalarında hastadan elde edilen açlık insülin, C-peptit ve glukoz değerlerini birbiriyle oranlayarak IR varlığı hakkında fikir edinilebilir. Oranlar “altın standart” olan HECT ile karşılaştırıldığında güçlü bir korelasyon gösterir ($p < 0.01$).

- Açlık insülin/glisemi oranı > 22
- Açlık insülin/C-peptit oranı > 0.1 bulunması insülin rezistansını gösterir (55).

2) İnsülin tolerans testi (ITT):

12 saatlik açlık sonrası bazal kan örneği alınıp, 0.05-0.1 IU/kg dozunda kısa etkili insülin i.v verildikten sonra 0, 3, 6, 9, 12. ve 15. dakikalarda alınan glukoz değerlerinden glukoz yarılanma zamanı ($T_{1/2}$) Least Square Analysis yöntemi ile bulunur.

KITT: $0.693/T_{1/2}$ (%.dk-1) olarak hesaplanır. KITT normal bireylerde 6, obezlerde 4, tip 2 diyabette 22 %.dk-1? olarak bulunmuştur.

3) Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi (HECT):

Pek çok araştırmacı bu tekniğin altın standart olduğunu düşünmektedir. İlk kez 1983’de Defronzo ve ark. tarafından diyabet hastalarında kullanılmıştır (56). Bu yöntemde kan şekeri düzeyleri sık sık izlenirken, sürekli insülin infüzyonuyla dolaşımında yüksek ancak sabit insülin düzeyleri idame ettirilmektedir. Damlları ayarlanabilir bir glukoz infüzyon setiyle açlık kan şekeri düzeyleri normal düzeylerde tutulmaktadır. Birim zamanda normoglisemik düzeyler sürdürmek için gerekli glukoz miktarı, verilen insüline karşı oluşan duyarlılık indeksini göstermektedir (56).

Öglisemik klemp deneyleri sırasında karaciğer tarafından salınan endojen glukoz miktarını (Hepatik İnsülin Duyarlılık İndeksi) belirlemek için izotop teknikleri kullanılabilir. Bu arada verilen glukozda endojen glukoz arasındaki farklılık başlıca kas dokusu olmak üzere çevre dokularda insüline duyarlılığı temsil etmektedir.

HECT pahalı ve invaziv olması nedeniyle günlük pratikte kullanılmamaktadır.

4) Homeostasis model assesment (HOMA):

HOMA ilk defa 1985'de Matthews ve arkadaşları tarafından tarif edilmiştir. Bireyden alınan glisemi ve insülinemi değerlerinin kullanımıyla beta hücre sekresyon fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen, özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkânı sağlayabilen bir testtir.

HOMA yöntemi uygulama kolaylığı, elde edilen sonuçların güvenilirliği ve düşük maliyet nedeniyle diğer yöntemlere üstünlük göstermektedir. HOMA, HECT ile güçlü korelasyon gösterir; normal bireylerde ($p<0.01$) ve diyabetik hastalarda ($p<0.001$) (57).

HOMA metodunda 10 saat açlığı takiben 0, 5 ve 10. dakikalarda serum glukoz ve insülin düzeylerinin ölçümü için üç kez kan örneği alınır. Örneklerden elde edilen değerlerin matematiksel ortalamaları alınarak, serum glukoz değerleri mmol/L, insülin değerleri ise mIU/L birimine çevrilir. Elde edilen veriler IR ve beta hücre fonksiyonu ölçümü için hazırlanmış olan formüllere konularak sonuçlar elde edilir (58).

Açık insülin(mIU/mL) X Açlık glukoz (mmol/L)

İnsülin direnci= -----

405

*Formülüyle hesaplanmakta ve oranın 2.7' nin üzerinde olması IR lehine yorumlanmaktadır.

20 X Açlık insülin (mIU/mL)

Beta hücre fonksiyonu= -----

Açlık glukoz (mmol/L) — 3.5

5) OGTT 'de insülin düzeyi:

OGTT sırasında, açlık insülin düzeyinin 15-20 mIU/mL üzerinde, zirve insülin düzeyinin 150 mIU/mL üzerinde veya 120. dakikadaki insülin düzeyinin 75 mIU/mL üzerinde olması hiperinsülinizmi, dolayısıyla insülin direncini göstermektedir (59).

2.2.8 İnsülin direnci ve metabolik sendrom

MS'un patofizyolojisini en iyi tanımladığı kabul edilen hipotez; insülin direncidir (59). IR derecesi ile MS sıklığı arasında korelasyon olduğu kabul edilmektedir (60). IR ile MS'un tüm komponentleri arasında yakın ilişki söz konusudur (60).

I. İnsülin direnci ve visseral obezite:

Obez olan her hastaya IR eşlik eder ancak IR'nin derecesi değişkendir. Yapılan araştırmalar, örneğin yalnızca kas dokusundaki insülin reseptörlerinin yok edildiği farelerde glukoz intoleransı olmazken, yağ dokusunda belirgin artış olduğunu göstermiştir. Bu veriler, IR varlığında karbonhidrat metabolizmasının enerji depolama yönüne döndüğünü, nöronal hücrelerdeki insülin direnci (dolayısıyla insülin etkisindeki azalma) sonucu artan iştahın da etkisiyle obezitenin meydana geldiğini; bu kez artan yağ dokusunun "lipotoksisite" ye yol açarak T2DM'ye doğru ilerleyen kısır bir döngüye yol açtığını göstermektedir (61).

II. İnsülin direnci ve hipertansiyon:

İnsülin ve IGF-1 (İnsülin Like Growth Factor-1) damardaki düz kas hücrelerinin proliferasyonuna yol açar, damar lümeninde daralmalar periferik vasküler direnci artırır ve hipertansiyon (HT) gelişir (62).

Vücut hücreleri insülin olmadan glukozu hücre içine alamaz ve kanda glukoz düzeyi artar. Kanda insülin ve glukoz yüksekliği sonucu vasküler sistemde hasar gelişir. Böbrek damarlarındaki hasar tuz atılımına engel olur ve bu durum hipertansiyonu tetikler.

Ayrıca hiperinsülinemi sempatik sinir sistemi aktivitesini artırarak, vasküler cevabı vazokonstriksiyon yönüne kaydırır, böbrekte sodyum tutulumu artar ve neticede kan basıncı yüksekliği gelişir (63).

III. İnsülin direnci ve diyabet:

İnsülin, karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizisi 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 kas ve yağ dokusunda insülinle uyarılan glukoz transportu ve metabolizmasında azalmanın yanı sıra hepatik glukoz üretiminin insülinle baskılanmasında bozulma olur. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilmeye çalışılır.

T2DM gelişiminin ilk safhalarında hastalarda normal glukoz düzeyinin sağlanabilmesi için sürekli insülin üretimini yüksek düzeyde tutmak zorunda kalan pankreas beta hücreleri, zaman içinde insülin sentez ve sekresyon kapasitesini yitirmekte ve daha fazla yükselen kan şekeri beta hücre desensitizasyonu yapmaktadır. Bunun sonucunda insülin düzeyi azalmakta kan glukoz düzeyleri artmaktadır. Kan glukoz düzeyinin yükselmesinin hızlandığı durumda tanı prediyabet olarak konmakla birlikte, artmış insülin ihtiyacı pankreas tarafından karşılanamadığında diyabet gelişir (64).

IV. İnsülin direnci ve aterojenik dislipidemi:

İnsülin direncinin özelliklerinden biri de artmış plazma serbest yağ asitleri (SYA) konsantrasyonudur. SYA'leri karaciğerde trigliserid birikmesini uyarır (65). Ayrıca IR varlığında bir yandan plazma lipoproteinlipaz (LPL) aktivitesi azalıp plazma trigliseridleri artarken, bir yandan da karaciğerde LPL aktivitesi artar ve HDL yıkımı hızlanır.

V. İnsülin direnci ve hiperkoagülopati:

İnsülin direnci olan hastalarda arteriyel trombozis ve inflamasyonu uyaran koagülasyon faktörlerinde değişiklikler meydana gelir (63). Yaygın olarak endotel hücrelerinin aktivasyonu, LDL oksidasyonu uyarımı, faktör VII, IX ve X, protrombin ve PAI-1 düzeylerinde artma protrombotik durumun nedenlerinden başlıcalarıdır (66).

2.2.9 İnsülin direnci tedavisi

Diyet ve egzersizin yeterli olmadığı hastalar için farmakoterapi iyi bir seçenektir. İnsülin duyarlandırıcı ilaçlar biguanidler ve tiazolidinedionlar olmak üzere başlıca iki gruptur. Bu iki grubun temel farklılıkları etki yerleridir.

Biguanidler: Metformin, bazal ve post prandiyal plazma glukozunu düşürerek glukoz toleransını iyileştirir, insülin direncini düzeltir. Metformin tedavisi sırasında, açlık insülin seviyeleri ve gün boyu süren plazma insülin cevabı azalırken, insülin sekresyonu değişmez, sülfonilürelerin aksine metformin, insülin salınımını uyarır (67).

Metformin genel olarak iyi tolere edilebilen, efektif ve ucuz bir ilaçtır. Antihiperglisemik etkilerinin yanı sıra, diyabetli ve insülin direnci olan hastalarda kardiovasküler sistem üzerinde çok sayıda olumlu etkileri gösterilmiştir. Ayrıca, kilo kaybı, hiperinsülineminin azalması, lipit profilinin düzelmesi, artmış fibrinolizis ve güçlenmiş endotelial fonksiyonlar gibi başka yararlı etkileri de vardır (67). Etki mekanizması diğer oral hiperglisemik ajanlardan farklıdır.

Başlıca 3 yol ile etkisini gösterir;

- 1) Hepatik glukoz üretimini azaltır,
- 2) Kaslarda periferik glukoz alımını ve kullanımını arttırarak, insülin duyarlılığını arttırır,
- 3) Glukozun bağırsaktan emilimini geciktirir,

Tablo III. Metforminin farklı sistemlerdeki etkileri

Karaciğer	Hepatik glukoz yapımını (glukoneogenez) azaltır
İskelet kasları	Periferik glukoz alımını iyileştirir
Bağırsaklar	İştahı ve kalori alımını azaltır; intestinal glukoz emilimini azaltır
Yağ	Periferik glukoz alımını iyileştirir ve lipolizi azaltır
Pankreas	İnsülin sekresyonu iyileştirir (muhtemelen azalmış glukoz toksisitesine seconder)

Glitazonlar: Halen bu alanda kullanımda olan pioglitazondur. Glitazonlar PPAR- γ reseptörlerinin aktivasyonunu sağlayarak insülin direncini düzeltirler. Tiazolidinedionlar primer olarak kas ve yağ dokusu gibi periferik dokularda etkilidir.

2.3 Metabolik sendrom

2.3.1 Tanım

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı ve/veya T2DM, dislipidemi, HT ve KAH gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği hastalıklar grubudur. Bel çevresinde kalınlaşma, yüksek trigliserid düzeyi, aterojenik dislipidemi (düşük HDL), yüksek kan basıncı ve yüksek kan şekeri değerleri ile kendini gösterir. Protrombotik ve proinflamatuvar bir durum olup kardiovasküler hastalıklar (KVH) için bir risk faktörüdür (68). İnsülin direnci sendromu, sendrom X ve uygarlık sendromu gibi farklı isimlerle de anılmaktadır.

2.3.2 Tarihçe

1920’li yılların başında, İsveçli hekim ve araştırmacı Eskil Kylin hipertansiyon, hiperglisemi ve hiperürisemi birlikteliğiyle karakterize bir sendromdan bahsetmiştir. 1988 yılında Gerald Reavan ve arkadaşları ilk kez, generalize insülin direnci düşüncesini ileri sürmüş ve “Sendrom X” olarak adlandırdıkları bozukluğu ayrıntılı olarak tanımlamışlardır. Sendrom X hakkında bilgiler artınca bilinmeyen ifade eden X harfi tanımlamadan çıkartılmış ve metabolik sendrom, polimetabolik sendrom olarak isimlendirilmeye başlanmıştır (69).

2.3.3 Prevalans

MS görülme sıklığı ortalama %22 olarak kabul edilmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) MS prevalansı genel popülasyonda %23.7’dir. Bu prevalans 20–29 yaş grubunda % 6.7 iken, 60–69 yaş grubunda %43.5’lere yükselmektedir (70).

Türkiye metabolik sendrom araştırma grubu (METSAR) tarafından 2004 yılında yapılan, 4264 kişinin tarandığı çalışmanın sonuçlarına göre, ülkemizde MS prevalansı erişkin yaş gurubunda %33,9’dur. Sendromun sıklığı her iki cinsiyette yaşla birlikte artış göstermekte 40–49 yaş grubu erkeklerde prevalans %36.7 ve kadınlarda %51.6 iken, 60–69 yaş grubu erkeklerde prevalans %46.6’ya, kadınlarda ise %74.6’ya yükselmektedir (71).

Onat ve ark. tarafından 2000 yılında yapılan TEKHARF çalışmasına göre Türkiye’de 30 yaş ve üzeri bireylerde MS yaygın olup 5.3 milyonu kadın olmak üzere, yaklaşık 9.2 milyon kişide görülmektedir. MS Türk erkeklerinde %44’lük zirve sıklığına 40-49 yaş grubunda ulaşır, daha sonra bir plato kaydeder. Türk kadınlarında ise, 30-39 yaş grubunda görülen %24’lük prevalans, 60-69 yaş grubunda %56’ya ulaşır.

Türk erkeklerinde Amerikan erkeklerinden yalnız %16 daha sık MS görülüyor iken, Türk kadınlarında hem Türk erkeklerine göre hem de Amerikan kadınlarına göre daha sık MS görülmektedir (%43) (72).

Ülkemizdeki 1990 ve 2000 yıllarındaki ortalama MS prevalansları karşılaştırıldığında 1990 yılında MS prevalansı %24.4 iken 10 yıl sonra %36.2'ye yükselmiştir. Bu on yıllık artış yılda %3 ila %3.5'e tekabül etmektedir. Artış her iki cinsiyette ve tüm yaş gruplarında belirgindir. Ayrıca çalışmalardaki MS mevcut popülasyonda yaş ortalaması benzer bulunmuş olup; 48.2'ye karşılık 2000 kohortunda 49.1'dir.

2.3.4 Epidemiyoloji

Dünyanın her yerinde görülebilen bir sağlık sorunu olan metabolik sendromun görülme sıklığı, sosyoekonomik düzeyi yüksek olan ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere oranla daha fazladır (73). ABD'de tüm etnik gruplarda ırk ayırımı olmaksızın özellikle erişkin yaş ve ileri yaş bireylerde sıkça görülmektedir (74) ve kadın erkek oranı benzerdir (74). Ülkemizde ise kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmektedir (72).

2.3.5 Etyopatogenez

Metabolik sendromun tüm bileşenlerinin etyopatogenezini açıklayabilecek tek bir genetik, infeksiyöz ya da çevresel faktör henüz tanımlanamamıştır. IR zemininde gelişen heterojen bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Sendromun esas patogenetik faktörü insülin rezistansı ve buna bağlı olarak gelişen hiperinsülinemidir (75). Metabolik sendromu oluşturan hastalıkların (dislipidemi, hiperglisemi, hipertansiyon, obezite) hepsinin temelinde IR rol oynamaktadır (75).

i. Aktive inflamatuvar sitokinler

Son zamanlarda MS gelişiminde sitokinlerin varlığı giderek daha çok önem kazanmaya başlamıştır. Özellikle inflamatuvar grup sitokinler ile MS arasında yakın ilişki vardır (76). Günümüzde inflamatuvar sitokinlerin IR gelişimini uyararak metabolik sendrom tablosuna neden oldukları kabul edilmektedir (50).

Metabolik sendromda IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , TGF β gibi sitokinler ve serum amiloid A (SAA), PAI-1, C reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanlarının plazma düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur (76,77). Antiaterojenik ve antiinflamatuvar özelliği olan

yüksek dansitelilipoprotein-kolesterol (HDL-K) düzeyi de bu hastalarda düşük olarak bulunmuştur (77).

Psoriasis kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda psoriasisli hastalarda metabolik sendrom, santral obezite, 2 T2DM, HT, hiperlipidemi, ateroskleroz riskinin arttığı bildirilmektedir (49,50). Psoriazise eşlik eden bu komorbiditelerden kronik inflamasyon sorumlu tutulmaktadır (78). Kronik inflamasyon sürecinde ortaya çıkan proinflamatuvar sitokinlerin aterogenez ve periferik insülin direncine; bunun sonucunda MS, T2DM ve KVH gelişimine yol açtığı düşünülmektedir (79) (şekil 3).

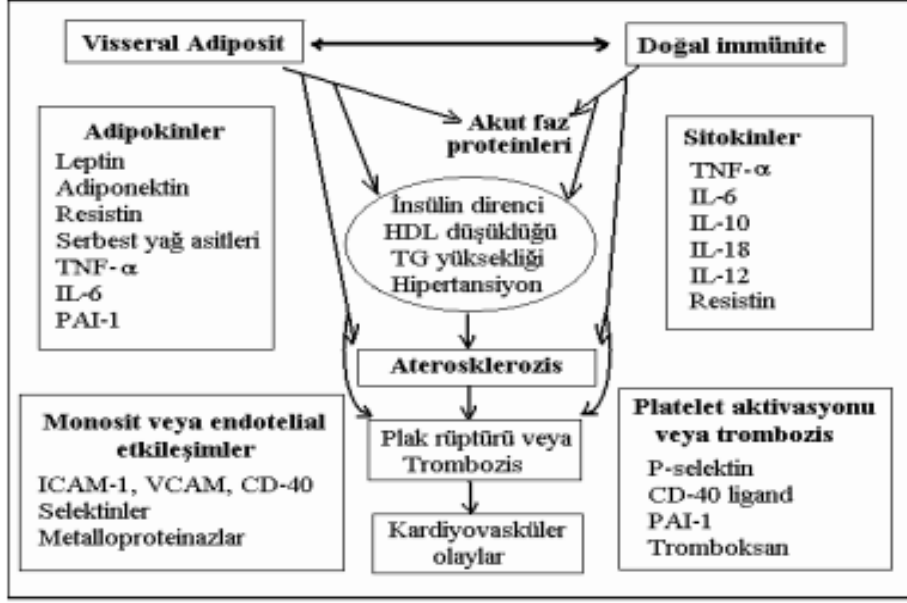
Kilo alımı bireylerde iki önemli metabolik sendrom komponenti için predispozan rol oynar; obezite ve insülin rezistansı. Bu nedenle metabolik sendromun yüksek prevalansı, obezitenin tüm dünyadaki endişe verici bir hızla artan prevalansı ile yakın ilişki içindedir (80).

Yağ dokusu, inflamasyonu başlatan ve yaygınlaştıran pek çok sitokin için iyi bir kaynaktır. Yağ dokusundan salınan ve adipokin olarak adlandırılan bu sitokinler iki grupta incelenir:

- I. İnsülin Sensitivitesi İle İlişkili Adipokinler: Adiponektin, Leptin
- II. İnsülin Resistansı İle İlişkili Adipokinler: Resistin, TNF- α , IL-6.

Adipokinler, lipit ve glukoz metabolizmasında görev alırlar. Plazma düzeylerindeki değişiklik diyabet ve ateroskleroz gelişimine katkı sağlar (76).

Yakın zamanda yayınlanan çalışmalarda, yağ dokusundan salgılanan ve insülin duyarlılığını arttırdığı bilinen adiponektinin plazma düzeylerinin metabolik sendrom vakalarında belirgin olarak yüksek olduğuna dikkat çekilmektedir (59,60). Aynı zamanda yağ dokusundan salgılanan ve insülin direncini arttırdığı bilinen IL-6, TNF α ve solubl TNF reseptörlerinin plazma düzeylerinin obez kişilerde yüksek olduğuna dikkat çekilmektedir (79) (şekil 3).



Şekil 3. Metabolik sendrom fizyopatolojisi

ii. Genetik eğilim:

MS komponentlerinin ortaya çıkışında poligenetik yatkınlık söz konusudur. Kuzey Avrupalı 537 erişkinde yapılan çalışmada yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) ayarlandıktan sonra; bel/kalça çevresi %15, açlık kan şekeri %20, açlık insülin düzeyi %23, insülin direnci %23, LDL-kolesterol %29 ve serum trigliserid düzeyinde %20 oranında genetik etki saptanmıştır (81).

iii. Tetikleyici faktörler

- Kilo alımı
- Kentsel yaşam
- İleri yaş
- Yüksek kalorili beslenme
- Stres

Çağımızın hastalığı olan metabolik sendromun hızla yaygınlaşmasında, sanayileşmiş modern toplum üyelerinin hareketsiz yaşam tarzını benimsemeleri ve beslenme alışkanlıklarını değiştirmeleri rol oynamaktadır. Hastalık günümüzde en çok tartışılan ve araştırılan konulardan biri haline gelmiştir.

2.3.6 Tanı

Metabolik sendroma eşlik eden patolojiler tanımlanmış olmasına rağmen, tanı kriterleri açısından tam bir standart oluşturulamamıştır (71).

İlk olarak 1999 yılında, Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) tarafından bir konsensus oluşturularak sendrom için evrensel tanı kriterleri belirlenmiş ve insülin direnci ile sendromun tüm komponentleri arasındaki ilişkiye dikkat çekilmiştir (82). WHO önerdiği tanı kriterleri ile insülin direnci ve glukoz intoleransını ön plana çıkarmıştır.

National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP-III) tarafından 2001 yılında MS tanısı için uygulaması pratik bir klavuz yayınlanmıştır (70). WHO daha çok bilimsel araştırmalarda kabul görürken, NCEP ATP III uygulama kolaylığı nedeniyle pratik hayatta daha çok kullanılır olmuştur.

Metabolik sendromun asıl önemi diyabet ve koroner kalp hastalığı riskini artırmasından gelmektedir. Bu düşünce ile toplumda diyabet ve KVH riski yüksek bireyleri daha kolay saptayabilecek için Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2005 yılında yeni bir MS tanımlaması önermiştir (70). Temelde ATP III'e benzeyen IDF tanımlamasındaki en önemli yenilik abdominal obezitenin MS tanısında olmazsa olmaz bir kıstas olarak kabul edilmesidir.

Bu son gelişmeye paralel olarak American Heart Association, National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI) ortak bir kararla MS tanımını gözden geçirmiş (83) ve klinik uygulamadaki pratikliği nedeniyle ATP III sınıflamasının temelde korunmasını ancak bozulmuş açlık glukozu sınır değerinin 110 mg/dL'den 100 mg/dL'ye çekilmesini önermiştir.

Günümüzde en çok kabul gören tanı kriterleri;

1. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III (NCEP ATP III) metabolik sendrom tanı kriterleri

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Uzman Paneli, 2001 yılında yetişkinlerde yüksek kan kolesterolü tespiti, değerlendirme ve tedavisi raporunu (ATP III) hazırlamıştır. Bu raporda, MS tanısı için tabloda belirtilen beş kriterden üçünün bir arada bulunmasının yeterli olduğu bildirilmiştir (70) (Tablo IV). Klavuza göre MS tanımını yapabilmek için yüksek açlık kan glukozunu göstermek yeterlidir, insülin rezistansının gösterilmesi gerekli değildir. Tanı

kriterleri insulin direncini içermez ancak daha sıkı metabolik eşik değerleri hedefler. Kullanımı kolay ve pratiktir.

ATP III kriterlerinden kan basıncı değeri WHO'ya göre, bel çevresi ve açlık kan şekeri değeri IDF ye göre farklılık gösterir.

Tablo IV. Metabolik Sendrom NCEP-ATP III tanı kriterleri

Risk faktörü	Değerler
1. Abdominal obezite	
Erkek	>102 cm
Kadın	>88 cm
2. Trigliserit düzeyi	≥ 150 mg/dL (≥ 1.69 mmol/L)
3. Düşük HDL-kolesterol düzeyi	
Erkek	<40 mg/dL (≤ 1.04 mmol/L)
Kadın	<50 mg/dL (≤ 1.29 mmol/L)
4. Artmış kan basıncı	
Sistolik	≥ 130 mmHg
Diastolik	≥ 85 mmHg
5. Artmış açlık kan şekeri	≥ 110 mg/dL (> 6.1 mmol/L)

2. Uluslararası Diyabet Federasyonu [International Diabetes Federation (IDF)] metabolik sendrom tanı kriterleri

2005 yılının Nisan ayında Uluslararası Diyabet Federasyonu tarafından Berlin'de düzenlenen 1. Uluslararası Metabolik Sendrom Kongresinde MS tanı kriterlerine son şekli verildi. Bu kongrede, tabloda belirtilen dört kriterden ikisinin bir arada bulunması MS tanısı için yeterli kabul edildi (84) (Tablo V).

IDF klavuzuna göre MS tanısı koyabilmek için aranan ilk kriter abdominal obezite varlığıdır. Klavuzda, IR ve MS 'nin bazı kişilerde bel çevresindeki hafif artışlarda bile ortaya çıkabileceği vurgulanmıştır. Ayrıca IDF klavuzundaki açlık kan şekeri düzeyi ATP III'e göre daha düşük seviyeye indirilmiştir.

IDF yakın zamanda abdominal obezite ile MS'un diğer risk faktörleri arasındaki korelasyonda etnik farklılıkların göz önünde bulundurulmasının uygun olacağına dikkat çekmiştir. Avrupa orijinli kişiler için bel çevresinin erkeklerde 94 cm'den, kadınlarda 80 cm'den büyük, Asya toplulukları için bel çevresinin erkeklerde 90 cm'den, kadınlarda 80 cm'den büyük, Japonlarda ise bel çevresinin erkeklerde 85 cm'den, kadınlarda ise 90 cm'den büyük olarak kabul edilmesini önermiştir.

Tablo V. Metabolik sendrom IDF tanı kriterleri

Bel çevresinin erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm olması ve aşağıdaki faktörlerden en az ikisinin bulunması
1. Açlık trigliserit düzeyi ≥ 150 mg/dL
2. HDL-kolesterol düzeyi Erkeklerde < 40 mg/dL Kadınlarda < 50 mg/dL
3. Kan basıncı Sistolik ≥ 130 mmHg, Diyastolik ≥ 85 mmHg veya Esansiyel hipertansiyon varlığı
4. Açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dL veya Tip 2 diabetes mellitus varlığı

3. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) metabolik sendrom tanı kriterleri

Metabolik sendromun neden olduğu T2DM, KVH, inme, kronik böbrek yetmezliği, HT, PKOS gibi hastalıklar nedeniyle WHO 1999 yılında bu sendrom için bir tanımlama önermiştir (82). WHO'nun MS klavuzu tanıda glukoz intoleransını ve insülin direncini ön plana çıkarmıştır (Tablo VI).

WHO'da ATP III' den farklı olarak düşük HDL kolesterol sınırı ve yüksek kan basıncı sınırı kullanılmıştır. Ayrıca fazla kilo ($VKİ > 30$ kg/m²) ve santral adipozite (bel/kalça oranı erkekte > 0.9 , kadında > 0.85) kriter olarak kabul edilip, proteinüri de risk faktörü olarak değerlendirilmiştir.

Tablo VI. Metabolik sendrom WHO tanı kriterleri

A) İnsülin direnci varlığı + Aşağıdakilerden birinin olması	B) İnsülin direnci varlığı + Aşağıdakilerden en az ikisinin olması
1. T2DM	1. Kan basıncı $\geq 140/90$ mmhg
2. Bozulmuş açlık glukozu	2. Trigliserit ≥ 150 mg/dL
3. Bozulmuş glukoz toleransı	3. HDL erkekte < 35 mg/dL, kadında < 39 mg/dL
4. Düşük glukoz uptake'i	4. VKİ > 30 kg/ m ² Bel/kalça oranı erkekte > 0.9 , kadında > 0.85
	5. Üriner albümin atılımı ≥ 20 mcg/dk Albümin/kreatin oranı ≥ 30 mg/g

4. Amerikan Klinik Endokrinologlar Cemiyeti [American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)] metabolik sendrom tanı kriterleri

Daha çok ATP III ve WHO kriterlerinin kombinasyonu şeklinde olan bu değerlendirme, MS tanısı için gerekli kriterlerin sayısını vermeyip risk faktörlerini belirterek klinisyenin yorumuna bırakmaktadır (3) (Tablo VII).

Tablo VII. Metabolik sendrom AACE tanı kriterleri

Risk faktörleri	Diğer risk faktörleri
1. Vücut kitle indeksi ≥ 25 mg/m ²	1. İleri yaş
2. Trigliserid düzeyi ≥ 150 mg/dL	2. Sedanter yaşam
3. Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg	3. Polikistik over varlığı
4. HDL kolesterol Erkekte < 40 mg/dL Kadında < 50 mg/dL	4. Ailede T2DM, Hipertansiyon, KVH öyküsü
5. OGTT 2.saat glukoz ≥ 140 mg/dL Açlık glukozu: 110-126 mg/dL arasında	5. Tip2DM ve KVH için yüksek riskli etnik gruba dahil olmak

5. Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun önerdiği, metabolik sendrom tanı Kriterleri

Endokrinoloji Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu; MS tanı kriterleri arasında insülin direncinin yer alması gerektiğini savunur. Bu gerekçeyle; insülin direncini içeren 1999-Dünya Sağlık Örgütü MS tanı kriterleri ile insülin direncini içermeyen fakat daha sıkı metabolik eşik değerler hedefleyen 2001-NCEP ATP III tanı kriterlerinden oluşan yeni bir tanı kılavuzunu 2009 yılında yayınlamıştır (85) (Tablo VIII).

Tablo VIII. Metabolik sendrom TEMD tanı kriterleri

Aşağıdakilerden en az biri ile birlikte	+	Aşağıdakilerden en az ikisi:
<ol style="list-style-type: none">1. Diabetes mellitus2. Bozulmuş glukoz toleransı3. İnsülin direnci		<ol style="list-style-type: none">1. Abdominal obezite<ul style="list-style-type: none">○ VKİ > 30 kg/m² veya○ Bel çevresi: erkeklerde > 94 cm kadınlarda > 80 cm2. Dislipidemi<ul style="list-style-type: none">○ Trigliserid düzeyi > 150 mg/dL veya○ HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dL kadında < 50 mg/dL3. Hipertansiyon<ul style="list-style-type: none">○ Sistolik >130, diyastolik >85 mmHg veya○ Antihipertansif ilaç kullanıyor olmak

Ülkemizde MS'un en sık rastlanan şekli Hipertansiyon ve HDL düşüklüğüdür (85).

2.3.8 Metabolik Sendrom'un Klinik Yansımaları

MS'u oluşturan beş ana komponent dışında temelinde IR'nin rol oynadığı düşünülen; polikistik over sendromu, yağlı karaciğer hastalığı, uyku apne, hiperkoagülopati ve proteinüri gibi birçok klinik tablo da bu sendromun yansımaları olarak kabul edilmektedir (86).

2.3.8 Metabolik sendrom komponentleri

2.3.8.1 Hiperglisemi

DM, bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı varlığı metabolik sendromun tanı kriterlerinin ilk basamağını karşılar, ayrıca insülin direnci olması aranmaz.

Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde aşikâr T2DM gelişme riski artmıştır ve bu hastalar “pre-diyabet” olarak tanımlanmaktadır.

A. Pre-diyabet:

Bozulmuş açlık glukozu (IFG): Açlık plazma glukozunun 100- 125 mg/dL arasında olması durumudur.

Bozulmuş glukoz toleransı (IGT): 75 gr oral glukoz yükleme testinin 2. saatinde, plazma glukoz düzeyinin 140-199 mg/dL arasında olması durumudur.

B. Tip 2 Diabetes Mellitus :

Tanım:

Pankreasın insülin salgısının mutlak veya nisbi yetersizliği ya da insülin direnci sonucu gelişen, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları ile karakterize, hiperglisemi ile seyreden, bir endokrin ve metabolizma hastalığıdır (87).

Akut ve kronik komplikasyonları ile ölüme neden olabilen diyabet, bir koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak kabul edilmektedir (88).

Tanı kriterleri:

ADA (American Diabetes Association)'nın diabetes mellitus tanı kriterleri Tablo IX' da gösterilmiştir (89).

TabloIX. T2DM tanı kriterleri (ADA,2010)

-
- 1.Diyabet semptomları ve günün herhangi bir zamanında ölçülen plazma glukozu \geq 200 mg/dL
 2. Açlık plazma glukozu \geq 126 mg/dL (en az 8 saat açlık sonrası)
 - 3.Oral glukoz tolerans testi sırasında 2.saat plazma glukoz düzeyi \geq 200 mg/dL
 - 4.Ölçülen HbA1c değeri \geq 6.5
-

Prevalans:

İnsülin bağımsız diyabet (Non-insülin dependent diabetes mellitus: NIDDM) adı da verilen T2DM'nin genel popülasyondaki prevalansı toplumlara göre değişiklik göstermekle beraber (%1-40), ortalama %5'dir. Diyabetli popülasyon arasında T2DM prevalansı ise %80-90 arasında değişmektedir (87).

1998 yılında yapılan TURDEP-I çalışması ile 2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışması karşılaştırıldığında ülkemizde diyabet sıklığı 12 yılda %90 artarak, %7.7'den %13.7'e çıkmıştır (90).

Risk faktörleri:

İnsülin direnci ve T2DM gelişimi için en önemli risk faktörü, aşırı yağ dokusu varlığı ve genetik yatkınlıktır (91).

Patogenez:

Normal glukoz dengesi, insüline karşı olan doku duyarlılığı ile insülin sekresyonu arasındaki iyi dengelenmiş dinamik ilişkiye bağlıdır. Ciddi IR durumlarında bile, normal bir pankreas beta-hücre, insülinin etkisindeki defektleri kapatacak kadar yeterli insülin miktarını salgılayabilir. Yani, T2DM gelişimi için hem insülin salınımı hem de insülin etkilerinde defekt olması şarttır. Ancak hangi bozukluğun primer olduğu tartışmalıdır (92).

i. Primer hücresel defekt: İnsülin rezistansı

İnsülin direnci, insülinin yapım yeri olan pankreas β -hücrelerinden salınmasından, hedef hücrelerde beklenen etkilerini oluşturmasına kadar olan her aşamada ortaya çıkabilecek bir bozukluk olarak tanımlanır (93). T2DM hastalarında IR genel bir bulgudur.

İnsülin, hepatik glukoz yapımını inhibe ederek ve iskelet kasında glukoz kullanımını stimüle ederek kan glukozunu düşürür. Glukoz tolerans bozukluğu olanlarda ve T2DM'li kişilerde insülinin her iki etkisi de bozulmuştur (92). Glukoz metabolizmasındaki pek çok intrasellüler olay (glukoz transportu, glikojen sentetaz, prüvatdehidrogenaz) dolaşımdaki insüline bağlıdır. İnsülin cevabı yetersiz hale gelirse, glukoz-transport sistem aktivitesi ciddi derecede bozulur ve glukoz metabolizmasındaki bazı önemli enzimatik basamaklar baskılanır (94).

Prospektif alışmalar hiperinsülinemi ve IR'nin, bozulmuş glukoz toleransı geliştirdiğini ve bu glukoz tolerans bozukluğunun da T2DM'nin öncüsü olduğunu göstermiştir (93).

T2DM'li kişilerin 1. derece akrabalarında, anne ve babası diyabetik olan çocuklarda, glukoz tolerans bozukluğu olan normal kilolu ve obez kişilerde ve hafif açlık hiperglisemisi olan T2DM'lilerde hem bazal hem de uyarılmış plazma insülin seviyeleri yüksektir. Yukarıda belirtilen tüm gruplarda, insülin-klemp tekniği ile ölçülen insüline karşı doku sensitivitesi değeri azalmıştır (95).

IR varlığında aynı zamanda insülinin lipoliz üzerindeki engelleyici etkisi ortadan kalkar. Bu noktada plazma serbest yağ asitleri yükselir, serbest yağ asidi oksidasyonu artar. Serbest yağ asitlerinin oksidasyonu intrasellüler glukoz kullanımını bozar (94,96).

Ek olarak psoriasis hastalarında yapılan birçok çalışma göstermiştir ki psoriasisde diyabet prevalansı yüksektir ve bu durum muhtemelen, insülin direnci ile ilişkilidir (47,97).

ii. Primer insülin sekresyon defekti

Diyabetik kişilerde birinci ve bazen de ikinci faz insülin salınımı azalmıştır ve insülin yetersizliği söz konusudur.

İnsülin direnci durumunda daha çok insülin salgılanması için β -hücresinin devamlı uyarılması, beta-hücre fonksiyonunda bozulmaya yol açar. alışmalar, kronik hipergliseminin, insülin sekresyonundaki edinilmiş defektten sorumlu olabileceğini göstermiştir. Hipergliseminin insülin sekresyonunda progresif bozukluğa yol açtığı kişilerde, muhtemelen beta-hücre fonksiyonunda altta yatan bir genetik bozukluk vardır ve sürekli hiperglisemi bunun açığa çıkmasına neden olmaktadır.

Glikoneojenik emirleri baskılayan insülinin azalmasıyla kanda glukagon düzeyi artar. Glukagon insülin miktarını daha da azaltır ve insülin glukagon oranı bozulur. Bu durum patolojik hiperglisemi oluşumunu hızlandırır (96).

2.3.8.2 Bel evresi ve Obezite

MS gelişiminde abdominal obezite merkezi bir rol oynamaktadır. Abdominal obezitenin varlığı, VKİ artışına göre metabolik risk faktörleri ile daha fazla korelasyon göstermektedir. Bu sebeple MS tanısında, vücut ağırlığı komponentinin belirlenmesi için basit bir yöntem olan bel çevresi ölçümü yeterli görülmüştür (70). Bel evresi, arkus kostaryum ve spina iliaka anterior superior arası mesafenin orta noktasından ölçülmelidir.

Obezite; genetik, fizik aktivite, beslenme, nörolojik ve endokrin faktörler, psikolojik etmenler ve metabolizmanın karmaşık etkileri neticesinde vücutta yağ dokusu birikiminin artmasıdır. Gerek visseral, gerekse subkutan yağ dokusu artışı obeziteye yol açar. VKİ 30'un üzerinde olanlar obez olarak kabul edilir. Obezite ciddi bir halk sağlığı sorunu olup, morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde artırmaktadır. Yapılan çalışmalarda MS'lu kişilerde, MS'u olmayanlara göre daha fazla obezite olduğu saptanmıştır (98).

Artmış yağ dokusu, insülin direnci dolayısıyla T2DM gelişimi için en önemli risk faktörlerindedir (91). Obeziteye çoğu kez hiperinsülinemi, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, hiperkoagülopati ve artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi eşlik etmektedir (şekil 4) (99). Obezite, kan basıncı, açlık kan glukozu ve insülin değerleri ile pozitif, HDL kolesterol düzeyleri ile negatif ilişki göstermektedir (99).

Obeziteye değişik derecelerde insülin direnci eşlik etmektedir (100). Obezitede biriken yağ çoğunlukla trigliseridlerden oluşmaktadır. Üç yağ asidinin bir gliserol molekülü ile birleşmesinden oluşan trigliserid enerji gereksinimi durumunda yeniden yağ asitlerine ayrılarak dokuların enerji ihtiyacını karşılamaktadır. Şişman kişilerde daha fazla yağ asidi salgılanmakta, böylece dokulardaki insülin direnci daha fazla olmaktadır (101).

Obezite MS'un bileşenlerinden birisidir fakat her MS'da görülmez. Bunun sebebi, obezite ve MS'un gelişiminde hem müşterek hem de farklı etkenlerin rol oynamasıdır.

Şişmanlığın derecesi arttıkça yağ hücrelerinden salınan sitokinler artmakta ve artan bu inflamatuvar sitokinler, insülin direnci ve plazma serbest yağ asidi artışından sorumlu tutulmaktadır. Obezlerde inflamatuvar sitokin olan IL- 6, TNF α ve solubl TNF reseptörlerinin plazma düzeyi artmıştır (102). Bu sitokinler ile insülin direnci gelişimi arasında yakın ilişki vardır (102). Aynı zamanda yağ dokusundan salınan İnsülin duyarlılığını arttırdığı bilinen anti-inflamatuvar etkili olan adiponektinin plazma düzeyi metabolik sendromlu obez kişilerde belirgin olarak düşük olduğu bildirilmiştir (103). Obezite hepatositleri uyararak C-reaktif protein gibi akut faz reaktanlarının da üretimini artırmaktadır. Şişmanlıkta görülen bu düşük düzeyde enflamasyonun KVH riskini arttırabileceği ve endotelial harabiyet yapabileceği bildirilmiştir (103).

Obezite hayatın ilerleyen döneminde aterogenezis, kardiovasküler hastalık, dejeneratif eklem hastalıkları, akciğer fonksiyon bozukluğu, safra kesesi hastalıkları, böbrek fonksiyon bozukluğu, protein kaybı, gastroöfageal reflü, kanser, depresyon ve hayat kalitesinin bozulmasına da zemin hazırlamaktadır (60). Ayrıca Lindegard'ın yaptığı çalışmada obezitenin psoriasis ile birlikte sık görüldüğü bildirilmiştir (104).

Tedavi:

Sağlıklı yaşam konusunda hastanın eğitilmesi şarttır. Obezite tedavisinde "gerçekçi hedef" ideal vücut ağırlığı değil, o anki vücut ağırlığının %10'unun altı ay süresince kaybedilmesidir.

Hem yağ oranının hem de günlük kalori alımının kısıtlandığı bir diyet, metabolizmayı olumlu etkileyerek dengeli bir kilo kontrolünü sağlayabilir. Düzenli fiziksel aktivite hedeflenen kiloya ulaşmayı kolaylaştıracak ve bu kilonun korunmasında yardımcı olacaktır.

VKİ ≥ 30 kg/m² olanlarda santral etkili bir zayıflama ilacı olan sibutramin ve pankreatik lipaz inhibitörü olan orlistat kullanılabilir. VKİ >40 kg/m² veya ≥ 35 kg/m² olup da eşlik eden hastalığı olan vakalarda kilo azaltıcı cerrahi girişimler de gündeme gelebilir.

2.3.8.3 Dislipidemi

Aterojenik dislipidemi, yüksek serum trigliserid ve apolipoprotein B (apo B), artmış LDL partikülleri ve azalmış HDL–kolesterolüdür. Bu risk faktörleri bulunan kişilerde proinflamatuvar durum, protrombotik durum, artmış trombosit aggregabilitesi, artmış tromboksan salınımı ve hiperürisemi birlikte bulunmaktadır (66).

Görüşler aterosklerotik komplikasyonların altında yatan patogenezin endotelial disfonksiyon olduğu yönündedir. Dolaşımda adezyon moleküllerinin artması, asimetrik dimetilarginin düzeyinin artması (endotelial NO sentazın endojen inhibitörü), PAI-1, fibrinojen, CRP ve lökosit düzeylerinin artması vasküler hasarın oluşmasına katkıda bulunmaktadır (105).

Trigliserid molekülün parçalanması sonucu ortaya çıkan gliserol, glikoneojenez için temel kaynaktır. Bu durum, MS'un bileşenlerinden olan hiperglisemi nedenlerinden birisidir. Yağ asitleri ise enerji kaynağını oluşturur. MS'da TG ve TG'den zengin lipoproteinlerin metabolizma değişikliklerine pek çok faktör etki eder. Artmış yağ dokusu ve insülin direnci buna bağlı olarak VLDL-K partiküllerinin artmış hepatik üretimi, azalmış intravasküler

katabolizması bunlardan başlıcalarıdır. MS'da artmış VLDL-K sekresyonunun major belirleyicisi, yağ dokusundan salınan artmış serbest yağ asidi ve karaciğere dönen TG'den zengin lipoprotein artıklarıdır (105).

HDL-K, karaciğer ve ince bağırsakta sentezlenen; yüksek konsantrasyonda (%50 kadar) protein ve fosfolipit içeren, çok daha düşük oranda kolesterol içeren lipoprotein türüdür (106). HDL-K değerleri TG'den daha stabildir. MS, sadece düşük HDL-K düzeyleri ile karakterize değildir; defektif HDL işlevi ile de ilişkilidir (106). HDL-K anti-inflamatuvar, anti-oksidatif, anti-agregan, antikoagülan ve fibrinolitik etkilere sahiptir. HDL-K'nin antiaterojenik özelliği için pek çok mekanizmanın varlığı ileri sürülmüştür. Vasküler endotelde sitokin uyarımlı adezyon molekülü üretimi, HDL-K'nin fosfolipid bileşenlerince inhibe edilir. Hem metabolizması hem de antiaterojenik özellikleri zıt yönlü kolesterol taşınması ile açıklanabilmektedir (106). Aynı zamanda monosit kemotaksisini, lökositlerin endotelyuma yapışmasını, endotelial apoptozisi, LDL oksidasyonunu, kompleman etkileşimini, trombosit aktivasyonunu, faktör X etkinleşmesini inhibe eder.

Tedavi:

- HDL düşüklüğünü kontrol etmede sigara kesilmesi ve düzenli egzersiz en etkili yöntemdir.
- Fibratlar: Serum trigliseridlerini azaltıp, HDL'yi yükselterek kardiovasküler risk faktörlerini kontrol ederler.
- Statinler: Aşıkâr DM ve KAH varlığında hedef LDL düzeyine ulaşmada etkilidirler (107).

2.3.8.4 Hipertansiyon

Arteriyel kan basıncının normal sayılan sınırların üstüne çıkmasına hipertansiyon denir. Bugün sistolik kan basıncının 140 mmHg, diyastolik kan basıncının da 90 mmHg veya üzerinde bulunması ya da kişinin antihipertansif ilaç kullanıyor olması hipertansiyon olarak tanımlanır (108).

Hipertansiyon MS'lu hastaların 1/3'ünde görülür. Obezite, T2DM ve dislipidemi ile ilişkili bir hastalıktır. Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg düzeyinde olanlarda VKİ, vücut yağ yüzdesi, serum leptin düzeyleri, insülin, HOMA- IR, TG ve apo B düzeyleri yüksek olarak ölçülmüştür (109).

Adipoz dokunun renin-anjiotensin sisteminin aktifleşmesine ve böylece HT gelişimine katkısı olduğuna inanılmaktadır. ACE inhibisyonunun ve anjiotensin reseptör blokajının, extra yararlı etkileri gösterilmiştir (110).

IR direkt olarak tansiyon yüksekliğine neden olur. IR'nin tedavi edilmesi, kan basıncının düşmesine yardımcı olabilir. Bazı insülin duyarlaştırıcılarının (glitazonlar gibi) kan basıncını azalttığına dair kanıtlar bulunmaktadır (111). İnsülin, vagal inhibisyon ve sempatik eksitasyon yapar. Otonom sinir sistemi uyarımı; vasküler tonüsta artış, anjiyotensinojen düzeyinde artış yaparak hipertansiyon gelişimini tetikler (111) (şekil3).

2.3.9 Metabolik sendrom Tedavisi:

Metabolik sendromla mücadele medikal, sosyokültürel ve yönetsel tüm toplum mekanizmalarının etkin bir iş birliğini gerektirir. Tıbbi yönüyle bakıldığında metabolik sendroma multidisipliner bir yaklaşım gerektiği açıktır. MS'un her bir bileşeninin ayrı ayrı kontrolü için günümüzde güvenli tedaviler mevcuttur. Kan basıncının Birleşik Ulusal Komite'nin VII. raporunda öngörülen sınırlara düşürülmesi, aşikar diyabeti olan hastalarda HbA1c'nin ADA kılavuzunda öngörülen %6.5 düzeyine çekilmesi ve lipid profilinin NCEP rehberine uygun hale getirilmesi için mevcut farmakolojik ajanlar kullanılabilir. Fakat en az bunlar kadar önemli olan hastayı, egzersiz ve diyet gibi yaşam tarzı değişikliklerine ikna etmektir.

3. MATERYAL VE METOD

3.1 Olguların seçimi

Çalışmaya Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Dermatoloji polikliniklerine ağustos 2011-nisan 2012 tarihleri arasında başvuran daha önce psoriasis tanısı almış, yaşları 18-65 arasında değişen 48 psoriasis hastası ile yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi açısından hasta grubu ile uyumlu 45 sağlıklı kontrol grubu alındı.

Çalışma dışı bırakma kriterleri:

- Cushing hastalığı
- Kortikosteroid kullanımı
- Akromegali
- Kronik böbrek yetmezliği
- Karaciğer siroz
- Aktif enfeksiyon varlığı
- Maligniteler
- Bağ dokusu hastalığı
- Son 1 ay içinde statin kullanım öyküsü
- Hipotiroidi
- Nefrotik sendrom
- Gebelik

Çalışmaya başlamadan önce etik kurulundan 11-BADK-026 kayıt no.lu etik kurul onayı alındı. Hasta ve kontrol grubundan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Hastaların ayrıntılı öyküleri alınarak yaş, cinsiyet, hastalığın süresi, kullandıkları ilaçlar ve ek hastalıkları kaydedildi.

3.2 Ölçümler

Tüm hastaların, kan basınçları, boy, kilo ve bel çevreleri ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VKİ): kg/m^2 formülü kullanılarak hesaplandı (79). Hastaların kan basınçları hasta oturur durumda ve en az 20 dakika istirahat sonrası civalı sfingomanometre ile ölçüldü.

Hastalardan 12 saat açlıktan sonra sabah venöz kan örneği alındı. Trigliserid, HDL ölçümleri uygun ticari kitler kullanılarak Roche C501 kalorimetrik yöntem ile yapıldı. Açlık kan şekeri ölçümleri uygun ticari kitler kullanılarak Roche Hitachi C501 fotometrik yöntem ile yapıldı. İnsülin düzeyleri uygun ticari kitler kullanılarak Roche Hitachi E601 ECLIA (Electro Chemi Luminescence Immuno Assay) yöntemi ile değerlendirildi.

İnsülin direnci, HOMA-IR: açlık glukoz (mg/dL) x açlık insülin (IU/mL)/405 formülü kullanılarak hesaplandı. HOMA-IR > 2.7 olan hastalarda insülin direnci var kabul edildi (112).

Psoriasis hastalarının ayrıntılı dermatolojik muayeneleri yapıldı. Hastalığın şiddetini değerlendirmek amacıyla PASI şiddet indeksi kullanıldı. PASI değerlendirmesi tablo II’de gösterildiği şekilde yapıldı. Sistemik steroid veya anti-TNF tedavi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. PASI skoru 7’nin altında olanlar hafif, 7-12 arası olanlar orta, 12’nin üzerinde olanlar ağır şiddetli olarak kabul edildi (29).

Çalışmaya alınan olgularda metabolik sendrom tanısı Tablo IV’de gösterilen NCEP ATP-III ölçütlerine göre konuldu. Bilinen diyabeti olanlar veya antidiyabetik ilaç kullananlar çalışmaya dahil edilmedi.

3.3 İstatistik

Tüm analizler SPSS versiyon 15 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (Histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi. Sayısal değişkenlerin kıyaslanmasında bağımsız gruplarda t testi ve kategorik değişkenlerin kıyaslanmasında ki-kare testi kullanıldı. PASI gruplarına göre değişkenler arası farklılıklar ANOVA testi ile ardından anlamlılık saptanan değişkenler Tukey testi ile karşılaştırıldı. PASI indeksi ile farklı parametreler arası ilişki Spearman/Pearson korelasyon testleri ile incelendi. $p < 0.05$ olan sonuçlar anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 48 (kadın/erkek: 25/23) psoriasis hastası ve 45 sağlıklı kontrol grubu (kadın/erkek: 24/21) alındı. Hastaların ortalama yaşları 39.8 ± 14 (aralık: 18-65), kontrol grubunun ortalama yaşları 38.8 ± 12.9 (aralık: 19-64) idi. Hastaların vücut kitle indeksleri ortalama $27.83 \pm 7.08 \text{ kg/m}^2$, kontrol grubunun ise $28.26 \pm 4.92 \text{ kg/m}^2$ idi. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet, yaş ve VKİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Hasta ve kontrol grupları için sistolik KB ortalamaları sırasıyla, 123.85 ± 23.00 ve $118.22 \pm 22.69 \text{ mmHg}$; diastolik KB ortalamaları 82.08 ± 14.58 ve $76.22 \pm 13.36 \text{ mmHg}$ idi. Gruplar arasında diastolik kan basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı ($p=0.01$) (TabloX).

Hasta ve kontrol gruplarının HDL düzeyleri sırasıyla; 44.45 ± 10.44 ve $50.42 \pm 12.96 \text{ mg/dL}$ idi ve hasta grubunun HDL düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p=0.005$) (Tablo X).

Hasta ve kontrol gruplarının trigliserid düzeyleri sırasıyla 152.45 ± 92.20 ve $117.04 \pm 64.85 \text{ mg/dL}$; glukoz düzeyleri sırasıyla 99.66 ± 21.12 ve $93.48 \pm 8.60 \text{ mg/dL}$; bel çevresi ortalamaları 95.45 ± 16.63 ve $100.35 \pm 12.94 \text{ cm}$; HOMA değerleri 2.62 ± 1.56 ve 2.26 ± 1.18 olarak bulundu (Tablo X). Hasta ve kontrol grubu arasında TG, HOMA, bel çevresi ve glukoz değerleri açısından anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$) (Tablo X).

Tablo X. Hasta ve kontrol grubu özellikleri

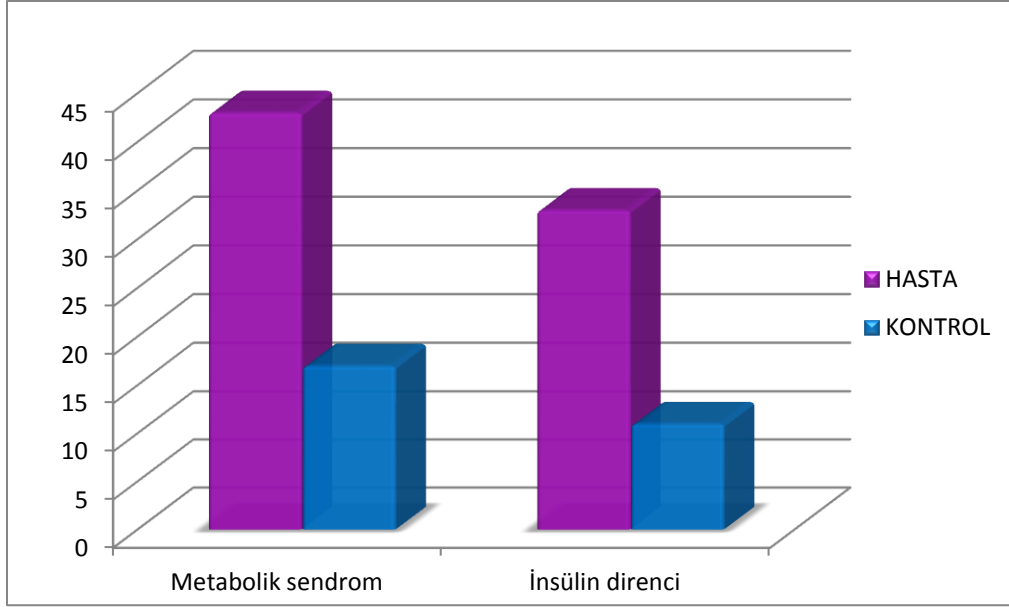
	Psoriasis Grubu	Kontrol Grubu	p
Yaş	39.8±14	38.8±12.9	0.767
PASİ	7.51±5.08	----	----
Kan basıncı,mmHg			
Sistolik	123.85±23.00	118.22±22.69	0.14
Diastolik	82.08±14.58	76.22±13.36	0.01*
TG,mg/dL	152.45±92.20	117.04±64.85	0.05
HDL,mg/dL	44.45±10.44	50.42±12.96	0.005*
Glukoz,mg/dL	99.66±21.12	93.48±8.60	0.12
Bel çevresi,cm	95.45±16.63	100.35±12.94	0.16
VKİ,kg/m ²	27.83±7.08	28.26± 4.92	0.49
HOMA	2.62±1.56	2.26±1.18	0.33

*p<0.05

Hasta ve kontrol grupları metabolik sendrom ve insülin direnci sıklıkları açısından karşılaştırıldı. Psoriasis hastalarında sağlık kontrollere göre metabolik sendrom ve insülin direnci görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksekti (p değerleri sırasıyla; 0.007 ve 0.01). (Şekil 4) (Tablo XI).

Tablo XI: Hasta ve kontrol grupları arasında metabolik sendrom ve insülin direnci sıklığı

		Hasta		Kontrol		p değeri
		N	(%)	N	(%)	
Metabolik sendrom	var	21	(44)	8	(18)	0.007
	yok	27	(56)	37	(82)	
İnsülin direnci	var	16	(33)	5	(11)	0.01
	yok	32	(67)	40	(89)	



Şekil 4: Hasta ve Kontrol grubunda metabolik sendrom ve insülin direnci sıklığı (%)

Hastalar PASI indeksine göre 3 gruba ayrıldı:

- Grup 1. Hafif şiddetli psöriasis: PASI <7 (n=28, K/E: 15/13)
- Grup 2. Orta şiddetli psöriasis: PASI 7-12 (n=11, K/E: 6/5)
- Grup 3. Ağır şiddetli psöriasis. PASI>12 (n =9, K/E: 6/3)

PASI grupları arasında, sistolik ve diastolik kan basınçları, açlık kan şekeri, bel çevresi, VKİ ve HOMA değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (TabloXII). Grup 3'teki hastaların sistolik KB ortalamaları grup 1'deki hastalardan anlamlı ölçüde yüksekti ($p=0.009$). Grup 1'deki hastaların diastolik kan basınçları diğer gruplardan anlamlı ölçüde düşüktü ($p<0.05$). Grup 3'deki hastaların bel çevresi ($p=0.007$) ve VKİ ($p=0.05$) ortalamaları diğer gruplardan anlamlı ölçüde yüksekti. Grup 3'deki hastaların glukoz düzeyleri grup 1 ($p=0.027$) ve grup 2 ($p=0.006$) hastalarından anlamlı derecede yüksekti. Benzer şekilde grup 3'deki hastaların HOMA skoru grup 1 ($p<0.004$) hastalarından anlamlı ölçüde yüksekti. Ancak gruplar arasında TG ve HDL düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo XII).

Tablo XII: PASİ şiddet gruplarına göre hasta özellikleri

	Grup 1 n=28	Grup 2 n=11	Grup 3 n =11	p
Yaş	39.07±13.48	34±15.33	49.00±10.36	0.05
Kan basıncı				
Sistolik,mmHg	116.96±17.91	126.36±20.98	142.22±30.32	0.01*
Diastolik,mmHg	75±12.32	90±10	94.44±13.33	0.001*
TG,mg/dL	145.21±96.54	138.63±70.58	191.88±100.3	0.36
HDL,mg/dL	46.03±11.33	44±9.68	40.11±7.68	0.33
Glukoz,mg/dL	94.92±9.79	95.81±13.20	119.11±39.44	0.007*
Bel çevresi,cm	91.14±16.59	94.63±15.61	109.88±9.53	0.01*
VKİ,kg/m ²	26.18±6.49	26.69±5.71	34.38±7.20	0.006*
HOMA	2.15±1.28	2.70±1.61	4.02±1.60	0.005*

*p<0.05

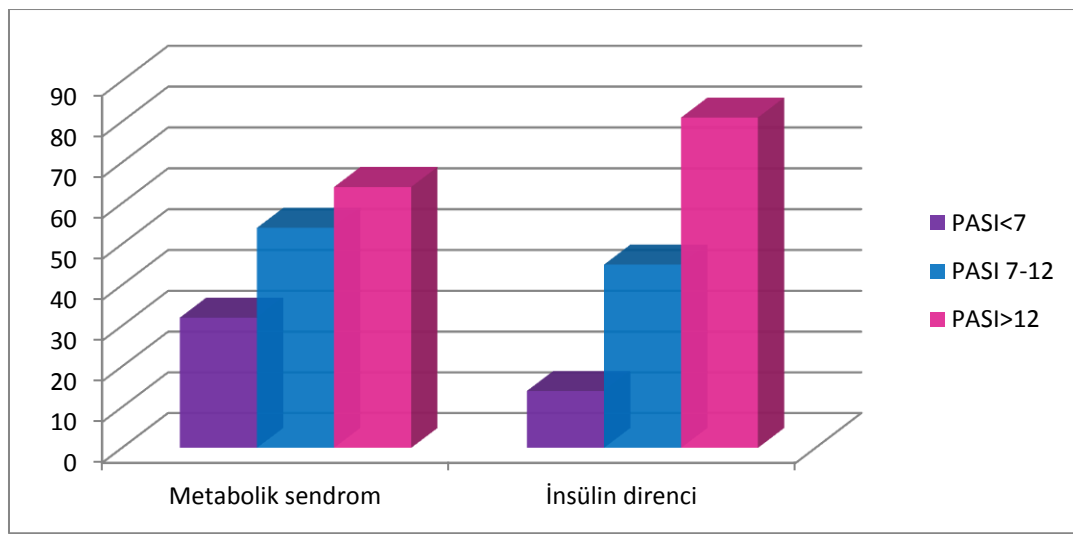
PASI indeksi ile metabolik risk faktörleri arasında korelasyon varlığı araştırıldı. PASI indeksi ile hastaların sistolik ve diastolik kan basınçları, bel çevresi, glukoz düzeyleri ve HOMA skorları arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (Tablo XIII).

Tablo XIII. PASI indeksi ile metabolik risk faktörleri arasındaki korelasyon analizi.

Özellik	r	p
Kan Basıncı, mmHg		
Sistolik	0.406	0.004*
Diastolik	0.540	0.001*
Bel Çevresi, cm	0.387	0.007*
VKİ, kg/m ²	0.409	0.004*
Glukoz, mg/dL	0.491	<0.001*
Trigliserid, mg/dL	0.157	0.287
HDL-Kolesterol, mg/dL	-0.200	0.173
HOMA-IR	0.507	<0.001*

r: pearsonkorelasyon *p<0.05

PASI grupları arasında metabolik sendrom ve insülin direnci görülme oranları karşılaştırıldı. PASI gruplarına göre metabolik sendrom görülme oranları grup 1, 2 ve 3 için sırasıyla %32 (n=9), %64 (n=7) ve %56 (n=6) olarak bulundu. Ancak gruplar arasında metabolik sendrom sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0.149) (Şekil 5) (Tablo XIV). PASI gruplarına göre insülin direnci görülme oranları grup 1, 2 ve 3 için sırasıyla %14 (n=4), %45.5 (n=5) ve %78 (n=7) idi. Gruplar arasında insülin direnci görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklıydı (p<0.001) (Şekil 5) (Tablo XIV).



Şekil 5: PASİ şiddet gruplarına göre MS ve IR sıklığının karşılaştırılması (%)

Tablo XIV: Cinsiyet ve PASI gruplarına göre metabolik sendrom ve insulin direnci sıklığı

		Metabolik sendrom		Insulin direnci	
		N	(%)	N	(%)
Cinsiyet	Kadın	12	(48)	10	(40)
	Erkek	9	(39)	6	(26)
P değeri		0.536		0.307	
PASI	<7	9	(32)	4	(14)
	7-12	7	(64)	5	(45.5)
	>12	6	(56)	7	(78)
pdeğeri		0.149		<0.0001	

5. TARTIŞMA

Psoriasis toplumun %1-3'ünü etkileyen etiopatogenezinde Th-1 immün hücrelerin rol aldığı kronik inflamatuvar, ataklarla seyreden, multisistemik bir hastalıktır (113). Psoriazisteki kronik inflamasyonun metabolik ve vasküler bozuklukların gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Pro-inflamatuvar sitokinlerin aterogenez ve periferik insülin direncine, dolayısıyla metabolik sendrom gelişimine neden oldukları öne sürülmektedir. Metabolik sendroma tüm dünyada artan ilgi, sendromun, önemli iki morbidite ve mortalite nedeni olan tip2DM ve kardiovasküler hastalık riskinde artış göstermesi ile açıklanabilir.

Literatürde psoriasis ile metabolik sendrom ve insülin direnci birlikteliğini araştıran çalışma sayısı oldukça azdır. Biz bu çalışmada psoriazisli hastalarda, ATP-III metabolik sendrom tanı kriterlerini kullanarak metabolik sendrom birlikteliğini, HOMA-IR formülünü kullanarak insülin direnci birlikteliğini araştırdık ve bu birlikteliklerin psoriasis şiddetiyle olan ilişkisini değerlendirdik.

Psoriazisin kronik inflamasyonla seyrettiğini ortaya koyan Kaur ve arkadaşları (114) yaptıkları çalışmada normal kilolu veya obez psoriazisli hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna göre plazma TNF- α , IL-6, IL-17, IL-22 ve IFN- γ düzeylerinin daha yüksek olduğunu açıklamışlardır. Donetti ve arkadaşlarının (115) yaptığı çalışma da bunu doğrulamıştır. Çalışmada psoriasis ile birlikte olan kronik inflamasyona vurgu yapılarak, psoriasis tedavisinde bir TNF- α inhibitörü olan etanercept verildiğinde, keratinosit proliferasyonunda azalma ve cilt lezyonlarında düzelme olduğu belirtilmiştir.

Son veriler göstermiştir ki, psoriasis varlığında salınımı artan inflamatuvar sitokinler, insülin direnci ve metabolik sendrom etiopatogenezinde yer almaktadırlar. Recansens ve arkadaşları (116) kronik inflamasyon ve metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi incelemişler, TNF α , IL-6 gibi inflamatuvar belirteçler ile insülin direnci, diyabet, hiperlipidemi ve hipertansiyon gelişimi arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir.

Lobner ve arkadaşları (117) diyabet ve aterosklerozun patogenezinde subklinik inflamasyonun rol oynadığını göstermişler ve glukoz toleransındaki bozuklukların kronik inflamasyon reaksiyonları ile ilişkili olduğunu, inflamasyon kaskadında yükselen en önemli mediatörlerden birinin de IL-6 olduğunu belirtmişlerdir.

Psoriazisdeki inflamatuvar sitokinler ile insülin arasındaki ilişkiyi inceleyen Buerger ve arkadaşları (118) yaptıkları çalışmada; insülinin metabolik sistem ve cilt homeostazında başrol oynadığı bildirilmiş ve sitokinlerden özellikle IL-1 β 'nın insülin üzerinde iki önemli etkisi olduğuna vurgu yapılmıştır. Birincisi p38-MAPK (mitogen-activated protein kinase) üzerinden insülin direncini artırması, ikincisi keratonositlerin insülin-bağımlı diferansiasyonunu bloke etmesidir.

İnsülinin metabolik regülasyon üzerinde etkisi (bozukluğunda diyabet gelişir) ve endotel fonksiyonları üzerindeki etkisi (bozukluğunda ateroskleroz gelişir) eskiden beri bilinmektedir. Yeni yayınlarda adı geçen olay, insülinin epidermal disfonksiyona sebep olmasıdır. Boehnecke ve arkadaşlarının (119) yaptıkları çalışmada inflamatuvar sitokinlerin salınımına sekonder gelişen insülin direncinin keratonosit hiperproliferasyonunu artırdığı ve diferansiyasyonunu bozduğu saptanmıştır. Ayrıca insülin direnci arttıkça hastalığın şiddetinin arttığı, şiddet arttıkça inflamasyonun arttığı ve inflamasyon arttıkça insülin direncinin daha da arttığı bir kısır döngünün geliştiği belirtilmiştir.

Bastard ve arkadaşlarının (120) yaptığı çalışmada psoriazide artan açlık serum IL-6 konsantrasyonlarının, insülin direnci göstergesi olarak ölçülen tüm parametrelerle (açlık plazma glukoza, HOMA-IR değeri ve VKİ) ilişkili olduğu gösterilmiştir

Uçak ve arkadaşlarının (121) yaptıkları çalışmada obez olmayan 110 kişide (70 psoriazis hastası, 40 kontrol) insülin direnci değerlendirilmiş. Psoriazisli hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre insülin direnci yüksek olarak saptanmıştır. Ayrıca hastaları erken ve geç başlangıçlı olarak iki gruba ayırmışlar ve geç başlangıçlı grubun IR gelişimine daha yatkın olduğu sonucuna varmışlardır. İnsülin direncinin yaşla birlikte arttığı bilinmektedir. Çalışmaya alınan hastaların ileri yaşta olması IR gelişimini etkilemiş olabilir. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması benzer olmasına rağmen psoriazisli grupta daha yüksek oranda IR tespit edilmiştir.

Psoriazis dışında HOMA-IR değerlerini yükseltip insülin direncine sebep olan birçok etken vardır ve obezite bunlardan en iyi bilinenlerinden biridir. Bizim yaptığımız çalışmada hasta ve kontrol guruplarının VKİ değerlerinin benzer olmasına dikkat edildi. Hasta ve kontrol gurubu arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Buna rağmen psoriazisli grupta insülin direnci, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulundu. Bu nedenle çalışmamız, psoriazide mevcut olan IR'nin obeziteden bağımsız bir nedenle ortaya çıktığını göstermektedir.

Diğer çalışmalardan farklı olarak Reynoso ve arkadaşlarının (122) yaptıkları çalışmada 22 psoriasis hastası, 22 kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve HOMA-IR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Sonuçta bu durum psoriasis hastalarından antilipidemik antihipertansif veya antiglisemik tedavi alanların dışlanmamasına bağlanmıştır. Bizim yaptığımız çalışmaya antilipidemik, antihipertansif veya antiglisemik tedavi alanlar ve psoriasis açısından sistemik antiinflamatuvar tedavi alanlar dahil edilmemiştir.

Boehncke ve arkadaşları (123) yaptıkları çalışmada, 39 psoriasisli hasta ile kontrol grubunda insülin direncini varlığını araştırmışlar. Hastalara OGTT yapılmış, HOMA-IR değerleri hesaplanmış ve vakaların PASI skorları ile HOMA-IR değerleri arasında korelasyon araştırılmış, sonuçta iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu, psoriasisli grupta insülin direncinin anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.01$).

Bizim çalışmamızda diğer çalışmalarla uyumlu olarak 48 psoriasis hastasının 32'nde (%66) ve 45 kontrol grubunun 5'inde (%11) HOMA-IR yöntemine göre insülin direnci tespit edilmiştir. Hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı daha yüksek oranda insülin direnci varlığı gözlenmiştir ($p=0.01$) (Tablo XI). Ayrıca PASI skoru ile HOMA-IR değeri arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır ($r=0.5$ $p<0.001$) (Tablo XIII).

Psoriasis ile metabolik sendrom ve insülin direnci birlikteliğinin etiyopatogenezinde var olduğu düşünülen diğer bir faktör, akut faz reaktanlarının artışıdır. Lemieux ve arkadaşları (124), yüksek CRP konsantrasyonlarının insülin direnci, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Pradhan ve arkadaşlarının (125) yaptıkları çalışma da bunu desteklemiştir.

Vettor ve arkadaşlarının (76) yaptığı çalışmada metabolik sendromlu kişilerde, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , TGF β gibi sitokinlerin ve serum amiloid A (SAA), PAI-1 gibi akut faz yanıtı proteinlerinin plazma düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur. Benzer şekilde Vikram ve arkadaşlarının (77) yaptığı çalışmada MS bileşenleri ile CRP gibi düşük dereceli inflamasyon belirteçlerinin güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Almanya'da Sommer ve arkadaşlarının (47) yapmış olduğu çalışmaya hospitalize edilen 625 psoriasisli hasta ve 1044 kontrol grubu dahil edilmiş. Bu çalışmada Psoriasisli hastaların diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek riskli olduğu ve bu durumun kronik inflamatuvar değişikliklere neden olan proinflamatuvar sitokin salınımıyla

ilişkili olduğu vurgulanmıştır. MS sıklığı psoriasis hastalarında %25, kontrol grubunda %11 olarak saptanmış ve psoriasis hastalarında metabolik sendrom görülme sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek tespit edilmiştir ($p<0.05$). Bizim çalışmamızda MS sıklığı psoriasisli hastalarda %43, kontrol grubunda %17 olarak saptanmış, psoriasis hastalarında metabolik sendrom sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek tespit edilmiştir ($p=0.007$).

Sommer ve arkadaşlarının (47) yaptığı aynı çalışmada psoriasis hasta grubunda hiperlipidemi, arteriyel hipertansiyon, hiperglisemi sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek tespit edilmiş ($p<0.05$). Bizim çalışmamızda metabolik sendrom komponentlerinden sistolik kan basıncı, plazma glukoz düzeyleri ve TG düzeylerinde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış ancak plazma HDL ve diastolik kan basıncı düzeyleri açısından psoriasisli hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

Zindancı ve arkadaşlarının (126) yaptıkları çalışmaya 115 plak tip psoriasis ve 140 sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. Grupların yaş ortalaması 40 olup tüm hastaların boy, vücut ağırlığı, VKI değerleri ve kan basınçları ölçülerek not edilmiştir. Plazma açlık kan şekeri TG, HDL değerleri çalışılmıştır. IDF'ye göre metabolik sendrom ve insülin direnci sıklığı araştırılmış ve çalışmanın sonucunda psoriasis hastalarında MS'un 3 kat daha fazla olduğu bulunmuştur ayrıca kadınlarda erkeklerden daha sık olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak psoriasis hastalarında kardiyovasküler hastalık ve HT'nin daha sık görüldüğü sonucuna vurgulanmış ve bu nedenle psoriasis hastalığında erken tedavisinin önemine ve metabolik yönden dikkatle izlenmesine dikkat çekilmiştir. Bizim çalışmamız zindancı ve arkadaşlarının çalışmasına (126) benzer şekilde yapılmıştır ancak MS tanısı için ATP-III tanı kriterleri kullanılmıştır. Çalışmamızın sonuçları da benzerdir. Yaptığımız çalışmada psoriasisli kadınlarda metabolik sendrom sıklığı (%48), psoriasisli erkeklerden (%39) daha fazla bulunmuştur ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.53$).

Cohen ve arkadaşlarının (127) yaptıkları bir başka çalışmada 16.851 psoriasisli hasta, 48.681 kontrol grubu alınmıştır. Psoriasisli hastalarda kontrol grubuna göre metabolik sendrom, hipertansiyon, obezite prevalansının artmış olduğu; iskemik kalp hastalığı, trigliserid ve diyabette anlamlı bir artış olmadığı, HDL kolesterol değerinde de anlamlı bir düşüklük olmadığı saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda metabolik sendrom tedavisinin psoriasisli hastalarda takip ve tedavinin önemli bir parçası olması gerektiği belirtilmiştir.

Farshchian ve arkadaşlarının (128) yaptığı çalışmaya 30 psoriazisli hasta, 30 sağlıklı kontrol grubu alınmış. Açlık kan şekeri psoriazis hasta grubunda yüksek saptanmış, fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da açlık kan şekerleri psoriazisli hasta grubunda daha yüksek bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.25$).

Solak Tekin ve arkadaşlarının (129) yaptıkları çalışmaya 84 psoriazis hastası, 40 kontrol grubu dahil edilmiş, psoriazisli hastalarda kontrol grubuna göre HDL kolesterol düşüklüğü ve tüm diğer lipitlerde yükseklik saptanmıştır. Akhyani ve arkadaşları (130) 50 psoriazisli hasta ve 50 sağlıklı kontrol grubunun lipitlerini karşılaştırdıklarında; psoriazisli grupta trigliserid düzeylerinin yüksek ve HDL-kolesterol düzeyinin düşük olduğunu bulmuşlardır ($p<0.05$). Bizim çalışmamızda psoriazis hasta grubunda trigliserid değerleri kontrol grubuna göre yüksek ve HDL-kolesterol değerleri kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Gruplar arasında trigliserid düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmezken ($p>0.05$), HDL-kolesterol düzeyi açısından anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0.005$) (Tablo X).

Bu çalışmalardan farklı olarak Farshchian ve arkadaşları (128), 30 psoriazisli hasta ve 30 kontrol grubunu değerlendirmişler. Hasta ve kontrol grubu arasında lipid profili açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmamışlar. Ayrıca çalışmanın sonunda lipid profili ile PASI skoru arasında pozitif kolerasyon tespit etmemişlerdir.

Çalışmalarda bulunan farklı sonuçlar, çalışmaya alınan hasta grubunun yaş, cinsiyet ve VKI 'lerinin kontrol grubu ile eşdeğer alınmaması, lipid profilini etkileyecek diğer faktörlerin dışlanmaması ve vakaların hastalık ve tedavi sürelerinin dikkate alınmayarak seçilmesinden kaynaklanıyor olduğu kanaatindeyiz. Biz çalışmamızda sonuçların etkilenmemesi açısından hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet ve VKI değerleri açısından fark olmamasına, lipid ve glukoz profilini etkileyecek faktörlerin dışlanmasına, vakaların belli kriterlere göre alınmasına dikkat ettik. Mevcut faktörler dışlandıktan sonra yapılan çalışmamızın sonuçlarının daha anlamlı olduğu kanaatindeyiz.

PASI skoru ile MS korelasyonunu araştırmak amaçlı yapılan çalışmalardan bir diğeri olan Neimann ve arkadaşlarının (31) yaptığı çalışmaya 12.706 hafif şiddette psoriazis, 3.854 şiddetli psoriazis ve 14.065 sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. Hafif şiddetteki psoriazisli hasta grubunda metabolik sendrom komponentlerinin sıklığını, kontrol grubuna göre istatistiksel

olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulmuşlar ve şiddetli psoriasis hastalarında, hafif şiddetli olanlara göre daha kuvvetli birliktelik olduğunu belirtmişlerdir.

Gisoni ve arkadaşlarının (73) 338 psoriasisli, 334 sağlıklı kontrol grubu alınarak yaptıkları çalışmada psoriasisli hastalarda metabolik sendrom sıklığının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek olduğu ancak hipertansiyon, plazma glukoz düzeyleri ve HDL kolesterol düzeyleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Ayrıca PASI skoru ile plazma trigliserid düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiş, ancak psoriasis şiddet skoru ile bel çevresi, kan basıncı, açlık kan şekerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmanın tam tersi olarak bizim çalışmamızda psoriasis şiddetiyle plazma trigliserid düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon gösterilememiş ancak psoriasis şiddetiyle hastaların sistolik ve diastolik kan basınçları, bel çevresi ve glukoz düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$) (Tablo XIII).

Langan ve arkadaşlarının (131) yaptığı çalışmaya 4.065 psoriasisli (2.044 hafif şiddette, 1.377 orta şiddette ve 644 kişi ağır şiddette) ve 40.650 sağlık kontrol grubu olmak üzere toplam 44.715 kişi alınmış, Psoriasis hasta grubunda kontrol grubuna göre daha sık MS olduğu ve MS sıklığı ile PASI indeksi arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir.

Psoriasis immun ve inflamatuvar bozukluk olup, MS dışında başka hastalıklarla da birliktelik gösterir. Geçmişte psoriasis nedeni bilinmeyen bir hastalık olarak kabul edilmekteyken günümüzde IMID grubundan T lenfosit aktivasyonu ile giden inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmakta ve diğer IMID grubu hastalıklarla birlikteliği sıkça anılmaktadır. Psoriazise eşlik eden komorbiditeler; romatoid artrit (RA), psoriatik artrit (PsA), sistemik lupuseritamatozis (SLE), ankilozanspondilit (AS), crohn hastalığı (CH), ülseratif kolit (UC), obezite, koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü, maligniteler ve depresyondur (33).

Crohn hastalığı ile psoriasisin birçok ortak noktası tariflenmiştir. Epidemiyolojileri, patogenezi, mutant genetik lokusları ve tedavileri benzerlik gösterir. Bununla birlikte, psoriasis ile ülseratif kolit arasındaki ilişkinin daha nadir olduğu bilinmektedir.

Vavrickave arkadaşlarının (132) yaptığı çalışmada inflamatuvar barsak hastalıklarında (İBH) görülen extra intestinal bulgular araştırmışlar. Çalışmaya 580 (%61) crohn hastalığı olan ve 370 (%39) ülseratif koliti olan hasta olmak üzere toplam 950 kişi dahil edilmiş. CH olanların %43'ünde (249 hasta) ve UC olanların %31'inde (113 hasta) birlikte çeşitli extraintestinal bulgular saptanmış. Bunlardan psoriasis, her iki grupta da görülmüş ve sıklığı crohn hastalarında %2 ve ülseratif kolitte %1 olarak tespit edilmiş. Ancak gruplar arasında psoriasis görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Yates ve arkadaşlarının (133) yaptığı çalışmada 204 (116 CH ve 88 UC) İBH olan hasta ve 204 benzer demografik özelliklere sahip sağlıklı kontrol grubu alınmış ve İBH'da Vavrika ve arkadaşlarının (132) yaptığı çalışmadan daha yüksek oranda psoriasis prevalansı saptanmıştır. Psoriasis sıklığı UC'de %5.7 iken CH'da %11.2 olarak tespit edilmiştir. Sağlıklı kontrol grubunda ise psoriasis sıklığı %1.5 olarak raporlanmıştır. Sonuç olarak İBH olan hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık psoriasis hastalığı tespit edilmiştir.

Cohen ve arkadaşlarının (134) yaptığı çalışmaya 12.502 psoriasis hastası ile yaş ve cinsiyetleri hasta grubuyla benzer olan 24.287 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiş. Psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre daha sık inflamatuvar barsak hastalığına rastlanmıştır. Ayrıca diğer çalışmalarla benzer şekilde psoriasisli grupta CH sıklığının UC sıklığından daha fazla olduğu saptanmıştır.

İBH dışında diğer IMID grubu hastalıkların psoriasisli birlikteliğini araştıran çalışmalardan biri olan Wu ve arkadaşlarının (135) yapmış olduğu çalışmaya Kaliforniya'da 2006-2011 yılları arasında doktora başvuran 25.341 psoriasisli hasta alınmış. Hastalarda birçok otoimmün ve inflamatuvar hastalık sıklığı araştırılmış ve çalışmanın sonunda en kuvvetli birlikteliğin psoriasis ile RA arasında olduğu gösterilmiştir.

Günümüze kadar psoriatic artrit, romatoid artrit ile karşılaştırıldığında daha hafif ve daha pasif bir hastalık olduğu kabul edilmiş ancak günümüzde bazı çalışmalar göstermiştir ki PsA en az RA kadar demostratif seyretmektedir ve ciddiye alınması gereken bir hastalıktır. Lubranove arkadaşlarının (136) yaptığı derlemede PsA'nın sık görülen ve eklem deformitesi yapan bir hastalık olduğuna dikkat çekilmiş ve DMARD'lar ile erken ve başarılı bir tedavinin eklem kaybının önüne geçilebileceğine vurgu yapılmıştır.

Catanosa ve arkadaşlarının (137) yaptığı çalışmada psoriatik artrit in giderek prevalansı ve insidansının arttığı belirtilmiştir. Psoriazisli hasta popülasyonunda PsA sıklığının %2-3 ve genel popülasyonda PsA sıklığının %0.3-1 olduğunu bildirilmiştir. Bunun toplumdaki RA prevalansı ile yadsınamayacak kadar benzer olduğu vurgulanmıştır.

Reich ve arkadaşlarının (138) yaptığı çalışmada psoriazisin IMID grubu inflamatuvar bir hastalık olduğu ve komorbiditelere yatkınlığı artırdığı bu nedenle erken ve etkili bir şekilde tedavi etmenin mortalite ve morbiditeyi azaltacağı belirtilmiştir.

Tsai ve arkadaşlarının (139) yaptıkları çalışmada psoriazisle birlikte görülen sistemik komorbiditelerin sıklığı araştırılmıştır. Çalışmaya 51.800 psoriazis hastası alınmış ve hastalar hastalık şiddetine göre ikiye ayrılmışlar. Psoriazisli grupta normal popülasyona göre DM, HT, hiperglisemi, kalp hastalığı romatoid artrit, lupus, yağlı karaciğer, depresyon, oral kavite ve farinks kanserlerinin daha sık görüldüğü tespit edilmiştir.

Psoriazisin diğer komorbiditelerle olan birlikteliğini araştırmak amaçlı yapılan çalışmalardan biri olan Brauchli ve arkadaşlarının (140) yaptığı çalışmada, miyokart infarktı ve inme gibi kardiovasküler hastalıkların psoriazisli hastalarda kontrol grubuna göre daha sık olduğu gösterilmiş ve bu durum psoriazisin sistemik inflamatuvar bir hastalık olduğuna salgılanan inflamatuvar sitokinlere ve eşlik eden metabolik sendrom tablosuna bağlanmış.

Gelfand ve arkadaşlarının (141) UK'de yaptığı çalışmada psoriazis hastalarında kardiovasküler risk faktörlerinin daha sık görüldüğü ve PASI skoru yüksek olan grupta MI riskinin daha fazla arttığı belirtilmiştir.

Diğer IMID grubu hastalıklarda da psoriazisde olduğu gibi metabolik sendrom ve insülin direnci sıklığında artış olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur.

Nagahori ve arkadaşlarının (142) yaptığı çalışmaya 107 inflamatuvar barsak hastalığı (76 ülseratif kolit, 31 crohn hastalığı) olan kişi dahil edilmiş. Çalışmanın sonucunda Metabolik sendrom prevalansı ülseratif koliti olan hasta grubunda %23, crohnu olan hasta grubunda %7.1 olarak tespit edilmiş. UC grubunda CH grubuna göre MS varlığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuş. Ancak İBH hastalarında genel popülasyona göre MS sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmamış (p=0.7). Buda MS'lu hastaların MS olmayanlara göre daha yaşlı olmasına bağlanmış.

Ormsrth ve arkadaşlarının (143) yaptığı çalışmaya 166 romatoid artrit hastası ve 92 sağlıklı kontrol grubundan oluşan toplam 258 kişi alınmış. RA hasta grubunda HOMA-IR değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuş ($p=0.011$). Sonuç olarak serbest yağ asitlerinin ve inflamatuvar sitokinlerin aktif olduğu RA gibi hastalarda insülin direncinin sık görüldüğü ve HOMA-IR değerlerinin normal popülasyondan daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir.

Cunha ve arkadaşlarının (144) yaptığı çalışmada romatoid artrit hastalarında metabolik sendrom sıklığı araştırılmış. Çalışmaya 283 RA hastası ve yaş ve cinsiyetleri benzer 226 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiş. Gruplarda NCEP-ATP III tanı kriterleri kullanılarak metabolik sendrom sıklığı araştırılmış. Romatoid artriti olan hasta grubunda MS prevalansı % 39.2 ve sağlıklı kontrol grubunda MS prevalansı % 19.5 olarak tespit edilmiş. Sonuç olarak Romatoid artriti olan hasta grubunda MS sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek tespit edilmiş ($p < 0.001$) ve bu durum romatoid artrit hastalarında var olan sistemik inflamasyona bağlanmış.

Mok ve arkadaşlarının (145) yaptığı çalışmada inflamatuvar eklem hastalıklarında metabolik sendrom sıklığı araştırılmış. Çalışmaya 699 romatoid artrit hastası, 122 ankilozan spondilit hastası ve 109 psöriatik artrit hastası dahil edilmiş. Hastaların %70'nin kadın, %30'nun erkek olduğu ve gruplar arasında yaş cinsiyet ve hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı belirtilmiş (yaş ortalaması: 51.1 ± 12 ve hastalık süresi RA için 5.3 ± 5.4 , AS için 5.6 ± 3.1 ve PsA için 3.6 ± 3.1). Çalışmanın sonucunda metabolik sendrom sıklığı RA, AS, PsA gruplarında normal popülasyona göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek tespit edilmiş. Ayrıca metabolik sendrom sıklığı psöriatik artriti olan hasta grubunda (%38), diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuş (RA:%20 ve AS %11) ($P < 0.001$). Psöriatik artritli grupta santral obezite, açlık kan glukozu, trigliserid düzeyi diğer gruplara göre anlamlı yüksek tespit edilmiş ve HDL düzeyi de diğer gruplara göre anlamlı düşük tespit edilmiş. Sonuç olarak gruplar içinde PsA hastalarının en yüksek kardiyovasküler riske sahip olduğu vurgulanmış.

6. SONUÇ

Psoriasis hastalarında metabolik sendrom ve insülin direnci sıklığı ve PASI skoru ile bu sıklık arasında korelasyon varlığı araştırılan bu çalışmada elde edilen sonuçlar şunlardır:

- Psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre MS sıklığı istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0.007$).
- Psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre IR sıklığı istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0.01$).
- Psoriasisli erkek hastalar ve kadın hastalar arasında MS veya IR sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).
- Psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre NCEP-ATP III tanı kriterlerinden sadece diastolik kan basıncı ve HDL düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0.05$).
- Psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre bel çevresi, sistolik kan basıncı, TG ve AKŞ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).
- PASI skoruna göre oluşturulan üç grup arasında metabolik sendrom sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.149$).
- PASI skoruna göre ağır şiddetli grupta diğer gruplara göre insülin direnci sıklığı istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0.001$).
- Gruplar arasında yaş ortalaması, sistolik ve diastolik kan basınçları, AKŞ, bel çevresi ve VKİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$).
- Gruplar arasında TG ve HDL düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).
- PASI skoruna göre ağır şiddetli grupta diğer gruplara göre bel çevresi, glukoz, VKİ değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0.05$).
- PASI skoru ile hastaların sistolik ve diastolik kan basınçları, bel çevresi, glukoz düzeyleri ve HOMA skorları arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

Sonuç olarak psoriasis hastalarında metabolik sendrom ve insülin direnci sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptandı. Bu sonuç, psoriasis hastalığının, metabolik sendrom ve insülin direnci sıklığında artışa sebep olduğunu destekledi. Psoriasis hastalarında MS parametrelerinin düzeltilmesi ile mortalite ve morbiditelerin azaltılabileceği kanaatindeyiz bu sebeple sadece deri lezyonlarının değil, sistemik bulguların da dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Aydemir EH. Psoriasis ve benzeri hastalıklar. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH (eds). Dermatoloji: Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 1994;315-332.
2. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: Fredberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB (eds). *Dermatology in General Medicine*. 6th edition. New York: Mc Graw Hill, 2003;407-36.
3. American Association of Clinical Endocrinologists Website. New York. New Code for Dysmetabolic Syndrome X. 2003.
4. Späh F: Inflammation in psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *Br J Dermatol* 2008;159:10-7.
5. Odom RB, James WD, Berger TG. Psoriasis. *Andrew's Disease Of The Skin*. 9th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000;218–234.
6. Güneş T. History And Epidemiology Of Psoriasis. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1(13):1–4.
7. Van De Kerkhof PCM. Papulosquamous And Eczematous Dermatoses: Psoriasis. In: *Dermatology*. Bologna JL, Jorizzo JL. 2th Ed. Edinburg: Mosby 2003;1:125–149.
8. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: Epidemiology. *Clin Dermatol* 2007;25:535–46.
9. Raychaudhuri SP, Farber EM. The Prevalence Of Psoriasis In The World. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15(1):16–7.
10. Kundakci N, Türsen U, Babiker M. The Evaluation Of The Sociodemographic And Clinical Features Of Turkish Psoriasis Patients. *Int J Dermatol* 2002;41:220–4.
11. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. 2nd edition, Berlin: Springer-Verlag, 2000:585-607.
12. Griffiths C, Camp R, Barker J. Psoriasis. In: *Rook's Textbook of Dermatology: Breathnach S*. 7th ed. Oxford: Black Scientific Publications, 2004;2:1-69.
13. Nickoloff BJ. Recent Insights Into The Immunopathogenesis Of Psoriasis Provide New Therapeutic Opportunities. *J Clin Invest* 2004;113:1664–75.
14. Fry L, Baker BS. Triggering Psoriasis: The Role Of Infections And Medications. *Clin Dermatol* 2007;25:606–15.
15. Huerta C, Rivero E, Rodriguez LA. Incidence And Risk Factors For Psoriasis In The General Population. *Arch Dermatol* 2007;143:155-65.

16. Hamminga EA, Lely AJ, Neumann HA. Chronic inflammation in psoriasis and obesity: implications for therapy. *Med Hypotheses*. 2006;67:768-73.
17. Sopasakis VR, Nagaev I, Smith U. Cytokine Release From Adipose Tissue Of Nonobese Individuals. *Int J Obes* 2005;29:1144-7.
18. Michaelsson G, Gerden B, Hagforsen E, et al. Psoriasis Patients With Antibodies To Gliadin Can Be Improved By A Gluten Free Diet. *Br J Dermatol* 2000;142:44-7.
19. Wolters M. Diet And Psoriasis: Experimental Data And Clinical Evidence. *Br J Dermatol* 2005;153:706-14.
20. Bowcock AM. The Genetics of psoriasis and autoimmunity. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2005;6:93-122.
21. Bhalerao J, Bowcock AM. The genetics of psoriasis: a complex disorder of the skin and immune system. *Hum Mol Genet*.1998;7:1537-45.
22. Ohta Y, Hamada Y, Katsuoka K. Expression of IL-18 in psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2001;293:334-42.
23. Bos JD, Rie Ma, Teunissen MBM, Piksin G. Psoriasis. Dysregulation of immunity. *Br J Dermatol*. 2005;152:1098-107.
24. Hashmi S, Zeng QT. Role of interleukin-17 and interleukin-6 and interleukin-8 in unstable coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2006;17:699-706.
25. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:67-80.
26. Bennermo M, Held C. Genetic predisposition of the interleukin-6 response to inflammation: implications for a variety of major diseases? *Clin Chem*. 2004;50:2136-40.
27. Gülekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serveroglu S, Sungur O (eds). *Dermatoloji*. (3. baskı). Nobel Tıp Kitabevleri 2008;745-60.
28. Espinoza LR, Cuellor ML, Silveira LH. Psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 1992;4:470-478.
29. Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with psoriasis area and severity index. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:563-9.
30. *Dermatoloji sırları*. Fitzpatricks, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2004;315-332.
31. Neimann AL, Shin DB, Wang X, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;10:829-35.
32. Mallbris L, Akre O, Granath F, et al: Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol*. 2004;19:22-30.

33. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, et al. National psoriasis foundation. Clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:1031-42.
34. Krentz Y.K, Fortnightly. Review Insulin resistance. *BMJ* 1993;313:1385-89.
35. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol* 1987;64:1169.
36. Onat A, Ayhan E, Hergenç G, et al. Smoking inhibits visceral fat accumulation in Turkish women: relation of visceral fat and body fat mass to atherogenic dyslipidemia, inflammatory markers, insulin resistance, and blood pressure. *Metabolism*. 2009;58:963-70.
37. Stone K.D Receptors: Structure and Function. *Am J Med* 1998;105:244-50.
38. Tritos N.A. Mantzoros C.S. Clinical Review 97: Syndromes of severe insulin resistance. *Clin Endocrinol Metab* 1998;9:3025-30.
39. Ataman E, Dökmetaş HS. İnsülin Direnci, Metabolik Sendrom ve Tanı Kriterleri *Diyabet Forumu* 2006;2:20-23
40. Jorvinen H. Pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1994;343:91-95.
41. Olefsky JM, Reven GM. Insulin binding in diabetes. Relationships with plasma insülin levels and insulin sensitivity. *Diabetes* 1997;26:680-88.
42. Nuutila P, Raitaka M. Lorne H. Role of blood flow in regulating insulin-stimulated glucose uptake in humans. *J Clin Invest* 1996; 97:1741-47.
43. Mueckler M. Facilitative glucose transpoters. *Eur J Biochem* 1994;219:713-25.
44. Consensus Devolopment Conference Report on Insulin Resistance. American Diabetes Association, *Diabetes Care* 1998;21:310-14.
45. Barsh GS, Farooqi IS, O’Rahilly S. Genetics of body-weight regulation. *Nature* 2000;404:644-51.
46. Ferrannini E. Vich S, Beek NH, et al. Eurepean group for the study of insulin resistance (EGIR) insülin action and age. *Diabetes* 1996;945-947.
47. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M et al: Increased prevalance of the metabolic syndrome with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006;298:321-8.
48. Kern P, Subramanian R, Chunling L. Adipose tissue TNF and IL-6 expression in obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:745-51.
49. Cristophers E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007;25:529-34.

50. Shapiro J, Cohen A, David M. The association between psoriasis, diabetes mellitus and atherosclerosis a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:629-34.
51. Ganong, W. F. (2002). *Tıbbi Fizyoloji*. 20. basım. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul.
52. Yki-Jarvinen H. Role of insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM. *Diabetologica* 1995;38:1378-88.
53. Stepan CM, Lazer MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance *Trends in Endocrinology Metabolism* 2002;13:18-23.
54. Howard BW. Lipoprotein metabolism in diabetes. *Curr Opin Lipid* 1994;5: 216-20.
55. Caro JF. Insulin Resistance in obese and nonobese man. *J Clin Endoc end Metab* 1991;73:681-95.
56. DeFronzo at al. Energy cost of glucose storage in human subjects during glucose-insulin infusions. *Am J Physiol*. 1983 Mar;244(3):E216-21
57. Mattews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al: Homeostasis model assesment: insülin resistans and beta-cell function from fasting plasma glucose and insülin concentrations. *Diabetologia* 1985;28:412-19.
58. Haffner S, Miettinen H, Sten M. The Homeostasis Model İn The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1997;20:1087-92.
59. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2526-39.
60. Garber AJ. The metabolic syndrome. *Med Clin North Am* 2004;88:837-46.
61. Hatun Ş, Çizmecioğlu F. Çocukluk çağında metabolik sendrom. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005;48:257-65.
62. Görpe U. Metabolik sendrom, Diabetes Mellitus Sempozyumu. 1997;47-51.
63. Grundy, S.M. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999;100:1134-46.
64. Ferrannini E, Haffner S, Mitchell B, et al. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991;34:416-22.
65. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000;106:171–76.
66. Miller G.J. Lipoproteins and the haemostatic system in atherothrombotic disorders. *Baillieres Clin Haematol* 1994;7:713-32.
67. Inzucchi SE. Metformin or thiazolidinediones as first-line therapy for type 2 diabetes: Focus on cardiovascular protection. *Pract Diabetol* 2002;21:7-12.

68. Scott M. Metabolic syndrome: A growing clinical challenge. *Medscape Cardiology* 2004;8.
69. [Research contributions of Eskil Kylin]. *Sven Med Tidskr.* 2001;5(1):15-28.
70. NCEP-Adult Treatment Panel III. Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001;285:2486-97.
71. Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A. Türkiye metabolik sendrom prevalansı çalışması (METSAR) sonuçları. II. Metabolik Sendrom Sempozyumu. Mart 2005. İstanbul.
72. Onat A, Hergenç G, Yüksel H, et al. Neck circumference as a measure of central obesity: Associations with metabolic syndrome. *Clin Nutr* 2009;28:46-51.
73. Gisondi P, Tessari G, Conti A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 2007;157:68-73.
74. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *JAMA* 2002;287:356-59.
75. Hanley A, Festa D, D'agostino R. Metabolic and inflammation variable clusters and prediction of T2DM: using directly measured insulin sensitivity. 2004;53:1773-81.
76. Vettor R, Milan G, Rossato M. Review article: adipocytokines and insulin resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:3-10.
77. Vikram N, Misra A, Pandey R, et al. Adiponectin, insulin resistance, and C-reactive protein in postpubertal Asian Indian adolescents. *Metabolism* 2004;53:1336-41.
78. Brauchli YB, Jick SS, Meier CR. Psoriasis and the risk of incident diabetes mellitus: a population-based study. *Br J Dermatol* 2008;159:1331-37.
79. Sterry W, Strober BE, Menter A. Obesity in psoriasis; the metabolic, clinical and therapeutic implications. *Br J Dermatol* 2007;157:649-55.
80. Al Lawati JA, Jousilahti PJ. Prevalence and 10-year secular trend of obesity in Oman. *Saudi Med J* 2004;25:346-51.
81. Freeman MS, Mansfield MW, Barrett JH, Grant PJ. Heritability of features of the insulin resistance syndrome in a community-based study of healthy families. *Diabet Med.* 2002;19:994-9.
82. Alberti KG, Zimmet PZ. For the WHO Consultation. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus *Diabetes Med* 1998;15:539-53.
83. Grundy S, Cleeman J, Daniels S, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome An American Heart Association. *Circulation* 2005;112:2735-52.
84. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Vol 2005, International Diabetes Federation 2005.

85. Metabolik sendrom klavuzu. Türkiye endokrinoloji metabolizma derneği 2009
86. Ford, E.S. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome. 2003
87. Koloğlu S. Diabetes Mellitus. Endokrinoloji. Medikal Network 1996;367-86.
88. Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, et al. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio Heart Study. Diabetes Care 2003;26:3153-59.
89. ADA. Diagnosis and classification of DM. Diabetes Care 2012;35
90. İsatman ve arkadaşları TURDEP-II Çalışma Grubu
91. Willding J. P. H. Obesity and nutritional factors in the pathogenesis of diabetes mellitus. In Textbook of Diabetes. Oxford, Blackwell Science Ltd 2003;16-21.
92. Polonsky KS. The β cell in diabetes: from molecular genetics to clinical research. Diabetes 1995;44:705-17.
93. Mantzoros CS, Flier JS. Insulin resistance: the clinical spectrum. Advances in Endocrinology and Metabolism. Mosby-Year Book 1995;6:193-232.
94. DeFronzo RA, Banodora PS, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM: A balanced overview. Diabetes Care 1992;15:318-68.
95. Buse J, Polansky K, Burant C. Williams Textbook of Endocrinology 3.edition NY USA. 2003;1427-85.
96. Gedik O. Diabetes Mellitusun Patogenezi. Endokrinoloji. 1.baskı. Medikal Network 1996;395-408.
97. Cohen AD, Gilutz H, Henkin Y, et al. Psoriasis and the metabolic syndrome. Acta Dermatol Venereol 2007;87:506-9.
98. Meigs J, Mittleman M, Nathan M, et al. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired homeostasis: the Framingham Offspring Study. Jama 2000;283:327-34.
99. Browning L, Jebb S, Mishra G, et al. Elevated CRP, predicts features of the metabolic syndrome independently of BMI. International Journal of Obesity 2004;28:1004-10.
100. Yetkin İ. Gazi İç Hastalıkları Günleri Kitabı. Ankara Aydoğdu Ofset Matbaası. 2005;43-50.
101. Onat A. "Halkımızda koroner hastalığın baş suçlusunu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri". Türk Kardiyoloji Derneği, 2002;30:8-15.
102. Ostberg JE, Attar MJ, Conway GS. Comparison of circulating IL-6 and Leptin concentrations with measures of adiposity and C-reactive protein. J Clin Endocrinol Metab 2005;22:107-21.

103. Abbasi F, Brown B, Lamendola C, et al. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *J Am Cardiol* 2002;40:937-43.
104. Lindegaard P, Bentzen N, Christiansen N. Reliability of the Charts Test–Retest Completed by Patients Presenting Psychosocial Health Problems to Their General Practitioner. *Scand J Prim Health Care*, 1999;17:145-150.
105. Dulger H, Alici S, Şekeroğlu M, et al. Serum levels of leptin and proinflammatory cytokines in psoriasis. *Int J Pract* 2004;58:545-49.
106. Kontush A, Chapman, M. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the dyslipidemia and inflammation. *Pharmacol Rev* 2006;58:342-74.
107. Hatemi H. Metabolik sendrom, diyabetik dislipidemi ve tedavi önerileri. Nobel. Yayını. 2005. İstanbul.
108. Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Hipertansiyon Tedavi ve Takip Kılavuzu, 2011
109. Yoshioka N, Yoshioka M, Furuta Y. To know is to relieve; “lifestyle-related” as they are now and how to prevent them. *Hokkaido Igaku Zasshi* 2006;81:95-9.
110. Engeli S, Schling P, Gorzelniak K, et al. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int J Biochem Cell Biol*. 2003;35:807-25.
111. Raji A. Rosiglitazone improves insulin sensitivity and lowers blood pressure in diabetes patients. *Diabetes Care*, 2003;26:172-78.
112. Kondo N, Nomura M, Ito S, et al. Association Of İnflammatory Marker and h-CRP With Exercise Capacity, Maximum Oxygen Uptake And Insulin Resistance In Healthy Middle Aged Volunteers. *Circ J* 2005;69:452–7.
113. Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E et al. Dysfunctional blood and target tissue D4+CD25 high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol* 2005;174:164–73.
114. Kaur S, Zilmer K, Kairane C et al. Clear differences in adiponectin level and inflammatory cytokine revealed in obese and normal-weight patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008;159:1364–67.
115. Donetti E, Gualerzi A, Ricceri F, et al. Etanercept restores a differentiated keratinocyte phenotype in psoriatic human skin: a morphological study. *Exp Dermatol* 2012;21:549-51.
116. Recansens M, Kunz D, Graf J, et al. Hyperglycemia at admission to the intensive care unit is associated with elevated serum concentrations of interleukin-6 and

- reduced ex vivo secretion of tumor necrosis factor-alpha. *Crit Care Med* 2004;32:1109-14.
117. Lobner K, Fuchtenbusch M. Inflammation and diabetes. *Fortschr Med* 2004;146:32-36.
 118. Buerger C, Richter B, Woth K, et al. IL-1 β Interferes with Epidermal Homeostasis through Induction of Insulin Resistance: Implications for Psoriasis Pathogenesis. *J Invest Dermatol*. On line published (doi: 10.1038/jid.2012.123).
 119. Boehncke WH, Boehncke S, Buerger C. Beyond immunopathogenesis. Insulin resistance and epidermal dysfunction. *Hautarzt* 2012;63:178-83.
 120. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, et al. Elevated levels of IL-6 are reduced subcutaneous adipose of obese after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3338-42.
 121. Ucak S, Ekmekci T, Basat O. Comparison Of Various Insulin Sensitivity Indices In Psoriatic Patients And Their Relationship. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:517–22.
 122. Reynoso V, Martinez A, Balcazar M, et al. Lipid Profile, Insulin Secretion, And Insulin Sensitivity In Psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:882–85.
 123. Boehncke S, Thaci D, Beschmann H, et al. Psoriasis Patients Show Signs Of Insulin Resistance. *Br J Dermatol* 2007;157:1249–51.
 124. Lemieux I, Pascot A, et al. Elevated C-reactive protein, another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Vase Biol*. 2001;21:961
 125. Pradhan AD, Manson JE, Buring JE. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286:2233
 126. Zindancı I, Albayrak O, Kavala M, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis. *ScientificWorld Journal*. On line published (doi:10.1100/2012/312463).
 127. Cohen A, Sherf M, Vidavsky L. Association between psoriasis and the metabolic syndrome. *Dermatology* 2008;216:152-55.
 128. Farshchian M, Zamanian A. Serum lipid level in Iranian patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:802-5.
 129. Solak Tekin, Ozel Tekin. Accumulation of oxidized low-density lipoprotein in psoriatic skin and changes of plasma lipid levels in psoriatic patients. *Mediators Inflamm*. On line published (doi: 10.1155/2007/78454).

130. Akhyani M, Ehsani AH, Robati RM, Robati AM: The lipid profile in psoriasis: a controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:1330-32.
131. Langan SM, Seminara NM, Shin DB et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol* 2011;132:556–62
132. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:109-10.
133. Yates VM, Watkinson G, Kelman A. Further evidence for an association between psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis. *Br J Dermatol* 1982;106:323–330.
134. Cohen AD, Dreiherr J, Birkenfeld S. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:561-65.
135. Wu JJ, Nguyen TU, Poon KY, et al. The association of psoriasis with autoimmune diseases. *J Am Acad Dermatol*. On-line published (doi.10.1016/j.jaad.2012.04.039).
136. Lubrano E, Scarpa R. Psoriatic arthritis: treatment strategies using anti-inflammatory drugs and classical DMARDs. *Reumatismo*. 2012;64:107-12.
137. Catanoso M, Pipitone N, Salvarani C. Epidemiology of psoriatic arthritis. *Reumatismo*. 2012;64:66-70.
138. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:3-11.
139. Tsai TF, Wang TS, Hung ST, et al. Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan. *J Dermatol Sci*. 2011;63:40-6.
140. Brauchli YB, Jick SS, Miret M, Meier CR. Psoriasis and the risk of incident myocardial infarction, stroke or transient ischemic attack: an inception cohort study with a nested case-control analysis. *Br J Dermatol* 2009;160:1048-56.
141. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006;296:1735–41
142. Nagahori M, Hyun SB, Totsuka T, et al. Prevalence of metabolic syndrome is comparable between inflammatory bowel disease patients and the general population. *Gastroenterol* 2010;45:1008-13
143. Ormseth MJ, Swift LL, Fazio S, et al. Free fatty acids are associated with insulin resistance but not coronary artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* 2011;219:869-74

144. Cunha VR, Brenol CV, Brenol JC, et al. Metabolic syndrome prevalence is increased in rheumatoid arthritis patients and is associated with disease activity. *Scand J Rheumatol* 2012;41:186-91
145. Mok CC, Ko GT, Ho LY, et al. Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:195-202