

**T.C.
HİTİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA
COPEPTİN, GHRELİN VE PRO-BNP SEVİYELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Sibel KILIÇ

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Emre AVCI**

**HAZİRAN 2019
ÇORUM**

**METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA COPEPTİN, GHRELİN
VE PRO-BNP SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Sibel KILIÇ

**Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı**

Yüksek Lisans Tezi

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Emre AVCI**

Çorum 2019

Sibel KILIÇ tarafından hazırlanan “Metabolik Sendromlu Hastalarda Copeptin, Ghrelin ve Pro-BNP Seviyelerinin Değerlendirilmesi” adlı tez çalışması 05.07.2019 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından oy birliği ile Hitit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

(Danışman)

Doç. Dr. Emre AVCI

Üye

Prof Dr. Aydın ÖZLÜK

Üye

Prof. Dr. Nursel GÜL

Hitit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun 01.08.2019 tarih ve 2019/179 sayılı kararı ile Sibel KILIÇ’ın, Biyoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans derecesi alması onanmıştır.

Doç. Dr. Cengiz BAYKASOĞLU
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEZ BEYANI

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını beyan ederim.

Sibel KILIÇ

METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA COPEPTİN, GHRELİN VE PRO-BNP SEVİYELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

SİBEL KILIÇ

HİTİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Mayıs 2019

ÖZET

Günümüzün en önemli sağlık problemleri arasında kabul edilen Metabolik Sendrom (MetS); abdominal obezite, insülin direnci, hipertansiyon, hiperlipidemi, Tip 2 diyabetes mellitus ve koroner kalp hastalığı gibi sistemik hastalıkların birlikteliği ile karakterize bir hastalıktır. Bu nedenle çalışmamızda metabolizma ve kardiyovasküler sistemle doğrudan ilişkili üç farklı moleküler belirtecin (Copeptin, Ghrelin ve Pro-BNP) MetS ile ilişkisini ortaya koymayı planladık. Çalışmaya Dahiliye polikliniğine başvuran, MetS tanısı alan 44 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Copeptin ve Ghrelin seviyeleri ELISA metoduyla, pro-BNP ise elektrokemilüminesans yöntemi ile belirlendi. Copeptin seviyeleri MetS'lu bireylerde ($1,57 \pm 1,24$ pmol/L) kontrol grubuna göre ($1,78 \pm 1,35$ pmol/L) anlamlı olarak ($P = 0,034$) daha düşük bulundu. Serum Ghrelin seviyeleri MetS'lu bireylerde ($125,36 \pm 22,45$ pmol/L) kontrol grubuna göre ($158,63 \pm 33,27$ pmol/L) olarak ($P = 0,027$) düşük bulundu. Serum Pro-BNP seviyeleri MetS'lu bireylerde ($49,22 \pm 9,11$ pg/mL) kontrol grubuna göre ($32,10 \pm 6,78$ pg/mL) olarak ($P = 0,048$) daha yüksek bulundu. Copeptin, Ghrelin ve Pro-BNP seviyeleri, sadece kendi içinde değil, aynı zamanda obezite ve yüksek trigliserit konsantrasyonu gibi çeşitli MetS bileşenleri ile doğrudan ilişkilidir. Çalışmamızda elde edilen veriler ile riskli hastaların takibinde yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Metabolik Sendrom, Copeptin, Ghrelin, Pro-BNP

THE DETERMINATION OF THE LEVEL OF COPEPTIN, GHRELIN AND PRO-BNP IN METABOLIK SYNDROME IN PATIENTS

SİBEL KILIÇ

HİTİT UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

May 2019

ABSTRACT

Metabolic Syndrome which is accepted as one of the most important health problems of today; it is characterized by the association of systemic diseases such as abdominal obesity, insulin resistance, hypertension, hyperlipidemia, Type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. Therefore, in our study, we aimed to determine the relationship between MetS and three different molecular markers (Copeptin, Ghrelin and Pro-BNP) which are directly related to the metabolism and the cardiovascular system. The study included 44 patients with diagnosed as MetS and 30 healthy volunteers who applied to internal medicine outpatient clinic were included in the study. Copeptin and Ghrelin levels were determined by ELISA and Pro-BNP by electrochemiluminescence (ECL) method. Copeptin levels were significantly lower ($P = 0.034$) in patients with MetS (1.57 ± 1.24 pmol/L) compared to the control group (1.78 ± 1.35 pmol/L). Serum Ghrelin levels were found to be lower ($P = 0.027$) in patients with MetS (125.36 ± 22.45 pmol/L) compared to the control group (158.63 ± 33.27 pmol/L). Serum Pro-BNP levels were higher ($P = 0.048$) in patients with MetS (49.22 ± 9.11 pg/mL) than in the control group (32.10 ± 6.78 pg/mL). Copeptin, Ghrelin and Pro-BNP levels are directly related to various MetS components, not only in itself, but also in obesity and high triglyceride concentration. The data obtained in our study is thought to be guiding the follow-up of risky patients.

Keywords: Metabolic Syndrome, Copeptin, Ghrelin, Pro-BNP

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmalarım süresince ilgi ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Emre AVCI'ya, destek ve güvenlerini her zaman hissettiğim aileme teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER**Sayfa**

ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Metabolik Sendrom.....	3
2.1.1 Tarihçe.....	3
2.1.2 Tanım	4
2.1.3 Epidemiyoloji.....	8
2.1.4 Metabolik sendrom bileşenleri ve etyopatogenezi.....	10
2.1.5 Tedavi.....	20
2.2. Copeptin.....	20
2.3 Ghrelin	22
2.4 Pro-BNP.....	24
3. MATERYAL VE YÖNTEM	27
3.1 Materyal	27
3.2 Yöntem.....	28
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA	30
4.1 Araştırma Sonuçları	30

4.2 Tartışma	33
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	42
KAYNAKLAR	44
ÖZGEÇMİŞ	58



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Metabolik sendromun klinik yansımaları.....	7
Çizelge 2.2. Farklı popülasyonlarda metabolik sendrom prevalansı.....	9
Çizelge 4.1. Kontrol ve Metabolik Sendrom gruplarında rutin testlerin ortalama Değerleri.....	30
Çizelge 4.2. Kontrol ve Metabolik Sendrom gruplarında Copeptin, Ghrelin ve Pro-BNP seviyeleri.....	32



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Ghrelin 28 aa'dan oluşan bir peptiddir	22
Şekil 2.2. Brain natriüretik peptidin (BNP) kalp kası hücresinden sekresyonu.....	25
Şekil 4.1. Kontrol ve MetS gruplarında Total kolestorel, trigliserid, LDL, HDL Değerleri.....	31
Şekil 4.2. Kontrol ve MetS gruplarında Açlık Kan Şekeri değerleri	31
Şekil 4.3. Kontrol ve MetS gruplarında İnsülin değerleri.....	31
Şekil 4.4. Kontrol ve MetS gruplarında Copeptin değerleri	31
Şekil 4.5. Kontrol ve MetS gruplarında Ghrelin değerleri.....	32
Şekil 4.6. Kontrol ve MetS gruplarında Pro-BNP değerleri	33

SİMGELER VE KISALTMALAR**Kısaltmalar**

AACE	Amerika Klinik Endokrinologlar Derneği
ADA	American Diabetes Association
AVP	Arginine vasopressin
BKİ	Beden kütle indeksi
BNP	B tipi Natriüretik peptid
DM	Diabetes Mellitus
EGIR	Avrupa İnsülin Direnci Çalışmaları Grubu
HbA1C	Hemoglobin A1C
HDL	High density lipoprotein
IDF	International Diabetes Foundation
IFG	Bozulmuş açlık glukozu
IGT	Bozulmuş glukoz toleransı
KAH	Koroner arter hastalığı
LDL	Low density lipoprotein
MetS	Metabolik Sendrom
METSAR	Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
NCEP ATP III	Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli
NCEP	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
NO	Nitrik oksit
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
Pro-BNP	Pro-B tipi Natriüretik peptid
TG	Trigliserid

VLDL

Very low density lipoprotein

WHO

Dünya Sağlık Örgütü



1. GİRİŞ

Çevresel ve genetik faktörlerin bir araya gelmesiyle önemli bir halk sağlığı sorunu olan MetS günümüzde bir epidemi haline gelmiş ve bu sendroma bağlı gelişen hastalıkların sıklığında artışa sebep olmuştur. MetS insülin direncinin merkezinde gelişip kan lipit bozukluklarının etrafında şekillenir. Yapılan araştırmalara göre MetS'lu bireyler koroner arter hastalıkları ve tip 2 diyabet açısından yüksek risk taşırlar. Abdominal obezite ve insülin direnci ise bu sendromun belirleyicisi olan iki ana risk faktörüdür (Grundy, 1998; Grundy ve ark., 2005).

Metabolik sendrom için yapılan son çalışmalarla ortak bir zemin üzerinde oturtulan kriterleri; artmış bel çevresi (abdominal obezite), trigliserit yüksekliği, HDL düşüklüğü, hipertansiyon ve açlık kan glukozu yüksekliğinden oluşmaktadır. Bel çevresi ölçümünün normal olarak görülen değerleri ülkeler arasında değişiklik göstermektedir (Laaksonen ve ark., 2002; Bloomgarden, 2003).

Copeptin vazopressinle eşzamanlı olarak pro-AVP'nin C terminal parçası olarak posterior hipofizden salgılanır ve dolaşımdaki vazopressin miktarını gösterir (Barat ve ark., 2004).

Anstable bir molekül olan AVP'nin aksine copeptin hem serumda hemde plazmada oda sıcaklığında dış ortamda uzun süre doğru ölçülebilir durumda kalabilmektedir. Copeptin vazopressin salınımı için daha duyarlı olup vasopressin miktarını daha doğru göstermektedir (Morgenthaler ve ark., 2007).

Copeptin son zamanlarda MetS ve insülin direncini gösteren bir biomarker olarak kullanılmaktadır. Bununla beraber Copeptin astabil ve ölçülmesi kolay bir peptid olup endojen stres derecesini yansıtır (Itoi ve ark., 2004; Nickel ve ark., 2012).

Oreksijen (iştah uyarıcı) periferik peptid olan ghrelin'in asıl kaynağı midedir (Jeon ve ark., 2004). Ghrelin düzeyleri sirkadiyen ritime sahip olup organizma açlık halindeyken plazma ghrelin seviyesi artar, besin alımından sonra ise yaklaşık 1 ya da 2 saat içerisinde ise ghrelin düzeyi düşmektedir (Klok ve ark., 2006).

Yapılan araştırmalar ghrelin düzeyinin bazı faktörlerden etkilendiğini göstermektedir. Bunlar yaş durumu, cinsiyet, BKİ, kandaki glukoz miktarı ve inslidir. Bu faktörlerin birbirleriyle olan ilişkisi tam olarak izah edilememiştir. Ghrelin düzeyini obez bireylerde araştıran bazı çalışmalar anlamlı bir ilişki bulamamışlardır fakat obezlerde zayıf bireylere nazaran daha az miktarda bulunduğu tesbit edilmiştir. Kilo veren bireylerde bununla beraber serum ghrelin düzeylerinin yükseldiği grlmştir (Cummings, 2006).

Gastrik by-pass işlemini takiben ghrelinin seviyesinin azaldığı tespit edilmiştir (Cummings ve ark., 2002).

İnsan BNP'si kalp hücrelerinde bir savunma mekanizması olarak aşırı basınç altında kalınca plazmaya salgılanmaya başlar. 134 aminoasitten oluşan preproBNP den 108 aminoasit içeren nc BNP "pro-BNP" meydana gelir. Üretilen pro-BNP daha sonraki işlemlerle aktif olan BNP ve inaktif olan NT-ProBNP'ye ayrılır (Munagala ve ark., 2004).

BNP, kardiyovasküler hastalıkların tanısında belirteç olarak kullanılmaktadır (Elnoamany ve Abdelhameed, 2006)

Çalışmamızda metabolizma ve kardiyovasküler sistemle doğrudan ilişkili üç farklı moleküler belirtecin (Copeptin, Ghrelin ve Pro-BNP), abdominal obezite, insülin direnci, hipertansiyon, hiperlipidemi, Tip 2 diyabetes mellitus ve koroner kalp hastalığı gibi sistemik hastalıkların birlikteliği ile karakterize MetS ile ilişkisini ortaya koymayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Metabolik Sendrom

2.1.1 Tarihçe

Günümüzde çağın en önemli sağlık problemlerinden biri haline gelerek dünyayı ve ülkemizi tehdit eden MetS 1960'lı yıllarda fark edilmeye başlanmıştır. O yıllarda patogenezi sadece insülin direncine bağlanmıştır (Yaman, 2009). 1988 yılında ise Gerald M. Reaven insülin direnci, hiperglisemi, yüksek trigliserit, azalmış HDL düzeyi ve hipertansiyon gibi risk faktörlerinin biraraya gelmesini ve bunlara ek olarak kardiyovasküler hastalıkların gelişme riskinin yükseldiği bulguları “Sendrom X” olarak adlandırmıştır. Bu tarihlerde tanımın içine abdominal obezite alınmamıştır (Özbey, 2003).

Bu tanımlamadan sonra 1989 yılında N.Kaplan MetS'in bileşenlerini obezite, dislipidemi, hipertansiyon, Tip2 DM veya insülin rezistansı olarak belirlemiştir (Yaman, 2009).

Birçok hastalığa davetiye çıkaran MetS tanımının içine üst vücut şişmanlığı da dahil edilerek Sendrom X Plus olarak adlandırılmıştır. Yeni bileşenlerin eklenmesiyle “deadly quartet” (ölümcül dördlü) ve bunlara ek ateroskleroz varlığı “deadly pentat” (ölümcül beşli) olarak tanımlandı. Eritrositoz ve ürik asit yüksekliğinde kardiyovasküler risk faktörü olmasından dolayı dahil edilmesiyle deadly sextet yada deadly orkestra (ölümcül orkestra) olarak adlandırılmıştır (Özbey, 2003).

MetS; Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Amerika Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE), Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP), Avrupa İnsülin Direnci Çalışmaları Grubu (EGIR) gibi farklı organizasyonlar tarafından değişik terimlerle tanımlanmış ve sınıflandırılmıştır. Sendrom X, polimetabolik sendrom, ölümcül dördlü, ölümcül beşli, ölümcül orkestra, uygarlık sendromu gibi adlandırılmaldan sonra en kapsamlı haliyle Metabolik Sendrom (MetS) ifadesi kabul görmüştür (Alberti, 1998; Mandal 2016).

2.1.2 Tanım

MetS, genetik ve çevresel birliktelikle ortaya çıkan kardiyometabolik risk faktörlerinin buluşmasıyla tanımlanabilecek yaygın bir sağlık problemidir (Reaven, 1988).

Kardiyometabolik risk faktörlerini de içeren MetS, bel çevresi kalınlığı, dislipidemi (Serum trigliserid ve LDL oranlarının artması, HDL 'nin azalması), yüksek tansiyon, kan şekeri yüksekliği sonucu meydana gelmiş bir birlikteliktir. MetS'lu bireylerde yaş ilerledikçe MetS'u bulunmayanlara göre ilerde şeker hastalığına (Tip 2 diyabet) yakalanma risk oranı 5 kat, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklara yakalanma risk oranı ise 2 kat daha fazladır. Aterosklerotik kalp hastalığının gelişmesine doğrudan neden olan kan yağlarının kalitatif ve kantitatif bozukluğu, kan basıncının yükselmesi, glukoz ve insülin metabolizmasının bozulması (plazma glukoz değerinin yükselmesi ve insülin direnci) gibi en sık rastlanan metabolik risk faktörü olarak bilinen bu semptomların bir araya gelmesiyle tanımlanan bir sendrom olarak da bilinmektedir (Grundy ve ark., 2005).

MetS'nin değişik tanımları olmasına rağmen bu sendromun ortak kriteri insülin direncidir (Reaven, 2002).

Değişik tanımlamaların içinde birçok parametre bir araya gelir. Bunların arasında insülin direnci ortak biyokimyasal bozukluk ya da sorumlu olarak ortaya çıkar. Birden fazla parametrenin içinde insülin direnci, bozulmuş açlık glukoz şekeri, yüksek kan basıncı, trigliserit artması, HDL kolestorel düşüklüğü ve bunlara ilave olarak abdominal obezite sayılabilir. MetS bu risk faktörlerinin biraraya gelmesi ile günümüzde, insülin direnci sendromu ya da pluri-metabolik sendrom adıyla ifade edilebilir (Özbey, 2003). MetS'u karakterize etmek için farklı kurumlarca yapılan çeşitli tanımlamalar bulunmaktadır. Bu tanımlamalardan çıkarılan ortak bileşenler ise karın çevresi şişmanlığı, insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi (yüksek TG, düşük HDL kolesterol) faktörleridir. MetS için yapılan son çalışmalarla üzerinde karar verilen ortak bulgular; artmış bel çevresi (topluma ve ülkeye özgü), trigliserit yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü, hipertansiyon ve düzensiz kan şekeri

değeridir. Böyle bir tabloda teşhis için bu öğelerden en az 3'nün bulunması gerekir. MetS için yapılan tanımlamalarda farklı tanı kriterleri yer almıştır. En fazla kabul gören tanımlamadan biri 1998'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından önerilmiştir (Bloomgarden, 2003).

Bilim dünyasında en çok kabul gören tanımlamadan birini yapan WHO tanı ölçütlerinin içine insülin direncini de almıştır. Bu tanımlamada önemli olan ve öne çıkan glukoz tolerans bozukluğu ve insülin direncidir. MetS, Tip 2 diyabet, bozulmuş glukoz toleransı veya insülin direncinden en az birinin varlığı ile birlikte hipertansiyon ($>140/90$ mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak), dislipidemi (trigliserid düzeyi >150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte <35 mg/dl, kadında <39 mg/dl), abdominal obezite (BKİ >30 kg/m² veya bel/kalça oranı erkekte >0.90 , kadında >0.85) ve mikroalbuminüriden (idrara albumin atılımı >20 µg/dakika veya albumin/kreatinin oranı >30 mg/g) en az ikisinin olması ile tanımlanmıştır (Anonim, 1999a).

En sık kullanılan diğer MetS tanısı ise Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Panelinde (NCEPATP III) yapılmıştır. MetS tanısının konulabilmesi için beş ana kriter ortaya konmuştur. Bu kriterler insülin direncini içermemektedir. MetS tanısının konulabilmesi için abdominal obezite (Bel Çevresi: erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm), hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl), düşük HDL (erkekte <40 mg/dl, kadında <50 mg/dl), hipertansiyon (kan basıncı $\geq 130/80$ mmHg) ve hiperglisemi (Açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dl) kriterlerinden herhangi üçünün varlığı yeterlidir. Proinflamatuvar (CRP yüksekliği gibi) ve protrombotik (fibrinojen, plasminojen aktivatör inhibitör-1 yüksekliği) durum MetS tanısı için kullanılsa da belirteçleri olarak kabul edilir. Böylece MetS protrombotik ve proinflamatuvar bir süreç olarak adlandırılabilir (Anonim, 2001). International Diabetes Foundation (IDF) ise 2005 yılında MetS tanı kriterlerini oluşturduğu zaman abdominal obeziteyi (Bel çevresi: Avrupalı erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm) temel kriter olarak kabul etmiştir. Hipertrigliseridemi (Trigliserid ≥ 150 mg/dl), düşük HDL (Erkekte <40 mg/dl, kadında <50 mg/dl), hipertansiyon ($\geq 130/85$ mmHg) ve hiperglisemi (Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dl veya Tip 2 DM) tanı kriterlerinden en az

ikisini de dahil etmiştir. Böylece tanı koymak için 3 kriter aranması gerektiğini tavsiye etmiştir (Zimmet ve ark, 2005a).

Türkiye de ise 2005 yılında Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği (TEMED) MetS tanı kılavuzu hazırlamıştır. Bu kılavuzda insülin direncini dahil eden 1998 WHO MetS tanı kriterleri ve insülin direncini kriter olarak almayıp bel çevresini merkeze koyan IDF'nin 2005 yılında yayımladığı MetS kılavuzlarını birleştirerek yeni bir tanı kılavuzu oluşturmuştur. Buna göre diabetes mellitus, bozulmuş glukoz toleransı, insülin direnci kriterlerinden en az birisi ve hipertansiyon (sistolik kan basıncı>130, diyastolik kan basıncı>85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak), dislipidemi (trigliserid düzeyi>150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte<40 mg/dl, kadında<50 mg/dl), abdominal obezite (BKİ>30 kg/m² veya bel çevresi: erkeklerde>94 cm, kadınlarda 80 cm) kriterlerinden en az ikisinin bulunmasıyla tanımlamaktadır. Ayrıca abdominal obezite kriteri için IDF 2005 kılavuzunda Avrupalılar için önerilen değerler kullanılmıştır (Anonim, 2009).

Günümüzde giderek yaygınlaşarak bir pandemi haline gelen obezite ve Tip 2 DM hem ekonomik hem de sağlık açısından insanlar için bir tehdiye dönüşmüştür. Artık sık sık karşılaştığımız bu hastalıkların merkezinde şekillenen kardiyovasküler komplikasyonlarda yaygın olarak görülmektedir. MetS kardiyovasküler risk faktörlerinden oluşup yüksek ölüm riskine sahip ve sık sık görülen bir halk sağlığı problemidir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki hareketsiz hayat tarzı ve yanlış yemek alışkanlıkları MetS'un prevalansını arttırmaktadır (Misra ve Khurana, 2008).

Yapılan araştırmalar göre MetS'lu bireyler koroner arter hastalıkları ve tip 2 diyabet açısından yüksek risk taşırlar. Abdominal obezite ve insülin direnci ise bu sendromun belirleyici olan iki ana risk faktörüdür ve fizyopatolojisinin temelini oluşturur. Bunların dışındaki sayabileceğimiz metabolik sendroma zemin oluşturan faktörler hareketsiz yaşam, yaş artışı ve genetik durumlardır. MetS'u oluşturan ana bileşenlerin dışında temelinde olan insülin direnci ile şekillenen heterojen bir durumdur. İnsülin direncinin etrafında gelişen birçok klinik tablo MetS'un klinik yansımaları olarak görülmektedir (Çizelge 2.1) (Grundy, 1998).

Çizelge 2.1. Metabolik sendromun klinik yansımaları (Grundy, 1998)

Metabolik sendromun klinik yansımaları	
Diabetes mellitus	Dislipidemi
Hipertansiyon	Hiperkoagulabilite
Obezite	Subklinik inflamasyon
Osteoporoz	Non-alkolik yağlı karaciğer sendromu
Polikistik over sendromu	Uyku apnesi

Diabet olmaksızın MetS'lu bireylerde ateroskleroza bağlı kalp damar hastalıklarının sıklığı artmıştır (Isomaa ve ark., 2001; Lakka ve ark., 2002). MetS risk faktörleri tam olarak tanımlanmıştır fakat bu sendromun tanı kriterlerin sayısı ve niteliği üzerinde tam bir uzlaşa sağlanamamıştır (Laaksonen ve ark., 2002).

MetS çevresel (fastfood tüketimi, fiziksel aktivite azlığı gibi) ve genetik faktörlerin biraraya gelmesiyle ve bütün dünyada değişen hayat şartlarıyla daha fazla yaygınlaşmaktadır. Bu sendroma bağlı oluşan hastalıklara daha fazla rastlanmasına sebep olmaktadır. MetS'u meydana getiren risk faktörleri demeti karın bölgesindeki yağlanma ile santral obezite, yüksek kan basıncı, şeker metabolizmasındaki bozukluklar ve aterojenik dislipidemi olarak adlandırılan damar sertliği ile başlayan kan yağı dengesizlikleri olarak belirlenmiştir. MetS, merkezinde şeker metabolizması bozukluklarının yerleştiği obezite, hipertansiyon, yüksek trigliserit (TG) ve LDL düzeyi, düşük HDL (high density lipoprotein) ve açlık kan şekerinin normal değerlerden yüksek olması ile karakterizedir (Arslanian ve Suprasongsın, 1996; Hatun ve Çizmecioğlu, 2005a; Blaha ve Elasy, 2006).

Bu bileşenlerle beraber vasküler inflamasyon ve protrombotik süreçler toplamı olarak belirtilebilir. Kısaca bir hastalıktan öte bir sendromdur. Toplumun yaşlanması, fiziksel inaktivite ve santral obezite prevalansında artışa bağlı olarak MetS'un prevalansı artmaktadır (Bloomgarden, 2003). Günümüzde MetS'un tanısının konması obezite, dislipidemi, hipertansiyon, glukoz intoleransının varlığı ile olur. MetS'un altında yatan temel fizyopatolojik olay, üretilen insülinin hedef dokuda uyardığı glukoz kullanımına direncidir. Günümüzde modern çağın hastalığı olarak adlandırılan MetS tüm dünyada olduğu gibi bizim ülkemizde de yaygınlaşmaktadır.

Sendrom ateroskleroz nedeniyle kardiyovasküler hastalıkların sıklığında artışa yol açmaktadır (Lakka ve ark., 2002).

2.1.3 Epidemiyoloji

Günümüzde toplum sağlığını tehdit eden MetS'un görülme sıklığı genetik eğilim dışında, hareketsiz ve yanlış yaşam tarzı, yüksek kalorili besin maddelerinin artan bir şekilde tüketilmesi ile farklı coğrafi yapılardaki toplumların yaş aralığı, kadın ve erkek olma durumlarına göre değişmekle birlikte, global olarak yaygınlaşmaktadır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde orta yaşlı kadın ve erkek popülasyonun yaklaşık %20 ile %30'unu etkisi altına alan bir pandemi olarak kabul görmektedir (Zimmet ve ark., 2005b; Grundy, 2008).

Dünya genelinde toplumlarda rastlanan MetS prevalansı, araştırma yapılan bireylerin genel özelliklerinin ve bağlı kalınan kriterlerin farklılık gösterebilmesiyle beraber, %7,9-44,8 arasında değer vermektedir (Lakka ve ark., 2002; Balkau ve ark., 2002; Azizi ve ark., 2003; Gupta ve ark., 2004).

MetS günümüzde, dünyada ve ülkemizde giderek artış gösteren ve kardiyovasküler riski tetikleyen bir sorun haline gelmiştir. MetS prevalansı, WHO'ya göre; Amerika'da %25,1 NCEP-ATP III'e göre %23,9'dur. Artan yaşam süresiyle beraber bu oran artış göstermektedir. Amerika Birleşik Devleti Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi'nin son verilerine göre; Amerika'da 40 yaşın altındaki kadınların %16'sında erkeklerin ise %20'sinde, 40-59 yaşlarındaki kadınların %37'sinde erkeklerin %41'inde, 60 yaş üstü kadınların %54'ünde erkeklerin ise %52'sinde MetS'a rastlanmaktadır (Ervin, 2009).

Fastfood tarzı yanlış beslenme alışkanlıkları, hareketsiz yaşam ve yaşam süresinin uzaması gibi MetS sıklığını arttıran çevresel faktörler olduğu üzere Güneydoğu Asyalılar, Afro Amerikanlar, Meksikalılar ve Amerikan yerlileri gibi bazı etnik gruplarda MetS prevalansının daha yüksek saptanması, belirli genetik faktörlerinde MetS prevalansında etkili olduğunu düşündürmektedir (Hanson ve ark., 2002; Resnick, 2002; Meigs ve ark., 2003).

MetS'un genel popülasyondaki prevalansı, ülkeler arasında genetik ve çevresel etkenlerle farklılık göstermektedir. Farklı ülkelere örnekler Çizelge 2.2'de gösterilmiştir (Csaszar ve ark., 2006).

Çizelge 2.2. Farklı popülasyonlarda metabolik sendrom prevalansı (Csaszar ve ark., 2006)

Ülke	Erkek(%)	Kadın(%)	Genel(%)
Çin	9,8	17,8	13,7
Macaristan	6,7	9,8	8,3
Hindistan	18,4	30,9	24,9
İtalya	18	15	16,3
Güney Kore	29,2	39,2	34,4
İspanya	8,7	3	5,8
Türkiye	23,7	39,1	33,4
ABD	24	23,4	23,7

MetS sıklığı erişkinlerde ortalama %22 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde MetS prevalansını araştırmak için yapılan çalışmalar bulunmaktadır. 2000 yılında Türkiye de yapılan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri-TEKHARF çalışmasına göre, halkımızda 30 yaş ve üstü erişkin olan 9,2 milyon bireyde MetS tespit edilmiştir. KAH ile MetS ilişkisine bakılırsa KAH'lı bireylerin % 53'ü MetS hastası olma durumundadır (Ford ve ark., 2002).

Ülkemizde tehdit eden bu sendromun görülme prevalansı yüksektir (erkeklerde %28, kadınlarda %40). Onat ve arkadaşlarının TEKHARF prevalans çalışmasında MetS sıklığı 30 ve üstü yaş grubunda bakıldığında kadınlarda %45 olarak erkeklerden %28 daha fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca yaşın artmasıyla kadın ve erkeklerde MetS prevalansının arttığı gözlenmiştir. Türkiye de yapılan diğer bir çalışma METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması)'ın 2004 yılında elde ettiği verilere göre erişkin popülasyonda MetS görülme sıklığı %35'dir. Bu araştırmada kadınlardaki MetS sıklığı %41,1 iken erkeklerdeki sıklığı %28,8 olarak bulunmuştur (Kozan ve ark., 2007; Onat, 2009).

Metabolik Sendrom Derneği Türkiye Sağlık Çalışması (PURE TÜRKİYE; Prospective Urban Epidemiological Study) 2008 yılında 4 056 kişi üzerinde MetS

sıklığını araştırmak için çalışmaya başlamıştır. Şehir ve kırsalda yaşayan, yaş ortalaması 50 olan katılımcıların %36,7'sinde Adult Treatment Panel III (ATPIII) kriterlerine göre, %43,9'unda ise International Diabetes Federation (IDF) kriterlerine göre MetS vardır. Kadınlarda MetS görülme sıklığı sırasıyla %39,3 IDF ve %44,8 ATP III kriterlerine göre erkeklerden daha fazladır. VKİ'ne göre katılımcıların %52,8'i ise obezdir. Bu çalışmadan elde edilen diğer bir saptamada kadınların %63,6'sının, erkeklerin %34,5'inin obez olduğudur. Çağımızın en önemli halk sağlığı sorunlarından biri olan MetS, lkemizde yapılan çalışmalarda da görüldüğü üzere Türkiye popülasyonun yaklaşık üçte birini tehdit etmektedir ve kadınlarda daha sık görülmektedir. (Şendur ve Güven, 2011; Oğuz, 2018).

2.1.4 Metabolik sendrom bileşenleri ve etyopatogenezi

2.1.4.1 Metabolik sendrom bileşenleri

İnsülin Direnci

Yiyecek alımından sonra, plazmadaki glukoz seviyesi artar. Bu yükselme, pankreastaki Beta (β) hücreleri tarafından tespit edilir metabolizmanın temel düzenleyicisi olan insülini salgılar. İnsülin glukozu tepki olarak pankreasta yer alan beta-hücreleri tarafından salgılanan bir hormondur. Bu hormon plazmadaki glukoz seviyelerini azaltır. Proteinlerin, yağ asitlerinin, hücre büyümesi ve onarımında belirtilen moleküllerin sentezini uyarır. İnsülin dokuların enerji kullanımını düzenleyen en temel hormonlardan biridir. Beta hücrelerinden insülin salınımı kandaki glukoz seviyesinin artışı ile başlar. MetS'un temel metabolik bozukluklarından birisi de insülin direncidir. İnsülin direnci sistemik bir bozukluktur. Bu bozukluk ise, normal insülin ile uyarılan glukoz transplantasyonu ve metabolizmasının iskelet kası ve beyaz yağ dokusunda azalması ve hepatik glukoz üretiminin insülinle baskılanması sonucu oluşur (Seokjae ve ark., 2015).

Vücut hücreleri insülin hormonu olmadan glukozu hücre içine alamaz ve kanda glukoz seviyesi artar. İnsülin direncinde kas, yağ ve karaciğer dokusu insüline doğru yanıtı veremez ve karaciğerde fazla glukoz üretimini başlar. Zamanla insülin ihtiyacı

pankreas tarafından karşılanamadığından tip 2 DM gelişir. Obezite ve tip 2 diyabet arasındaki ilişkide rol oynayan insülin direnci diyabetin varlığı olmadan kardiyovasküler hastalıklar riskini taşıyan MetS hastalarda oldukça yüksek oranda gelişebilir (Ferrannini ve ark., 1991).

İnsülin direnci erken yaşlarda genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkabilmektedir. Aşırı kilo, bel çevresindeki aşırı yağlanma, fiziksel hareketsizlik çevresel etmenlere örnek olarak verilebilir. İnsülin direncinin ortaya çıkmasında temel bileşen abdominal obezitedir. Şişmanlıkta beraber serbest yağ asidi salgısında ve dokularda yağlanmada artış başlar. Kas ve karaciğerdeki aşırı yağlanma insülin direncini artırır. MetS; insülin direncini temel alan abdominal obezite, glukoz intoleransı ya da diyabet, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalıkları gibi sistemik bozuklukların bir arada bulunduğu ölümcül bir endokrinopati olarak ortaya çıkmaktadır (Robich ve ark., 2012).

İnsülin metabolizmasını incelediğinde, tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkmasında insülin direnci varlığının önemli bir risk faktörü olduğunu görülür. Bundan dolayı birçok görüş MetS'un temelinde insülin direncini yerleştirmektedir (Ziaee ve ark., 2015).

Glukoz İntoleransı

Daha çok gizli şeker adı ile bilinen glukoz intoleransı dokularda insülin kullanıma karşı olan direnç olduğu düşünülmektedir. İnsülin direnci sonucunda oluşan bozulmuş açlık glukozu (IFG) ve bozulmuş glukoz toleransı (IGT) normal glukoz toleransı ile diyabet arasındaki ara metabolik bozukluklardır. IFG ve IGT prediabetik hastaları tanımada önemli bir kriterdir. İlk kez 1985 yılında WHO örgütünün değerlendirmesi bozulmuş glukoz toleransının (IGT), glukoz intoleransının bir sınıfı olarak görmektedir (Anonim, 1985).

Önceleri “sınırdaki diyabet” ya da IGT ve “latent diyabet” ya da IFG olarak da bilinen fakat tam olarak diyabet tanısını karşılamadıkları için diyabet öncesi durumu işaret ederler ve günümüzde prediyabet terimi ile adlandırılmaktadır. Prediyabeti tanılamak

için açlık kan şekeri veya oral glukoz tolerans testi (OGTT) yaptırılabilir. IFG, açlık glukozunun en az 8 saat açlık sonrası ölçülmek üzere 100-125 mg/dl değer aralığında olması ile tanımlanır (Anonim, 2003).

1997 ve 1999 yıllarına ait yayınlarında WHO ve "American Diabetes Association (ADA)" IFG tanımını aşikar diyabet gelişmeden önceki süreçte diyabet kriterlerini karşılamayan normalin üstü glukoz değeri olarak karbonhidrat metabolizma bozuklukları ara gelişim süreçlerinden biri olarak tarif etmiştir (Anonim, 1999b; Inzucchi ve Sherwin, 2005).

İnsülin metabolizmasının bozulmaya başlamasının ilk evresidir ve diyabete yakalanma riski yükselmektedir. İnsülin direncinin yeri IFG ve IGT'li bireylerde farklı yerlerde bulunur. IFG durumunda karaciğerde hepatik insülin direnci varken iskelet kasında normale yaklaşan insülin hassasiyeti vardır (Anonim, 2003).

IGT, oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2. saat glukozu 140-199 mg/dl değer arasında olması ile tanımlanır. Özellikle erişkin kişilerde görülebilen bozulmuş glukoz tolerans bozukluğu 2-12 yıl içinde tip 2 diyabet oluşacağının göstergesidir (Inzucchi ve Sherwin, 2005).

IGT durumunda karaciğerde orta seviyede insülin direnci, iskelet kasında ise insülin direnci vardır (Anonim, 2003). Glukoz intoleransı kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır (De Vegt ve ark., 1999).

Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus; insülin sekresyonunun yetersizliği veya etkisizliği ya da insülin rezistansı sonucu karbonhidrat, protein ve lipit metabolizmasında bozukluklara sebep olan hiperglisemi ile karakterize kronik bir endokrin ve metabolizma hastalığıdır. Dünyada en sık görülen endokrin hastalıktır (Gaber, 1994; Köloğlu, 1996).

Türkiye'de 20 yaş üzeri kişilerin %13,7'sinde diyabet bulunmaktadır (Satman ve ark., 2013).

Halk arasında şeker hastalığı olarak bilinmesinin sebebi ise yaygın özelliği hiperglisemidir. Kronik hipergliseminin uzun vadede sonuçları özellikle göz, böbrek, sinirler, kalp ve kan damarlarını içeren farklı organların metabolik bozukluğunu içerir (Kahn ve ark., 2005).

Diyabetin genel semptomları arasında ağız kuruluğu, polidipsi (çok susama), poliüri (çok idara çıkma), polifaji (fazla açlık), pruritis (kaşıntı), diyabet tipine göre yorgunluk hissi, açıklanamayan kilo kaybı, görmede bulanıklık sayılabilir (Satman ve ark., 2007).

Diabetes mellitus akut metabolik komplikasyonlar ve kronik komplikasyonlara yol açar. Akut metabolik komplikasyonları arasında diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD), hipoglisemi ve laktik asidoz sayılabilir (Kitabchi ve ark., 2009).

Kronik komplikasyonlar, mikrovasküler komplikasyonlar (retinopati, nefropati ve nöropati) ve makrovasüler komplikasyonlar (kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemi ve periferik damar hastalığı) olmak üzere 2 gruba ayrılabilir (Anonim, 2003a).

MetS'un önemli bir klinik yansıması olan tip 2 diyabet hastalığının gelişmesiyle, artan HbA1C, diyabetli hastalarda ileri seviyede kardiyovasküler risk artışına sebep olur (Tkac, 2005).

Dünyada 150 milyon ve ABD'de 19 milyon civarında erişkin diyabet hastası bulunmaktadır. Diyabetli hastaların %75'i kardiyovasküler hastalıklardan dolayı ölmektedir (Gündoğdu, 2006).

IDF'nın verilerine göre, 2011 yılında dünyada 366 milyon diyabetli bulunurken hızlı artan oranla 2030 yılında 552 milyonu bulacağı tahmin edilmektedir (Anonim, 2013).

Bilim dünyasında daha çok kabul gören diyabet tanı kriterleri Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından düzenlenmiştir. Diyabet tanısı dört farklı yöntemden sadece

birinin sağlanması yeterlidir. Öncelikle oldukça belirgin diyabet semptomlarının bulunduğu durumlara bakılır. Bunun haricinde tanının daha sonraki bir gün farklı bir yöntemle doğrulanması gerekir. 1. yöntem en az 8 saatlik açlık plazma glukoz düzeyinin ardışık iki ayrı ölçümde 126 mg/dl veya yüksek saptanmasıdır. 2. yöntem ağız kuruluğu, poliüri, polidipsi, polifaji, halsizlik ve açıklanamayan kilo kaybı gibi diyabet semptomlarının varlığıyla buna ilave olarak yine herhangi bir zaman aç tok durumuna bakılmaksızın plazmada ölçülen glukozunun 200 mg/dl'nin üzerinde olmasıdır. 3. yöntem 75 gram glukoz ile uygulanan oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve 2. saat plazma glukozun 200 mg/dl'nin üzerinde olmasına diyabet semptomların eşlik etmeside değerlendirilir. Son olarak 4. yöntem HbA1c değerinin %6,5'ten büyük olması kullanılabilir (Anonim, 2015)

Tip 1 ve Tip 2 Diyabet en çok bilinen ve sık rastlanan diyabet çeşitleridir. ADA'nin 2003'de yayınladığı kılavuza göre diyabet klinik tiplerine göre 4 sınıfa ayrılmıştır Tip 1 DM otoimmün β hücre hasarı, genellikle kesin insülin eksikliğine yol açar. Tip 2 DM ise sıklıkla altta yatan insülin direnci ile beta hücrelerinden insülin sekresyonunda ilerleyici kayıp ile karakterizedir.

Gestasyonel Diyabet hamilelik öncesi aşikar diyabet mevcut olmayan, gebeliğin 2. veya 3. trimesterinde tanı konan diyabet sınıfıdır. Diğer nedenlere bağlı spesifik tipler sınıfı ise monojenik diyabet sendromları, ekzokrin pankreas hastalıkları, ilaç ve kimyasal maddelere bağlı diyabet olarak adlandırılır. (Anonim, 2003b).

Tip 1 Diyabet

Tip 1 Diyabet pankreatik β - hücre yıkımıdır ve mutlak insülin eksikliği vardır. Genellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde görülmekle birlikte her yaşta görülebilir (Alemzadeh ve Ali, 2011). Hiperglisemiye ilişkin (polidipsi, poliüri, polifaji gibi) belirtiler birdenbire gözlenir (Durna, 2002).

Tedavide insülin kullanılır. Vücutta insülin üretimi yapılmadığı için hastaların insülini dışarıdan enjeksiyonla almaları gerekir (Özgür ve ark., 2013).

Tip 2 Diyabet

Tip 2 DM başka bir deyişle "insüline bağımlı olmayan Diabetes Mellitus" değişik oranlarda insülin direnci, β hücre harabiyeti ve bazı hastalarda ise insülin eksikliği defekti ile karakterizedir. Toplumda en yaygın olarak görülen diyabet türüdür. Tip 2 DM için risk faktörleri ilerleyen yaş, cinsiyet, genetik faktörler, obezite, hareketsiz yaşam, yemek tarzı, alkol ve sigara kullanımınıdır (Yenigün, 2001). Bireylerde normalden yüksek glukoz düzeyi belirti vermeden uzun zamandır bulunur ve metabolik düzeyde bozukluklar gelişmesine sebebiyet verir (Giugliano, 1996; Grindling, 2000).

İnsülin direnci tip 2 diyabet gelişmesinde en erken tespit edilebilen fonksiyon bozukluklarıdır (Mitrakou ve ark., 1992; Yki-Jarvinen, 1994).

Gestasyonel Diyabetes Mellitus

İlk kez gebelik sırasında fark edilen değişik derecelerde glukoz intoleransı olarak tanımlanır. Uzun dönemde gestasyonel DM'li kadınların tip II diyabet olma riski yüksek olup, 10-20 yıl içerisinde IGT veya tip II DM gelişme riski %30-40 arasındadır (Gogas ve ark., 2009; Anonim, 2010).

Hipertansiyon

Arteriyel kan basıncının normal değerlerinin üzerinde sürekli yüksek olması ile tanımlanan bir kalp damar hastalığıdır. Artan kan basınca endotel disfonksiyona neden olur. MetS bileşenlerinden biri olan hipertansiyon zamanla inme, koroner kalp hastalığı gibi ciddi kardiyovasküler komplikasyonların artışını da beraber getiren ve yaygın olarak görülen önemli bir klinik sorundur (Kayaalp, 2005).

Plazma insülin düzeyleri artınca sempatik sinir sistemi aktivitesi, böbreklerde sodyum ve su geri emilimi ve endotelin-1 sekresyonunu artır hipertansiyon oluşur. MetS bileşenlerinden insülin direnci durumunda sodyum retansiyonu ve hipertansiyon görülür (Kaplan, 1998; Rocchini, 2002).

MetS'lu erişkinlerin yaklaşık üçte biri hipertansiyon hastasıdır. İnsülin direnci endotel fonksiyonu üzerine nitrik oksit (NO) gibi mediyatörler aracılığıyla doğrudan etki gösterebilir. NO'yu azaltan her durum hipertansiyon sebebidir (Higashi ve ark., 2001; Tracy, 2001).

Plazma insülin seviyesinin yükselmesi kan basıncının yükselmesini sebebiyet verebilir, sempatik sistem aktivitesini ve sodyum tutulumunu arttırabilir. Normal kan basıncı değerleri sistolik için 130 mm Hg, diastolik için ise 85 mm Hg seviyelerinde olması için kan basıncının düşmesine yardımcı ilaçlar mevcuttur. MetS antihipertansif ilaç tedavisinde Tiazidler, chlorthalidone ve indapamid dahil diüretikler, Anjiotensin Converting Enzim İnhibitörü (ACE-İ), Anjiotensin Reseptör Blokerleri, Beta ve Alfa blokerleri, Kalsiyum Kanal Blokerleri, Vazodilatör kullanılır (Tracy, 2001).

Dislipidemi

Kardiyovasküler hastalıkların özellikle ateroskleroz risk faktörlerinden olan dislipidemi TG veya LDL düzeylerinde artma veya HDL düzeyinde azalma ile karakterizedir. Plazma lipoproteinleri normal değerleri dışında kalmışlardır. Artmış kolesterol ve LDL miktarlarıyla beraber HDL düşüklüğü koroner kalp hastalığından içinde olduğu kardiyovasküler hastalık riskini arttırır. MetS'lu hastalarda aşırı kilo alımı ve artmış insülinin etkisiyle dislipidemi gelişir (Oğuz, 2006).

Türkiyede yapılan saha çalışmalarında erişkin nüfusun yaklaşık %80'inde dislipidemi bulunmuştur (Bayram ve ark., 2014).

Ülkemizde yapılan PURE Türkiye çalışmasında katılanların %51,7'sini oluşturan 2098 kişide total kolesterol 200 mg/dL'nin üstündedir. HDL kolesterolun ortalama değeri kırsal ve kentsel yerlerde sırasıyla $46,2 \pm 13,2$ mg/dL ve $47,6 \pm 14$ mg/dL'dir. Katılımcıların %53,5'inde HDL kolesterol düzeyi düşüktür (<40 mg/dL erkeklerde, <50 mg/dL kadınlarda). Diyabetli hastalarda ise 100 mg/dL'den daha yüksek LDL kolesterol düzeyi olanların oranı ise %79,8'dir (Oğuz, 2018).

Obezite

Obezite dünyanın bütün bölgelerde yaygınlaşan bir epidemidir ve görülme sıklığı günden güne artarak toplum sağlığını tehdit edici boyutlara ulaşmıştır (Bjorntorp, 2002).

Sağlık Bakanlığı ile Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü ve Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi beraberliğinde yapılan “Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010” ön raporunda, Türkiye de bireylerin %30.3’ünde obezite görülmektedir (Anonim, 2014).

Obezite halk arasındaki adıyla şişmanlık vücutta sağlığı tehdit edecek fazla miktarda yağ bulunması olarak tanımlanmaktadır. Özellikle bel çevresindeki yağlanma önemli sağlık sorunlarının göstergesidir. Karın bölgesindeki aşırı yağlanmadan kaynaklanan visceral obezite vücutta olabilecek insülin direncini işaret eder aynı zamanda bu durum diyabet ve glukoz intoleransı gibi hastalık açısından risk faktörüdür. Bununla beraber insülin direnci olan MetS’lu bireylerin bazılarında obezite görülmeyebilir (Anonim, 2000a; Anonim, 2007).

Ölümcül sonuçlara sebebiyet verebilen obezite vücuttaki tüm sistem ve organları etkileyebilme ile karakterize olduğundan dolayı tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, KAH gibi durumlarda risk faktörü olduğu söylenebilir (Must ve ark., 1999).

Özellikle tip 2 diyabet ve obezite birbiriyle oldukça ilişkilendirilir. Tip 2 diyabet hastalarının %85’i obez olarak tanılanmıştır.. Artık son yapılan araştırmalar yaygınlaşan görüş ise obezitenin tip II DM’da hali hazırda bulunan hepatik insülin direncini arttırdığıdır (Mahan ve Arlin, 1996; Unwin ve ark., 1997).

Obezite tanımlanması için beden kitle indeksi (BKİ) ve bel çevresi ölçümü kullanılabilir. BKİ ise vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun karesine (m²) bölünmesi ile hesaplanır. Dünya sağlık örgütü (WHO) tarafından kabul gören obezite sınıflandırmasına göre, BKİ 18,5-24,9 kg/m² normal kilolu, 25-29,9 kg/m²

fazla kilolu, 30-39,9 kg/m² obez, >40 kg/m² morbid obez olarak tanımlanmıştır (Anonim, 2000b). Adipoz doku vücudun tüm sistemlerini etkileyebilecek hormonal ve sitokin gibi kimyasal maddeler salgılar (Anonim, 2007).

Obezite yanında abdominal yağlanmada da metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonların gelişiminde önemli olduğundan BKİ ölçümünün yanısıra vücut yağ dağılımının belirlenmesinde bel çevresi ölçümüne de gerek duyulmaktadır (Anonim 4, 1998).

Dünya Sağlık Örgütü'nün tavsiye ettiği bel çevresi ölçümü mezura ile kosta alt kenarı ve spina iliaca arasındaki mesafenin ortasından gelen ölçümdür. Bu ölçüm kadınlarda 89 cm, erkeklerde 102 cm'yi geçmişse bu bireyler artık obez olarak kabul edilir (Despres, 1991; Lean ve ark., 1995).

Koroner arter hastalıklar (KAH)

Koroner arterler kalbi besleyen atardamarlardır ve bu damarların içinde plak oluşumu ile meydana gelen hastalıklar bütününe Koroner Arter Hastalığı (KAH) denir. MetS halk arasında damar sertliği olarak bilinen ateroskleroz için risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

KAH ateroskleroz sonucunda oluşur. Çünkü Mets ile ilişkili diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon, obezite ve insülin direncinin her biri ateroskleroz içinde birer risk faktörüdür (Tkac, 2005; O'Rourke and Fuster Vi, 2012).

Araştırmalara göre MetS bireylerde kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riski diğer bireylerden bir buçuk kat daha fazladır. Bu fazlalığın sebebi şişmalıktan ziyade MetS'un varlığıdır (Balcı, 2008).

Polikistik over sendrom (PKOS)

Polikistik over sendromu (PKOS) doğurganlık çağında kadınlarda sıklıkla görülmekle beraber androjen hormonunun düzeyinin yükseldiği ve menstrasyon

düzensizliği ile karakterize bir endokrin hastalıktır. PKOS tanısı olan birçok kadında insülin direncine rastlanmaktadır (Tsilchorozidou, 2004; Pişkinpaşa ve Yıldız; 2005).

2.1.4.2 Etyopatogenezi

MetS'un heterojen bir yapıya sahip olmasının etkisiyle etyopatogenezinin dayanak olan tek bir genetik, ekstresek veya intrinsik faktörden söz etmek yerine çoklu genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile açıklamak daha olasıdır. Her ne kadar son yıllarda MetS üzerinde araştırmalar yapılmış olsa da, altında yatan etiyoloji hala tam olarak anlaşılammıştır. İnsülin direnci, yağ dokusu disfonksiyonu, kronik inflamasyon, oksidatif stres, sirkadiyen bozulma, mikrobiyota, genetik faktörler vb. birçok faktör ve mekanizma başlıca katkıda bulunan unsurlardır (Xu ve ark., 2019). Obeziteye bağlı insülin direnci MS'in temel nedeni olarak kabul edilir. İnsülin direnci, organizmada daha büyük hepatik glukoz üretimine yol açar. Bununla birlikte, kan şekeri seviyesi artar. Organizma, hiperinsülinemi durumu oluşturan insülin sekresyonunu dengeler. Hiperglisemi, yalnızca yeterli miktarda dengeleyici insülin salgılayabilen kişilerde görülür (Muio ve Newgard, 2008).

Hipergliseminin yanı sıra yağ asitlerinin, trigliseritlerin ve lipoproteinlerin homeostatik alterasyonunu içeren dislipidemi oluşması; organizmanın enerjik durumuna ilişkin sinyallerin entegrasyonunda bozulma nedeniyle merkezi alım ve doyma düzenlemesinde hasar; sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu ile hipertansiyon oluşumu gibi diğer metabolik değişiklikler meydana gelir (Chaudhary ve ark., 2011).

Ancak MetS'un potansiyel etyolojisi üç kategoride incelenebilir: Obezite ve yağ kütlesi bozuklukları, insülin direnci ve bağımsız faktörler (vasküler, hepatik ve immünolojik kökenli moleküller gibi). Poligenik yatkınlıktan bahsedilse bile, kentleşmenin sebep olduğu sedanter yaşam, besin alımı ile enerji harcanması arasındaki dengesizlik, sendromun gidişatını tetiklemektedir (Şendur ve Güven, 2011). MetS etiyolojisini anlamak için MetS'un bileşenlerini ön plana çıkaran genetik ve çevresel faktörlerin kapsamlı analizlerinin yapılması gereklidir.

2.1.5 Tedavi

MetS'un tedavisi de sendromu oluşturan kompleks yapısı olduğu gibi kompleks yapıdadır (Çakmak ve Çam, 2005).

Kardiyovasküler hastalığın pandemisine önemli bir katkıda bulunan, aşırı kilo ve obezite aynı zamanda MetS'un ana belirleyicileridir. Klinisyenler geleneksel olarak MetS'u oluşturan ana risk faktörlerinin her birini bireysel olarak değerlendirmiştir. Her hastalık durumunda bu faktörlerin üst üste gelmesi, ateroskleroz risklerinin artmasına da neden olur bu durumda risk faktörlerini ayrı ayrı incelemekten ziyade daha geniş bir varlık olarak incelenmek daha doğrudur. Terapötik yaşam tarzı değişiklikleri şiddetle tavsiye edilmekle birlikte, klinisyenler sendromun ortaya çıkmadan engellenmesini önerirler. Gerekli durumlarda statin, aspirin ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör bloker dozları, terapötik yaşam tarzı değişikliklerine alternatif olarak değil ama ek olarak verilmelidir (Sherling ve ark., 2017).

Metabolik sendrom tedavisinde temel yaklaşım, insülin direncine neden olan faktörlerin kontrol altına alınması ve insülin direnci ile mücadeledir. İnsülin direncinin kesin tedavisi yoktur. Modern dünyamızda endüstrileşme ve kentleşme ile beraber gelen hareketsiz ve sağlıksız yaşam tarzının yeniden düzenlenmesi insülin direncinin azaltılması için en öncelikli yaklaşımdır (Hatun ve Çizmecioğlu, 2005b).

Gerekli görüldüğü zamanda insülin duyarlılığı için ilaç tedavisine başlanmalıdır. Bütün bunlarla beraber MetS için tedavi kilo kaybı ve aterosklerozik dislipidemi, hipertansiyon ve hipergliseminin farmakolojik tedavisini desteklemek için diyet ve egzersiz etrafında şekillenir (Samson ve Garber, 2014).

2.2. Copeptin

Copeptin ilk defa Holwerda tarafından 1972' de tanımlanan lösinden zengin çekirdek segmentli arginin-vazopressinin bir parçası olan otuzdokuz aminoasitten meydana gelen glikopeptit yapıda bir biyobelirteçtir. Arginin-vazopressin (AVP)

prekürsörünün stabil C-terminal ucudur. Copeptin, AVP ile beraber plazma osmolalitesinde artma ve kan volümünde azalmaya yanıt olarak birlikte nörohipofizden aynı zamanda dolaşıma verilir. Copeptinin fizyolojik işlevi net bir şekilde anlaşılamamıştır. Ancak AVP'nin dolaşıma verilinceye kadar sürede yapısının korunmasında etkili olduğu düşünülmektedir (Holwerda, 1972; Barat ve ark., 2004).

ADH ya da anti-diüretik hormon olarakta adlandırılabilen Arginin-vasopresin (AVP) AVP plazma osmolalitesindeki değişikliklere veya arteriyel hipovolemiye yanıt olarak hipotalamustan salınan bir peptittir ve ozmotik hemostazı kontrol eder. AVP salınımını hiperosmolalite, hipovolemi, hipotansiyon, hipotalamik osmoreseptörler ve angiotensin II düzenler ve AVP endojen stres seviyesini gösterir (Katan ve ark., 2008).

Copeptin vazopressinle eşzamanlı olarak pro-AVP'nin C terminal parçası olarak posterior hipofizden salgılanır ve dolaşımdaki vazopressin miktarını gösterir (Barat ve ark., 2004). Anstable bir molekül olan AVP'nin aksine copeptin hem serumda hemde plazmada oda sıcaklığında dış ortamda uzun süre doğru ölçülebilir durumda kalabilmektedir. Copeptin vazopressin salınımı için daha duyarlı olup vazopressin miktarını daha doğru göstermektedir (Morgenthaler ve ark., 2007).

Copeptin son zamanlarda metabolik sendrom ve insülin direncini gösteren bir biobelirteç olarak kullanılmaktadır. Bununla beraber Copeptin astabil ve kolay ölçülebilen bir peptit olup endojen strese yanıt olarak görev alır (Itoi ve ark., 2004; Nickel ve ark., 2012).

Ölçülen copeptin düzeyleri sepsis, kronik kalp yetmezliği, inme, kalp yetmezliği, KOAH gibi hastalıklarla ilişkili görünmektedir (Stoiser ve ark., 2006; Stolz ve ark., 2007; Morgenthaler ve ark., 2007; Voors ve ark., 2009)

Son zamanlarda, yüksek copeptinin, bağımsız olarak hiperinsülinemi ile ilişkili olduğunu ve gelecekteki diabetes mellitus (DM) gelişimini öngördüğünü gösterildi (Enhörning ve ark., 2010).

Önceki bulgular, AVP sistemi ile MetS bileşenleri arasında birkaç bağlantı olduğunu göstermektedir. Hipertansif bir popülasyonda plazma copeptin ve MetS, yüksek bel çevresi, sistolik kan basıncı, diabetes mellitus (DM) ve trigliseritler arasında kesitsel ilişki bulundu (Saleem ve ark., 2009).

Yapılan çalışmalardaki veriler MetS'lu hastalarda artan bir copeptin düzeyi olduğunu ve artmış copeptin seviyesinin de obezite, dislipidemi ve insülin direnci ile korele olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, copeptin MetS için bir biyobelirteç olarak ve klinik çalışmalarda veya daha uzun epidemiyolojik çalışmalarda kardiyovasküler komplikasyonlar için kullanılabilir (Vintilă ve ark., 2016).

2.3 Ghrelin

Açlık hormonu olarak bilinen ghrelin açlık sinyalini beyine ileten iştah açıcı yani açlık uyarı bir peptiddir (Yu ve Kim, 2012).

1999 yılında Kojima ve arkadaşları tarafından ilk defa midede keşfedilmiş lipopeptid yapıda bir hormondur. 28 aminoasitlik bu hormonun N-terminal tarafındaki 3. pozisyondaki aminoasit serine 8 C'lu bir yağ asidi olan oktanil grubu bağlanır (Şekil 2.1) (Kojima ve ark., 1999; Hosoda ve ark., 2002).

Mide, plazmadaki ghrelinin asıl kaynağıdır ve dolaşımdaki ghrelinin yaklaşık %70'i midenin mukozal tabakasındaki hücreler tarafından sentezlenmektedir (Jeon ve ark., 2004).



Şekil 2.1 Ghrelin 28 aa'dan oluşan bir peptiddir (Hosoda ve ark., 2002)

Oreksijen (iştah uyarıcı) periferik peptit olan ghrelin çoğunlukla midede üretilmesi dışında vücudumuzda beyin, böbrek, pankreas, plasenta, yumurtalık, testis, bağışıklık sistemi gibi birçok yerde daha düşük düzeylerde sentezlenmektedir (Gnanapavan ve ark., 2002; Aydın ve ark., 2007).

Hormona özgü mRNA ise mide, yağ dokusu, böbrekler, karaciğer, myokardium, testis, tiroid gibi nerdeyse tüm dokularda sentezlenir (Gnanapavan ve ark., 2002).

Ghrelin düzeyleri sirkadiyen ritim özelliğine sahiptirler. Açlık ve tokluk dengesinde açlıktan yana denge bozulduğunda ghrelin seviyesi artar, iştah artar. Yemek sonrası yaklaşık bir iki saat süresinde ise ghrelin düzeyi düşmektedir. Yapılan çalışmada dışardan hazır olarak ghrelin alan farelerde iştah artmış, yağ metabolizmasında azalmayla yağ dokusunda artış olmuştur. Ghrelinin bu işlevinin büyüme hormonu üstündeki etkilerinden bağımsız olarak ve bu fonksiyonu leptinin de aracılığıyla merkezi sinir sistemindeki özel sinir hücrelerinin gerçekleştirdiğiyle açıklanmaktadır (Tschop ve ark., 2001; Klok ve ark., 2006).

Ghrelin seviyesini obez bireylerde araştıran bazı çalışmalar anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Obez ve normal kilolu insanların kıyaslanmasında elde edilen veri ise ghrelinin salınımının obezlerde daha az olmasıdır. Diyet yapan bireylerde zayıflamayla ghrelin düzeylerinde artma tesbit edilmiştir. Gastrik by-pass işlemi sonrasında ghrelin salınımının azaldığı görülmüştür (Cummings ve ark., 2002; Cummings, 2006).

Büyüme hormonu salgılatıcı hormonun (GHRH) salınımını uyaran ghrelin, büyüme hormonunun (GH) salınımını artırır. Ghrelinin büyüme hormonu üzerine etkisi, birçok çalışmada gösterilmiştir. Ghrelin, büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (GHS-R)'nin endojen ligantıdır, böylece büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) salınımını artırmaktadır (Takaya ve ark., 2000; Kojima, 2008).

Ghrelin organizmada açil ve de-açil olarak 2 durumdadır ve bu formda dolaşır. Ghreline oktanil grup olarak adlandırılan yağ asidi bağlanmasıyla fonksiyonel formu 'açil-ghrelin' olmasını sağlar ve ghreline GH salgılatıcı özelliği kazandırır. 'Deaçil-

ghrelin' ise yağ asidi bağlanmamış durumdadır. Dolaşımdaki ghrelinin daha fazla miktarda olan formu de-açile ghrelindir sadece yaklaşık % 20'si açil ghrelindir. İşlevsel olması bir yağ asidi bağlanması ile gerçekleşen tek hormon ghrelindir (Litwack, 2008).

MetS düşük ghrelin seviyeleri ile ilişkilidir ve kademeli olarak düşük ghrelin düzeyleri artan MetS şiddeti ile ilişkilidir. Ghrelin düzeyleri artan MetS bozukluklarıyla azalır (Ukkola, 2005; Ukkola ve ark., 2006; Ukkola, 2009; Pulkkinen ve ark., 2010).

Ghrelin, insanlarda, mideden salgılanan, oksijene etkisi olan, sindirim ve emilimin yanı sıra fiziksel büyümeyi, metabolizmayı ve enerji dengesini düzenleyen iyi bir hormondur. Aynı zamanda MetS ve tip 2 diabetes mellitus gelişiminde rol oynar (You ve ark., 2017).

Ghrelin'in MetS'un bileşenlerinin her biriyle, MetS'un kendisiyle ilişkisi ve genetik yatkınlığı olan sağlıklı bireylerde anormal seviyelere bakıldığında, MetS için etkili bir biyobelirteç olacağı görülmektedir. (Srikanthan ve ark., 2016).

2.4 Pro-BNP

Peptid yapıda hormon sınıfı olan natriüretik peptidlerin işlevleri kalbin kan basıncını, elektrolit dengesini ve kan hacmini düzenlemektedir (Richards ve ark., 1988).

Bu hormon ailesi Atrial / A tipi Natriüretik peptid (ANP), Brain / B tipi Natriüretik peptid (BNP), C tipi Natriüretik peptid (CNP) ve Dendroaspis natriüretik peptid (DNP) olmak üzere 4 tiptir (Saito, 2010).

BNP' nin ilk defa domuz beyininden elde edilmiş olmasına rağmen kalpten de salgılanan beyin natriüretik peptid aynı zamanda kalpte beyinden daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur (Friedl ve ark., 1996). Dolaşımdaki BNP 32 aminoasitlik bir polipeptiddir ve salgılanması için asıl uyarıcı duvar gerilimidir. Plasmadaki BNP'nin merkezi olarak sentezlendiği yer kalp ventrikülleridir. Daha ileri yapılan

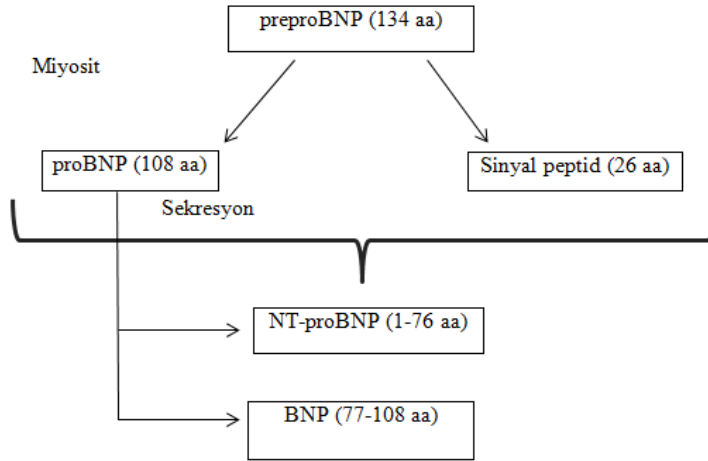
çalışmalarda kalpteki fibroblastların da BNP sentezleyebildikleri görülmüştür (Magga ve ark., 1994; Munagala ve ark., 2004).

İnsan BNP'si kalp kası hücrelerinde 108 aminoasitlik öncü BNP "pro-BNP" olarak sentezlenir. Daha sonra ile biyolojik olarak aktif, BNP molekülü salınır. ProBNP fizyolojik olarak aktif, olgun 32-aminoasitlik BNP ile geriye kalan 76 aminoasitten oluşan biyolojik olarak inaktif N-terminal-proBNP (NT-proBNP)' ye ayrılır.

Biyolojik olarak aktif BNP, pro-BNP ve NT-proBNP aynı anda dolaşımda beraber olabilir ve immünolojik yöntemlerle ölçülebilir (şekil 2.2) (Munagala ve ark., 2004).

BNP, kardiyovasküler hastalıkların tanısında belirteç olarak kullanılmaktadır (Elnoamany ve Abdelhameed, 2006).

NT-proBNP'nin yarılanma süresi yaklaşık 1-2 saat olarak, yarılanma süresi yaklaşık 20 dakika olan BNP'den daha uzundur bu durumda kanda tayini daha kolay olur (Davidson ve ark., 1996; Ruskoaho, 2003).



şekil 2.2. Brain natriüretik peptidin (BNP) kalp kası hücresinden sekresyonu (Munagala ve ark., 2004)

MetS'un büyük ölçüde fiziksel aktivitenin azalması ve toplumumuzdaki obezitede artışlar nedeniyle artmaya devam etmesi olasıdır. Obezite, hem tanı konan hem de konjestif kalp yetmezliğinin ekarte edilmesi için yeni ve kullanışlı bir biyokimyasal

belirteç olarak kabul edilen bir kardiyak hormon olan NT-proBNP) ile ilişkilidir (Wu ve ark., 2006).

Hem MetS hem de prohormon B tipi natriüretik peptidin (NT-proBNP) N-amino terminal fragmanı, kardiyovasküler hastalıkların (CVD) riskini artırır (Bruno ve ark., 2015).

Yakın zamanda elde edilen bulgular natriüretik peptitlerin insülin direncine bağlı durumlar, obezite, metabolik sendrom ve diyabet için marker veya risk faktörü olarak işlev görebileceğini düşündürmektedir (Gruden ve ark., 2014).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Materyal

Hitit Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü ve Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Bölümü çalışmamızın yürütüldüğü merkezlerdir. Çalışmamıza Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölüm Dalında takip edilen MetS tanısı almış hastalar ve kontrol grubu olarak da sağlıklı hastalar dahil edildi.

Her hasta için ayrıntılı anamnez formları hazırlanmış ve doldurulmuştur.

MetS tanısı, Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)/Amerikan Kalp Derneği (AHA)/Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI) ve Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III (NCEP) kriterlerine göre aşağıdakilerden en 3 az tanesinin varlığıyla konuldu. Bu kriterler: artmış bel çevresi erkek>102 cm, kadın>88 cm; yüksek trigliserit düzeyi \geq 150 mg/dl; düşük HDL-kolesterol düzeyi erkek<40 mg/dL, kadın<50 mg/dL; yüksek kan basıncı>130/85 mmHg; yüksek açlık kan şekeri>100 mg/dL.

Çalışma için yerel etik kuruldan etik onay alındı. Minimum hasta ve kontrol sayılarını belirlemek için çalışmadan önce power analizi yapıldı. Bu analize göre, 44 MetS tanısı almış hasta grubu ve 30 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak belirlendi. Kan örnekleri uygun şekilde 10 dk 5 000 devir santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve çalışma yapılincaya kadar ışıktan korunan serumlar ependorf tüplerinde uygun sıcaklıkta -86 saklandı. Örnekler çalışılacağı zaman oda sıcaklığına getirildi (21 °C).

Çalışmaya alınan tüm hastaların rutin biyokimyasal tetkikleri yapılmış, MetS derecesini değerlendirmek için 12 saatlik açlık ardından alınan kan örneklerinde çeşitli parametrelerin düzeyleri belirlenmiştir. MetS'lu ve sağlıklı bireylerden alınan kan örneklerinde rutin biyokimya (Glu, Ast, Alt, GGT, LDH, Hdl, Ldl, Trig, Chol), Tirod testleri (T3, T4, TSH), copeptin, ghrelin ve pro-BNP çalışılmıştır.

3.2 Yöntem

Copeptin Seviyelerinin Ölçümü

Üreticinin talimatlarına göre numunelerdeki copeptin seviyelerini ölçmek için Enzyme-Linked Immuno-sorbent Assay (ELISA) tekniği kullanıldı (201-12-5463; Sunred Biological Technology Co., Shanghai). Ölçüm numunelerinde 450 nm dalga boylarının altındaki optik yoğunluk (OD) kullanılmıştır. Standardın konsantrasyonuna ve ilgili OD değerlerine göre, standart eğri doğrusal regresyon denklemini hesaplandı ve ardından ilgili numunenin konsantrasyonunu hesaplamak için numunelerin OD değerlerini regresyon denklemine uygulandı.

Ghrelin Seviyelerinin Ölçümü

Üreticinin protokolüne göre numunelerde insan ghrelin tayinindeki kit çift antikorlu sandviç enzyme-linked immünosorbent assay (ELISA) kullandı (200-12-0973; Sunred Biological Technology Co., Shanghai). Ölçüm numunelerinde 450 nm dalga boylarının altındaki optik yoğunluk (OD) kullanılmıştır. Standardın konsantrasyonuna ve ilgili OD değerlerine göre, standart eğri doğrusal regresyon denklemini hesaplandı ve ardından ilgili numunenin konsantrasyonunu hesaplamak için numunelerin OD değerlerini regresyon denklemine uygulandı.

Pro-BNP Seviyelerinin Ölçümü

Plazma pro-BNP ölçümleri elektrokemilüminesans (ECL) yöntemi ile Roche Cobas E411 Test Analizörü'nde Roche Elecsys NT-proBNP kiti kullanılarak çalışıldı (Seri no:16H6-11; 2017 imal tarihli, Roche Diagnostics, Almanya).

ECL, hetoregenous immunoassays (HetIA) için oldukça gelişmiş bir ölçüm teknolojisidir. Antijen/antikor kompleksinin paramagnetik mikroküre yüzeyine bağlanması için streptavidin-biyotin arasındaki güçlü bağın kullanılması olan temel immunoassay prensibine göre çalışır. Elektrokemilüminesans reaksiyonunun ve

ölçümün gerçekleştiği hücre sistemin çekirdeğini oluşturur ve ölçüm hücresi adını alır.

Reaksiyonu başlatmak için elektrodla voltaj uygulanarak elektrodların arasında elektrik alan oluşturulur. En küçük ışımalar sinyale dönüştürülür. Elektrokemilüminesans reaksiyonu sırasında her bir Ruthenium molekülü sürekli uyarılır, böylece çoklu sinyal döngüsü oluşur. ECL teknolojisinin avantajları için kontrollü reaksiyon, üstün analitik performans, kısa inkübasyon süreleri, daha az dilüsyon & tekrar, düşük numune hacimleri sayılabilir.

Biyokimya ve Hormon Seviyelerinin Ölçümü

Rutin biyokimya testleri Roche Cobas 6000 C501 otoanalizörde spektrofotometrik olarak çalışıldı (Seri no:15L2-02; 2015 imal tarihli, Roche Diagnostics, Almanya). Hormon testlerinden tirod parametreleri Roche Cobas 6000 E601 cihazında elektrokemilüminesans yöntemi ile ölçüldü (Seri no:28D9-01; 2017 imal tarihli, Roche Diagnostics, Almanya).

İstatiksel analiz

P değerinin 0,05'den ($P < 0,05$) küçük olması anlamlı olarak kabul edildi. Çalışma bulguları istatistiksel olarak IBM SPSS Statistic 22.0 (IBM Co., Armonk, NY, ABD) programı kullanılarak değerlendirildi. Tüm veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık seviyesi 0,05 olarak tanımlandı. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Verilerin normal dağılım uygunluğu olmaması nedeniyle non-parametrik testlerden Mann Whitney-U testi kullanıldı.

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

4.1 Araştırma Sonuçları

Çalışmaya 44'ü MetS tanılı ve 30'u sağlıklı gönüllülerden oluşan toplam 74 olgu dâhil edildi. MetS bileşenleri IDF, NCEP, AHA ve NHLBI kılavuzlarına göre araştırıldı.

Çalışma grubu MetS'u olanlar ve kontrol grubu MetS'u olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı.

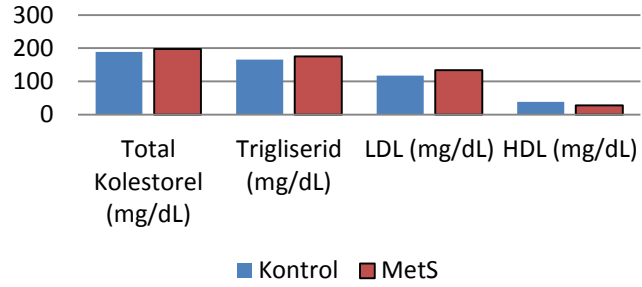
Araştırmada elde edilen sonuçlar dâhilinde MetS tanısı almış hastalar, sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu ile kıyaslanmıştır.

MetS'lu bireylerde Tiroid testleri (TSH,T4,T3) arasında anlamlı bir fark yoktu. Kontrol ve MetS gruplarından alınan kan örneklerinde rutin biyokimya testleri çalışıldı ve ortalama değerleri referans aralıklarına belirtildi (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. Kontrol ve Metabolik Sendrom gruplarında rutin testlerin ortalama değerleri

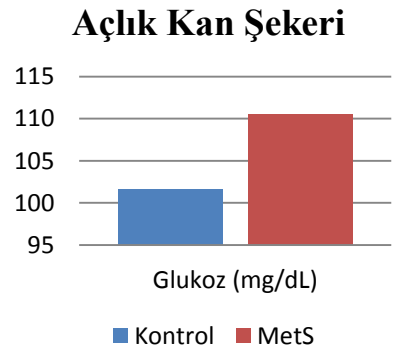
Parametre	Min-Max	Kontrol (n:30)	MetS (n:44)
Total Kolesterol (mg/dL)	0-200	189,2 ± 29,5	198,04 ± 36,29
Trigliserid (mg/dL)	0-200	166,1 ± 63,8	175,5 ± 70,3
LDL (mg/dL)	0-100	117,38 ± 28,05	133,97 ± 38,3
HDL (mg/dL)	E>55 K>65	38,7 ± 11,5	27,8 ± 4,84
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	74-106	101,6 ± 66,5	110,5 ± 40,3
Açlık İnsülin (µU/mL)	2,6-24,9	8,83 ± 1,7	15,67 ± 3,22

Total kolesterol, LDL düzeyleri MetS'lu grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, HDL düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu (Şekil 4.1).

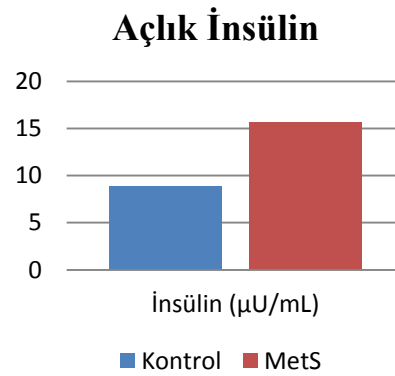


Şekil 4.1. Kontrol ve MetS gruplarında Total kolestorel, trigliserid, LDL, HDL değerleri

Açlık kan glukozu ve insülin MetS'lu grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Şekil 4.2 ve Şekil 4.3).



Şekil 4.2. Kontrol ve MetS gruplarında Açlık Kan Şekeri değerleri



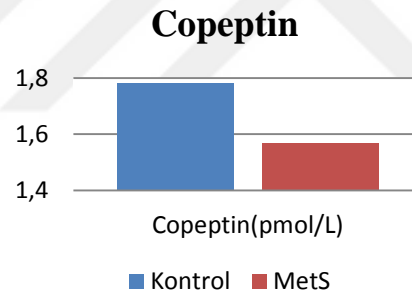
Şekil 4.3. Kontrol ve MetS gruplarında İnsülin değerleri

Kan numunelerinde kontrol ve MetS gruplarında çalışılan Copeptin, Ghrelin ve Pro-BNP parametlerinin seviyeleri çizelgede gösterildi (Çizelge 4.2)

Çizelge 4.2. Kontrol ve Metabolik Sendrom gruplarında Copeptin, Ghrelin ve Pro-BNP seviyeleri

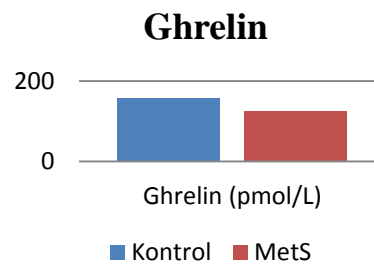
	Kontrol (n:30)	MetS (n:44)
Copeptin (pmol/L)	1,78 ± 1,35	1,57 ± 1,24
Ghrelin (pg/mL)	158,63 ± 33,27	125,36 ± 22,45
Pro-BNP (pg/mL)	32,10 ± 6,78	49,22 ± 9,11

Copeptin seviyeleri MetS'lu bireylerde ($1,57 \pm 1,24$ pmol/L) kontrol grubuna göre ($1,78 \pm 1,35$ pmol/L) anlamlı olarak ($P = 0,034$) daha düşük bulundu.



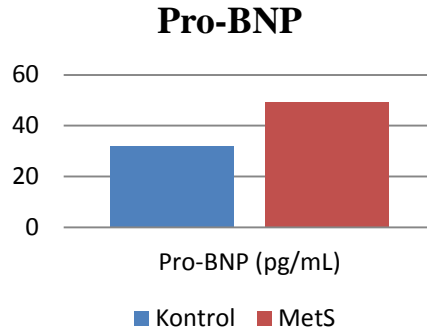
Şekil 4.4. Kontrol ve MetS gruplarında Copeptin değerleri

Serum Ghrelin seviyeleri MetS'lu bireylerde ($125,36 \pm 22,45$ pmol/L) kontrol grubuna göre ($158,6 \pm 33,27$ pmol/L) olarak ($P = 0,027$) düşük bulundu.



Şekil 4.5. Kontrol ve MetS gruplarında Ghrelin değerleri

Serum Pro-BNP seviyeleri MetS'lu bireylerde ($49,22 \pm 9,11$ pg/mL) kontrol grubuna göre ($32,10 \pm 6,78$ pg/mL) olarak ($P = 0,048$) daha yüksek bulundu.



Şekil 4.6. Kontrol ve MetS gruplarında Pro-BNP değerleri

4.2 Tartışma

MetS, hipertansiyon, dislipidemi, obezite ve diyabet gibi faktörlerin birlikteliğiyle şekillenen modern dünyada çağımızın en önemli pandemilerinden birine dönüşerek daha fazla insanı etkileyen önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. MetS ciddiyle ele alınması gereken ama önlenabilir tıbbi bir durumdur. Fiziksel aktivite yetersizliği, ayaküstü tarzı sağlıksız beslenme alışkanlığı gibi enerji metabolizmasında negatif yönde dengesizliğe neden olacak çevresel faktörler MetS için zemin hazırlamaktadır. MetS'lu bireylerde hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci, diyabet, santral obezite ve KVH gibi metabolik risk faktörlerin bir araya gelmesiyle karakterize çok yönlü bir sendromdur.

Çalışmamızda MetS'lu hastalarda beklenen lipid tablosuna uygun sonuçlar elde ettik. Serum lipid düzeyleri daha önce yapılan araştırmalarla uyumludur. Total kolesterol, LDL düzeyleri MetS'lu grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, HDL düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu. MetS bileşeni dislipidemiye işaret eden verilere ulaştık

Iqbal ve arkadaşları (2018) MetS, dislipidemi ve lipoprotein metabolizmasının düzenlenmesi ile ilgili araştırmalarında MetS'da dislipideminin tedavisinde

potansiyel bir hedef olarak kullanılabilir lipoprotein metabolizmasının düzenlenmesini tartışmışlardır. MetS, hem tip 2 diyabet hem de kardiyovasküler hastalık için artan risk ile ilişkilidir. Bu patolojilerin gelişimi, lipid ve lipoprotein metabolizması bozuklukları ile ilişkilidir. Dislipidemi, potansiyel olarak aterojenik lipid ve lipoproteinlerin aşırı üretilmesine yol açar. Ayrıca, yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin seviyelerinde bir azalma ve kalan küçük yoğunlukta LDL parçacıklarının seviyelerinde bir artış vardır. Bizim çalışmamızda LDL ve total kolesterol seviyesinde MetS'lu grupta artış görülmüştür.

Nesto'ya (2005) göre MetS ve tip 2 diyabet ile sıklıkla ortaya çıkan dislipidemi için birçok hasta uygun tedavi almamaktadır. 'Aterojenik lipid üçlüsü' olarak tanımlanan bu durum yüksek trigliserit seviyeleri, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C) seviyelerinin düşüklüğü ve küçük, yoğun, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) parçacıklarının yüksekliği ile karakterizedir. MetS'un ve tip 2 diyabetin merkezinde olan insülin direnci, yüksek konsantrasyonlarda trigliserit içeren yüksek trigliserit düzeylerine ve düşük düzeylerde HDL-C'ye neden olan çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) seviyesine yol açar.

Koroner arter hastalığı riski (KAH) ile yüksek plazma kolesterol arasındaki ilişki kesin olarak bilinmektedir (Hoppichler ve ark., 1992).

Kolesterol temel olarak VLDL, LDL ve HDL parçacıkları ile çevrili olarak dolaşımında taşınırken, TG ise VLDL parçacıkları ile taşınır. Bu nedenle, serum TC ve TG seviyeleri, onları taşıyan lipoprotein parçacıklarının serum konsantrasyonlarını yansıtır (Hulley ve Lo, 1983).

LDL'nin başlıca aterojenik lipoprotein olduğu iyi bilinmektedir ve küçük VLDL ve orta yoğunluklu lipoprotein de aterojenik aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir (Grundy, 1998).

Bu arada, HDL-C, aterojenik vasküler lezyonlardan lipid birikintilerinin çıkarılmasını teşvik ederek ve antioksidan ve anti-inflamatuar etkilere sahip olarak antiaterojenik aktiviteye sahiptir (Van Lenten ve ark., 1995; Tall, 1998).

Ayrıca, TG/HDL-C oranı, MetS riski altındaki bireyleri tanımlamak için pratik ve yardımcı bir oran olarak önerilmiştir (Kimm ve ark., 2010; Liang ve ark., 2015; Di Bonito ve ark., 2015).

Chu ve arkadaşlarının (2019) yakın zamanda yaptığı çalışmada, hem TG/HDL-C oranının hem de TC/HDL-C oranının MetS ve HOMA-IR endeksinin bileşenleri ile yüksek derecede ilişkili olduğunu göstermişlerdir. TG/HDL-C veya TC/HDL-C oranı yüksek olan Kore ergenleri MetS için yüksek risk altındadır ve bu lipid oranlarının her ikisi de yüksek olduğunda MetS riski daha da artar.

Çalışmamızda TG düzeyinin MetS'lu grupta daha yüksek, HDL düzeyinin anlamlı olarak düşük olması daha önce yapılan çalışmalarla uyumludur.

Antidiüretik bir hormon olan Arginin vazopressinin (AVP) anstable bir molekül olması ölçülmesinide zorlaştırır. AVP'nin parçası olan ve daha kolay ölçülebilen copeptin dolaşımdaki vazopressin miktarını göstermektedir. Aynı zamanda endojen stress yanıtında rol oynar. Copeptin son zamanlarda metabolik sendrom ve insülin direncini gösteren bir belirteç olarak kullanılmaktadır (Itio ve ark., 2004; Nickel ve ark., 2012).

Yalta ve arkadaşlarının (2013) belirttiği gibi Copeptin MetS gibi kardiyometabolik hastalıklarda, hastalığın tanısında kullanılan prognostik değeri olan bir biyobelirteçtir. Yapılan çalışmalarda kronik kalp yetmezliği, akut miyokard infarktüsü, inme gibi durumlarda yüksek seyreden copeptin düzeyinin hastanın kötü prognozunu işaret ettiği ve mortalite arasında ilişki olduğu görülmüştür (Katan ve ark., 2009).

Copeptin düzeyi ağrı, fiziksel aktivite, hipoglisemi, yağ alımı, inme, şok gibi durumlarla ilişkilendirilmiştir. Son zamanlarda ortaya konan araştırmalar, artmış serum copeptin düzeylerinin birçok hastalıkta kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (Stolz ve ark., 2007; Seligman ve ark., 2008). Stoiser ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek seyreden copeptin değerleri ile Brain Natriüretik Peptit (BNP)

ölçümleri birleştirilerek takip edilince prognoz değerlendirilmesinin daha etkili olacağını söylemişlerdir (Stoiser ve ark., 2006; Gegenhuber ve ark., 2007).

Enhörning ve arkadaşlarının (2011) yaptıkları çalışmada plazma copeptinin; insülin, diyabet ve çevresel faktörlerden bağımsız olarak metabolik sendrom bileşenleri ile olan ilişkisini araştırmıştır. İsveç de yapılan araştırmada 46-68 yaş aralığında %60'ı kadın olan 4 742 denek kullanılmıştır. Elde edilen veriler ise yüksek copeptin seviyesinin yüksek yağ alımı ve düşük fiziksel aktivite ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Vintilă ve arkadaşlarının (2016) Romenlerde metabolik sendromlu hastalardaki copeptin düzeylerini ölçmek amacıyla yaptıkları çalışmada MetS (n=63) eğilimli olan hastalarla kontrol grubu (n=42) karşılaştırıldı. Metabolik sendrom tanısı MetS grubunun %93,6'sında doğrulandı. MetS'lu hastalarda %85,7 oranında obezite ve insülin direnci tespit edilmiştir. ANOVA analizinde yüksek copeptin düzeyi, MetS veya obezite ile eşit derecede açıklanmıştır ($p<0,05$, $\alpha=3,8$). Arjinin vasopressin (AVP) su eksikliğinde salgılanmaktadır. AVP nin plazmadaki yarı ömrü kısa olduğundan AVP öncü maddesinin C-terminal fragmanı (copeptin) AVP düzeylerini tahmin etmek için kullanılmıştır. Yüksek copeptin düzeyleri diabetes mellitus gelişim riskini artırır yani diabetes mellitus için yüksek copeptin düzeyleri gösterge olarak kullanılabilir. Epidemiyolojik veriler ışığında Avrupa nüfusunun %50'sinde günlük su alımının düşük olduğu ve bu oranın %25'lik kısmında yüksek copeptin düzeyi belirlenmiştir. Ayrıca MetS ve obezite için copeptinin iyi bir biyolojik belirteç olduğunu bu çalışma ortaya koymuştur.

Rothermel ve arkadaşları (2016) yaptıkları çalışmada MetS'in herhangi bir parametresiyle değil, yaş, cinsiyet ve ergenlik dönemi için ayarlanan çoklu doğrusal regresyon analizlerinde copeptin ile olan ilişkisini anlamlı buldular. Copeptin düzeyleri obez çocuklarda 24 saatlik idrarda serbest kortizol ile ilişkilendirilmiştir. Ergen erkeklerde ama ergenlik öncesi dönem değil, kızlara göre copeptin seviyesi daha yüksektir. Bu bilgi seks hormonlarının copeptin düzeylerinin belirlenmesinde rol oynadığını çağrıştırmaktadır. Obezite, kortizol, cinsiyet, ergenlik ve copeptin

düzeyleri arasındaki ilişkiyi anlamlandırmak için daha ileri çalışmalar yapılması önerilmektedir.

Tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık komplikasyonları yüzyılımızın başlıca halk sağlığı tehditlerindedir. Fiziksel aktivite ve diyet değişiklikleri diyabetin önlenmesinde temel taşlar olmasına rağmen, sadece bunların geniş kapsamlı uygulanması yeterli değildir ve diğer tamamlayıcı yaşam tarzı değişimleri gereklidir. Vazopressin, vücut suyu homeostazının ana düzenleyicisidir ve yetersiz su alımında, normal plazma osmolalitesi, vazopressin-2 reseptör aracılığıyla böbrekte suyun yeniden emilimini artıran hipofizde vazopressin sekresyonu yoluyla ile korunabilir. Son 9 yılda yapılan birkaç bağımsız çalışmada stabil vazopressin markeri copeptin ile ölçülen yüksek değerli vazopressinin, tip 2 diyabetin yanı sıra metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklarda mortalite gelişimini öngördüğünü göstermiştir. Popülasyonun % 25'inde bulunan yüksek vazopressinin diyabet ve kardiyometabolik hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğuna dair ortaya çıkan kanıtlarla birlikte, su takviyesi yoluyla vazopressin düzeyinin azalmasının diyabetin ve kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesi için önemli bir belirleyici olarak görüldüğü saptanmıştır (Melander, 2016).

Enhörning ve arkadaşlarının (2019) vazopressinin bir belirteci olan artmış copeptin düzeyi, düşük su alımı ve yüksek diyabet riski ile bağlantılı olduğundan, su takviyesinin copeptin ve açlık glikozu üzerindeki etkisini araştıran çalışmalarında alışılmış düşük su alımına sahip kişilerde su takviyesinin, copeptinin azaltılmasında etkili olduğu sonucuna varmışlardır.

Bizim çalışmamızdaki MetS'lu hastaların MetS dereceleri oldukça ilerlemiş ve son aşamaya geçmiş durumdaydı. Ayrıca bizim hastalarımızın tamamında insülin direnci görülmüştü. Bu değişkenlerin varlığı dâhilinde bulgularımız bu yapılan çalışmalardaki sonuçlarla uyum gösterdi. Günümüzde stres hayatımızın ayrılmaz bir parçası olmuştur ve Copeptin bir stress belirtecidir. Hipotalamo-pituiter-adrenal aktivasyonu sağlayan stress durumunda serum copeptin düzeyi artmaktadır. Copeptinin kanda salınımı baskılayan faktörler çok yönlü düşünüldüğünde stres miktarı, ilaç kullanımı copeptin sentezini inhibe edebilir.

Yüksek Serum Ghrelin seviyeleri Metabolik sendromlu bireylerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu.

Ghrelin daha çok midede üretilen oreksijenik bir peptiddir. Yapılan çalışmada sağlıklı bireylere ghrelin verilmesi halinde açlık durumu artar. Ghrelin sirkadiyen ritim göstermekle beraber açlık halinde dolaşımda seviyesi yükselir, yemek yedikten sonra ghrelin seviyesi düşer. Böylece ghrelinin yemek yeme alışkanlığı ve enerji metabolizmasının düzenlenmesindeki fonksiyonu araştırılmış; açlık tokluk durumunun plazma ghrelin düzeyinin bir gösterge olduğu belirtilmiş (Shıya ve ark., 2002; Arora, 2006)

Kalenderoğlu ve arkadaşlarının (2010) yaptığı çalışmada bipolar bozukluk hastalarının da serum ghrelin düzeyleri ve MetS arasında bir ilişkinin olup olmadığının incelenmesi amaçlanmıştır. 60 bipolar bozukluk hastası ve 30 sağlıklı gönüllü çalışmaya alınmıştır. Bipolar hastaların 22 tanesi NCEP ATP III kriterlerine göre MetS olarak tanılanmıştır Serum ghrelin seviyeleri ELİSA kitleri aracılığıyla ölçülmüştür. Çalışmada bipolar bozukluk hastalarında genel populasyona oranla daha fazla oranda MetS görülmüştür. Serum ghrelin seviyeleri bipolar hastalarda anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ama hasta grubunda MetS'lu ve sendromu taşımayanlar arasında ghrelin düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamış.

Zanetti ve arkadaşlarının (2017) çalışmasında pleiotropik etkilere sahip olan gastrik hormon ghrelin vasküler fonksiyonu ayarlar ve ateroskleroza etkileyebildiği ve erken ateroskleroz ile karakterize MetS'da plazma ghrelini azalttığını belirtmiştir.

Barazzoni ve arkadaşlarının (2007) yaptığı bir çalışmada ghrelin formlarının insülin direnci ile olası diferansiyel ilişkilerine ve obezitenin metabolik sendromdaki plazma konsantrasyonları üzerindeki etkisine bakılmıştır. MetS, insülin direnci ve obezite için önemli roller taşıyan kümelenmiş metabolik anormallikleri gösterir. Ghrelin, toplam plazma konsantrasyonu insülin duyarlılığı ile pozitif ilişkili olan ve obezitede azalma gösteren gastrik bir hormondur. Ghrelin asillenmiş ve deasillenmiş formlarda bulunur ancak bu formların insülin direnci ile olan farklı bağıntıları obezitede farklı şekilde değişip değişmediği konusunda tanımlanmış bir bilgi bulunmamaktadır.

Sonuç olarak obezite sisteminde dolaşan ghrelin profilini değiştirebilir ve fazla salgılanmış asillenmiş ghrelin metabolik sendromlu hastalarda obeziteye bağlı gelişen insülin direncini etkileyebilir.

Manal ve arkadaşlarının (2015) yaptığı çalışmada serum kan örnekleri 116 kişiden (39 Tip 2 Diyabetli; 48Tip 2 Diyabetli MetS; 29 sağlıklı kontrol grubu) alındı. MetS'un patolojik bulgularını başlatmada insülin direncinin önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Glisemik durum ve lipid profile enzimatik yöntemlerle değerlendirildi. Ghrelin ELİSA yöntemi ile ölçüldü. Ghrelin, diyabetli hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ghrelin diyabet patogenezinde rol oynayabilir.

Razzaghy-Azar ve arkadaşlarının (2016) yaptığı çalışmanın amacı obez ve kilolu çocuklarda ve ergenlerde asillenmiş ghrelin ve obestatin düzeylerini ve bunların oranlarını ve MetS parametreleri ile ilişkisini değerlendirmektir. Ghrelin çoğunlukla midede üretilen bir oreksijenik özellikli 28 aminoasitlik bir peptittir. Asillenmiş ghrelin bu hormonun aktif formudur. Obestatin, ghrelin üreten bir protein prekürsörünün post translasyonel modifikasyonu ile üretilen 23 aminoasitlik bir peptittir. Gıda alımı ile ilgili ghreline göre zıt etkiye sahiptir. Serum asillenmiş ghrelin, obestatin, leptin, insülin, açlık plazma glikozu, lipid profile ve Malondialdehit (MDA), 73 çocuk ve ergende (42 obez ve 31 kontrol) değerlendirilerek hesaplandı. MetS, IDF kriterlerine göre belirlendi. Asillenmiş ghrelin düzeyleri obez kişilerde kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük, MetS'lu obez çocuklarda MetS'suz obez hastalara göre daha düşüktür.

MetS'lu hastalarda ghrelin miktarını düşük olması olası bir sonuçtur. Çalışmamızda ghrelin miktarının MetS'lu hastalarda anlamlı olarak düşük çıkması bu çalışmalarını doğrular ve destekler yöndedir.

MetS, aleni kardiyovasküler bir hastalık olmaksızın, klinik belirtiler vermeyen miyokardial fonksiyon bozukluğu olan hastalarda önemli bir belirleyicidir. MetS'un özelliklerinin sayısı, miyokard disfonksiyonunun derecesiyle ilişkilidir (Chinali ve ark., 2004; Wong ve ark., 2005).

MetS'un sol ventriküler hipertrofi ve miyokardial fonksiyon bozukluğuyla ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda görülmüştür (Chinali ve ark., 2004).

Çalışmamızda serum Pro-BNP seviyeleri MetS'lu bireylerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Öztekin ve arkadaşlarının (2011) MetS bileşenleriyle sol ventrikül (SV) diyastolik fonksiyonları ve beyin natriüretik peptit (BNP) seviyeleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada MetS bileşenleri BNP değerlerini etkilememiştir. Sadece diabetes mellitus ve BNP arasında SV diyastolik fonksiyonlarından bağımsız olarak pozitif bir ilişki vardır. MetS sahip hastaların kalp-damar hastalığı geliştirme riski taşıdıkları bilinmektedir. Pro-BNP sağlıklı bireylerde kanda düşük seviyelerde seyrederken kalbin aşırı basınçla karşılaştığı durumlarda kalbin basınçtan etkilenmemesi için kanda yükselmeye başlar. BNP böbreklerden tuz ve su atılımını sağlar böylece kan basıncını ve sıvı dengesini korur. Kalp yetmezliğini takip etmek için kullanılır. Kalp yetmezliğinde, kalp içi basınç arttığında, vücutta sıvı artışında pro-BNP değeri yükselir.

Huang ve arkadaşları (2017) MetS ve diabetes mellitusun N-terminal pro-B tipi natriüretik peptid düzeyine etkisini ve koroner arter hastalığı olan hastalarda prognostik performansını değerlendirmek için MetS'lu olmayan hastalar, diyabet olmayan MetS'lular ve diyabet hastaları olmak üzere toplam 1638 koroner arter hastası üzerinde çalışma yapmışlardır. MetS olmayanlarla karşılaştırıldığında, DM'nin varlığı NT-proBNP seviyelerini anlamlı derecede arttırmıştır buna karşılık diyabetik olmayan MetS, NT-pro-BNP seviyelerini etkilememiştir. MetS diyabet olmadan pro-BNP seviyesini etkilemiyorken, MetS risk faktörlerinden olan diyabet gelişirse pro-BNP seviyesinde artış görülmektedir.

Yakın zamanda elde edilen bulgular natriüretik peptitlerin insülin direncine bağlı durumlar, obezite, metabolik sendrom ve diyabet için marker veya risk faktörü olarak işlev görebileceği alternatif hipotezleri ortaya koymaktadır (Gruden ve ark., 2014).

Bununla birlikte, metabolik sendrom ve natriüretik peptidler arasındaki ilişkiye dair veriler tartışmalı, natriüretik peptid düzeylerinde hem artmış hem de azalmış olan

çalışmalar vardır (Olsen ve ark., 2005; Bao ve ark., 2011; Li ve ark., 2011; Bruno ve ark., 2015).

Bu, obezite ve hipertansiyon gibi NT-proBNP üzerinde ters etkilere sahip metabolik sendrom bileşenlerinin nispi frekanslarındaki incelenen popülasyonlar arasındaki farklılardan kaynaklanmaktadır (Bruno ve ark., 2015).



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Günümüzün en önemli sağlık problemleri arasında kabul edilen Metabolik Sendrom (MetS); abdominal obezite, insülin direnci, hipertansiyon (HT), hiperlipidemi, Tip 2 diyabetes mellitus (Tip 2 DM) ve koroner kalp hastalığı (KKH) gibi sistemik hastalıkların birlikteliği ile karakterize bir hastalıktır. Yapılan araştırmalara göre MetS'lu bireyler koroner arter hastalıkları ve tip 2 diyabet açısından yüksek risk taşırlar. Copeptin son zamanlarda metabolik sendrom ve insülin direncini gösteren bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır ve kolay ölçülen bir peptit olup endojen stres yanıtında rol oynar. Açlık hormonu olarak bilinen ghrelin yaş, cinsiyet, BKİ, glukoz ve insülin gibi metabolik süreçlerle doğrudan bağlantılı bir gösterge hormondur. Natriüretik peptidler ise kalbin kan basıncını, elektrolit dengesini ve kan hacmini regüle eden fonksiyonları olan bir hormon sınıfıdır. Brain natriüretik peptid (BNP), kardiyovasküler hastalıkların tanısında belirteç olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda metabolizma ve kardiyovasküler sistemle doğrudan ilişkili üç farklı moleküler belirtecin metabolik sendrom ile ilişkisini ortaya koymayı planladık.

Çalışmaya Dâhiliye polikliniğine başvuran, metabolik sendrom tanısı alan 44 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü dâhil edildi. MetS tanısı, Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)/Amerikan Kalp Derneği (AHA)/Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI) ve Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III (NCEP) kriterlerine göre yapıldı. MetS'lu bireyler ile sağlıklı gönüllülerde MetS tanısı için gerekli rutin biyokimya parametreleri araştırıldı. Copeptin ve Ghrelin seviyeleri ELISA metoduyla, pro-BNP ise elektrokemilüminesans yöntemi ile belirlendi.

MetS'lu bireylerde Tiroid testleri (TSH,T4,T3) arasında anlamlı bir fark yoktu. Total kolesterol, açlık kan glukozu, insülin, LDL düzeyleri MetS'lu grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, HDL düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu. Copeptin seviyeleri MetS'lu bireylerde ($1,57 \pm 1,24$ pmol/L) kontrol grubuna göre ($1,78 \pm 1,35$ pmol/L) anlamlı olarak ($P = 0,034$) daha düşük bulundu. Serum Ghrelin seviyeleri MetS'lu bireylerde ($125,36 \pm 22,45$ pmol/L) kontrol grubuna göre ($158,63 \pm 33,27$ pmol/L) anlamlı olarak ($P = 0,027$) düşük bulundu. Serum Pro-BNP seviyeleri

MetS'lu bireylerde ($49,22 \pm 9,11$ pg/mL) kontrol grubuna göre ($32,10 \pm 6,78$ pg/mL) anlamlı olarak ($P = 0,048$) daha yüksek bulundu.

Copeptin, Ghrelin ve Pro-BNP seviyeleri, sadece kendi içinde değil, aynı zamanda obezite ve yüksek trigliserit konsantrasyonu gibi çeşitli MetS bileşenleri ile doğrudan ilişkilidir. MetS; hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci, diyabet, santral obezite, kardiyovasküler hastalıklar ve erken mortalite ile morbiteden sorumlu tutulmaktadır. Çalışmamızda elde edilen veriler ile riskli hastaların takibinde yol gösterici olacağı düşünülmektedir.



KAYNAKLAR

- Ahmed, M.B., Ismail, M.I., Meki, A.R., 2015. Relation of Osteoprotegerin, Visfatin and Ghrelin to Metabolic Syndrome in Type 2 Diabetic Patients, *Int J Health Sci (Qassim)*, 9(2), 127–139.
- Alberti, K.G., Zimmet, P.Z., 1998. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.*, 15(7), 539-53.
- Alemzadeh, R., Ali, O., 2011. Diabetes Mellitus in Children. Editors: Behrman RE, Kliegman RM, Stanton BF. *Nelson Textbook of Pediatrics (19th ed)*. WB Saunders Company, Philadelphia, 1968-1997.
- Anonim, 1985. World Health Organization: Diabetes mellitus: report of a WHO Study Group. Geneva: World Health Org; Tech Rep Ser, 727, 1-113.
- Anonim, 1997. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 20(7), 1183-1197.
- Anonim, 1998. National Institutes of Health. Clinical guidelines for the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults-the evidence report. *Obes res*, 6(2), 51S-209S.
- Anonim, 1999a. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications; Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: WHO Department of Non communicable Disease Surveillance.
- Anonim, 1999b. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of WHO consultation. Part: Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus: Geneva World Health Organization.
- Anonim, 2000a. National Heart Lung and Blood Institute: North American Association for the Study of Obesity: The practical guide for identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. National Institute of Health.
- Anonim, 2000b. World Health Organization, Obesity: preventing and managing the global epidemic. World Health Organization.
- Anonim, 2001. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 285, 2486-2497.

- Anonim, 2003. The DECODE Study group. Age and sex specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care*, 26(1), 61-69.
- Anonim, 2003a. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes. *Diabetes Care*. January, 26(Suppl 1), S5-20.
- Anonim, 2003b. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 26(11), 3160-3167.
- Anonim, 2007. 15. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, İnternet verileri-2007, <http://temd.org.tr/Bultenler> (23.05.2019).
- Anonim, 2009. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği, Metabolik Sendrom Kılavuzu.
- Anonim, 2010. ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 33, 62-69.
- Anonim, 2013. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 6th Edition, Brussels, Belgium (<http://www.idf.org/diabetesatlas>).
- Anonim, 2014. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010. Beslenme durumu ve alışkanlıklarının değerlendirilmesi sonuç raporu. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü.
- Anonim, 2015. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 31(Suppl. 1), S55-60.
- Arora S, Anubhuti., 2006. Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity. *Neuropeptides*, 40, 375-401.
- Arslanian, S., Suprasongsin, C., 1996. Insulin sensitivity, lipids, and body composition in childhood: Is 'syndrome X' present? *J Clin Endocrinol Metab*, 81, 1058-1062.
- Aydın, S., 2007. Ghrelin Hormonunun Keşfi: Araştırmaları ve klinik uygulamaları. *Turkish Journal of Biochemistry*, 32(2), 76-89.
- Azizi, F., Salehi, P., Etemadi, A., Zahedi-Asl, S., 2003. Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Diabetes Res Clin Pract*, 61(1), 29-37.
- Balcı, M.K., 2008. Metabolik Sendrom, *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 28, 102-106.
- Balkau, B., Charles, M.A., Drivsholm, T., Borch-Johnsen, K., Wareham, N., Yudkin, J.S., Morris, R., Zavaroni, I., van Dam, R., Feskens, E., Gabriel, R., Diet, M., Nilsson, P., Hedblad, B., 2002. European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab*, 28(5), 364-376.

- Bao, Y., Shang, X., Zhou, L., Hu, R., Li, Y., Ding, W., 2011. Relationship between N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels and metabolic syndrome. *Arch Med Sci.*, 7, 247-256.
- Barat, C., Simpson, L., Breslow, E., 2004. Properties of human vasopressin precursors or constructs: inefficient monomer folding in the absence of copeptin as a potential contributor to diabetes insipidus. *Biochemistry*, 43, 8191-8203.
- Barazzoni, R., Zanetti, M., Ferreira, C., Vinci, P., Pirulli, A., Mucci, M., Dore, F., Fonda, M., Ciocchi, B., Cattin, L., Guarnieri, G., 2007. Relationships between desacylated and acylated ghrelin and insulin sensitivity in the metabolic syndrome.
- Bayram, F., Kocer, D., Gündoğan, K., Kaya, A., Demir, O., Coskun, R., Sabuncu, T., Karaman, A., Cesur, M., Rizzo, M., Toth, P.P., Gedik, V., 2014. Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors in Turkish adults. *Journal of Clinical Lipidology*, 8(2), 206-216.
- Bjorntorp, P., 2002. *International Textbook of Obesity Türkçe*, 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul, 195.
- Blaha, M., Elasy, T.A., 2006. Clinical use of the metabolic syndrome: why the confusion? *Clinical Diabetes*, 24(3), 125-131.
- Bloomgarden, Z.T., 2003. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Consensus Conference on the Insulin Resistance Syndrome, 25-26 August 2002, Washington, DC., *Diabetes Care* 26(4), 1297-1303.
- Bruno, G., Barutta, F., Landi, A., Pinach, S., Caropreso, P., Mengozzi, G., Baldassarre, S., Fragapani, S., Civera, S., Cavallo Perin, P., Gruden, G., 2015. Levels of N-terminal pro brain natriuretic peptide are enhanced in people with the uncomplicated metabolic syndrome: a nested case-control analysis of the population-based Casale Monferrato Study. *Diabetes Metab Rese Rev.*, 31, 360-367.
- Chaudhary, K., Buddineni, J.P., Nistala, R., Whaley-Connell, A., 2011. Resistant hypertension in the high-risk metabolic patient. *Curr Diab Rep.*, 11(1), 41-46.
- Chinali, M., Devereux, R.B., Howard, B.V., Roman, M.J., Bella, J.N., Liu, J.E., Resnick, H.E., Lee, E.T., Best, L.G., de Simone, G., 2004. Comparison of cardiac structure and function in American Indians with and without the metabolic syndrome (the Strong Heart Study). *Am J Cardiol.*, 93(1), 40-44.
- Chu, S.Y., Jung, J.H., Park, M.J., Kim, S.H., 2019. Risk assessment of metabolic syndrome in adolescents using the triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio and the total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.*, 24(1), 41-48.
- Csaszar, A., Kekes, E., Abel, T., Papp, R., Kiss, I., Balogh, S., 2006. Prevalence of metabolic syndrome estimated by International Diabetes Federation criteria in a Hungarian population. *Blood Pressure*, 15(2), 101-106.

- Cummings, D.E., 2006. Ghrelin and the short-and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiol Behav*, 89(1), 71-84.
- Cummings, D.E., Weigle, D.S., Frayo, R.S., Breen, P.A., Ma, M.K., Dellinger, E.P., Purnell, J.Q., 2002. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *The New England Journal of Medicine*, 346(21), 1623-1630.
- Çakmak, N., Çam, N., 2005. Metabolik sendrom önemi ve tedavisi. *MN Cardiology*, 12(2), 133-138.
- Davidson, N.C., Naas, A.A., Hanson, J.K., Kennedy, N.S., Coutie, W.J., Struthers, A.D., 1996. Comparison Of Atrial Natriuretic Peptid , Bnp And N-Terminal Proatrial Natriuretic Peptide As Indicators Of Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Am J Cardiol.*, 77(10), 828-831.
- De Vegt, F., Dekker, J.M., Ruhe, H.G., Stehouwer, C.D., Nijpels, G., Bouter, L.M., Heine, R.J., 1999. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia*, 42(8), 926-931.
- Despres, J.P., 1991. Lipoprotein metabolism in visceral obesity. *Int J Obes.*, 15, 45-52.
- Di Bonito, P., Valerio, G., Grugni, G., Licenziati, M.R., Maffei, C., Manco, M., Miraglia del Giudice, E., Pacifico, L., Pellegrin, M.C., Tomat, M., Baroni, M.G.; CARdiometabolic risk factors in overweight and obese children in ITALY (CARITALY) Study Group., 2015. Comparison of non-HDL-cholesterol versus triglycerides-to-HDL-cholesterol ratio in relation to cardiometabolic risk factors and preclinical organ damage in overweight/obese children: the CARITALY study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.*, 25(5), 489-494.
- Durna, Z., 2002. Diyabetin Sınıflandırılması ve Tanı Kriterleri. İçinde: Diyabet Hemşireliği Temel Bilgiler. Editor: Erdoğan S. Tavashlı Matbaacılık, İstanbul, 11-19.
- Elnoamany, M.F., Abdelhameed, A.K., 2006. Mitral annular motion as a surrogate for left ventricular function: correlation with brain natriuretic peptide levels. *Eur J Echocardiogr.*, 7(3), 187-198.
- Enhörning, S., Brunkwall, L., Tasevska, I., Ericson, U., Persson Tholin, J., Persson, M., Lemetals, G., Vanhaecke, T., Dolci, A., Perrier, E.T., Melander, O., 2019. Water Supplementation Reduces Copeptin and Plasma Glucose in Adults With High Copeptin: The H2O Metabolism Pilot Study. *J Clin Endocrinol Metab.*, 104(6), 1917-1925.
- Enhörning, S., Struck, J., Wirfält, E., Hedblad, B., Morgenthaler, N.G., Melander, O., 2011. Plasma copeptin, a unifying factor behind the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.*, 96(7), E1065-1072.

- Enhörning, S., Wang, T.J., Nilsson, P.M., Almgren, P., Hedblad, B., Berglund, G., Struck, J., Morgenthaler, N.G., Bergmann, A., Lindholm, E., Groop, L., Lyssenko, V., Orho-Melander, M., Newton-Cheh, C., Melander, O., 2010. Plasma copeptin and the risk of diabetes mellitus. *Circulation*, 121(19), 2102-2108.
- Ervin, R., 2009. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index United States Division of Health and Nutrition Examination Surveys. *National Health Statistics Reports*, 5(13), 1-7.
- Ferrannini, E., Haffner, S.M., Mitchell, B.D., Stern, M.P., 1991. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*, 34(6), 416-422.
- Ford, E.S., Giles, W.H., Dietz, W.H., 2002. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *JAMA*, 287(3), 356-359.
- Friedl, W., Mair, J., Thomas, S., Pichler, M., Puschendorf, B., 1996. Natriuretic peptides and cyclic guanosine 3',5'- monophosphate in asymptomatic and symptomatic left ventricular dysfunction. *Heart*, 76(2), 129-136.
- Garber, A.J., 1994. Diabetes Mellitus *Internal Medicine*, Editor: Stein JH, Mosby Year Book, St Louis, Missouri, 1391-1392.
- Gegenhuber, A., Struck, J., Dieplinger, B., Poelz, W., Pacher, R., Morgenthaler, N.G., Bergmann, A., Haltmayer, M., Mueller, T., 2007. Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide, mid-regional pro-A-type natriuretic peptide, mid-regional pro-adrenomedullin, and Copeptin to predict 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *J Card Fail.*, 2007, 13(1), 42-49.
- Giugliano, D., Ceriello, A., Paolisso, G., 1996. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care*, 19(3), 257-267.
- Gnanapavan, S., Kola, B., Bustin, S.A., Morris, D.G., McGee, P., Fairclough, P., Bhattacharya, S., Carpenter, R., Grossman, A.B., Korbonits, M., 2002. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab.*, 87(6), 2988.
- Gogas, D., Deyneli, O., Aydın, H., Tarçın, Ö., 2009. İçinde Diyabet ve Gebelik. Editör: İmamoglu Ş, Ersoy C. *Diabetes Mellitus*, 3. Baskı, Deomed Medikal Yayıncılık, İstanbul, 531-536.
- Grindling, K.K., Sorescu, D., Ushio-Fukai, M., 2000. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res*, 86(5), 494-501.
- Gruden, G., Landi A., Bruno, G., 2014. Natriuretic peptides, heart, and adipose tissue: new findings and future developments for diabetes research. *Diabetes Care*, 37(11), 2899-2908.

- Grundy, S., Daniels, S., Donato K., 2005. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Circulation journal of the American Heart Association*, 112(1), 2735-2752.
- Grundy, S.M., 1998. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*, 81(4A), 18B-25B.
- Grundy, S.M., 2008. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 28(4), 629-636.
- Gupta, R., Deedwania, P.C., Gupta, A., Rastogi, S., Panwar, R.B., Kothari, K., 2004. Prevalence of metabolic syndrome in an Indian urban population. *Int J Cardiol*, 97(2), 257-261.
- Gündoğdu, A.S., 2006. Metabolik sendrom, insülin direnci ve tip 2 diabetten korunma. *Diabet Esasları*. Birinci baskı, 12-21.
- Hanson, R.L., Imperatore, G., Bennett, P.H., Knowler, W.C., 2002. Components of the "metabolic syndrome" and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes*, 51(10), 3120-3127.
- Hatun, Ş., Çizmecioğlu, F., 2005a. Çocuklar için yakın bir tehlike: Metabolik sendrom. *Sted.*, 14(6), 140- 142.
- Hatun, Ş., Çizmecioğlu, F., 2005b Çocukluk çağında metabolik sendrom. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 48, 257-265.
- Higashi, Y., Sasaki, S., Nakagawa, K., Matsuura, H., Chayama, K., Oshima, T., 2001. Effect of obesity on endothelium-dependent. Nitric oxide-mediated vasodilation in normotensive individuals and patients with essential hypertension. *Am J Hypertens.*, 14, 1038-1045.
- Holwerda, D.A., 1972. A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries. I. Isolation and characterization. *Eur J Biochem.*, 28, 334-339(Abstract).
- Hoppichler, F., Lechleitner, M., Patsch, J.R., 1992. Pravastatin, a new cholesterol synthesis inhibitor for lowering increased serum cholesterol. *Z Gesamte Inn Med.*, 47(11), 523-527.
- Hosoda, H., Kojima, M., Kangawa, K., 2002. Ghrelin and the regulation of food intake and energy balance. *Mol Interv.*, 2, 494-503.
- Huang, F.Y., Peng, Y., Deng, X.X., Huang, B.T., Xia, T.L., Gui, Y.Y., Liu, R.S., Yang, Y., Pu, X.B., Chen, S.J., Chen, F., Zhu, Y., Chen, M., 2017. The influence of metabolic syndrome and diabetes mellitus on the N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level and its prognostic performance in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis.*, 28(2), 159-165.
- Hulley, S.B., Lo, B., 1983. Choice and use of blood lipid tests. An epidemiologic perspective. *Arch Intern Med.*, 143(4), 667-673.
- Inzucchi, S.E., Sherwin, R.S., 2005. The prevention of type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 34(1), 199-219.

- Iqbal, J., Al Qarni, A., Hawwari, A., Alghanem, A.F., Ahmed, G., 2018. Metabolic Syndrome, Dyslipidemia and Regulation of Lipoprotein Metabolism. *Curr Diabetes Rev.*, 14(5), 427-433.
- Isomaa, B., Almgren, P., Tuomi, T., Forsén, B., Lahti, K., Nissén, M., Taskinen, M.R., Groop, L., 2001. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 24(4), 683-689.
- Itoi, K., Jiang, Y.Q., Iwasaki, Y., Watson, S.J., 2004. Regulatory mechanisms of corticotropin-releasing hormone and vasopressin gene expression in the hypothalamus. *J Neuroendocrinol*, 16(4), 348-355.
- Jeon, T.Y., Lee, S., Kim, H.H., Kim, Y.J., Son, H.C., Kim, D.H., Sim, M.S., 2004. Changes in plasma ghrelin concentration immediately after gastrectomy in patients with early gastric cancer. *J Clin Endocrinol Metab.*, 89(11), 5392-5396.
- Kahn, C.R., Weir, G., King, G., Jacobson, A., Smith, R., Moses, A., 2005. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14th edition. Boston, MA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Kalenderoğlu, A., Savaş, H.A., Gergerlioğlu, S.H., Başaralı, K., Yumru, M., Selek, S., Büyükbaş, S., Ergene, N., 2010. Bipolar Hastalarda Serum Ghrelin Seviyeleri ve Metabolik Sendrom Arasındaki İlişki. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 47, 328-332.
- Kaplan, N.M., 1998. *Clinical Hypertension*. Williams and Wilkins, Baltimore, 41-99, 133-179, 246.
- Katan, M., Fluri, F., Morgenthaler, N.G., Schuetz, P., Zweifel, C., Bingisser, R., Müller, K., Meckel, S., Gass, A., Kappos, L., Steck, A.J., Engelter, S.T., Müller, B., Christ-Crain, M., 2009. Copeptin: a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke. *Ann Neurol.*, 66(6),799-808.
- Katan, M., Morgenthaler, N., Widmer, I., Puder, J.J., König, C., Müller, B., Christ-Crain, M., 2008. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level. *Neuro Endocrinol Lett*, 29(3), 341-346.
- Kayaalp, O., 2005. *Tıbbi Farmakoloji*. 11. Baskı, Hacettepe-Taş Yayıncılık, Ankara, 357-387.
- Kimm, H., Lee, S.W., Lee, H.S., Shim, K.W., Cho, C.Y., Yun, J.E., Jee, S.H., 2010. Associations between lipid measures and metabolic syndrome, insulin resistance and adiponectin. - Usefulness of lipid ratios in Korean men and women - *Circ J.*, 74(5), 931-937.
- Kitabchi, A.E., Umptierrez, G.E., Miles, J.M., Fisher, J.N., 2009. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*, 32(7), 1335-1343.
- Klok, M.D., Jakobsdottir, S., Drent M.L., 2006. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obesity Reviews*, 8(1), 21-34.

- Kojima, M., 2008. The discovery of ghrelin- a personal memory. *Regulatory Peptides*, 145(1-3), 2-6.
- Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H. and Kangawa, K., 1999. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402(6762), 656-660.
- Kozan, Ö., Oğuz, A., Abacı, A., Erol, C., Öngen, Z., Temizhan, A., Celik, S., 2007. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr.*, 61(4), 548-553.
- Köloğlu, S., 1996. *Endokrinoloji, Temel ve Klinik*, Medical Network, 1. baskı, Editör: Köloğlu S. *Diabetes Mellitus*, Ankara, 367-386.
- Laaksonen, D.E., Lakka H.M., Niskanen, L.K., Kaplan, G.A., Salonen, J.T., Lakka, T.A., 2002. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*, 156(11), 1070-1077.
- Lakka, H.M., Laaksonen, D.E., Lakka, T.A., Niskanen, L.K., Kumpusalo, E., Tuomilehto, J., Salonen, J.T., 2002. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*, 288(21), 2709-2716.
- Lean, M.E.J., Han, T.S., Morrison, C., 1995. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *British Journal Medical*, 311, 158-161.
- Li, W.Y., Chiu, F.C., Chien, Y.F., Lin, J.W., Hwang, J.J., 2011. Association of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide with metabolic syndrome. *Intern Med.*, 50, 1143-1147.
- Liang, J., Fu, J., Jiang, Y., Dong, G., Wang, X., Wu, W., 2015. TriGlycerides and high-density lipoprotein cholesterol ratio compared with homeostasis model assessment insulin resistance indexes in screening for metabolic syndrome in the chinese obese children: a cross section study. *BMC Pediatr.*, 15:138.
- Litwack G., 2008. Ghrelin, Editor: Gerald Litwack, Vol:77, Elsevier, USA, 13-25p.
- Magga, J., Marttila, M., Mantymaa, P., Vuolteenaho, O., Ruskoaho, H., 1994. Brain natriuretic peptide in plasma, atria, and ventricles of vasopressin- and phenylephrine-infused conscious rats. *Endocrinology*, 134(6), 2505-2515.
- Mahan, L.K., Arlin, M., 1996. *Krause's food, nutrition and diet therapy*, 9th Edition, WB Saunders Company, Philadelphia.
- Mandal, A., 2016. *History of Metabolic Syndrome* Life Sciences & Medicine News Medical.
- Meigs, J.B., Wilson, P.W., Nathan, D.M., D'Agostino, R.B. Sr, Williams, K., Haffner, S.M., 2003. Prevalence and characteristics of the metabolic

- syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes*, 52(8), 2160-2167.
- Melander, O., 2016. Vasopressin, from Regulator to Disease Predictor for Diabetes and Cardiometabolic Risk. *Ann Nutr Metab.*, 68(Suppl 2), 24-28.
- Misra, A. and Khurana, L., 2008. Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(11_supplement_1), s9-s30.
- Mitrakou, A., Kelley, D., Mokan, M., Venemam, T., Pangburn, T., Reilly, J., Gerich, J., 1992. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*, 326(1), 22-29.
- Morgenthaler, N.G., Muller, B., Struck, J., Bergmann, A., Redl, H., Christ-Crain, M., 2007. Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock*, 28(2), 219-226.
- Morgenthaler, N.G., Müller, B., Struck, J., Bergmann, A., Redl, H., Christ-Crain, M., 2007. Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock*, 28(2), 219-226.
- Munagala, V.K., Burnett, J.C. Jr, Redfield, M.M., 2004. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol.*, 29, 707-769.
- Muoio, D.M., Newgard, C.B., 2008. Mechanisms of disease: Molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and beta-cell failure in type 2 diabetes. *Mol Cell Biol.*, 9(3), 193-205.
- Must, A., Spadano, J., Coakley, E.H., Field, A.E., Colditz, G., Dietz, W.H., 1999. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA*, 282(16), 1523-1529.
- Nesto, R.W., 2005. Beyond low-density lipoprotein: addressing the atherogenic lipid triad in type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Am J Cardiovasc Drugs*, 5(6), 379-87.
- Nickel, C.H., Bingisser, R., Morgenthaler, N.G., 2012. The role of copeptin as a diagnostic and prognostic biomarker for risk stratification in the emergency.
- O'Rourke, R.A., Fuster Vi Alexander, R.W., 2012. *Hurst Kalp Hastalıkları El Kitabı*. 12. Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 276-285.
- Oğuz, A., 2006. *Metabolik Sendrom*, Editör: Özata M, Yöner A. Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet, 1. Baskı, İstanbul Medical yayıncılık, İstanbul, 550-565.
- Oğuz, A., Çaklılı, Ö.T., Çalık, B.T., 2018. Pure Investigators. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: PURE Turkey. *Turk Kardiyol Dern Ars.*, 46(7), 613-623.

- Olsen, M.H., Hansen, T.W., Christensen, M.K., Gustafsson, F., Rasmussen, S., Wachtell, K., Borch-Johnsen, K., Ibsen, H., Jørgensen, T., Hildebrandt, P., 2005. N-terminal pro brain natriuretic peptide is inversely related to metabolic cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome. *Hypertension*, 46, 660-666.
- Onat, A., 2009. Erişkinlerimizde Kalp Hastalıkları Prevalansı, Yeni Koroner Olaylar ve Kalpten Ölüm Sıklığı. [http://www.tekharf.org/ images/ 2009/bolum2.pdf](http://www.tekharf.org/images/2009/bolum2.pdf) (21.04.2013).
- Özbey, N., Orhan, Y., 2003. Diabetes Mellitus, 69-70.
- Özgür N., Hatipoğlu E., Kadioğlu P., 2013. Tip 1 diyabet tedavisinde yeni gelişmeler. *Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi*, 5(2), 1-6.
- Öztekin, S., Karakurt, Ö., Yazıhan, N., Ünal, İ., 2011. Beyin natriüretik peptidin metabolik sendrom parametreleri ile ilişkisi: Gözlemsel bir çalışma. *Anadolu Kardiyol Derg.*, 11, 678-684.
- Pişkinpaşa, S., Yıldız, B.O., 2005. Polikistik over sendromu. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 36, 168-174.
- Pulkkinen, L., Ukkola, O., Kolehmainen, M., Uusitupa, M., 2010. Ghrelin in diabetes and metabolic syndrome. *International journal of peptides*. 2010.
- Razzaghy-Azar, M., Nourbakhsh, M., Pourmoteabed, A., Nourbakhsh, M., Ilbeigi, D., Khosravi, M., 2016. An Evaluation of Acylated Ghrelin and Obestatin Levels in Childhood Obesity and Their Association with Insulin Resistance, Metabolic Syndrome, and Oxidative Stress *J Clin Med.*, 5(7).
- Reaven, G., 2002. Metabolic syndrome pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation*, 106(3), 286-288.
- Reaven, G.M., 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37(12), 1595-1607.
- Resnick, H.E., 2002. Metabolic syndrome in American Indians. *Diabetes Care*, 25(7), 1246-1247.
- Richards, A.M., McDonald, D., Fitzpatrick, M.A., Nicholls, M.G., Espiner, E.A., Ikram, H., Jans, S., Grant, S., Yandle, T., 1988. Atrial natriuretic hormone has biological effects in man at physiological plasma concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.*, 67(6), 1134-1139.
- Robich, M.P., Chu, L.M., Burgess T.A., Feng, J., Han, Y., 2012. Resveratrol preserves myocardial function and perfusion in remote nonischemic myocardium in a swine model of metabolic syndrome. *J Am Coll Surg.*, 215(5), 681-689.
- Rocchini, A.P., 2002. Obesity Hypertension. *AJH*, 15, 50S-52S.

- Rothermel, J., Kulle, A., Holterhus, P.M., Toshcke, C., Lass, N., Reinehr, T., 2016. Copeptin in obese children and adolescents: relationships to body mass index, cortisol and gender. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 85(6), 868-873.
- Ruskoaho, H., 2003. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev.*, 24(3), 341-356.
- Saito, Y., 2010. Roles of atrial natriuretic peptide and its therapeutic use. *J Cardiol.*, 56(3), 262-270.
- Saleem, U., Khaleghi, M., Morgenthaler, N.G., Bergmann, A., Struck, J., Mosley, T.H., Kullo, I.J., 2009. Plasma carboxy-terminal provasopressin (copeptin): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.*, 94(7), 2558-2564.
- Samson, S.L., Garber, A.J., 2014. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 43(1), 1-23.
- Satman İ, Yılmaz C, İmamoğlu Ş; 2007 Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu; Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 28-29.
- Satman, İ., Ömer, B., Tutuncu, Y., Kalaca, S., Gedik, S., Dinccag, N., Karsidag, K., Genc, S., Telci, A., Canbaz, B., Turker, F., Yilmaz, T., Cakir, B., Tuomilehto, J.; TURDEP-II Study Group., 2013. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.*, 28(2), 169-180.
- Seligman, R., Papassotiriou, J., Morgenthaler, N.G., Meisner, M., Teixeira, P.J., 2008. Copeptin, a novel prognostic biomarker in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*, 12(1), R11.
- Seokjae, P., Chaitanya, K.S., Eun-Kyoung, K., 2015. A metabolomic approach to understanding the metabolic link between obesity and diabetes. *Metabolomics Studies of Obesity and Diabetes. Mol. Cells*, 37(8), 587-596.
- Sherling, D.H., Perumareddi, P., Hennekens, C.H., 2017. Metabolic Syndrome: Clinical and Policy Implications of the New Silent Killer. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.*, 22(4), 365-367.
- Shiuya, T., Nakazato, M., Mizuata, M., Date, Y., Mondal, M.S., Tanaka, M., Nozoe, S., Hosoda, H., Kangawa, K., Matsukura, S., 2002. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab.*, 87(1), 240-244.
- Srikanthan, K., Feyh, A., Visweshwar, H., Shapiro, J.I., Sodhi, K., 2016. Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population. *Int J Med Sci.*, 13(1), 25-38.
- Stoiser, B., Mörtl, D., Hülsmann, M., Berger, R., Struck, J., Morgenthaler, N.G., Bergmann, A., Pacher, R., 2006. Copeptin, a fragment of the vaso-pressin

- precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure. *Eur J Clin Invest*, 36(11), 771-778.
- Stolz, D., Christ-Crain, M., Morgenthaler, N.G., Leuppi, J., Miedinger, D., Bingisser, R., Müller, C., Struck, J., Müller, B., Tamm, M., 2007. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest*, 131(4), 1058-1067.
- Şendur, M.A.N., Güven, G.S., 2011. Metabolik Sendroma Güncel Bakış, İç Hastalıkları Dergisi, 18, 125-131.
- Takaya, K., Ariyasu, H., Kanamoto, N., Iwakura, H., Yoshimoto, A., Harada, M., Mori, K., Komatsu, Y., Usui, T., Shimatsu, A., Ogawa, Y., Hosoda, K., Akamizu, T., Kojima, M., 2000. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab.*, 85(12), 4908-4911.
- Tall, AR. 1998. An overview of reverse cholesterol transport. *Eur Heart J.*, 19 Suppl A, A31-5.
- Tkac, I., 2005. Metabolic syndrome in relationship to type 2 diabetes and atherosclerosis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 68(Suppl 1), S2-9.
- Tracy, R.P., 2001. Is visceral adiposity the "enemy within"? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 21, 881-883.
- Tschop, M., Weyer, C., Tataranni, P.A., Devanarayan, V., Ravussin, E., Heiman, M.L., 2001. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*, 50(4), 707-709.
- Tsilchorozidou, T., Overton, C., Conway, G.S., 2004. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol*, 60(1), 1-17.
- Ukkola O., 2009. Ghrelin and metabolic disorders. *Current protein & peptide science*, 10(1), 2-7.
- Ukkola, O., 2005. Ghrelin and the metabolic balance. *Journal of endocrinological investigation*. 2005;28(9), 849-852.
- Ukkola, O., Poykko, S.M., Antero Kesaniemi, Y., 2006. Low plasma ghrelin concentration is an indicator of the metabolic syndrome. *Annals of medicine*, 38(4), 274-279.
- Unwin, N., Harland, J., White, M., Bhopal, R., Winocour, P., Stephenson, P., Watson, W., Turner, C., Alberti, K.G., 1997. Body mass index, waist circumference, waist:hip ratio and glucose intolerance in Chinese and European adults in Newcastle, UK. *J Epidemiol Community Health*, 51, 160-166.
- Van Lenten, B.J., Hama, S.Y., de Beer, F.C., Stafforini, D.M., McIntyre, T.M., Prescott, S.M., La Du, B.N., Fogelman, A.M., Navab, M., 1995. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest.*, 96(6), 2758-2767.

- Vintilă, M., Gheorghiu, M.L., Caragheorgheopol, A., Baculescu, N., Lichiardopol, C., Badiu, C., Coculescu, M., Grigorescu, F., Poiană, C., 2016. Increased copeptin levels in metabolic syndrome from a Romanian population, *J Med Life*, 9(4), 353-357.
- Voors, A.A., Von Haehling, S., Anker, S.D., Hillege, H.L., Struck, J., Hartmann, O., Bergmann, A., Squire, I., van Veldhuisen, D.J., Dickstein, K.; OPTIMAAL Investigators, 2009. C-terminal pro-vaso pressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study. *Eur Heart J*, 30(10), 1187-1194.
- Wong, C.Y., O'Moore-Sullivan, T., Fang, Z.Y., Haluska, B., Leano, R., Marwick, T.H., 2005. Myocardial and vascular dysfunction and exercise capacity in the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.*, 96(12), 1686-1691.
- Wu, C.J., Chang, H.W., Hung, W.C., Yang, C.H., Chen, Y.H., Su, C.Y., Yip, H.K., 2006. N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a biomarker of congestive heart failure and predictive of 30-day untoward clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ J.*, 70(2), 163-168.
- Xu, H., Li, X., Adams, H., Kubena, K. and Guo, S., 2019. Etiology of Metabolic Syndrome and Dietary Intervention. *Int J Mol Sci.*, 20(1), 128.
- Yalta, K., Yalta, T., Sivri, N., 2013. Copeptin and cardiovascular disease; A review of novel neurohormone. *International of Journal of Cardiology*, 167(5), 1750-1759.
- Yaman, A., 2009. Kilolu çocuklarda metabolik sendrom sıklığı ve özelliklerinin araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- Yenigün, M., 2001. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevi (2. Baskı), İstanbul, 51-61, 63-67, 69-81, 215-217, 237-243.
- Yki-Jarvinen, H., 1994. Pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet*, 343, 91-95.
- You, Y., Yu, Y., Wu, Y., Rao, W., Zhang, Y., Liu, Y., Yang, G., Fu, Y., Shi, J., Kou, C., 2017. Association Study between Ghrelin Gene Polymorphism and Metabolic Syndrome in a Han Chinese Population. *Clin Lab.*, 63(1), 175-181.
- Yu, J.H. and Kim, M.S., 2012. Molecular Mechanisms of Appetite. Regulation *Diabetes Metab J*, 36(6), 391-398.
- Zanetti, M., Gortan Cappellari, G., Semolic, A., Burekovic, I., Fonda, M., Cattin, L., Barazzoni, R., 2017. Gender-Specific Association of Desacylated Ghrelin with Subclinical Atherosclerosis in the Metabolic Syndrome. *Arch Med Res*, 48(5), 441-448.
- Ziaee, A., Esmailzadehha, N., Oveisi, S., Ghorbani, A., Ghanei, L., 2015. The Threshold Value of Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance in

Qazvin Metabolic Diseases Study (QMDS): Assessment of Metabolic Syndrome. *JRHS*, 15(2), 94-100.

Zimmet, P., Alberti, K.G.M., and Ríos, M.S., 2005a. A new International Diabetes Federation (IDF) worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 58(12), 1371-1375.

Zimmet, P., Magliano, D., Matsuzawa, Y., Alberti, G., Shaw, J., 2005b. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb.*, 12(6), 295-300.



ÖZGEÇMİŞ**Kişisel Bilgiler**

SOYADI, Adı :KILIÇ, Sibel
Uyruğu :T.C
Doğum yeri ve tarihi :Ankara 1980
Medeni hali :Bekâr
Telefon :505-355-2836
E-posta :sibelklc@gmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Yüksek lisans	Bilkent Eğitim Bilimleri Enstitüsü (Tezsiz)	2006
Lisans	Abant İzzet Baysal Fen Edebiyat	2004
Lise	Sokullu Mehmet Paşa Lisesi	1999

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2013-2017	Alaca Devlet Hastanesi	Biyolog
2017-	Bilkent Şehir Hastanesi	Biyolog

Yabancı Dil

YDS - 70