

**T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA AORTUN  
ELASTİK ÖZELLİKLERİ VE KAROTİS İNTİMA  
MEDİA KALINLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Selahattin AKYOL**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Recep DEMİRBAĞ**

**ŞANLIURFA  
2009**

## **TEŐEKKÖR**

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile yetişmemde büyük katkıları olan kardiyoloji anabilim dalı başkanı, tez danışmanım ve değerli hocam, Sayın Doç. Dr. Recep Demirbağ' a;

Bilgilerinden istifade etme imkânı bulduğum diğer hocalarım Sayın Doç. Dr. Ali Yıldız'a ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Yusuf Sezen'e;

Uzmanlık eğitimim süresince çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, kardiyoloji kliniğinin hemşire ve personeline;

Sevgi ve desteklerini hep yanımda hissettiğim aileme teşekkür ederim.

**Dr. Selahattin AKYOL**

# **İÇİNDEKİLER**

**Sayfa**

<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>i</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>ii-iii</b>
<b>TABLOLAR</b>	<b>iv</b>
<b>ŞEKİLLER</b>	<b>v</b>
<b>KISALTMALAR</b>	<b>vi-vii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>viii</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>ix</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>2</b>
<b>2. 1. Metabolik Sendrom</b>	<b>2</b>
<b>2. 1. 1. Tarihçe</b>	<b>2</b>
<b>2. 1. 2. Tanı Kriterleri</b>	<b>3</b>
<b>2. 1. 3. Prevelansı</b>	<b>5</b>
<b>2. 1. 4. Etiyopatogenezi</b>	<b>6</b>
<b>2. 1. 5. İlgili Olduğu Klinik Durumlar</b>	<b>7</b>
<b>2. 1. 5. 1. Obezite</b>	<b>7</b>
<b>2. 1. 5. 2. Hipertansiyon</b>	<b>8</b>
<b>2. 1. 5. 3. Dislipidemi</b>	<b>10</b>
<b>2. 1. 5. 4. İnsülin Direnci ve Glukoz Metabolizması</b>	<b>12</b>
<b>2. 1. 5. 5. Endotel Disfonksiyonu</b>	<b>13</b>
<b>2. 1. 5. 6. Subklinik İnflamasyon</b>	<b>14</b>
<b>2. 1. 5. 7. Hiperkoagülabilité</b>	<b>15</b>
<b>2. 1. 5. 8. Kardiyovasküler Olaylarla İlişkisi</b>	<b>15</b>
<b>2. 1. 6. Klinik Yaklaşım</b>	<b>17</b>
<b>2. 1. 6. 1. Fiziksel aktivite ve yaşam tarzı değişiklikleri</b>	<b>17</b>
<b>2. 1. 6. 2. İlaç tedavileri</b>	<b>17</b>
<b>2. 2. Aortun Elastik Özellikleri</b>	<b>18</b>
<b>2. 2. 1. Arteryel Stiffnes</b>	<b>18</b>
<b>2. 2. 2. Arteryel Stiffnes ve Kompliansın Ölçümü</b>	<b>19</b>
<b>2. 2. 3. Aort Sertliğini Etkileyen Faktörler</b>	<b>20</b>
<b>2. 3. Karotis İntima Media Kalınlığı</b>	<b>21</b>

2. 3. 1. KIMK Ölçümü	22
2. 3. 2. İMK ve Risk Faktörleri Arasındaki İlişki	23
2. 3. 3. İMK ve KAH Arasındaki İlişkisi	24
3. MATERYAL ve METOD	26
3. 1. Aortun Elastikiyet Parametrelerinin Hesaplanması	27
3. 2. Karotis İntima Media Kalınlığının Ölçümü	27
3. 3 . İstatistiksel analiz	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	38
6. KAYNAKLAR	40

## TABLÖLAR

**Tablo 1:** ATP III kriterlerine göre MetS'un dünya populasyonundaki prevalansı

**Tablo 2:** Metabolik sendromda lipid, lipoprotein, apolipoprotein, enzim ve proteinlerdeki değişimler

**Tablo 3:** Metabolik sendromu olan ve olmayan olguların demografik, klinik ve biyokimyasal bulguları

**Tablo 4.** Grup I ve II'deki olguların kullandığı ilaçlar

**Tablo 5.** İki grupta aortun elastik özellikleri ve ekokardiyografik ölçütler

**Tablo 6.** Metabolik sendrom bileşenleri ile aort elastik özellikleri ve karotis intima media kalınlığının ilişkisi

**Tablo 7.** Aort gerilimi, aortik esnekliği ve karotis intima media kalınlığını tüm olgularda ki ikili ve çoklu analizlerde ilişkili olduğu parametreler

## ŞEKİLLER

**Şekil 1.** Metabolik sendromda artmış abdominal obezite ve serbest yağ asitlerinin etkisi

**Şekil 2.** İnsülin direnci ve endotel disfonksiyonunun ateroskleroza ilerleyiş modeli

**Şekil 3.** Ana karotis, bifürkasyon ve internal karotis arterde intima media kalınlığı ölçümü

**Şekil 4.** Her iki grupta ortalama aort gerilimi (**4A**), aort esnekliği (**4B**) ve karotis intima media kalınlığı (**4C**)

**Şekil 5.** Metabolik sendrom bileşenleri arasına aort esnekliği (**5A**), aort gerilimi (**5B**) ve karotis intima media kalınlığının (**5C**) grafik olarak gösterilmesi

**Şekil 6.** Aort geriliminin yaş ile ilişkisi

**Şekil 7.** Aort esnekliğinin yaş ile ilişkisi

**Şekil 8.** Karotis intima media kalınlığının yaş ile ilişkisi

## KISALTMALAR

AACE	Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği
ADE-İ	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
AoD	Aort Sistolik Çap
AoS	Aort Sistolik Çap
Apo	Apolipoprotein
ARB	Anjiotensin Reseptör Blokerleri
AS	Arteryel stiffnes
ATP III	Erişkin Tedavi Paneli III
BÇ	Bel Çevresi
CE	Kolesterol Ester
CM	Şilomikron
DM	Diabetes Mellitus
EGIR	Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HOMA	Homeostaz Modeli Değerlendirmesi
HT	Hipertansiyon
IDF	Uluslararası Diabet Birliği
İKA	İnternal Karotis Arter
İMK	İntima Media Kalınlığı
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KİMK	Karotis İntima Media Kalınlığı
KKH	Koroner Kalp Hastalığı
KVH	Kardivo Vasküler Hastalık
LCAT	Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz
MetS	Metabolik Sendrom
METSAR	Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
Mİ	Miyokard İnfarktüsü
NB	Nabız Basıncı
NCEP	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı

NDH	Nabız Dalga Hızı
NHANES III	Erişkin Amerikalı Kadın ve Erkeklerde Yapılan Ulusal Sağlık Ve Beslenme Araştırma Çalışması III
PAI-1	Plazminojen İnhibitörü-1
QUICKI	Kantitatif İnsülin Duyarlılığı Kontrol İndeksi
SYA	Serbest Yağ Asidi
TEKHARF	Türkiye’de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı
TG	Trigliserid
TNF- $\alpha$	Tümör Nekrozis Faktör- $\alpha$
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
WHO	Dünya Sağlık Örgütü



## ÖZET

**GİRİŞ VE AMAÇ:** Aortun esnekliğinde azalma aterosklerozun erken evresinde meydana gelir ve kötü prognoz göstergesidir. Metabolik sendrom sık ve artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir. Bu çalışmada metabolik sendromu olan ve olmayan olgu gruplarında aortun elastikiyet özellikleri ve karotis intima media kalınlığı ile bunların MetS bileşenleri ile olan ilişkisi araştırıldı.

**METOD:** Ulusal kolesterol eğitim programı üçüncü erişkin tedavi paneli III ölçütlerine göre metabolik sendromu olan (n=52, Grup I) ve olmayan (n=52, Grup II) 104 olgu çalışmaya alındı. Tüm olgularda ekokardiyografik inceleme yapıldı. M-mod ekokardiyografiyle aortun sistolik ve diyastolik çapları ölçüldü, aortun elastik özelliklerinden gerilimi (strain) ve esnekliği (distensibilite) hesaplandı. Karotis intima media kalınlığına B-mod ultrason ile bakıldı.

**BULGULAR:** Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü hariç diğer metabolik sendrom komponentleri I'de grup II'ye göre anlamlı derecede daha yüksekti (hepsi için,  $p<0.05$ ). Diğer klinik ve demografik parametreler her iki grupta benzerdi (hepsi için  $p>0.05$ ). İlaç kullanımlarında beta bloker ve fibrat kullanımı metabolik sendrom olanlarda fazlaydı (her ikisi için  $p<0.05$ ). Grup I ve II arasında aortik gerilim (sırasıyla %  $4.66\pm 1.51$  e karşı %  $5.56\pm 1.39$ ,  $p=0.002$ ), esnekliği ( $1.79\pm 0.50$  e karşı  $2.28\pm 0.70$   $\text{cm}^2 \cdot \text{dyn}^{-1} \cdot 10^6$ ,  $p<0.001$ ) ve karotis intima media kalınlığı ( $7.07\pm 1.32$  e karşı  $6.51\pm 1.14$  mm,  $p=0.024$ ) yönünden anlamlı farklar vardı. Tüm olgularda aort gerilimi ve esnekliği yaş, metabolik sendrom varlığı ve metabolik sendrom komponentleri ile anlamlı bağımsız ilişki göstermekteydi (hepsi için  $p<0.05$ ).

**SONUÇ:** Metabolik sendromlu hastalarda aort gerilimi ile esnekliğinde azalma ve karotis intima media kalınlığında ise artış gözlenmektedir. Aortada ki bu fonksiyonel değişikliklerin artmış kardiyovasküler riskten sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Metabolik sendrom, aortik gerilim, aort esnekliği, karotis intima media kalınlığı, ekokardiyografi

## ABSTRACT

### ELASTIC PROPERTIES OF THE AORTA AND CAROTIS INTIMA MEDIA THICKNESS IN METABOLIC SYNDROME

**BACKGROUND AND AIM:** Reduction in aortic distensibility occurs early in the atherosclerosis process and carries a poor prognosis. Metabolic syndrome is common and it is associated with increased cardiovascular mortality. In this study, we studied elastic properties of the aorta and carotis intima media thickness in subjects with metabolic syndrome and their relationship with metabolic syndrome components.

**METHOD:** A total of 104 subjects with (n=52, Group I) and without (n=52, Group II) metabolic syndrome were studied. Metabolic syndrome was diagnosed using the NCEP ATP-III criteria. Echocardiographic examination was performed in all subjects. Systolic and diastolic diameters were measured by M-mode echocardiography, and elastic indices (aortic strain and distensibility) were calculated. Carotis intima media was assessed by B-Mode ultrasonography.

**RESULTS:** The components of the metabolic syndrome except high density lipoprotein cholesterol were significantly higher Group I than group II (all of  $p < 0.05$ ). Other clinical and demographic parameters were similar in two groups (all of  $p > 0.05$ ). Taken used medicine included beta blocker and fibrat are too many in subjects with metabolic syndrome (both of  $p < 0.05$ ). There is significantly differences of the the aortic strain (respectively %  $4.66 \pm 1.51$  versus %  $5.56 \pm 1.39$ ,  $p = 0.002$ ), distensibility (respectively  $1.79 \pm 0.50$  versus  $2.28 \pm 0.70$   $\text{cm}^2 \cdot \text{dyn}^{-1} \cdot 10^6$ ,  $p < 0.001$ ), and carotis intima media ( $7.07 \pm 1.32$  mm versus  $6.51 \pm 1.14$  mm,  $p = 0.024$ ) in between group I and II. In multivariate regression analysis, aortic strain and distensibility showed independent relationships with age, presence of metabolic syndrome and components of the metabolic syndrome (all of  $p < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** The observed that aortic strain and distensibility decreased and carotis intima media increased in metabolic syndrome. These data supported that the functional changes of the aorta may be responsible in the increased cardiovascular risk.

**Keywords:** Aortic distensibility, aortic strain, metabolic syndrome, intima-media thickness, echocardiography



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Son yıllarda sebep olduğu mortalite ve morbidite açısından üzerinde sıkça durulan metabolik sendrom (MetS) temel olarak; insülin direnci, glukoz intoleransı, hiperinsülinemi, dislipidemi ve hipertansiyonun (HT) birlikteliğidir (1). Tüm dünyada sıklığı giderek artmakta ve bu artışın da temelde artan obezite ve insülin direncine bağlı olduğu düşünülmektedir (2). MetS aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar (KVH) morbidite ve mortaliteyi rölatif riski 1,5–3,0 katında arttırmaktadır (3). Bu risk artışında aortun elastik özelliklerinden meydana getirdiği değişikliklerinde etkin olabileceği bilinmektedir (4). Aortun gerilimi "strain" ve esnekliği "distensibilite", aortun elastik özellikleri olarak kullanılan parametrelerdir (5). Bu parametreler ekokardiyografik ve sfigmomanometrik kan basıncı ölçümleri ile noninvaziv olarak hesaplanabilmektedir (6). Non-invaziv olarak elde edilen bu parametrelerin invaziv olarak elde edilenlere benzer olduğu gösterilmiştir (7). Karotis intima medya kalınlığı (KİMK) olarak ifade edilen artmış arteryel duvar kalınlığı ve vasküler yapıdaki değişikliklerdir. KİMK erken veya subklinik ateroskleroz için yaygın olarak kabul görmüş bir ateroskleroz belirtecidir (8,9,10).

MetS tanısı almış olan hastalarda KİMK'nı ve aort elastik özelliklerini karşılaştıran çalışma sınırlı sayıdadır (11,12). MetS'da aortun esnekliğinin karşılaştırıldığı bir çalışma da MetS olması ile değil, kan basıncı ile aortun esnekliği arasında ilişki bulunmuştur (11). MetS'u oluşturan bazı unsurlarının aortik damar sertliği ile ilişkisi olduğu bilinmektedir (13,14,15). Ancak çok az çalışmada büyük arter duvar sertliği ile MetS'un bütünü arasındaki ilişkinin varlığı incelenmiştir (16). Bu çalışma MetS'u olan ve olmayan olgularda aortun elastik özellikleri ve KİMK değerlendirilmesi ve bu ölçütlerin MetS bileşenleri ile olan ilişkisinin açıklanması amacıyla düzenlenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2. 1. Metabolik Sendrom

MetS dünyada giderek daha fazla sayıda insanı etkileyen önemli bir morbidite nedenidir. Hareketsiz hayat tarzının benimsenmesi ve beslenme alışkanlığında değişme gibi çevresel etkenler yanında, kalıtımla gelen bazı özellikler de rol oynamaktadır (17).

MetS birden fazla kardiyovasküler risk faktörünün bir araya gelmesi sonucu oluşur. MetS'un başlıca bileşenleri glukoz intoleransı, HT, dislipidemi, visseral obezite, hiperkoagulabilite olarak sıralanabilir (18).

MetS'da altta yatan esas nedenin insülin direnci olduğuna inanılmaktadır. İnsülin direnci, plazma glukoz düzeyini azaltma fonksiyonunun bozulduğu insülin duyarlılığındaki azalma şeklinde tanımlanmaktadır (19).

#### 2. 1. 1. Tarihçe

MetS, ortak genetik ve çevresel ortamlarda gelişen aterosklerotik risk faktörlerinin bir arada bulunmasıyla karakterize bir hastalıktır. MetS ilk kez 1923 yılında Kylin tarafından HT, hiperglisemi ve gut hastalığının bir arada olma eğilimi olarak tanımlanmıştır (20). Daha modern tanımlama 1960'lı yıllarda obezite, HT, diyabet ve hiperlipidemi birlikteliği olarak önerilmiştir. 1970'li yıllarda Alman araştırmacılar ilk kez "MetS" terimini kullanmışlar ve aynı zamanda bu durumun aterosklerozla ilişkisini araştırmışlardır (21). 1990'lı yılların başında Ferrannini ve ark. insülin direnci ve hiperinsülineminin arteryel HT'un patogenezinde rol aldığını belirlemişlerdir. Reaven bu sendromun altta yatan nedeni olarak insülin direncini ileri sürmüştür. Ferrannini "insülin rezistans sendromu" terimini, Reaven ise "Sendrom X" terimini kullanmıştır (22,23). Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (ATP III) durumu tanımlamak için "MetS" terimini kullanmaktadır (24).

MetS'a ilk çıktığından beri şu isimler verilmiştir (25,26);

- Aterotrombogenik sendrom

- Beer-belly sendrom ( Bira göbeği sendromu)
- Kardiyovasküler sendrom
- Kısmi kardiyovasküler risk faktör sendromu
- Ölümcül dördlü
- Dismetabolik sendrom
- Dismetabolik sendrom X
- İnsülin Rezistans Sendromu
- İnsülin rezistans-dislipidemi sendromu
- Metabolik kardiyovasküler sendrom
- MetS
- MetS X
- Multiple MetS
- Plurimetabolik Sendrom
- Sendrom X
- Reaven's Sendromu.

### **2. 1. 2. Tanı Kriterleri:**

Oluşturulan bu kriterlerden hangisinin kardiyovasküler riski en iyi belirlendiği çok net olmamakla birlikte, en çok bilineni ve klinik pratikte uygulama kolaylığı nedeniyle yakın zamana kadar en çok tercih edileni Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) Erişkin Tedavi Paneli III (ATP III)'dür.

#### **A- NCEP-ATP III MetS Tanı Kriterleri (24)**

Aşağıdaki kriterlerden 3 veya daha fazlasının varlığı ile MetS tanısı konulur.

- Bel Çevresi (BÇ): Erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm
- Trigliserid (TG)  $\geq$  150 mg/dl

- Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL)-Kolesterol: Erkeklerde  $< 40$  mg/dl, kadınlarda  $< 50$  mg/dl
- Kan Basıncı: Sistolik  $\geq 130$  ve/veya diastolik  $\geq 85$  mmHg
- Açlık Kan Şekeri (AKŞ)  $\geq 110$  mg/dl

#### B- Dünya Sağlık Örgütü (WHO) MetS Tanı Kriterleri (27)

İnsülin direnci ve/veya bozulmuş açlık glukozu veya glukoz intoleransı veya Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) temel şart olup aşağıdaki kriterlerden 2 veya daha fazlasının varlığı ile MetS tanısı konulur.

- HT:
  - o Sistolik  $\geq 140$  mmHg ve/veya
  - o Diastolik  $\geq 90$  mmHg ve/veya
  - o Antihipertansif tedavi
- Dislipidemi:
  - o TG  $\geq 150$  mg/dl ve/veya
  - o HDL-Kolesterol: Erkeklerde  $< 30$  mg/dl, kadınlarda  $< 35$  mg/dl
- Santral obezite:
  - o Bel/Kalça oranı: Erkeklerde  $> 0,90$ , kadınlarda  $> 0,85$  ve/veya
  - o Vücut kitle indeksi (VKİ)  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>
- Mikroalbuminüri (Üriner albümin / kreatinin oranı  $\geq 30$  mg/g)

#### C- Uluslararası Diabet Birliği (IDF) MetS Tanı Kriterleri (28)

- Santral Obezite,
  - o Avrupalı bireylerde erkeklerde BÇ  $\geq 94$  cm, kadınlarda BÇ  $\geq 80$  cm
  - o Güney Asyalılarda (Çin, Malay ve Hindistan popülasyonuna dayanarak) erkeklerde BÇ  $\geq 90$  cm, kadınlarda BÇ  $\geq 80$  cm
  - o Japonlarda erkeklerde BÇ  $\geq 85$  cm, kadınlarda BÇ  $\geq 90$  cm
  - o Etnik Güney ve Orta Amerikalılarda -daha spesifik bilgi elde edilene kadar- Güney Asya önerileri kullanılacak.
  - o Sahara altı Afrikalılarda, -daha spesifik bilgi elde edilene kadar- Avrupa önerileri kullanılacak.
  - o Doğu Akdeniz ve Ortadoğu (Arap) popülasyonlarında, -daha spesifik bilgi elde edilene kadar- Avrupa önerileri kullanılacak.

Bu kriteri sağlayan bireylerde aşağıdaki kriterlerden ikisinin bulunması ile tanı konulur.

- TG:  $\geq 150$  mg/dl veya tedavi altında olmak
- HDL-Kolesterol: Erkeklerde  $< 40$  mg/dl ve kadınlarda  $< 50$  mg/dl veya tedavi altında olmak
- Sistolik kan basıncı  $\geq 130$  mmHg veya diastolik kan basıncı  $\geq 85$  mmHg veya tedavi alıyor olmak
- AKŞ  $\geq 100$  mg/dl veya tip 2 DM tanısı olmak

#### D- Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR) MetS Tanı Kriterleri (27)

- Diabetik olmayan bireylerde, insülin direnci veya hiperinsülinemi ve aşağıdaki kriterlerden en az ikisi:
- AKŞ  $\geq 110$  mg/dl
- HDL-Kolesterol  $< 40$  mg/dl veya TG  $\geq 180$  mg/dl
- BÇ: Erkeklerde  $\geq 94$  cm, kadınlarda  $\geq 80$  cm
- Kan basıncı  $\geq 140/90$  mmHg

#### E- Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE) MetS Tanı Kriterleri (29)

Yüksek riskli bireylerde; VKİ  $> 25$  kg/m<sup>2</sup> veya BÇ erkeklerde  $\geq 102$  cm, kadınlarda  $\geq 88$  cm ve aşağıdaki kriterlerden en az ikisi

- AKŞ  $\geq 110$  mg/dl; İkinci saat şekeri  $\geq 140$  mg/dl
- HDL-Kolesterol: Erkeklerde  $< 40$  mg/dl, kadınlarda  $< 50$  mg/dl
- TG  $\geq 150$  mg/dl
- Kan Basıncı  $\geq 130/85$  mmHg

### 2. 1. 3. Prevelansı

MetS sıklığı, ilerleyen yaş ve vücut ağırlığı artışıyla artar, aynı zamanda kullanılan kriterler ve incelenen toplumlara göre de değişkenlik göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 yaş ve üzeri kişilerde MetS sıklığı %27 bulunmuş ve kadınlarda daha hızlı olmak üzere artmakta olduğu saptanmıştır (30).

Ülkemizde, 2004 yılında yapılan Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde MetS sıklığı %35 olarak saptanmıştır. Bu araştırmada kadınlarda MetS sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur



(kadınlarda %41,1, erkeklerde %28,8) (31). Geniş kapsamlı diğerk bir çalışma olan Türkiye’de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı (TEKHARF) çalışmasında ise MetS sıklığı 30 yaş ve üstü kadınlarda %45, erkeklerde %28, olarak tespit edilmiştir (32).

MetS prevelansı ile ilgili farklı kriterler kullanılarak çeşitli toplumlar için birçok çalışma yapılmıştır (20) (Tablo-1).

Tablo-1. ATP III kriterlerine göre MetS’un dünya populusyonundaki prevelansı

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

#### 2. 1. 4. Etiyopatogenezi

MetS etiyojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte; obezite ve adipoz doku bozuklukları, insülin direnci ve hepatik, vasküler ve immünolojik etkenlerden kaynaklanan ve sendromun oluşmasını tetikleyen bağımsız etmenlerin sendromun gelişmesinde önemli

etkileri olduğu düşünölmektedir (18,33,34). Bazı hipotezlere göre insölin direnci birincil nedenken, bir başka hipoteze göre de asıl etken hormonal değişikliklerin neden olduğu abdominal obezitedir. Kronik strese bağlı olarak yükselen plazma kortizol düzeyleri; abdominal obezite, insölin direnci ve dislipidemi gelişimine neden olmaktadır (33). Diğer taraftan genetik nedenler de sendromun tetikleyicisi olarak göz önüne alınmaktadır (18,34).

Aile öyküsünde tip 2 DM, HT ve obezite olan kişilerin, aile öyküsünde bu özellikler bulunmayan kişilere göre MetS olma olasılıklarının arttığı, insölin dirençlerinin daha yüksek olduğu çeşitli çalışmalar ile tespit edilmiştir (35,36,37,38).

## **2. 1. 5. İlgili Olduğu Klinik Durumlar**

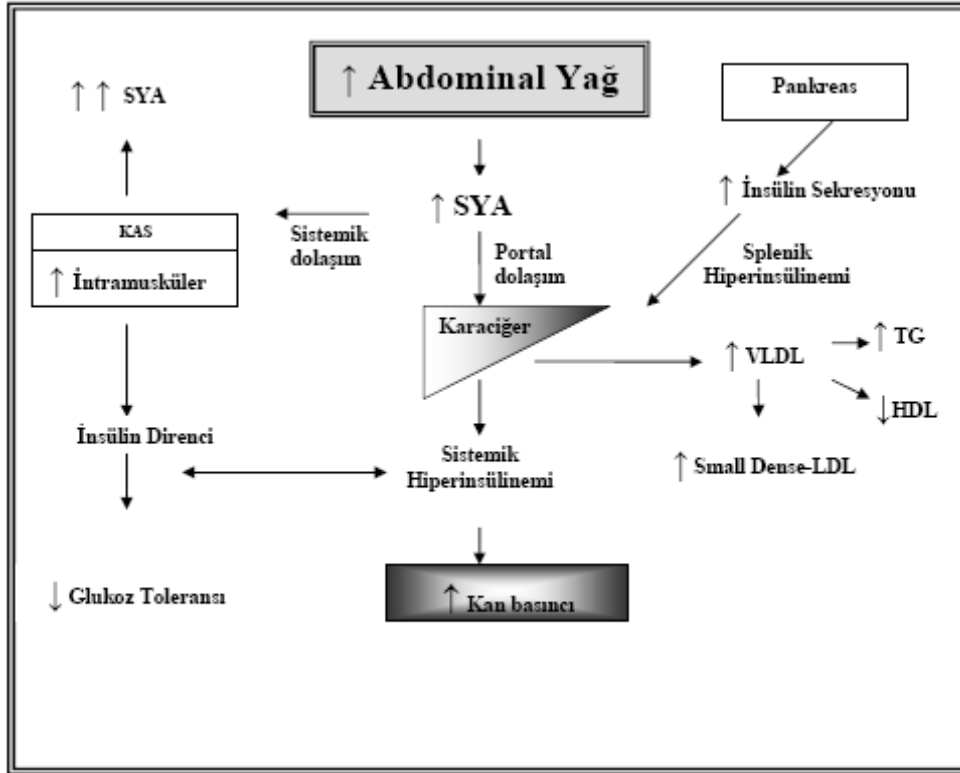
### **2. 1. 5. 1. Obezite**

Fazla kiloluluk ve obezite birçok hastalığa yatkınlık yaratır. Bu bireylerde dislipidemi, HT ve tip 2 DM gibi KVH risk faktörleri de obeziteye sıklıkla eşlik etmektedir. VKİ (kilogram cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile elde edilir) oranının 30 kg/m<sup>2</sup> ve üzerinde olması obezite olarak tanımlanır. Fazla kiloluluk VKİ'nin 25-29,9 arasında olmasıdır (39). Abdominal obezite ise erkeklerde bel çevresinin 102 cm'den kadınlarda ise 88 cm'den geniş olmasıdır (40). Erişkin Amerika'lı kadın ve erkeklerde yapılan Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Çalışması III (NHANES III) verilerine göre normal kilolularda MetS sıklığı %5 iken, kilo fazlalığı olan kişilerde %22, obezlerde %60'a varan düzeylerde görölmektedir (41). Framingham çalışmasında 16 yıllık izlemde 2,25 kg ve üzerindeki kilo artışı MetS gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak görölmüştür (42). Pouliot ve arkadaşları abdominal obezitenin MetS'un olası sebeplerinden birisi olduğunu vurgulamışlardır (43). Obezite, insölin direnci ve KVH ilişkisini değerlendiren bir çalışmada VKİ arttıkça, insölin direncinin de aynı oranda arttığı saptanmıştır (44).

Abdominal yağ dokusu, femoral ve subkutan yağ dokusuna göre lipolitik hormonlara daha duyarlıdır. Bu nedenle abdominal obezitede hem açlık hem de yemek sonrası dönemde, plazma serbest yağ asidi (SYA) düzeyi, diğer obezite tiplerine göre önemli ölçüde yüksektir (45). Abdominal yağ dokusundan yüksek düzeyde salınan SYA'leri portal dolaşım yoluyla karaciğere taşınarak çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) yapımına ve hepatositlerde TG depolanmasına neden olur. Bu durum karaciğer metabolizmasında bozulmaya yol açar,

hiperinsülinemi, insülin direnci ve dislipidemi gelişimine neden olur ve hepatik glukoz üretiminde artış meydana gelir (46).

Yapılan çalışmalarda, artmış plazma SYA konsantrasyonunun, kas hücresinde de artmış TG birikimine neden olduğu, glukoz metabolizmasını engellediği ve bu hücrelerde insülin direncine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (47,48) (Şekil-1).



Şekil-1. MetS'da artmış abdominal obezite ve SYA'lerinin etkisi.

Artmış abdominal yağ dokusunun, dislipidemiye ve glukoz toleransında bozulmayla yakın ilişkisinin gösterilmesi, abdominal obezitenin MetS'da önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir (49).

### 2. 1. 5. 2. Hipertansiyon

HT, tip 2 DM ve dislipideminin birlikteliği uzun yıllardır bilinmektedir. 1968 yılında Menhert ve Khulmann bunların ortak bir kökenden kaynaklanmış olabileceğini, 1997 yılında Ferrannini insülin direnci ve hiperinsülineminin arteriyel HT patogenezinde rol aldığını belirtmişlerdir (50).

MetS komponentleri arasında, en sık görülen durumlardan biri de yüksek kan basıncıdır. İlk kez Reaven MetS'da insülin direncinin HT'a yol açabileceğini bildirmiştir (51). Hipertansif hastaların yaklaşık yarısı VKİ'ne göre obezdir (52). MetS'lu hastaların da yaklaşık üçte biri hipertansiftir. MetS'lu hastalarda HT'un gelişim mekanizmaları ile ilgili birçok teori vardır (53,54):

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

MetS'lu hastaların üçte birinde HT görülür. İnsülin direncinin HT ve diğer KVH'ların gelişiminde etkili olduğu bilinmektedir. Bu ilişki birçok mekanizmaya dayandırılmaktadır. İnsülin normal kilodaki bir kişiye verildiği zaman vazodilatasyon oluşturur fakat insülin direnci durumunda bu etkisini kaybeder (55). Ayrıca insülin böbrekte sodyum retansiyonu üzerine etkilidir. İnsülin direnci durumunda bu etkisi devam eder (56). İnsülin sempatik sistem aktivitesini de artırır. Bu etki insülin direnci durumunda da devam eder (57). İnsülin direncinin tedavi edilmesi ile kan basıncında düşme görülmektedir.

Hiperinsülinemi doğrudan sempatik sinir sistemi aktivitesini etkileyerek ya da vazokonstriksiyon ve renal sodyum tutumuna neden olarak HT'u tetikleyebilmektedir (58,59). Ayrıca vasküler rahatlama için önemli olan durumları azaltarak da kan basıncını yükseltebilir. Ayrıca renin-anjiyotensin sistemi de iskelet ve yağ dokusunda insülinin kullanılmasını bozarak vazodilatör etkiyi olumsuz yöne çevirebilmektedir (59). İnsülinin doğrudan bir vazodilatör etkisi bulunmaktadır (60,61). Bu etki; nitrik oksit üretimi tarafından gerçekleştirilir. Obezite ve diyabet gibi insülin direnci ile ilgili olan durumlarda azalmış nitrik oksit üretiminin bulunduğu gözlenmiştir. Ayrıca plazma SYA'lerinin yüksek konsantrasyonları da nitrik oksit üretimi üzerinde insülin direnci etkisi oluşturmaktadır (60). Normal bireylerde, plazma insülindeki akut artışlar sonucunda arteriyal basınç yükselmeden

sempatik nöral akımda artış gerçekleşmektedir. Ancak aşırı şükrozlu beslenme, obezite veya HT gibi durumlar altında insülinin bu vazodilatör etkisi sempatik sinir sistemi tarafından geçersiz olarak algılanmaktadır. Hatta zayıf olan HT'lu bireylerin %50'sinde insülin direnci ve hiperinsülinemi görülebilmektedir (61,62). İnsülin direnci aynı zamanda renal sodyum geri emilimini uyarmaktadır. Sodyum tutulumu kardiyak verimin artmasından sorumludur. Normal kan basıncı düzeylerinin sağlanabilmesi için periferal vazodilatasyonla bu sorun dengelenir. Ancak insülin direncinin olduğu durumlarda periferal vazodilatasyon bozulmakta ve sempatik adrenerjik aktivite artmaktadır. Sonuçta bozulan vazodilatasyon ile sodyum tutulumu gerçekleşerek kan basıncı yükselmektedir (60).

### 2. 1. 5. 3. Dislipidemi

MetS'lu hastalar hiperinsülinemi ve insülin direncinin eşlik ettiği, plazma SYA'lerinin artışı, hipertrigliseridemi, apolipoprotein B ve "küçük-yoğun" düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeylerinde yükseklik, özellikle HDL 2 fraksiyonunda olmak üzere HDL düzeylerinde düşüklük ile karakterize bir dislipidemi tablosu gösterirler (63,64,65) (Tablo-2).

**Tablo-2.** MetS' da lipid, lipoprotein, apolipoprotein, enzim ve proteinlerdeki değişimler

LİPİDLER	LİPOPROTEİNLER	APOLİPOPROTEİNLER	ENZİMLER, PROTEİNLER
↑ SYA	↑ VLDL ve SD-LDL	↑ Apo B-100 ve Apo B-48	↓ Lipoprotein Lipaz
↑ TG	↓ HDL	↓ Apo A	↑ Hepatik Lipaz ve kolesterol ester transfer protein

SD: küçük yoğun Apo: Apolipoprotein

Şilomikron (CM) asıl olarak diyetle alınmış olan TG'den oluşur. Çevresinde Apo B-48 lipoproteini vardır. CM ince barsaktan emilip dolaşıma katıldığında, HDL'den gelen Apo E ve Apo CII'ye katılır. Apo CII daha çok yağ dokusu kapillerinde bulunan lipoprotein lipaz enziminin aktive edilmesinden sorumludur. Bu aktivasyon sonucunda CM içerisindeki TG parçalanır ve monoaçil gliserol, SYA ve gliserol oluşur. CM'deki TG parçalanınca geriye kalan CM karaciğer tarafından alınır. Bu Apo E ve Apo B48 sayesinde olur (66,67,68).

VLDL karaciğer tarafından üretilir, asıl olarak TG'den oluşur. VLDL'nin görevi TG'yi karaciğerden perifer dokulara taşımaktır. VLDL yüzeyinde apolipoprotein olarak Apo B-100, Apo CII ve Apo E taşır. Periferde lipoprotein lipaz tarafından parçalanır. Bunun sonucu olarak boyutu azalır ve daha dens olur. Yüzey komponenti olan Apo CII ve Apo E tekrar HDL'ye geçer. Kolesterol ester (CE) transfer proteini tarafından HDL'deki CE VLDL'ye geçerken, VLDL'den de TG ve fosfolipid HDL'ye geçer. Bunun sonucu olarak VLDL plazmada LDL'ye dönüşür (66,67,68).

LDL'yi sadece Apo B100 taşır. Kolesterol ve CE'den zenginken TG'den fakirdir. Asıl görevi kolesterolü perifer dokulara ve karaciğere taşımaktır. Apo B-100 hücre yüzey membranına bağlanarak hücre içerisine kolesterol taşınmasını sağlar. Bu olay reseptör aracılı endositozudur. Dolaşımdaki makrofajlarda yüksek düzeyde çöpçü reseptör aktivitesi vardır. Bunlar sayesinde köpük hücreler oluşur, bu hücreler damar duvarında plak oluşumunun önemli bir basamağını oluşturur (66,67,68).

HDL karaciğerde sentezlenir ve egzositozla dolaşıma salınır. HDL diğer lipoproteinlerdeki Apo CII kaynağıdır. Karaciğerden dolaşıma salındığında disk şeklindedir ve esterifiye olmamış kolesterol taşır. Hızla periferik dokulardan kolesterol alarak sferik şekil alır. Lesitin kolesterol açıl transferaz enzimi tarafından kolesterol esterifiye edilir. CE, VLDL ve karaciğere taşınır (66,67,68).

Düşük HDL düzeyleri proaterojeniktir ve artmış koroner kalp hastalığı (KKH) sıklığı ile ilişkilidir. LDL-Kolesterol düzeylerinin düşürülmesi ile KKH mortalite ve morbiditesinde anlamlı azalma sağlanmıştır. Ancak LDL-Kolesterol düşürücü tedaviye karşın bu hastaların büyük bir kısmı kardiyovasküler olay yaşamaktadır. Ayrıca KKH olanların %30'unda LDL Kolesterolün normal düzeylerde olmasına karşılık HDL-Kolesterol düşüklüğü söz konusudur (69).

Epidemiyolojik çalışmalarda HDL-Kolesterol düşüklüğünün KKH için bağımsız bir risk faktörü olduğu (70,71,72,73) ve VA-HIT (74) çalışması ile düşük HDL- Kolesterol düzeylerinin yükseltilmesinin kardiyovasküler olaylarda anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir. HDL-Kolesterol esas olarak ters kolesterol transportu ile aterosklerozdan koruyucu etki göstermektedir (75). VA-HIT sonuçlarına göre HDL-Kolesteroldeki her bir %1 mg/dl artış KKH'ye bağlı ölüm ve miyokard infarktüsü oranında %3 azalma sağlamıştır (74).

#### 2. 1. 5. 4. İnsülin Direnci ve Glukoz Metabolizması

İnsülin direnci diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak ateroskleroz ve kardiyovasküler olayların gelişimini etkilemektedir. İnsülin direncinin MetS’da oynadığı patofizyolojik rolde immünite ve inflamasyonun etkili olduğu düşünülmektedir (76).

DM koroner arter hastalığı (KAH) için oldukça önemli bir risk faktörüdür (77). Diyabetik olmayanlardaki %30 oranına karşın, diyabetik hastalar arasındaki tüm ölümlerin %80’i ateroskleroz nedenlidir. Diyabetik hastalarda KAH bağlı mortalite ve morbidite normal popülasyona göre 2-3 kat fazladır (78). Önceden miyokard infarktüsü (Mİ) geçirmemiş tip 2 diyabetiklerde infarktüs riski önceden Mİ geçirmiş non diyabetiklerle benzerdir; bu oransal benzerlik diğer risk faktörlerinin kontrolü ile de değişmemektedir. Bu nedenlerle KAH olmayan diyabetik bir kişinin gelecekteki kardiyovasküler olaylar için risk düzeyi önceden KAH bulunan diyabetik olmayan bir kişiyle eşdeğer olarak kabul edilmektedir (79).

Diyabet tüm hasta gruplarında aterosklerozun doğal seyrini hızlandırmakta ve daha yaygın aterosklerotik lezyonla birlikte daha fazla sayıda koroner damar tutulumuna neden olmaktadır (78). Plak ülserasyonu ve tromboz diyabetik hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (79). Tüm diyabetik hastaların %80’ininde, karakteristik olarak 40 yaşından sonra gelişen, tip 2 DM vardır. Tip 2 DM’un metabolik mekanizmaları insülin direnci ve pankreatik beta hücre insülin salgılamasında genetik olarak programlanmış bir bozukluğun bileşimidir. İnsülin direnci tip 2 DM başlangıcına kadar 8-10 yıl kadar öncülük eder ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden dislipidemi, HT ve prokoagülan durum ile ilişkilidir (80,81). MetS’lu birçok hasta belirgin diyabet gelişiminden yıllar önce bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı gösterirler (82,83).

Bozulmuş açlık glukozu tanımlamasında açlık glukoz seviyelerinin 110 ile 126 mg/dl arasında olması kabul edilirken, yakın zamanda alt sınır daha da aşağıya çekilerek 100 ile 126 mg/dl arası olması önerilmiştir. Bozulmuş glukoz toleransı ise, oral glukoz tolerans testinin 2. saat değerlerinin 140 ile 200 mg/dl arasında bulunması olarak tanımlanmıştır (84).

Diyabette görülen KVH’ların gelişiminde hiperglisemi, hiperinsülinemi, ve insülin direncinin tetiklediği çeşitli hücrel ve metabolik mekanizmalar rol almaktadır. Diyabetli bir hastada Mİ riski, diyabeti olmayan, Mİ geçirmiş bir hastanın tekrar Mİ geçirme riski ile benzer bulunmuştur (85). Bu nedenle ATP III kılavuzunda DM’lu hastalardaki kardiyovasküler risk, KAH olan bireylerdeki ile eşit kabul edilmiş ve DM bir KAH eşdeğeri

olarak tanımlanmıştır. Bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde kardiyovasküler olaylara bağlı ölüm gelişme riski normal glukoz toleransı olanlara göre daha yüksek bulunmuştur, bozulmuş açlık glukozu ise riski arttırmamıştır (86). Ailesinde tip 2 DM bulunanlarda glukoz tolerans testinin 2. saat değerlerinin karotis İMK ile açlık glukoz değerlerinden daha fazla ilişkili olduğu gösterilmiştir (87).

Normal açlık glukoz seviyeleri bulunan kişilerde de insülin direnci bulunabilmektedir (88). İnsulin duyarlılığının değerlendirilmesinde çeşitli metodlar kullanılmaktadır. Hem altın standard olarak kabul edilen hiperinsülinemik klamp tekniğinde hem de glukoz tolerans testine dayanan yaklaşımlarda yaşanan uygulama zorlukları nedeniyle yeni yöntemler geliştirilmiştir. Homeostaz Modeli Değerlendirmesi (HOMA) ve Kantitatif İnsülin Duyarlılığı Kontrol İndeksi (QUICKI) metodlarında tek bir açlık insülin ve glukoz ölçümü yeterli olmaktadır (89).

#### **2. 1. 5. 5. Endotel Disfonksiyonu**

Abdominal obezite; yağ dokusu kökenli metabolik ürünler, hormonlar ve sitokinler aracılığı ile bazı uygunsuz kardiyovasküler, renal, metabolik, protrombotik, ve inflamatuvar yanıtları tetikleyebilir. Bu yanıtlar (hiperinsülinemi, hiperglisemi, dislipidemi, hiperleptinemi, hiperkortizolemi, değişmiş vasküler yapı ve fonksiyon ile renin anjiotensin sistemi aktivitesi, hiperkoagülabilité, değişmiş kallikrein-kinin sistemi) tek başlarına ve kombine olarak insülin direnci ve endotel disfonksiyonuna yol açarak KVH riskini arttırmalar (90) (Şekil-2).

Endotel disfonksiyonu, vazokonstriktörler ve vazodilatatörler, büyümeyi uyaran ve baskılayan faktörler, proaterojenik ve antiaterojenik faktörler, prokoagülan ve antikoagülan faktörler arasındaki dengenin kısmi veya tam kaybı olarak tanımlanabilir.

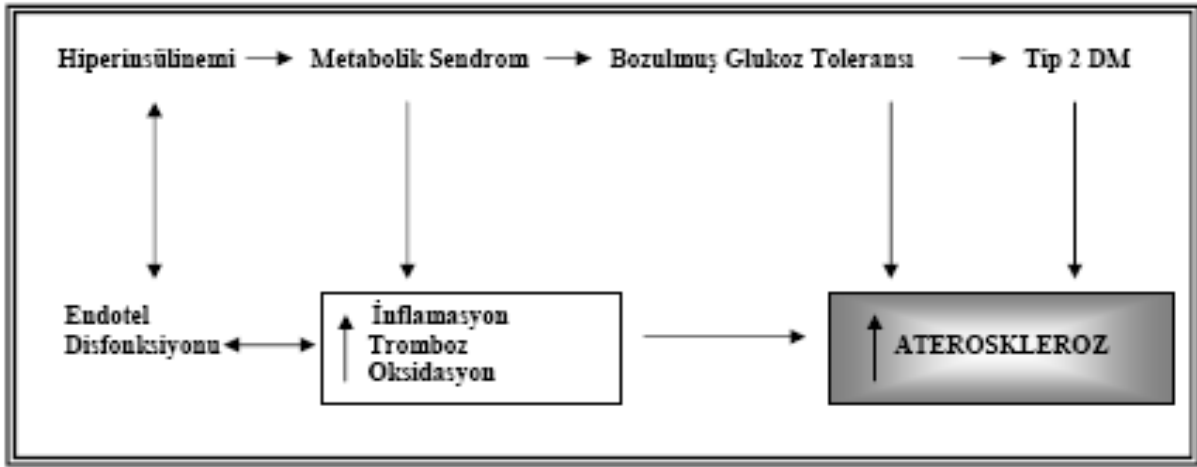
KVH risk faktörlerine sahip bireylerde hastalık başlamadan önce endotel disfonksiyonu bulunduğu ve bunun da ateroskleroz gelişiminde önemli bir erken safha olduğu kabul edilmektedir (91,92). Endotel hücrelerinde nitrik oksit üretilmektedir. Daha sonra nitrik oksit vasküler düz kas hücrelerine yayılıp gualinat siklaz enziminin aktivasyonu ile siklik guanozin monofosfat üretimini uyarır ve siklik guanozin monofosfattaki artış vazodilatasyonu indükler (93).

Hücresel düzeyde, insülin ile uyarılmış glukoz alımı ve nitrik oksit üretimi fosfatidilinositol-3 kinaz yolağı üzerinden gerçekleşir ve bu yolak vasküler endotelde nitrik



oksit sentazın aktivitesini artırır. İnsülin direnci ve tip 2 DM olan kişilerin iskelet kasında fosfatidilinositol-3 kinaz yolağının baskılandığı gösterilmiştir (93).

Endotelin-1 insülin ve diğer agonistlere yanıt olarak endotel hücreleri tarafından salgılanan potent vazokonstriktör bir peptittir. Hiperinsülineminin endotel hücrelerinde endotelin-1 üretimini uyarıp fosfatidilinositol-3 kinaz yolağını baskılayarak insülin direncini daha da arttırdığını, nitrik oksit ile yarışarak ve süperoksit üretimini artırarak endotel disfonksiyonunu tetiklediğini düşündüren çalışmalar vardır (93).



Şekil-2. İnsülin direnci ve endotel disfonksiyonunun ateroskleroza ilerleyiş modeli.

### 2. 1. 5. 6. Subklinik İnflamasyon

MetS’da subklinik inflamasyon bulunur. Subklinik inflamasyonun hem insülin direnci hem de aterosklerozun gelişiminde rol oynadığına dair güçlü kanıtlar vardır (94).

Yapılan bazı çalışmalarda obez ve insülin direnci olan bireylerin plazmalarında tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) düzeylerinde ve aktivitesinde birkaç kat artış saptanmıştır. VKİ ve hiperinsülinemi ile pozitif korelasyon gösteren TNF- $\alpha$ , İnsülin reseptör substrat-1’in serin fosforilasyonunu artırarak insülin sinyalizasyonunu bozar (91).

TNF- $\alpha$  ve adiponektin, nükleer transkripsiyon faktör-kappa B uyarılmasında birbirleri ile ters etki yaparlar. TNF- $\alpha$ , nükleer transkripsiyon faktör-kappa B uyarılması yoluyla oksidatif strese neden olur. Böylece, okside olmuş LDL artışı, dislipidemi, glukoz intoleransı, insülin direnci, HT, endotel disfonksiyonu ve aterogenez ile sonuçlanan mekanizmaları tetikler. Yüksek düzeydeki SYA, insülin ve glukoz konsantrasyonunun da nükleer transkripsiyon faktör-kappa B aktivasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (95).

Santral adipozitlerin sentezlediği TNF- $\alpha$ , interlökin-6'yı uyarır. İnterlökin-6 ise hepatositlerde C-reaktif protein ve fibrinojen gibi akut faz reaktanlarının temel düzenleyicisidir. C-reaktif protein düzeylerinin endotel disfonksiyonu ve insülin direncinin derecesi ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (91).

### **2. 1. 5. 7 Hiperkoagülabilite**

MetS artmış pıhtılaşma faktör düzeyleri [doku faktörü, faktör VII ve fibrinojen] ve fibrinolitik yolların inhibisyonu [artmış plazminojen inhibitörü-1 (PAI-1) ve azalmış doku plazminojen aktivatörü aktivitesi] ile karakterizedir. Aynı zamanda, endotel disfonksiyonu ve dislipideminin varlığı trombosit agregasyonunu tetiklemekte, dolayısıyla hem arteriyel hem de venöz sistemde trombotik olay riski daha da artmaktadır (93).

Fibrinolizis doku plazminojen aktivatörü ve PAI-1 arasındaki denge sonucu sıkı bir şekilde kontrol edilir. Yapılan çalışmalarda yüksek PAI-1 düzeyleri ve artmış KVH riski arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Kronik inflamasyonun PAI-1 artışına katkıda bulunduğu ve abdominal yağ dokusu miktarı ile PAI-1 düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğu bildirilmiştir (96).

Artmış fibrinojen düzeyleri MetS'da kronik inflamasyon ve insülin direnci ile ilişkilidir. Fibrinojen trombinin etkinliğinin düzenlenmesinde ve trombus oluşumu için son substrat sağlamada büyük öneme sahiptir ve KVH için de prediktif değeri vardır (90,91).

### **2. 1. 5. 8. Kardiyovasküler Olaylarla İlişkisi**

MetS ve kardiyovasküler olaylarla ilişkisini araştıran çalışmalardan en uzun izlem süresine sahip olan NHANES II kohortundan Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 64 milyon erişkini yansıtabilecek şekilde alınan 30-75 yaşları arasındaki 6255 bireyin (%54 kadın) izleminde, başlangıç MetS ve KVH'ı olmayan bireylerle kıyaslandığında KAH bağlı mortalite riski modifiye NCEP-ATP III kriterlerine göre MetS'lu bireylerde 2,02 kat artmış olarak saptanmıştır. Bu çalışmada BÇ yerine VKİ kullanılmıştır. Yine aynı çalışmada MetS'a ait bir veya iki özellik bile KAH mortalitesinde artışla beraber bulunurken, MetS'un kendini oluşturan komponentlerine göre kardiyovasküler mortaliteyi öngörmeye daha değerli olduğu belirlenmiştir (97).

Yine modifiye NCEP-ATP III kriterlerinin kullanıldığı West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) çalışmasında MetS tekli analizde KAH riskinde 1,76 kat artışa yol açarken çoklu analizde bu oran 1,30 kat olarak saptanmıştır. Bu çalışmada MetS'lu bireylerin diyabet gelişim riskinde 3,5 kat artış olduğu saptanmıştır. Sendromun dört veya beş komponentinin pozitif olduğu bireylerde KAH riskinde artış 3,7 kat olarak bulunmuştur (98). Modifiye WHO kriterlerinin kullanıldığı 11 Avrupa çalışmasının kohortundan yaşları 30-89 arasındaki 6156 erkek ve 5356 bayan non-diabetik bireyin ortalama 8,8 yıl izlendiği çalışmada tüm nedenli mortalitede MetS 1,4 kat artışa yol açarken, kardiyovasküler nedenli mortalitede MetS'un erkeklerde 2,26 kat, kadınlarda ise 2,78 kat artışa yol açtığı gösterilmiştir (99).

Cardiovascular Health Study (CHS) çalışmasından başlangıçta kardiyovasküler hastalığı olmayan ve herhangi bir antidiyabetik veya antihipertansif ajan almayan 2175 bireyin 4,1 yıllık median takip süresinde koroner ve serebrovasküler olay riski incelendiğinde NCEP-ATP III kriterleri %38 risk artışı ile kendini oluşturan tekil komponentler ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız prediktör olarak saptanırken bu durum WHO kriterleri için sağlanamamıştır (100).

2815 bireyin alındığı bir başka kardiyovasküler mortalite çalışmasında WHO ve NCEP-ATP III kriterleri kardiyovasküler mortaliteyi önlemede yeterliyse de, uygulamada daha basit olan NCEP-ATP III kriterleri düşük risk grubu bireylerde kardiyovasküler mortaliteyi öngörmede daha üstün bulunmuştur (101).

Finlandiya'da yapılan 'Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Faktör Study' kohortundan başlangıç KAH'ı veya diyabeti olmayan 1209 erkek bireyin alındığı, ortalama izlem süresinin 11,6 yıl olduğu bir çalışmada Modifiye WHO kriterlerine göre sigara, alkol alımı ve serum LDL-kolesterol düzeylerinden bağımsız olarak MetS'un kardiyovasküler mortalite riskinde 3,0 kat artışa neden olduğu saptanmış ve NCEP-ATP III kriterlerinin bel çevresi için sınır olarak 102 cm yerine 94 cm kullanıldığında, WHO kriterlerine yakın düzeyde prediktör olduğu bulunmuştur (102).

## **2. 1. 6. Klinik Yaklaşım**

### **2. 1. 6. 1. Fiziksel aktivite ve yaşam tarzı değişiklikleri:**

MetS gelişiminde en önemli iki faktör obezite ve insülin direncidir. Her iki faktör için de azaltılmış kalori alımı ve düzenli egzersiz belirgin yarar sağlamaktadır (103). Hedeflenen yaşam tarzı değişiklikleri;

- 6-12 ay içinde vücut ağırlığının %5-10'unun kaybedilmesi
- VKİ'nin 25 kg/m<sup>2</sup>'nin altına indirilmesi
- Haftada 5 kez en az 30 dk süren, orta derecede fiziksel aktivite
- Diyetle doymuş yağ alımının %5'in altında tutulması
- Toplam kalorisinin en fazla %25-30'unun yağlardan oluşması
- Şeker ve tuz kullanımının azaltılması, sigaranın bırakılmasıdır.

### **2. 1. 6. 2. İlaç tedavileri:**

MetS tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri ve fiziksel aktivite ile birlikte ilaçlar da kullanılmaktadır. Sendrom birbirinden farklı bir çok komponentten oluştuğu için şimdilik en iyi yaklaşım komponentlerin hepsi için spesifik, uygun doz ve sürede ilaç kullanmaktır (103). Henüz sadece MetS tedavisinde kullanılacak tek bir ilaç geliştirilmemiştir. Bu konudaki en büyük zorluk MetS'un hala tamamlanmamış olan tanımlanma kriterleridir. Bilinen en önemli ve ölümcül komplikasyon olan KVH'lardan korunma için etkinliği kanıtlanmış, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADE-İ), anjiotensin reseptör blokerleri (ARB), Hidroksi-Metil-Glutaril Koenzim A inhibitörleri (Statinler), fibratlar yoğun olarak kullanılmaktadır (104,105,106). Bunun yanı sıra klinikte yaygın kullanılan, insülin direncini azaltan metformin ve tiazolidindion grubu ile ilgili geniş kapsamlı olumlu çalışmalar mevcuttur (107,108).

Günümüzde yeni tedavi seçenekleri için çalışmalar yapılmaktadır (109):

- İnsulin reseptör aktivasyonu
- Adenozin Monofosfat kinaz
- İnflamatuar aktivitenin bileşenleri
- Endokannabinoid reseptörleri

- Nükleer Reseptörler.
- Kortikosteroid üretim sistemi
- Mitokondrial oksidatif süreç

Bu çalışmalar devam ederken, hastanın tedaviye uyumundaki problemlerden yola çıkarak tüm komponentlere yönelik tek tablet uygulaması gündeme gelmiştir. Ancak MetS'un her insanda aynı klinik ile seyretmemesi ve tedavi titrasyonunun zorluğu bu yöntemi sınırlamaktadır (109).

## **2. 2. Aortun Elastik Özellikleri**

Arteriyel stiffnes; damar duvarında elastik doku kaybından kaynaklanan damar serleşmesi ve bunun sonucunda da aralıklarla kasılan kalbin oluşturduğu pulsasyonları yontarak, kanın bu dokular içinden hemen tamamen aralıksız bir akışla geçmesinin kaybıdır. Arteriyel kompliyans; sabit bir damar uzunluğunda belirli bir basınç için mutlak çap değişikliği yani arteriyel duvarın genişleyebilirliğidir. Kan damarlarının duvar bileşenleri, damar yapısı ve biçimi, kan volümü, damar içi basıncı ve otheregülatuar mekanizmalar arteriyel kompliyansı oluşturmaktadır (110).

Sol ventrikül sistolü sırasında fırlatılan stroke volüm basınç oluşturmaktadır. Buna karşı arteriyel sistemde genişleme meydana gelir. Arterlerdeki depo volümünde (diyastol sonunda arterde kalan kan miktarı) arteriyel kompliyansa bağımlıdır. Sistol sırasındaki aorta ve büyük arterlerde fazla miktarda volüm depolanabilir. Bu yüzden proksimal aorta ve major dalları arteriyel sirkülasyon kompliyansı üzerine en çok paya sahiptir(111).

### **2. 2. 1. Arteriyel Stiffnes (AS)**

AS, distensibilite veya kompliyans; büyük arterlerin nabız basıncı karşısında genişleme kabiliyetinin göstergeleridir. AS; sigara içimi, hiperkolesterolemi, DM, HT gibi bilinen aterosklerotik risk faktörlerinin artışı ve yaşlanmanın sonucu olarak meydana gelir (112-116). Artmış AS veya azalmış distensibilite; damar sistemin yaygın aterosklerotik tutulumunun göstergesidir (117,118). Yaşlanma ve kan basıncının damar üzerine etkileri elimine edildikten sonra artmış AS; KAH (118), serebrovasküler (119) ve periferik damar aterosklerozun göstergesidir (120).

AS, total mortalitenin bir göstergesi olmanın yanı sıra; renal hastalık, stroke, demans, kalp yetmezliği ve Mİ gibi vasküler hastalıklar için de belirleyici öneme sahiptir (116–121).

Kardiyovasküler risk faktörlerinin kan damarları üzerin etkisi birçok çalışmada incelenmiştir. Bu risk faktörlerinin damarlarda yaptıkları yapısal değişiklikler sonucu damarların sertleştiği ve kompliyansın azaldığı ortaya konmuştur. Özellikle ilgi büyük damarlara kaymış olup, büyük damarlarda ki stiffnesin artmasıyla kardiyovasküler mortalite ve morbitenin arttığı bulunmuştur (122,123). Bu yüzden son zamanlarda aortik stiffnesteki artışın tedavi gerektiren bir risk faktörü olduğu kabul görmüştür. KAH'ı olan bireylerde aortik stiffnesin artmış olması ve KAH için bağımsız bir belirleyici olduğu ortaya konmuştur (124).

### 2. 2. 2. Arteriyel Stiffnesin Ölçümü

Arteriyel Stiffnes anjiyografi, manyetik rezonans görüntüleme, ekokardiyografi, intravasküler ultrason ve venöz oklüzyon pletismografi ile direkt olarak, atım hacmi/nabız basıncı oranı, nabız dalga hızı, nabız kontür analizi, total komplians ile indirekt olarak ölçülebilir. En önemli direkt ölçme yöntemi eş zamanlı nabız basıncı ile arterin çap veya alan değişikliğinin in vivo olarak ölçülmesidir. İndirekt ölçmede en sık nabız dalga hızı (NDH) kullanılmıştır (125,126). NDH, nabız basınç dalgasının ayağa varış süresinden ve bu dalganın katettiği mesafeden hesaplanmaktadır. Bu invaziv ya da non-invaziv olarak ölçülebilir. NDH arteriyel elastik özelliklerinin saptanmasında kullanışlıdır. NDH ölçümünde nabız dalgasının kaydı doppler ultrasonografi ile yapılsa bile mesafenin ölçümünde sorun yaşanabilmektedir. Bu yüzden, transtorasik ekokardiyografideki aort çapı ve sfingomanometrik kan basıncı ölçümü ile hesaplanan aortik strain, beta indeksi ve aortik distensibilite bunun yerine önerilmektedir (6). Non invaziv olarak elde edilen bu parametrelerle invaziv olarak elde edilenlerin benzer olduğu gösterilmiştir (7). Yalnız bu parametrelerin gösterdiği elastikiyetin, çıkan aortaya ait oluşu ve bu bölgenin koroner kan akımından etkilenmesi bazı durumlarda kısıtlama oluşturabilir (127). Bu kısıtlamayı aşmak için Schieken ve arkadaşlarının önerdikleri inen aort akım doppler trasesinden hesaplanan aortik stiffnes indeksi kullanılabilir (128).

Aortun elastik özelliklerini gösteren aort gerilimi ve esnekliği aşağıdaki formüller kullanılarak hesaplanabilir:

$$\text{Aort gerilimi (\%)} = 100 \times (\text{aort sistolik çap (AoS)} - \text{aort sistolik çap (AoD)}) / \text{AoD}$$

Aort esnekliği (cm<sup>2</sup> x dyn<sup>-1</sup> x 10<sup>-6</sup>) = 2 x (AoS-AoD) / (AoD x nabız basıncı (NB))  
(6,129)

### 2. 2. 3. Aort Sertliğini Etkileyen Faktörler

Aort sertliğini etkileyen faktörler üç ana gruba ayrılır:

Fizyolojik özellikler; Yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, hormonal durum, genetik özellikler, kan basıncı.

Çevresel faktörler; Beslenme, sigara, egzersiz.

Hastalıklar; HT, hiperkolesterolemi, DM, KAH, serebrovasküler hastalık, renal yetmezlik (130).

Leorayd ve Taylor'ın çalışmalarında insan damar duvarının viskoelastik özelliğinin yaşla değiştii gösterilmiştir (131).

Sağlıklı bir kadında arteryel sertlik menapoza kadar erkeklerden düşük olma eğilimindedir ancak postmenapozal dönemde aradaki fark azalmaktadır (132,133,134). Akut östrojen uygulanması aort sertliğini düzeltmekte ve KAH'ı olan ya da olmayan postmenapozal kadınlarda arter dalga yansımasını düşürmektedir. Premenapozal kadınlarda bu zararlı etkiler, östrojenin yararlı etkileriyle telafi edilmektedir (135). Hormonal değişimin yer aldığı diğer bir olay gebeliktir. Poppas ve arkadaşları hamileliğin arteriyel sertlik üzerine olan etkilerini araştırmıştır. Post menapozal dönemde arteryel sertlik artmaktadır (136).

London ve arkadaşları, kadınların elektif arteryel sisteminin daha kısa olmasından dolayı, artış indeksinin daha büyük olduğu bildirilmiştir (137).

Hipertansif hastalarda aort duvarı üzerinde yüksek basınçla oluşan stres hem yapısal değişikliklere yol açmakta hem de ateroskleroza neden olmaktadır. Aort sertliğindeki artışla bu durumun neden olduğu bildirilmiştir (138).

Benetos ve arkadaşları renin-anjiotensin-aldesteron sisteminde, endotelin reseptörlerinde ve nitrik oksit sentazda genotipin rolünü değerlendirmiştir (139).

Hamazaki ve arkadaşları Japonya'da balıkçı ve çiftçi kasabalarında oturanları karşılaştırdıklarında, yüksek balık tüketenlerde aortik sertliğin önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Balık yağının hücre sel büyüme faktörlerini ve monosit

migrasyonunu inhibe ederek aterosklerotik plağın büyümesini geciktirdiğini bildirmiştir (140).

Wollersheim ve arkadaşlarının ultrasonografi ile karotid, femoral ve popliteyal arterlerde kronik sigara içimi sonrası elastikiyetin azaldığını rapor etmişlerdir (141). Benzer şekilde karotid ve brakial arterlerde elastikiyetin azaldığını bildirmişlerdir (142). Cameron ve ark. 4 haftalık egzersiz sonrası aortik stiffnessin azaldığını göstermiştir (143)

Artmış düz kas tonusu, heterojen yapısal değişiklikler ve azalmış vazo vazorum akımının HT'a bağlı arteriyel elastik özelliklerin fonksiyonel değişiminde rol aldığı görülmektedir (144,145).

Glukoz, insülin ve TG seviyelerinin artmalarının arteriyel sertliği arttırdığı düşünülmektedir (146).

Stefanadis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada invaziv ve noninvaziv yöntemlerle basınç çap ilişkileri ile aort elastisitesi değerlendirilmiş ve KAH olan hastalarda tekrarlayan koroner olaylarda aortik elastisite kuvvetli ve bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (127). Stroklü popülasyonda artmış aortik sertlik olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (147).

Yaşla ve basınçla eşleştirilen normal kontrol grubuna göre hemodiyaliz hastalarında aortik nabız basınç dalgası daha fazla yükselmiştir. Arteriyel duvar sertliği femoral ve brakial arterlere göre aortada daha belirgindir (148).

Yaşa bağlı aortik sertlik artışının Marfan sendromlu olgularda sağlıklı kontrol gruplarına göre daha fazla olduğu görülmüştür (149).

### **2. 3. Karotis İntima Media (KİMK) Kalınlığı**

Arterler, en içte intima, orta da media ve en dışta adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşurlar (150). İntima tek sıra endotel hücre tabakasından oluşur ve de aterosklerotik lezyonun olduğu bölgedir. Media tabakası düz kas hücrelerini, elastik ve kollejen liflerini içerirken, adventisya tabakası en değişken tabaka olup yoğun kollejen ve elastik lifler içermektedir. İMK intima-media kompleksini yani endotel hücrelerini, konnektif dokuyu, düz kas hücrelerini ve plak oluşumu için gerekli olan lipid yoğunluğunu gösterir (150). İMK'nın ultrason ile gösterilmesi intima ile mediayı birbirinden ayıramaz (151). İMK'nın artışı intima ve/veya media tabakasının kalınlaşması sonucunda olmaktadır (151,152).



İMK ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod ultrason ile ölçülmüştür (153). Daha sonraları cerrahi olarak çıkartılan aortada ki İMK'nın ölçümlere çok yakın olduğu gösterilmiştir. 1990'lı yıllarda ölçümlerin daha rahat yapılabilmesi ve de karotis arterinin sık olarak incelenmesinden dolayı İMK ölçümünde karotis arteri kullanılmaya başlanılmıştır (154).

Sistemik bir hastalık olan ateroskleroz çocukluk çağından başlayarak sessiz bir ilerleme ile klinik olarak (Mİ veya inme) orta ve ileri yaşlarda karşımıza çıkmaktadır (155). Çocukluk ve adolosan döneminde risk faktörlerinin bulunması bu ilerlemeyi hızlandırır. Bu nedenle erken aterosklerotik değişikliklerin gösterilebilmesi risk faktörlerinin azaltılabilmesi için çok önemlidir (156).

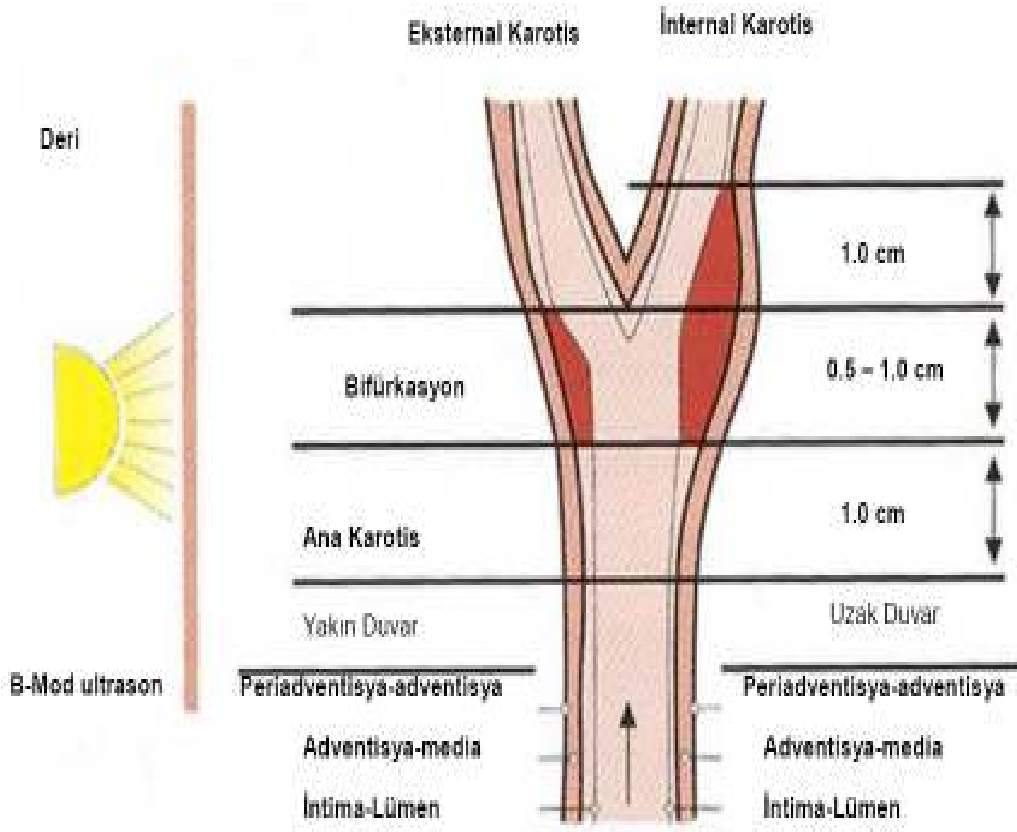
Bazı damarlar ateroskleroza daha eğilimli iken, aterosklerozun lokal veya tek bir alana kısıtlı kalması oldukça nadirdir. Aynı zamanda bir arteriyal bölgede hastalığa ait klinik belirtilerin ortaya çıkması diğer arteriyal bölgelerde de klinik olayları kuvvetli bir şekilde belirlemektedir. Örneğin serebral iskemik olayı olan bir hastanın 5 yıllık MI geçirme riski %10-25, non-iskemik vasküler ölüm riski ise %10-15'dir. Bu riskler normal popülasyondan 5-10 kat daha fazladır (157).

İMK ölçümü ile ilgi duyulan vasküler bölgenin uzağındaki bir bölgeden ölçüm yapılarak o vasküler bölgeye ait bilgi verilebilmektedir. En sık karotis arter hastalığı ile KAH arasındaki ilişki incelenmiş olup bazı çalışmalarda da karotis arter hastalığı ile periferik vasküler hastalıklar arasındaki ilişki de incelenmiştir (157). KİMK yaygınlığı ve derecesi kardiyovasküler risk faktörleri ile semptomatik KAH'nın yaygınlığı ile ilişkili bulunmuştur. KAH ve inme gelişme riskini belirleyebilmiştir (157,158).

### **2. 3. 1. KİMK Ölçümü**

İMK ölçümü için en uygun arterler karotis arterleridir (158). Bunun nedeni büyüklükleri, yüzeysel yerleşimleri ve de kısıtlı hareketliliklerindedir. Dokular arasındaki akustik engel farklılıkları arter yüzeylerinin ve İMK'nın görüntülenmesine olanak sağlar. İMK ölçümünün doğru yapılabilmesi için ultrason ışının ölçüm yapılacak olan paralel yüzeye dik olması gerekir (156,158,159). Karotis arterin bifürkasyon da genişlediği yerlerden ve de internal karotis arterin (İKA) yüksekte kaldığı durumlarda arter duvarı ultrason ışınına paralel olmaz ve ölçümler yanlış olur. Işın akustik yüzeyden geçerken lümenin yakın ve uzak

duvarlarında ikişer adet ekojenik çizgi oluşturur. Bu ekojenik çizgilerin görüntülenebilmesi için en az 7.5 MHz'lik transducer gerekmektedir (156,158,159). Uzak duvardaki bu çizgilerin iç kenarları arasındaki mesafe ölçülerek yakın duvarda ise bu çizgilerin dış kenarları ölçülerek İMK ölçülmektedir (162158) (Şekil-3). Longitudinal görüntüler her bir segmentteki yakın ve uzak bölgelerde İMK>0.6 mm ise görüntülenebilir. Eğer İMK>0.3 mm ise ultrason ayarlarının (gain ve odak ayarları) yapılarak ölçülmesi gerekir (158).



Şekil-3. Ana karotis, bifürkasyon ve İKA'de İMK ölçümü

### 2. 3. 2. İMK ve Risk Faktörleri Arasındaki İlişki

Birçok yapılan epidemiyolojik çalışmada kardiyovasküler risk faktörleri ile (sigara, kan basıncı, kolesterol ve TG seviyesi, yaş, HT, VKİ, fibrinojen, homosistein, DM, sol ventrikül hipertrofisi, NB, obesite) İMK arasında ilişki bildirilmiştir (160,161-165). Düşük HDL seviyeleri ve TG yüksekliği ile İMK arasında ise bir ilişki saptanamamıştır (161-165).

### 2. 3. 3. İMK ve KAH Arasındaki İlişki

Birçok çalışmada KİMK ile KAH sıklığı arasındaki ilişki tespit edilmiştir. Chambers ve Norris servikal üfürümü olan 500 asemptomatik hastanın 4 yıllık takiplerinde %7 oranında kardiyak iskemik olay saptamışlardır (166).

Cardiovascular Health Study çalışmasında KVH hikayesi olmayan 65 yaş üzerindeki 4476 vaka ortalama 6,2 yıl izlenmiştir. Bu çalışmada ana koroner arter dışında interna karotis arter İMK maksimum değerleri alınmış, İMK artıkça yıllık inme ve KAH insidansının da arttığı tespit edilmiştir (167).

Sol ve arkadaşları 55 yaş üzerindeki 2267 hastayı ortalama 4,6 yıl takip ederek, KİMK artışının Mİ riskini arttırdığını tespit etmişlerdir (168).

Angina Prognosis Study in Stockholm çalışmasında ise ortalama yaşı 60 olan 588 stable anjina pektorisli hastanın karotis ve femoral arter lümen çapı, İMK'sı ölçülmüş ve de plak açısından değerlendirilerek ortalama 3 yıl takip edilmişlerdir (169). Kardiyovasküler ölüm ve Mİ maksimal ve ortalama KİMK ve femoral arter İMK ile ilişkili bulunurken revaskülarizasyon yapılanlarda ise maksimal ve ortalama femoral arter İMK daha fazla bulunmuştur. Plak varlığı karotis de femoral artere göre ölüm, Mİ ve revaskülarizasyon geçirenlerde iki kat daha fazla bulunmuştur. Karotis arterde plak bulunması revaskülarizasyon riskini göstermezken, ölüm ve Mİ riskini belirlemektedir. Femoral arterde plak varlığı ise revaskülarizasyonu belirlerken, ölüm ve Mİ'nü belirleyememiştir. Risk faktörlerine göre ayarlanma sonrası her iki grupta da anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Kardiyovasküler ölüm ve Mİ daha çok plak rüptürü ve thromboz sonucunda oluşmaktadır. Daha az ciddiyeti olan anjiyografik lezyonların daha ciddi lezyonlara oranla daha çok rüptüre uğradığı bilinmektedir. Revaskülarizasyon ise daha çok yavaş büyüyen ve oklüziv darlığa sebep olan plaklar sonucunda oluşmaktadır. Bu nedenle Revaskülarizasyon ihtiyacı aterosklerotik hastalığın progresyon hızını göstermektedir. Bu çalışmanın sonucunda karotis plakların vulnareble koroner lezyonlarını, femoral değişikliklerin (plak ve İMK) ise koroner aterosklerozun yavaş ilerleyişini gösterdiği sonucuna varılmıştır (169).

Kallikazaros ve arkadaşları karotis arter hastalığının göğüs ağrısı ile başvurmuş hastalarda ciddi KAH'nı belirleyip belirleyemeyeceğini araştırmışlardır (170). Çalışmaya

ortalama 58 yaşında 225 hasta alınmıştır. Karotis hastalık olarak lümen çapı  $\geq$  %50 olarak alınmıştır. Karotis hastalığının varlığı ciddi KAH ile ilişkili bulunmuştur. Karotis hastalığı bulunanlarda daha çok sol ana damar ve 3 damar hastalığı tespit etmişlerdir. Göğüs ağrısı olan kişilerde koroner aterosklerozun ciddiyetinin noninvaziv olarak karotislerde İMK, plak ve darlık ile gösterilebilmesi klinik açıdan çok önemlidir.

Belhassen ve arkadaşları kapak operasyonu yapılacak olan 152 hastanın ana Karotis arter İMK ve transözefajiyal ekokardiyografi ile ölçtükleri aort İMK'nı koroner anjiyografi neticeleri ile karşılaştırmışlardır (171). Bu çalışmanın sonucunda kapak operasyonuna gidecek olan hastalarda KİMK'ı 0.55 mm'nin altında bulunanlarda koroner anjiyografiye gerek olmadığını, KİMK 0.55 mm'nin üzerinde olanlarda ise transözefajiyal ekokardiyografi ile aort İMK'nın ölçülmesini ve eğer aort İMK'sı 3 mm'nin üzerinde ise koroner anjiyografi yapılmasını önermektedirler.

Del Sol ve arkadaşları KİMK'ın (herhangi bir segmentten ölçülen), diğer risk faktörleri (yaş, cinsiyet, DM, geç Mİ ve inme, sigara, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, total ve HDL-kolesterol) ile aynı belirleyici değere sahip olduğunu göstermişlerdir (172).

Günümüzde AHA tarafından kardiyovasküler riski belirleme de kullanılan birçok non-invaziv metotlardan sadece KİMK'ın ölçümünün asemptomatik 45 yaşın üstündeki kişilerde risk belirlemede kullanılabileceği bildirilmiştir (158).

2000'li yıllara gelindiğinde KİMK'daki progresyon ve regresyon hızları ölçülmeye başlanılmıştır. İMK yüksek iskemik riskli hastaları belirlemede, KAH'nın erken tespitinde, sınırda lipit seviyesi olanlarda ilaç başlanılmasında, tedaviye başka bir ilaç eklenmesinde ve de tedavinin başarısını gösterilebilmesinde kullanılabilir (173).

### 3. MATERYAL ve METOD

Çalışmaya MetS'u bulunan 52 hasta, (grup 1, 38 erkek; ortalama yaş 59±11 yıl) ve bulunmayan 52 olgu alındı (grup 2, 32 erkek; ortalama yaş 51±11 yıl). MetS tanısı NCEP-ATP III önerdiği klinik parametreler esas alınarak konuldu (2). Buna göre; abdominal obesite (bel çevresi; erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm), yüksek TG seviyesi (> 150 mg/dl), düşük HDL kolesterol düzeyi (erkeklerde < 40 mg/dl; kadında < 50 mg/dl), yüksek kan basıncı (Sistolik > 130 mmHg veya diyastolik > 85 mmHg ya da antihipertansif ajan kullanımı mevcudiyeti) ve atmış AKŞ düzeyi (> 100 mg/dl) parametrelerinden en az üçüne sahip olanlara MetS olan olgular olarak alındı. Bu ölçütlerden 2 ve altına sahip olanlar ise kontrol grubu olarak alındı.

Dışlama kriterleri olarak; kontrolsüz HT, böbrek yetersizliği, kalp kapak hastalıkları olanlar, kalp yetersizliği olması, KAH'nı düşündürecek semptomları, fizik muayene ve elektrokardiyografi bulguları olan, bilinen KAH, pozitif efor testi veya anormal miyokard perfüzyon sintigrafisi gibi laboratuvar bulguları olan hastalar, önceden geçirilmiş inme hikayesi, intermittant kladükasyo, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, oral kontraseptif veya östrojen replasman tedavisi kullanımı, insülin tedavisi alma, ritim bozukluğu, aort damar hastalığı (anevrizma, marfan sendromu, koarktasyon ve aort cerrahileri gibi) ve yetersiz ekokardiyografi görüntüsüne sahip olma alındı.

Boy, kilo ve bel çevresi standardize edilmiş protokol esas alınarak ölçüldü. VKİ kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölümünden elde edildi (kg/m<sup>2</sup>). Bel çevresi ise karın rahat durumda iken belin en dar noktasından ölçüldü. Halen aktif sigara içiyor olanlar sigara içimi pozitif olarak kabul edildi. Hiperlipidemik ilaç kullanım öyküsü, LDL kolesterolü > 160 mg/dl veya TG > 200 mg/dl olması hiperlipidemi olarak tanımlandı. Diyabet tanısı Amerikan Diyabet Assosiasyonu kistaslarına (82) göre konuldu. Kan basıncı sağ koldan standart manşon ve sfıgmomanometre ile ölçüldü. Korotkoff'un birinci sesi sistolik ve beşinci sesi de diyastolik kan basıncı değerleri olarak alındı.

Kan örnekleri 12 saatlik açlıktan sonra alınan venöz kan örnekleri alındı. Serum AKŞ, total kolesterol, HDL kolesterolü ve TG düzeyleri otomatik kimya analiz cihazıyla (Aeroset,

Abbott) ticari kit kullanılarak (Abbott, USA) ölçüldü. LDL kolesterol düzeyini değerlendirmek için ise Friedewald ve ark.(174) tanımladığı teknik kullanıldı.

Tüm hastalardan çalışma için yazılı onam alındı ve çalışma Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

### **3. 1. Aortun Elastikiyet Parametrelerinin Hesaplanması**

Ekokardiyografik inceleme sol lateral dekübitüs pozisyonunda (Aloka SSD 5000) 3-MHz frekanslı transduser kullanılarak, normal solunum sırasında ekspirasyon sonunda alındı. M-mod ekokardiyografik ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerilerine göre yapıldı (175). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu sistol sonu ve diyastol sonu çapları kullanılarak Teichholz yöntemiyle ölçüldü (176)

M-mod ekokardiyografi ile parasternal uzun eksen görüntüleme, aortun 3 cm üzerinde, aort kapağı tamamen açıldığında aortun sistolik çapı (AoS) ve elektrokardiyografide QRS kompleksinin tepe noktasına uyan noktada aortun diyastolik çapı (AoD) ölçüldü. Tüm ölçümler ardışık üç kardiyak siklusta yapılarak ortalamaları alındı. Aynı anda, sfigmomanometre ile brakial arterden sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçüldü. NB hesaplandı (NB = Sistolik-Diyastolik kan basıncı). Aortun elastik özelliklerini gösteren aort gerilimi ve esnekliği aşağıdaki formüllerle hesaplandı: (6,129)

$$\text{Aort gerilimi (\%)} = 100 \times (\text{AoS} - \text{AoD}) / \text{AoD}$$

$$\text{Aort esnekliği (cm}^2 \times \text{dyn}^{-1} \times 10^{-6}) = 2 \times (\text{AoS} - \text{AoD}) / (\text{AoD} \times \text{NB})$$

### **3. 2. Kartis İntima Media Kalınlığının ölçümü**

KIMK ölçümü için hastalar, sırtüstü pozisyonunda, başları arkaya doğru eğimli olacak şekilde yatırıldı. Sağ ve sol karotis arterler, aynı hekim tarafından ultrasonografi cihazı ile (Aloka Prosound SSD 5000 machine; Japonya) 7,5 mHz doğrusal prob kullanılarak görüntüledi. Ana karotis arter bulbusundan itibaren ilk 2 cm'lik distal bölge içinde 1 cm'lik bir segment belirlendi ve bu görüntülerden İMK iki ana karotis arterde ölçümlerinin ortalamaları alınarak değerlendirildi.

### 3. 3. İstatistiksel analiz

Nümerik veriler ortalama  $\pm$  standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı veya yüzde şeklinde ifade edilmişlerdir. Kategorik veriler ki-kare testi ile incelenmiş olup nümerik verilerde unpaired t testi kullanılmıştır. MetS bileşenleri ile aort gerilimi, esnekliği ve KİMK karşılaştırması ANOVA-p testi ile yapıldı. Aortun gerilimi, esnekliği ve KİMK ile diğer parametreler arasındaki ilişkiler Aortik elastikiyetinin Pearson korelasyon analiziyle değerlendirildi. Bu parametrelerin bağımsız ilişkili olduğu parametreleri tespit etmek için, ikili analizde anlamlı korelasyon gösteren parametreler ile çoklu lineer regresyon analizi yapıldı. İstatistikî anlamlılık için  $p < 0,05$  kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Her iki gruba ait genel klinik biyokimyasal ve antropometrik bilgiler tablo-3'de gösterilmiştir.

**Tablo-3.** MetS olan ve olmayan olguların demografik, klinik ve biyokimyasal bulguları

	<b>MetS olan</b>	<b>MetS olmayan</b>	<b>P</b>
<i>n</i> (%)	52 (50)	52 (50)	–
Erkek/Kadın, <i>n</i> (%)	30(68)/22 (42)	32(61)/20 (39)	0,562
Yaş (yıl)	52,5 ± 11,3	51,3 ± 11,5	0,605
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	28,3 ± 6,0	25,7 ± 3,9	0,057
Bel çevresi	97,9 ± 11,4	90,1 ± 10,9	0,015
Sistolik kan basıncı (mmHg)	141,5 ± 16,5	127,5 ± 16,4	<0,001
Diastolik kan basıncı (mmHg)	84,6 ± 10,9	76,8 ± 10,3	<0,001
NB (mmHg)	56,9 ± 9,8	50,4 ± 9,7	0,001
DM (+), <i>n</i> (%)	24 (46)	11 (21)	0,006
Hiperlipidemi (+), <i>n</i> (%)	29 (55,7)	18 (34,6)	0,024
HT (+), <i>n</i> (%)	38 (73,0)	16 (30,7)	<0,001
Sigara içimi, <i>n</i> (%)	16 (30,7)	29 (55,7)	0,009
AKŞ (mg/dl)	145,0 ± 62,7	109,8 ± 38,4	0,001
Total kolesterol (mg/dl)	210,4 ± 46,5	194,3 ± 39,3	0,063
HDL-Kolesterol (mg/dl)	42,9 ± 7,7	46,0 ± 10,1	0,094
LDL-Kolesterol (mg/dl)	126,5 ± 44,1	116,37 ± 32,0	0,189
TG (mg/dl)	230,8 ± 127,0	161,8 ± 119,5	0,008



Yaş ve cinsiyet her iki grupta benzerdi. MetS bulunan grupta bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, NB, hiperlipidemi, DM sıklığı, AKŞ ve TG değerleri anlamlı derecede daha yüksek, sigara içim oranı ise daha düşük bulundu (hepsi için  $p<0,05$ ). Anlamlı olamamakla birlikte HDL kolesterolü Grup I’de daha düşük, total kolesterol ve VKİ ise daha yüksek bulundu ( $p<0,05$ ).

Tüm olgulara ait ilaç kullanım durumları tablo-4’de özetlenmiştir. Beta bloker fibrat ve oral hipoglisemik ajan kullanımı MetS olan olgularda olmayanlara göre yüksek (her üçü için  $p<0,05$ ), diğer ilaç kullanımları her iki grupta benzer bulundu.

**Tablo-4.** Grup I ve II’deki olguların kullandığı ilaçlar

	<b>MetS olan (n=52)</b>	<b>MetS olmayan (n=52)</b>	<b>P</b>
Beta bloker kullanımı, n (%)	22 (41,3)	13 (25,0)	0,048
Statin kullanımı, n (%)	12 (23,1)	7 (13,5)	0,155
ADE inhibitörü veya ARB, n (%)	12 (23,1)	8 (15,4)	0,228
Aspirin kullanımı, n (%)	26 (50)	19 (36,5)	0,117
Kalsiyum-antagonisti, n(%)	7 (13,5)	3 (5,8)	0,159
Diüretik kullanımı, n (%)	7 (13,5)	6 (11,5)	0,500
Fibrat kullanımı, n(%)	15 (28,8)	2 (3,9)	<0,001
Oral hipoglisemik ajan, n (%)	24 (46,2)	11 (21,1)	0,006

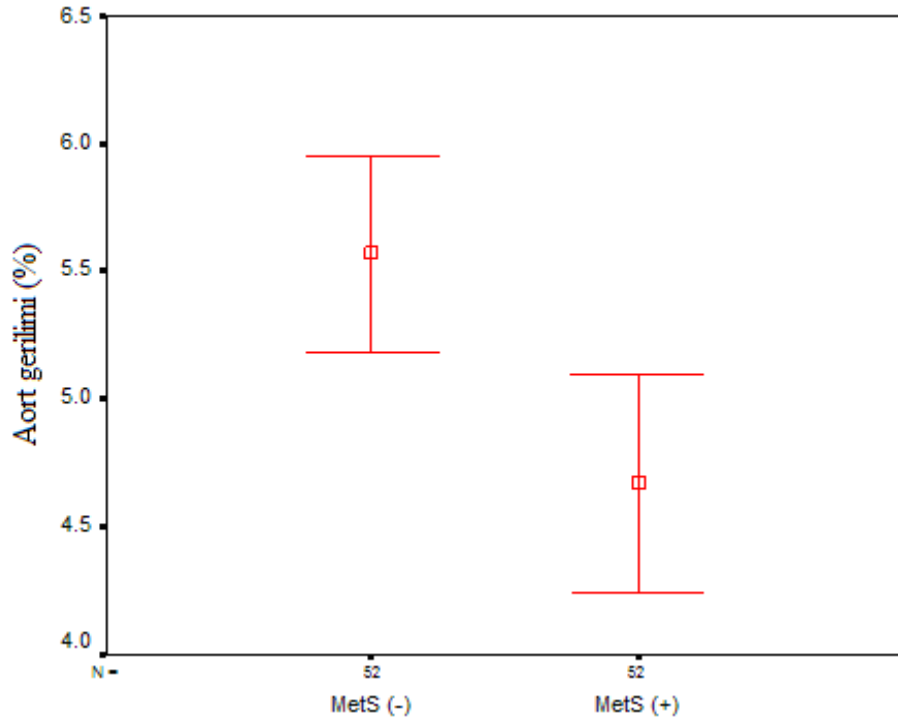
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu her iki grupta benzer, aortun sistol ve diyastolde ölçülen çap değerleri MetS olanlarda olmayanlara göre anlamlı olmayacak derecede düşüktü (Tablo-5).

**Tablo-5.** İki grupta aortun elastik özellikleri ve ekokardiyografik ölçütler

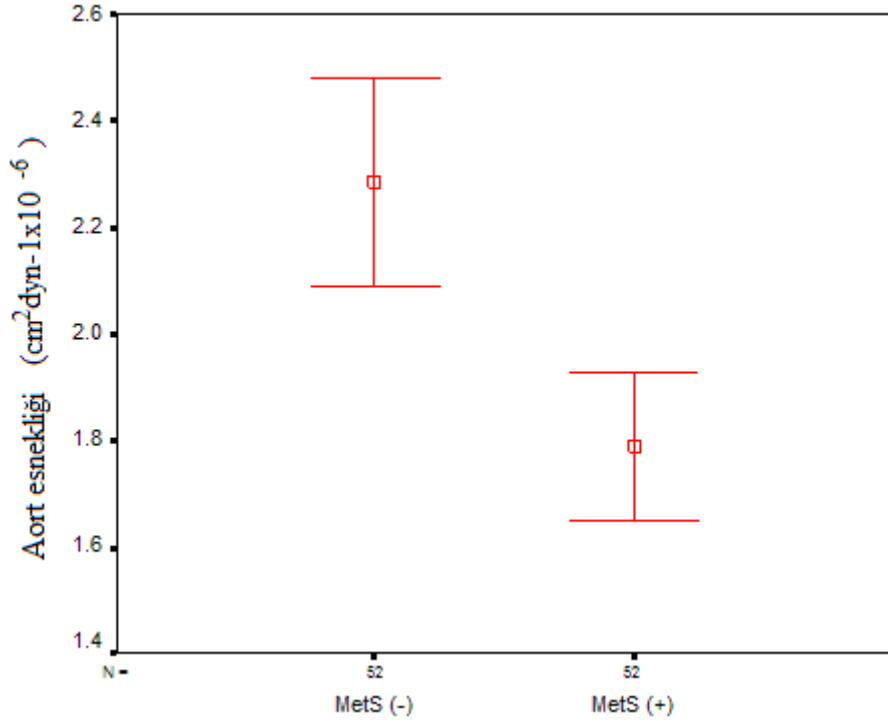
	<b>MetS Olan (n=52)</b>	<b>MetS Olmayan (n=52)</b>	<b>P</b>
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	61,4 ± 12,0	61,5 ± 10,0	0,951
Aortun sistol sonu çapı (mm)	31,6 ± 3,5	32,8 ± 3,2	0,087
Aortun sonu çapı (mm)	30,19 ± 3,5	31,07 ± 3,2	0,186
Aortik gerilim (%)	4,66 ± 1,51	5,56 ± 1,39	0,002
Aortik esnekliği (cm <sup>2</sup> dyn <sup>-1</sup> X10 <sup>+6</sup> )	1,79 ± 0,50	2,28 ± 0,70	<0,001
KİMK (mm)	7,07 ± 1,32	6,51 ± 1,14	0,024

Değerler ortalama ± standart sapma.

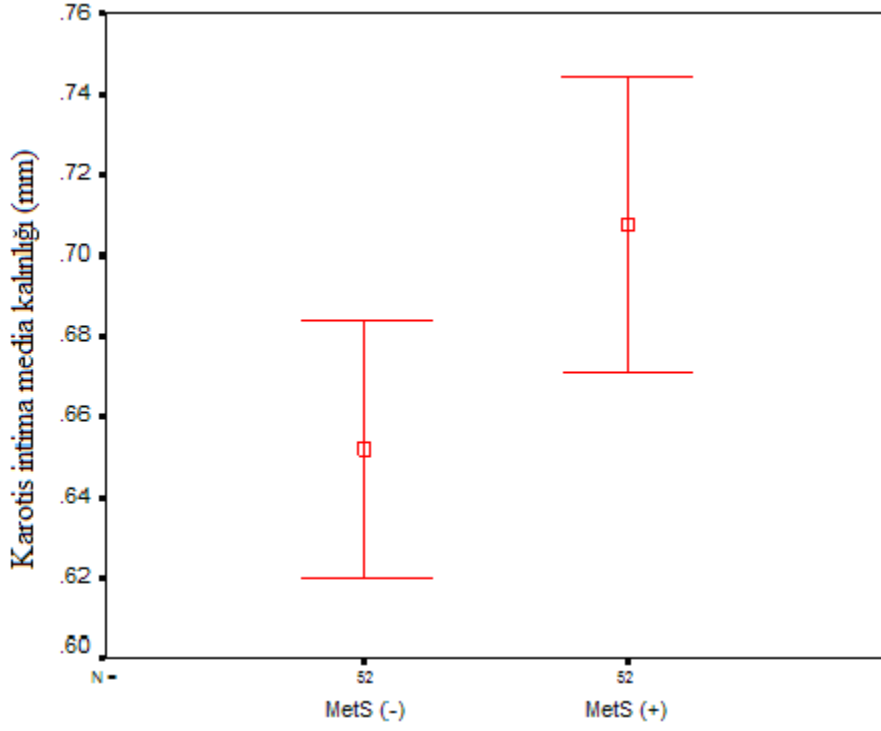
Aortik gerilim ve esnekliği MetS'lu olgularda daha düşük iken MetS olmayanlarda daha yüksekti (sırasıyla p=0.002 ve p<0.001). KİMK grup I'de grup II'ye göre daha yüksekti (p=0.024)(Şekil-4).



4A



4B



4C

Şekil-4. Her iki grupta ortalama aort gerilimi (4A), aort esnekliği (4B) ve KİMİK (4C)

MetS bileşenleri ile aort gerilimi, esnekliği ve KİMK değerleri tablo-6'de ve grafik olarak şekil gösterilmesi şekil-5'de yer almaktadır.

**Tablo-6.** MetS bileşenleri ile aort elastik özellikleri ve KİMK'nın ilişkisi

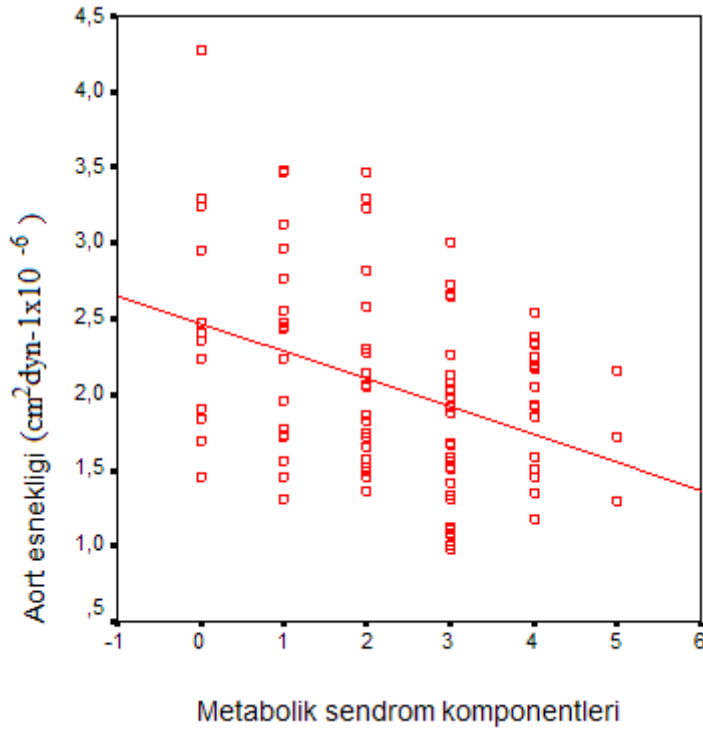
	0 (n=13)	1 (n=18)	2 (n=21)	3 (n=31)	4 (n=17)	5 (n=4)	ANOVA- P
AG	6,05 ± 1,7	5,67 ± 1,2	5,17 ± 1,1	4,30 ± 1,4*	5,52 ± 1,8	5,64 ± 1,5	0,002
AE	2,56 ± 0,8	2,28 ± 0,7	2,10 ± 0,6	1,72 ± 0,5*	1,95 ± 0,4 <sup>B</sup>	1,61 ± 0,4 <sup>B</sup>	0,001
KİMK	0,70 ± 0,12	0,62 ± 0,10	0,64 ± 0,11	0,72 ± 0,14‡	0,66 ± 0,11	0,75 ± 0,05	0,052

AG; aortik gerilim (%), AE; aortik elastikiyet ( $\text{cm}^2 \cdot \text{dyn}^{-1} \times 10^{-6}$ ), KİMK; karotis intima media kalınlığı (mm)

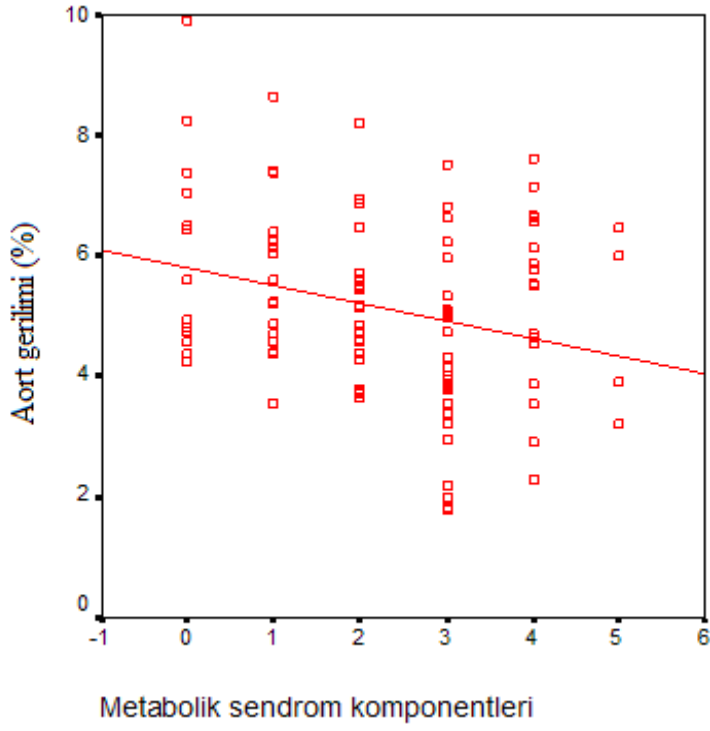
\*  $p < 0,05$  MetS 3 bileşeni olan ile 0, 1, 2 bileşenleri arasında,

<sup>B</sup>  $p = 0,007$  MetS 0 bileşeni olan ile 4,5 bileşenleri arasında,

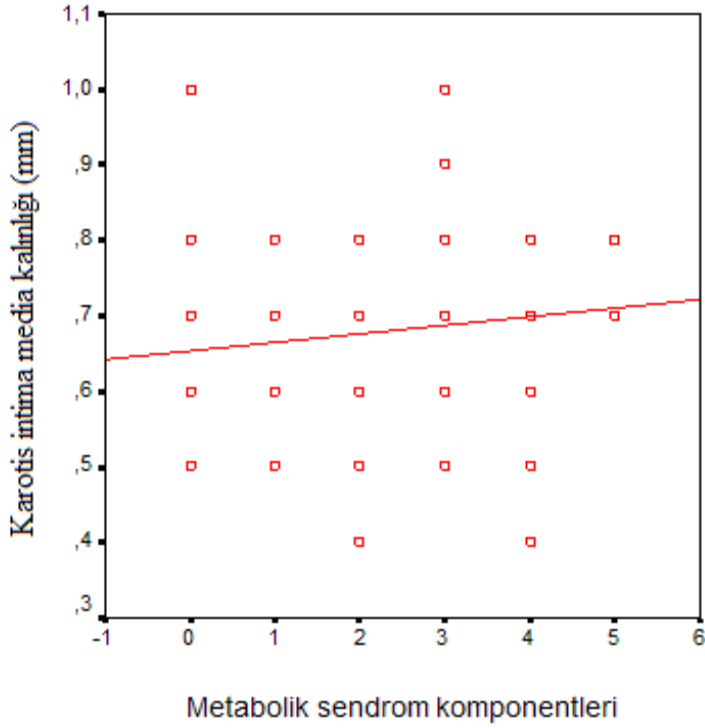
‡  $p < 0,005$  MetS 3 bileşeni olan ile 1,2 bileşenleri arasında



5A



5B



5C

Şekil-5. MetS bileşenleri arasında aort esnekliği (5A), aort gerilimi (5B) ve KİMK'nın (5C) grafik olarak gösterilmesi

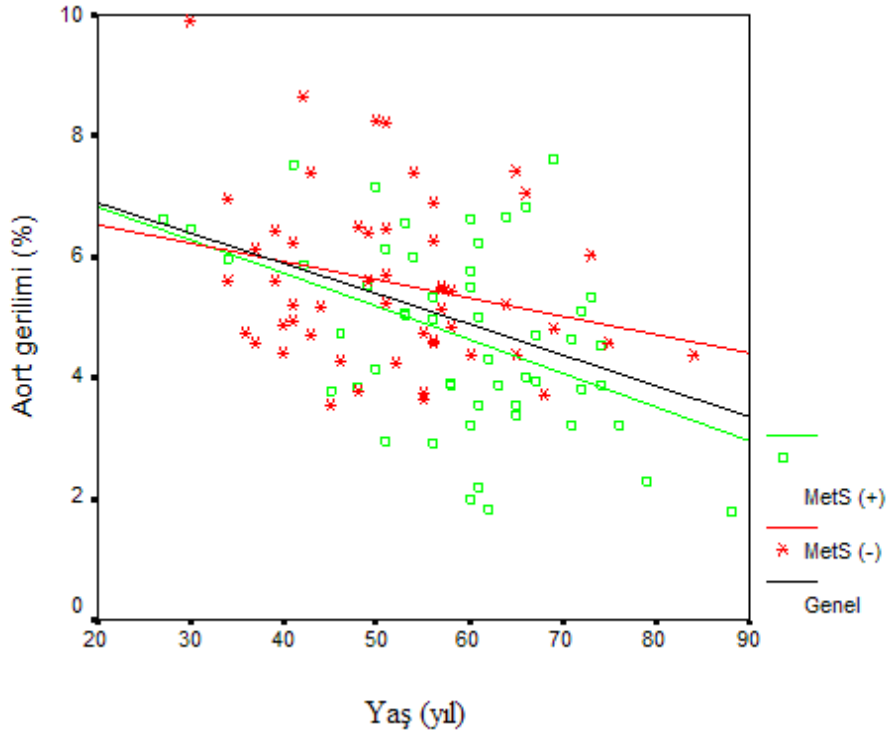
MetS komponentleri arasında aort esnekliği (ANOVA-p=0,001) ve gerilimi (ANOVA-p=0,001) farklılık göstermekteydi. MetS 3 komponentine sahip bireylerde diğerlerine göre

aort esnekliği ve gerilimi farklılık göstermekteydi. KİMİK bütün gruplar arasında benzerdi (ANOVA-p=0,052).MetS komponentleri ile aort gerilimi (r=-0,264, p=0,007) ve aort esnekliği (r=-0,387, p<0,001) arasına anlamlı negatif korelasyon izlenirken ve KİMİK (r=0,121, p=0,221) arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Şekil-5).

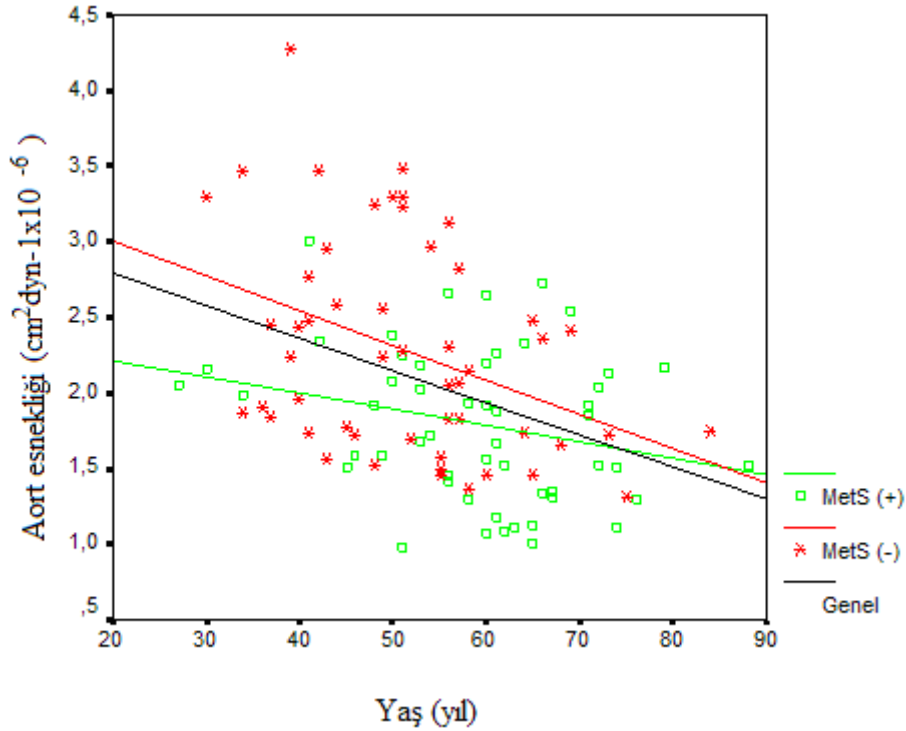
Aort gerilimi, aort esnekliği ve KİMİK ile ikili ve çoklu regresyon analizlerde anlamlı ilişki gösteren klinik ve laboratuvar parametreleri ile ilgili değerlendirme tablo-7’de yer almaktadır. Aort gerilimi ile yaş, sigara içimi, anjiyotensin sistem blokajı yapan ilaçlar ve MetS varlığı ile anlamlı ikili korelasyon izlendi (Şekil-6). Aort esnekliği ise yaş, HT varlığı, sigara içme, sistolik ve ik kan basıncı, NB ve MetS varlığı ile ilişkiliydi (Şekil-7). KİMİK ise sadece ise yaş, NB ve MetS varlığı ile korelasyon göstermekteydi (Şekil-8). Çoklu korelasyon analizlerinde yaş ve MetS varlığı diğerlerinden bağımsız olarak aort gerilimi ve esnekliğinin en önemli iki bağımsız öngördürücüleridir.

**Tablo-7.** Aort gerilimi, aortik esnekliği ve KİMİK’nın tüm olgularda ki ikili ve çoklu analizlerde ilişkili olduğu parametreler

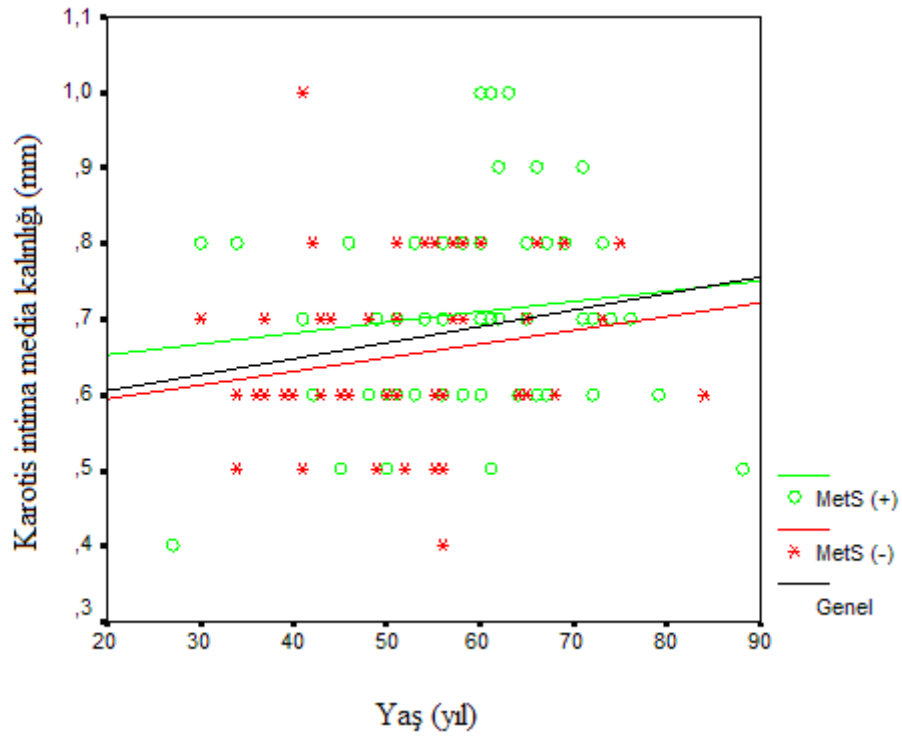
	<b>Pearson Korelasyon katsayısı</b>	<b>P değeri</b>	<b>Çok değişkenli β regresyon katsayısı</b>	<b>P değeri</b>
<b>Aort gerilimi</b>				
Yaş	-0,400	<0,001	-0,332	0,002
MetS’nin olması	-0,298	0,002	-0,223	0,027
Sigara içimi	0,243	0,013	0,072	0,459
ADE-İ/ARB	-0,201	0,041	-0,050	0,608
<b>Aort esnekliği</b>				
Yaş	-0,400	<0,001	-0,179	0,040
HT varlığı	-0,370	<0,001	-0,039	0,133
Sigara içme	0,276	0,005	0,034	0,692
Sistolik kan basıncı	-0,570	<0,001	-0,053	0,634
Diyastolik kan basıncı	-0,324	<0,001	-0,063	0,594
NB	-0,594	<0,001	-0,845	0,309
MetS’nin olması	-0,378	<0,001	-0,192	0,028
<b>Karotis intima media kalınlığı</b>				
Yaş	0,210	0,032	0,120	0,245
MetS’nin olması	0,222	0,024	0,132	0,204
Nabız basıncı	0,241	0,014	0,164	0,113



Şekil-6. Aort geriliminin yaş ile ilişkisi; bütün olgularda ( $r=-0,412$ ,  $p<0,001$ ), MetS'ü olanlarda ( $r=-0,440$ ,  $p=0,001$ ), MetS'ü olmayanlarda ( $r=-0,251$ ,  $p=0,073$ ).



Şekil-7. Aort esnekliğinin yaş ile ilişkisi; bütün olgularda ( $r=-0,400$ ,  $p<0,001$ ), MetS'ü olanlarda ( $r=-0,260$ ,  $p=0,062$ ), MetS'ü olmayanlarda ( $r=-0,375$ ,  $p=0,006$ ).



Şekil-8. KİMK'nın yaş ile ilişkisi; bütün olgularda ( $r=0,210$ ,  $p=0,032$ ), MetS'u olanlarda ( $r=0,126$ ,  $p=0,374$ ), MetS'u olmayanlarda ( $r=0,184$ ,  $p=0,192$ ).



## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada başlıca elde edilen sonuçlar: 1 Gerek aort gerilim ve esnekliği MetS olanlarda olmayanlara göre düşük bulunmuştur. 2. KİMK değerleri MetS olan grupta yüksek fakat fark istatistikî açıdan anlamlı değildi. 3. Gerek aort gerilim ve esnekliği ile MetS varlığı arasında anlamlı korelasyon izlenmiştir. 4. Aort gerilim ve esnekliği diğer parametrelerde bağımsız olarak yaş ve MetS varlığı ile ilişkili olduğunu göstermekteydi. 5. MetS bileşenleri arasındaki değerlendirmede KİMK'nin benzer, aort gerilim ve esnekliğinin farklı olduğu tespit edildi.

MetS aterosklerotik risk faktörlerini içeren ve KAH riskini anlamlı derecede arttıran klinik tablodur. MS'ü oluşturan bazı unsurlarının aortik damar sertliği ile ilişkisi olduğu bilinmektedir (102,177,178). Aortun esnekliği; vasküler esnekliğin, sol ventrikül fonksiyonunun ve koroner kan akımının önemli bir belirleyicisidir (179) Aort sertliği ve KİMK aterosklerozun bir belirtici olacağından invaziv ve invazif olmayan yöntemlerle değerlendirilmesi önerilmektedir (180,181,182). MetS'li olgularda aort esnekliğinin düşük olduğu ve aort esnekliğinin yaş, kan basıncı ve anjiyotensin sistem üzerinde etkili ilaç kullanımı ile bağımsız korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (11). Çalışmamızın sonuçları bu çalışma ile uyumlu ve bu çalışmanın sonuçlarını desteklemektedir. MetS bileşeni sayısı arttıkça aort esnekliği ve gerilimi anlamlı olarak azalmaktadır. MetS bileşenlerinin birlikteliğinin artırıcı etki gösterdiğin düşürmektedir.

Asendan aort sertliğini gösteren aort pulsatilitesinin MetS'da arttığı ve MetS parametreler ile bağımsız olarak ilişkisi bildirilmiştir (183). Aortik sertlik fizyolojik olarak yaşla artmaktadır (184). Sağlıklı bireylerde MetS ile aort esnekliğini özelliğini nabız dalga hızı ile değerlendiren çalışmalarda, MetS'da aort esnekliğinin azaldığı, yaş ve MetS varlığı ile bağımsız ilişki gösterdiği belirtilmektedir (185,186). Çalışmamızda ayrıca aortun bozulmuş elastik özellikleri ile ve yaş arasında da bağımsız ilişki bulunmuştur. Bu bulgular da literatür bilgileriyle uyumludur.

Çıkan aortanın beslenmesi koroner arterlerden olduğu için, aortun bu bölgesinin elastikiyet özelliklerinin KAH'dan etkilendiği bilinmektedir (127). Daha önceki çalışmalarda bu durumun dikkate alınmaması çalışma sonuçları için bir kısıtlama oluşturabilir. Mevcut çalışmada daha öncekilerden farklı olarak KAH uygun yöntemlerle gösterilerek dışlandı.

Böylece çıkan aortadan elde edilen erimle ve esneklik indeksleri üzerine KAH'nın etkisi ortadan kaldırılmış oldu. Bu durumda bile, MetS'li hastalarda aortik elastik özelliklerinde bozulma olduğu mevcut çalışma ile gösterildi. MetS'da aortun elastik özelliklerinde değişimin mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen, yüksek basıncın, kan şekeri ve insülin direnci ile obezitenin damar duvarında yaptığı stres üzerinden durulmaktadır (138,149,187). Mevcut çalışmada, daha öncekilere ilaveten, ileri yaş ve MetS bileşenlerinin birlikteliği aortik gerilme ve esnekliğinin daha da arttıracığı anlaşılmaktadır.

KİMK'nın KAH için öngörücü rolü klinik çalışmalar ile ortaya konulmuştur (167,188). Karotis İMK ile KAH varlığı arasında güçlü bir bağlantı olmasına karşın, KİMK ile KAH yaygınlığı arasındaki ilişkiye yönelik farklı görüşler bulunmaktadır (181,189). MetS varlığının artmış karotis İMK ile bağlantılı olduğu klinik çalışmalarda gösterilmiştir (182,184,190). KİMK'ı etkileyen faktörlerden ikisi de yüksek kan basıncı ve abdominal obezitedir (191,192). Bu çalışmada KİMK MetS'lu olgularda artmış, ancak anlamlı bağımsız korelasyon izlenmemiştir.

Hasta sayısının azlığı ve takip çalışması olmaması en önemli sınırlamasıdır. Çalışmamızda NB, aorttan girişimsel yolla değil, brakial arter üzerinden sfigmomanometreyle ölçülmesi diğer sınırlamasıdır. Ancak bu şekilde de doğru sonuçlar elde edilen çalışmalar bulunmaktadır (5,127).

**Sonuçlar:** MetS'da KAH dışlandığında bile aortik gerilim ve esneklikte azalma görülmektedir. Yaş ile birlikte MetS bileşenleri aortik elastik özellikleri ve KİMK ile bağımsız ilişki göstermektedir. MetS'da görülen artmış kardiyovasküler riskten aortik elastik özelliklerindeki değişim sorumlu olabilir. Ekokardiyografiyle non invaziv metod olarak ölçülen aortik elastik özellikleri ve KİMK hastalığının erken MetS'lu olgularda kardiyovasküler riski tahmin etmede ve önlemede faydalı olabilir. Bu konuda daha uzun süreli ve daha geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. KAYNAKLAR

1. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003;26:575-81
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr, Roccella EJ., Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206–52.
3. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24(4):683-9.
4. Arnett DK, Evans GW, Riley WA: Arterial Stiffness a new cardiovascular risk factor. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 669-82
5. Eren M, Gorgulu S, Uslu N, Celik S, Dagdeviren B, Tezel T. Relation between aortic stiffness and left ventricular diastolic function in patients with hypertension, diabetes, or both. *Heart* 2004;90:37-43.
6. Lacombe F, Dart A, Dewar E, Jennings G, Cameron J, Laufer E. Arterial elastic properties in man: a comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. *Eur Heart J* 1992;13:1040-5.
7. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, Kourouklis C, Toutouzas P: Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1990; 11: 990-6.
8. Grewal J, Anand S, Islam S, Lonn E; SHARE and SHARE-AP Investigators. Prevalence and predictors of subclinical atherosclerosis among asymptomatic "low risk" individuals in a multiethnic population. *Atherosclerosis*. 2008;197(1):435-42.
9. Mayet J. Is carotid artery intima-media thickening a reliable marker of early atherosclerosis? *J Cardiovasc Risk*, 2002; 9: 77-81.
10. Jadhav UM. Carotid intima media thickness as an independent predictor of coronary artery disease. *Indian Heart J*, 2001; 53: 458-62.
11. Tentolouris N, Papazafiropoulou A, Liatis S, Moyssakis I, Perrea D, Soldatos RP, Katsilambros N. Components of the metabolic syndrome, but not the metabolic syndrome per se, are associated with aortic distensibility. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17(10):727-33.
12. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Heiss G, Golden SH, Duncan BB, East HE, Ballantyne C: Prevalence of coronary heart disease and carotid arterial thickening in patients with the metabolic syndrome (The ARIC Study). *Am J Cardiol* 2004, 94:1249-54.
13. Benetos A, Laurent S, Asmar RG, Lacolley P. Large artery stiffness in hypertension. *J Hypertens* 1997;15(suppl):S89-S97
14. Brooks BA, Mdyneaux LM, Yue DK. Augmentation of central arterial pressure in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2001;18:374-80

15. Sutton–Tyrrell K, Newman A, Simonsick EM, et al. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging and body composition. *Hypertension* 2001;38:429-433
16. van Popele NM, Westendorp IC, Bots ML, et al. Variables of the insulin resistance syndrome are associated with reduced arterial distensibility in healthy non-diyabetic middle-aged women. *Diyabetologia* 2000;43:665-672.
17. Chan N Norman, Kong PS Alice, Chan CN Juliana. Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes :The Hong Kong Perspective. *Clin Biochem Rev.*2005 August;26(3): 51-57
18. Işıldak Mehlika, Güven Gülay Sain, Gürlek Alper. Metabolik Sendrom ve insülin direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004;35:96-99
19. Henry RR. Insulin Resistance : From predisposing factor to therapeutic target in type 2 diabetes. *Clin Ther* 2003;25(suppl):B47-B63.
20. Cameron AJ, Shaw JE and Zimmer PZ. The metabolic seyndrome: prevelance in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33:351-375.
21. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, and Haffner SM. NCEP-Defined metabolic Syndrome, Diabetes, and Prevelance of Coronary Hearth Disease Among NHANES III Participants Age 50 years and Older. *Diabetes* 2003; 52:1210-4
22. Ferrannini E. The insuline resistance syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1992; 291-8.
23. Reaven GM. Bantinf lecture 1988. Role of insuline resistance in human disease. *Diabetes* 1998; 37:1597-607
24. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497
25. Ford ES. Pevalance of metabolic syndrome in US populations. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004;33:333-50.
26. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different goals. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004;33:283-303.
27. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation.* 2005;112:666-73.
28. Ist International Congress o Prediabetes and the Metabolic Syndrome. 13-16 April 2005. Berlin, Germany.
29. Mokdad AH; Serdula MK; Dietz WH; Bowman BA; Marks JS; Koplan JP The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. *JAMA* 1999; 282 (16): 1519-22.
30. Earl S. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing Prevalence of the Metabolic Syndrome Among U.S. Adults. *Diabetes Care* 2004;27(10):2444-9
31. Metabolik Sendrom Arastırma Grubu. METSAR sonuçları. XX.Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya, 2004.
32. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın bas suçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2002; 30:8-15
33. Samur, G. Metabolik sendrom ve sağlıklı zayıflama diyeti, *Sendrom*, 2005;17 (10):78-86.
34. Grundy, S. M., Hansen, B., ve ark., Clinic Management of the Metabolic Syndrome, Report of the American Heart Association/National Heart, Lung and Blood

- Institute/American Diabetes Association Conference on Scientific Issues Related to Management, *Circulation*, 109: 551-556, 2004.
35. Hong Y, Pedersen NL, Brisman K, de Faire U. Genetic and environmental architecture of the insulin-resistance syndrome. *Am J Hum Genet* 1997;60(1):143-52.
  36. Hunt KJ, Heiss G, Sholinsky PD, Province MA. Familial history of metabolic disorders and multiple metabolic syndrome: the NHLBI family hearth study. *Genet Epidemiol* 2000;19(4):395-409.
  37. Burke GL, Savage PJ, Sprafka JM, Selby JV, et al. Relation of risk factor levels in young adulthood to parental history of disease. The CARDIA study. *Circulation* 1991;84(3):1445-6.
  38. Lee KE, Klein BEK, Klen R. Familial aggregation of components of the multiple metabolic syndrome in the Framingham Heart and Offspring Cohorts: Genetic analysis workshop problem 1. *BMC Genetics* 2003;4(suppl 1):94-8.
  39. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults - the evidence report. *Obesity Res* 1998;6(suppl 2):51S-209S.
  40. Masharani U, Karam JH, Gemen MS. Pancreatic hormones and diabetes mellitus. In: Greenspan FS, Gardner DG, editors. *Basic and clinical endocrinology*. 7th ed. New York: The McGraw-Hill Companies; 2004. p.658-46.
  41. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287(3):356-9
  42. Wilson PW, Kannel WB; Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*.2002;281(3):356-9
  43. Poulitot MC, Despres JP, Lemieux S, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric index of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol*.1994;73:460-8.
  44. McLaughlin T, Allison G, Abbasi F, Lamendola C, et al. Prevalence of insulin resistance and associated cardiovascular disease risk factors among normal weight, overweight, and obese individuals. *Metabolism* 2004; 53(4):495-9
  45. McCarthy MF, A paradox resolved: the postprandial resistance explains why adiposity appears. *Med Hypotheses* 2003; 61: 173-6
  46. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities – The role of insulin resistance and sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996;334:374-82.
  47. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006;444:881-7
  48. Bosello O, Zamboni M. Visceral obesity and metabolic syndrome. *Obesity Reviews* 2001;1:47-56
  49. Despres JP. Abdominal obesity as important component of insulin resistance syndrome. *Nutrition* 1993;9(5):452-9
  50. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1997;317:350-7
  51. Reaven GM., Insulin Resistance/Compensatory Hyperinsulinemia, Essential Hypertension, and Cardiovascular Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 88: 2399-403

52. Mark AL, Correia M, Morgan DA, Shaffer RA, Haynes WG. Obesity-induced hypertension. New concepts from the emerging biology of obesity. *Hypertension* 1999; 33: 537-41
53. Yanai H, Tomono Y, Furutani N, Yoshida H, Tada N. The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome *Nutrition Journal* 2008; 7: 10-11
54. R. Deepa, R. Pradeepa, C.S. Shanthirani, V. Mohan Association of hypertension with cluster of insulin resistance syndrome factors: the Chennai Urban Population Study (CUPS-12) *Acta Diabetol* 2004; 41: 49-55
55. Tooke JE, Hannemann MM. Advers endothelial function and the insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 2000; 247: 425-431
56. Kuroda S, Uzu T et al. Role of insulin resistance in the genesis of sodium sensitivity in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 257-262
57. Egan BM. Insulin resistance and the sympathetic nervous system. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5: 247-254
58. Scott, L. C., Diagnosis, Prevention and Intervention for the Metabolic Syndrome, *Am. J. Cardiol.*, 92 (suppl): S35i-42i, 2003.
59. Sowers, J.R., Frohlich, E.D., Insulin and Insulin Resistance: Impact on Blood Pressure and Cardiovascular Disease, *Med Clin N Am*, 2004;88: 63-82.
60. Abate, N., Obesity and Cardiovascular Disease, Pathogenetic Role of the Metabolic Syndrome and Therapeutic Implications, *Journal of Diabetes and Its Complications*, 2000;14: 154-74.
61. Haffner, S., Taegtmeyer, H., Epidemic Obesity and the Metabolic Syndrome, *Circulation*, 2003;108: 1541-45.
62. Bakris G.L., Optimal Management of Hypertension and Obesity in the Metabolic Syndrome. Version 1.0, ACCESS Medical Group Department of Continuing Medical Education Arlington Heights, Illinois, 2001.
63. Despers JP, Moorjani S, Ferland M, et al. Adipose tissue distribution and plasma lipoprotein levels in obese women: importance of intra- abdominal fat. *Atherosclerosis* 1989;9:203-10
64. Pouliot MC, Despers JP, Nadeau A, et al. Associations between regional body fat distribution, fasting plasma free fatty acid levels and glucose tolerance in premenopausal women. *Int J Obes* 1990;14:293-302
65. Tchernof A, Lamrche R, Prud'Homme D, et al.. The dense LDL phenotype: Associations with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care* 1996;19:629-37
66. Mayes PA. Harper's Biochemistry 25.edition, 2000, Chapter 28, pp: 285-97.
67. Champe PC, Harvey RA Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry 2nd edition, 2000, Chapter 20, pp: 215-22.
68. Biochemistry, 3rd edition, 2000, Chapter 18, pp: 631-41.
69. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Distribution of lipids in 8500 men with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 75:1196-201.
70. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MCC, Kannel WB, Dawber TR: Lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: The Framingham Study. *Am J Med* 1977; 62: 707-14.
71. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al: High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation* 1989;79: 8-15.

72. Huttunen J, Manninen V, Manttari M, et al. The Helsinki Heart Study: central findings and clinical implications. *Ann Med.*1991; 23: 155-9.
73. Assman G, Schulte H. Relation of high density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease: Prospective Cardiovascular Munster Study. *Am J Cardiol* 1992; 70: 733-7.
74. Rubins HB et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Eng J Med* 1999;341:410-8.
75. Beichi D et al. Pathophysiology of reverse cholesterol transport: insight from inherited disorders of lipoprotein metabolism. *Arteriosclerosis* 1989;9:785-97.
76. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286:327–34.
77. Schwartz O, Valente AJ, Sprague EA, et al. Pathogenesis of the atherosclerotic lesion: implications for diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1992; 15:1156-67.
78. Head J, Fuller JH. international variations in mortality among diabetic patients: The WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. *Diabetologia* 1990; 33: 447-81.
79. Davis M, Biand J, Hangartner J; et al. Factors influencing the presence or absence of acute coronary artery thrombi in sudden ischemic death. *Eur Heart J* 1989; 10:203-8.
80. Hopkins PN, Hunt SC, Wu LL, et al. Hypertension, dyslipidemia, and insulin resistance: Links in a chain or spokes on a wheel? *Curr Opin Lipidol* 1996; 7:241-53.
81. Gray RS, Fabsitz RR, Cowan LD, et al. Risk factor clustering in the insulin resistance syndrome: The Strong Heart Study. *Am J Epidemiol* 1998; 148:869-78.
82. The 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* 1997; 20:1183-202.
83. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, et al. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals: Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990; 263:2893-98.
84. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160–67.
85. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339: 229-34.
86. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22(6):920-4.
87. Hanefeld M, Koehler C, Henkel E, et al. Post-challenge hyperglycaemia relates more strongly than fasting hyperglycaemia with carotid intima-media thickness: the RIAD Study. *Risk Factors in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes. Diabet Med* 2000;17(12):835-40.
88. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.

89. Howard G, Bergman R, Wagenknecht LE, et al. Ability of alternative indices of insulin sensitivity to predict cardiovascular risk: comparison with the “minimal model.” Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Ann Epidemiol* 1998;8:358–69.
90. Hsueh WA, Lyon CJ, Quimiones MJ. Insulin Resistance and the Endothelium *The American Journal of Medicine* 2004;117:109-17
91. Byrne CD, Wild SH. *The metabolic syndrome*. John Wiley and Sons, Ltd. 1th ed. 2005
92. Hanefeld M, Leonhardt W. *The metabolic syndrome*. Gustav Fischer Verlag Jena. 1 th ed. 1997; p 25-38
93. Berberoğlu Z, Demirağ HNG. Metabolik sendrom: Endotel disfonksiyonu, Subkilinik inflamasyon ve Hiperkoagülabilité. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(3):60-70
94. Festa A, D’Agosito R, Howard G, Mykkanen L, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insuline resistance syndrome. *Circulation* 2000;102.:42-7
95. Sonnenberg GE, Krakkower GR, Kissebach AH. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obes Res* 2004;12(2):180-6
96. Behre CJ, Gummesson A, Jernas M, et al. Dissociation between adipose tissue expression and serum levels of adiponectin during and after diet-induced weight loss in obese subjects with and without the metabolic syndrome. *Metabolism*. 2007;56(8):1022-8
97. Malik S, Wong ND, Franklin SS, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004;110:1245-50
98. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108: 414-9
99. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004;164:1066-76
100. Scuteri A, Najjar SS, Morrell CH, et al. The metabolic syndrome in older individuals: prevalence and prediction of cardiovascular events. *Diabetes Care* 2005;28:882-7
101. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, et al. National cholesterol education program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 1251-7
102. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-16
103. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association /National Heart, Lung and Blood Insitute Scientific Statement. *Circulation*, 2005;112:2735-52.
104. Clearfield M: Statins and the primary prevention of cardiovascular events. *Curr Atheroscler Rep* 2006; 8: 390-6.
105. Kinlay S: Low density lipoprotein dependent and independent effects of cholesterol lowering therapies on C-reactive protein. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2003-9



106. Takemoto M, Liao JK: Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1712 -19
107. Gurnell M, Savage DB, Chatterjee VK, O'Rahilly S. The metabolic syndrome; peroxisome proliferator-activated receptor gamma and its therapeutic modulation *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(6): 2412-21
108. Akbar HD et al .Effect of Metformin and Sulfonylurea on C-Reactive Protein Level in Well-Controlled Type 2 Diabetics with Metabolic Syndrome *Endocrine*, 2003; 20(3): 215–8
109. Matfin G. Challenges in Developing Drugs for the Metabolic Syndrome *Current Diabetes Reports* 2008; 8: 31-6
110. Lee RT, Kamm RD. Vascular mechanisms for the cardiologists. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1289-95.
111. Westerhof N, Bosman R, Defries CJ, et al. Analog studies of the human systemic arterial tree. *J Biomech* 1969; 2:121-43.
112. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, and Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 1999;281:634–9.
113. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Kannel WB, and Levy D. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001;103:1245–9.
114. Mitchell GF, Pfeffer MA, Braunwald E, Rouleau J-L, Bernstein V, Geltman EM, and Flaker GC. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. *Circulation* 1997;96: 4254–60.
115. Vaccarino V, Berger A, Abramson J, Black H, Setaro J, Davey J, Krumholz H. Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Am J Cardiol* 2001;88: 980–6.
116. Kostis J, Lawrence-Nelson J, Ranjan R, Wilson A, Kostis W, Lacy C. Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP. Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Cooperative Research Group. *Am J Hypertens* 2001;14: 798–803.
117. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999;99: 2434 – 9.
118. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil-Extremera B, Girerd X, Laks T, Lilov E, Moisseiev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo- controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352:1347–51.
119. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard J-L., Ducimetie`re P, and Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a french male population. *Hypertension* 1997;30: 1410 –5.
120. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res* 2002;90: 251–62.
121. Benetos A, Laurent S, Hoeks AP, Boutouyrie PH, Safar ME. Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscler Thromb* 1993;13: 90 –7.

122. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37:1236- 41.
123. Stefanadis C, Dernelis J, Tsiamis E, Stratos C, et al. Aortic stiffness as a risk factor for recurrent acute coronary events in patients with ischemic heart disease. *Eur Heart J* 2000; 21:390-6.
124. Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, et al. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension* 1994; 3:395-401.
125. Asmar R, Benetos A, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic wave velocity measurement. *Hypertension* 1996; 26:485-90
126. Lehman ED, Parker JR, Hopkins GD, et al. Validation and reproducibility of pressure corrected aortic distensibility measurement using pulse wave velocity. *J Biomed Eng* 1993; 15:221-8
127. Stefanadis C, Wooley CF, Bush CA, Kolibash AJ, et al. Aortic distensibility abnormalities in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 59:1300-04.
128. Schienken RM, Moskowitz WB, Bodurtha J, Mosteller M, et al. Aortic stiffness: A new doppler echocardiographic measure predictive of systolic blood pressure in children. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11:1297-300.
129. Stefanadis C, Wooley CF, Bush CA, Kolibash AJ, Boudoulas H. Aortic distensibility in post-stenotic aortic dilatation: the effect of co-existing coronary Artery disease. *J Cardiol* 1988;18:189-95.
130. Breithaupt- Grögler K, Belz G. Epidemiology of the arterial stiffness. *Pathologie Biologie* 1999; 47:604-13.
131. Learoyd BM, Taylor MG. Alterations with age in the visco-elastic properties of human arterial walls. *Circ Res* 1966; 18:278-92.
132. Lehmann ED, Gosling R, Sonksen P. Arterial wall compliance in diabetes. *Diabet Med* 1992; 9:114-9.
133. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel J, et al. Effect of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation* 1993; 44:1456-62.
134. Gudbrandsson T, Julius S, Krause L, et al. Correlates of the estimated arterial compliance in the population of Tecumseh, Michigan. *Blood Pressure* 1992; 1: 27-34.
135. Rajkumar C, Kingwell BA, Cameron JD, Waddell T, et al. Hormonal therapy increases arterial compliance in postmenopausal women. *JACC* 1997 ; 30:350-56 .
136. Poppas A, Shroff SG, Korcarz CE, et al. Serial assessment of the cardiovascular system in normal pregnancy. *Diabet Med* 1992; 9:114 -9.
137. London GM, Guerin A P, Pannier B, et al. Influence of sex on arterial hemodynamics and blood pressure. *Hypertension* 1995; 26:514-9.
138. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of Cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33:1111-7.
139. Benetos A, Gautier S, Ricard S, et al. Influence of angiotensin- converting enzyme and angiotensin 2 type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation* 1996; 94:698-703.
140. Hamazaki T, Urakaze M, Sawazaki S, et al. Comparison of pulse wave velocity of the aorta between inhabitants of fishing and farming villages in Japan. *Atherosclerosis* 1988;73:157-60.
141. Wollersheim H, Firestone G, Fronck A. Selective increase in popliteal artery wall stiffness in longterm smokers. *J Hypertens Suppl.* 1993; 11 Suppl 5: 84-5.

142. Kool MJ, Hoeks AP, Struijker Boudier HA, Reneman RS, Van Bortel LM. . Short- and longterm effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22(7): 1881-6.
143. Cameron JD, Dart AM. Exercise training increases total systemic arterial compliance in humans. *Am J Physiol* 1994;266:693-701.
144. Ting C, Yang M, Chen JW, et al. Arterial hemodynamics in human hypertension. *Hypertension* 1993; 22:839-46.
145. Safar ME, Girerd X, Laurent S. Structural changes of large conduit arteries in hypertension. *J Hypertens* 1996; 14:545-55.
146. Brownlee M, Cerami A, et al. Advanced glycosylation end products in tissue and biochemical basis of diabetic complications. *N Eng J Med* 1988; 318:1315-21.
147. Lehmann ED, Hopkins KD, Jones RL, Rudd AG, Gosling RG. Aortic distensibility in patients with cerebrovascular disease. *Clin Sci* 1995; 89:247-53.
148. London GM, Marchais SJ, Safar ME, Genest AF, et al. Aortic and large Artery compliance in end- stage renal failure . *Kidney Int* 1990; 37:137-42.
149. Jeremy RW, Huang H, Mc Carron H, et al. Relation between age, arterial distensibility and aortic dilation in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1994; 74 : 369-73.
150. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87(suppl II): 56-65.
151. Sinha AK, Eigenbrodt M, Mehta JL. Does carotid intima media thickness indicate coronary atherosclerosis?. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 526-30.
152. Kingwell BA. Wall changes induced by blood pressure and antihypertensive drugs in large arteries. Touboul PJ, Hennerici M, editors. *Intima-Media Thickness, Drugs and Stroke*. 1st edition. 2002. p. 19-24.
153. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall:a direct measurement with Ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399-406.
154. O'Leary DH, Polak JF. Intima-Media Thickness: a tool for Atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002; 90(suppl): 18L-21L.
155. Swan L, Gatzoulis MA. Early atherosclerosis. What does it mean?. *Eur Heart J* 2002; 23: 1317-9.
156. Fathi R, Marwick TH. Noninvasive tests of vascular function and structure: why and how to perform them. *Am Heart J* 2001; 141: 694-703.
157. Rothwell PM. The Interrelation between carotid, femoral and coronary artery disease. *Eur Heart J* 2001; 22: 11-4.
158. Mukherjee D, Yadav JS. Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J* 2002; 144: 753-9.
159. Hennerici M, Meairs S. Ultrasound imaging of early Atherosclerosis. Touboul PJ, Hennerici M, editors. *Intima-Media Thickness, Drugs and Stroke*. 1st edition. 2002. p. 83-9.
160. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, Dhanjil S, Griffin M, Belcaro G, Rumley A, Lowe GD. Carotid Plaque, Intima Media Thickness, Cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women. *Stroke* 1999; 30: 841-50.
161. Lamont D. Risk of cardiovascular disease measured by Carotid intima-media thickness at age 49-51: lifecourse study. *BMJ* 2000; 320: 273-8.

162. Sass C. Intima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents and adults from the Stanislas cohort: effect of age, sex, anthropometry and blood pressure. *J Hypertens* 1998; 16: 1593-602.
163. Zanchetti A . Risk factors associated with alterations in Carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *J Hypertens* 1998; 16: 949-61.
164. Zanchetti A. Systolic and pulse blood pressures (but not diastolic blood pressure and serum cholesterol) are associated with alterations in carotid intima-media thickness in the moderately hypercholesterolaemic hypertensive patients of the Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study. PHYLLIS study group. *J Hypertens* 2001; 19: 79-88.
165. Baldassarre D. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke*. 2000; 31: 2426-30.
166. Chambers BR, Norris JW. Outcome in patients with Asymptomatic neck bruits. *N Engl J Med* 1986; 315: 860-65.
167. O'Leary DH. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 14-22.
168. Iglesias del Sol A, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Witteman JC. Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction; The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2002; 23: 934-40.
169. Held C, Hjemdahl P, Eriksson SV, Bjorkander I, Forslund L, Rehnqvist N. Prognostic implications of intima-media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2001; 22: 62-72.
170. Kallikazaros I, Tsioufis C, Sideris S, Stefanadis C, Toutouzas P. Carotid artery disease as a marker for the presence of severe coronary artery disease in patients evaluated for chest pain. *Stroke* 1999; 30: 1002-7.
171. Belhassen L, Carville C, Pelle G, Monin JL, Teiger E, Duval- Moulin AM, Dupouy P, Dubois Rande JL, Gueret P. Evaluation of carotid artery and aortic intima-media thickness measurements for exclusion of significant coronary atherosclerosis in patients scheduled for heart valve surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1139-44.
172. del Sol AI. Is carotid intima-media thickness useful in Cardiovascular disease risk assessment?. The Rotterdam Study. *Stroke* 2001; 32: 1532-8.
173. Ökçün B, Küçüköğlü S. Karotis İntima-Media Kalınlığı. *T Klin Kardiyoloji* 2003, 16;532-40
174. Friedewald WT, Levy I, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge, *Clin Chem*. 1972;18:499-502
175. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-83.
176. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976;37:7-11.
177. Wilson PWF, Kannel WB, Silbershatz H, et al. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1999;159:1104-9

178. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1999;83:25-9
179. Matsumoto Y, Hamada M, Hiwada K. Aortic distensibility is closely related to the progression of left ventricular hypertrophy in patients receiving hemodialysis. *Angiology* 2000;51:933-41
180. Malik S, Wong ND. Metabolic syndrome, cardiovascular risk and screening for subclinical atherosclerosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009;7(3):273-80.
181. Alan S, Ulgen MS, Ozturk O, Alan B, Ozdemir I, Toprak N. Relation between coronary artery disease, risk factors and intima-media thickness of carotid artery, arterial distensibility, and stiffness index. *Angiology* 2003;54:261-7.
182. Sipilä K, Moilanen L, Nieminen T, Reunanen A, Jula A, Salomaa V, Kaaja R, Kukkonen-Harjula K, Lehtimäki T, Kesäniemi YA, Koivisto T, Nieminen MS, Tuomilehto J, Kähönen M. Metabolic syndrome and carotid intima media thickness in the Health 2000 Survey. *Atherosclerosis.* 2009 May;204(1):276-81.
183. Ergün D. Anjiyografik Olarak Koroner Arter Yapısı Normal Bulunan Olgularda Metabolik Sendromun Aortik Nabız Basıncı ve Asendan Aort Pulsatilitesi Üzerine Olan Etkisi. Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2007.
184. Scuteri A, Najjar SS, Muller DC, Andres R, Hougaku H, Metter EJ, Lakatta EG. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(8):1388-95.
185. Nakanishi N, Suzuki K, Tatara K. Clustered features of the metabolic syndrome and the risk for increased aortic pulse wave velocity in middle-aged Japanese men. *Angiology* 2003;54:551-9.
186. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Mannarino MR, Savarese G, Pucci G, Franklin SS, Mannarino E. Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. *Hypertension.* 2005;45(6):1078-82.
187. Oxlund H, Rasmussen LM, Andreassen TT, Heickendorff L: Increased aortic stiffness in patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989;32:748-52
188. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483–94.
189. Lekakis JP, Papamichael C, Papaioannou TG, et al. Intima-media thickness score from carotid and femoral arteries predicts the extent of coronary artery disease: intima media thickness and CAD. *Int J Cardiovasc Imaging* 2005;21:495- 501.
190. Gür M, Yılmaz R, Demirbağ R, Seyfeli E, Özdoğru İ, Altıparmak Hİ, Doğan A, İnanç T, Kalay N. Relationship between elastic properties of the aorta and uric acid levels in newly diagnosed hypertensive patients. *Arch Turk Soc Cardiol* 2006; 34:223-9
191. Rajala U, Laakso M, Paivansalo M. Low insulin sensitivity measured by both quantitative insulin sensitivity check index and homeostasis model assessment method as a risk factor of increased intima media thickness of the carotid artery. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5092-7.
192. Czernichow S, Bertrais S, Oppert JM et al. Body composition and fat repartition in relation to structure and function of large arteries in middle aged adults. *Int J Obes* 2005;29:826-32.