



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, İZMİR TEPECİK
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ
Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Harun AKAR

**METABOLİK SENDROM TANILI HASTALARDA
İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr.Semahat Gürlek Yıldırım

Uzm.Dr.Sibel Demiral Sezer

İZMİR/2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, asistanlık ve tez yazım sürecinde hoşgörölü ve yol gösterici tutumuyla yardımlarını esirgemeyen, iç hastalıkları kliniği eğitim sorumlusu saygıdeğer hocam Prof. Dr. Harun Akar'a,

Tez çalışmamın yürütölmesinde ve eğitim dışı her konuda da içtenlikle desteğini hissettiğim, hekimlik nosyonunu örnek aldığım tez danışmanım Başasistan Uzm. Dr. Sibel Demiral Sezer'e,

Bu süreçte tezime hasta ve kontrol gruplarının toplanması hususunda destek olan Uzm. Dr. Feyzullah Güçlü, Uzm. Dr. Aslıgül Dünya Erdal, Uzm. Dr. Cemile Canan Seçer, Uzm. Dr. Zeynep Altın, Uzm. Dr. Elçin Erdoğan, Uzm. Dr. Aydan Taka Küçük, Uzm. Dr. Şule Demir ve tüm uzmanlarımıza,

Tez hazırlık döneminde numulerin çalışılması dahil her türlü teknik konuda ilgi ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Can Duman, Doç. Dr. Ayfer Çolak, Doç. Dr. Banu Başok İşbilen, asistan arkadaşım Dr. Selin Onur ve tüm tıbbi biyokimya ailesine,

Asistanlığımın son dönemlerinde çalışma fırsatı bulduğum ve birlikte çalışmaktan daima mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve hastane personeline,

Eğitim hayatım boyunca üzerimde emeği olan tüm değerli hocalarıma,

Bugünlerimin mimarı, hayattaki en büyük şansım, omzumdaki el, sırtımdaki güç dediğim, yanımda olmasını çok arzuladığım ancak yokluğuyla sınıandığım rahmetli babama, koşulsuz sevgi ve dualarıyla her daim yanımda olan biricik anneme, canım ablama, canım kardeşime, enişteme, her zaman şevkatle kucaklayan, yardımlarını esirgemeyen kıymetli kayınpederim ve kayınvalideme,

Bu uzun ve zorlu yolda elimi hiç bırakmayan en büyük destekçim sevgili eşime ve varlığıyla hayatıma anlam katan, mutluluk kaynağım minik oğluma

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Semahat GÜRLEK YILDIRIM

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	viii
KISALTMALAR	ix
ÖZET	xiii
ABSTRACT	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. METABOLİK SENDROM	5
2.1.1. Tanım	5
2.1.2. Tarihçe	5
2.1.3. Epidemiyoloji	6
2.1.4. Farklı Tanımlamaları ve Tanı Kriterleri	9
2.1.5. Etyopatogenez	16
2.1.6. Metabolik Sendrom Komponentleri	17
2.1.6.1. İnsülin ve İnsülin Direnci	17
2.1.6.1.1. Hücresel Sınıflama	18
2.1.6.1.2. Anatomo-patolojik Sınıflama	20
2.1.6.2. Obezite	21
2.1.6.2.1. Adipositokinler	22
2.1.6.3. Hipertansiyon	28
2.1.6.4. Dislipidemi	32
2.1.7. Metabolik Sendrom İle İlişkili Diğer Durumlar	34
2.1.7.1. Subklinik İnflamasyon	34

2.1.7.2. Endotel Disfonksiyonu.....	35
2.1.7.3. Koagölasyon	36
2.1.7.4. Oksidatif Stres.....	37
2.1.8. Metabolik Sendrom Birlikteliğindeki Diğer Hastalıklar	38
2.1.8.1. Diyabetes Mellitus.....	38
2.1.8.2. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Ateroskleroz	40
2.1.8.3. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı.....	41
2.1.8.4. Polikistik Over Sendromu.....	42
2.1.8.5. Obstüktif Uyku Apne Sendromu.....	43
2.1.9. Metabolik Sendromda Tedavi Yaklaşımları.....	43
2.1.9.1. Yaşam Tarzı Değişikliği	44
2.1.9.2. Farmakolojik Tedavi	45
2.1.9.2.1. Obezitede Tedavi.....	46
2.1.9.2.2. İnsülin Direnci Tedavisi.....	46
2.1.9.2.3. Hipertansiyon Tedavisi.....	47
2.1.9.2.4. Dislipidemi Tedavisi.....	48
2.1.9.2.5. Protrombotik ve Proinflamatuvar Durum	48
2.2 İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN (İMA	49
3.MATERYAL METOD	54
3.1.ÇALIŞMA DİZAYNI VE VAKA SEÇİMİ.....	54
3.2. DIŞLANMA KRİTERLERİ.....	54
3.3. METABOLİK SENDROM TANIMLAMASI.....	54
3.4. VAKALARIN KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ	55
3.5. BİYOKİMYASAL ANALİZLER.....	55
3.6. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	56

4.BULGULAR.....	57
5.TARTIŞMA	67
6.SONUÇLAR	76
7.KAYNAKLAR	77
8.EKLER.....	93
8.1. EK-1 Özgeçmiş	93
8.2. EK-2 Katıldığı Kongre ve Seminerler	94
8.3. EK-3 Bilimsel Yayınları.....	95

TABLO LİSTESİ

Tablo 1	DSÖ-1998, MetS tanı kriterleri	10
Tablo 2	EGIR-1999, MetS tanı kriterleri	11
Tablo 3	NCEP ATP III-2001, MetS tanı kriterleri	11
Tablo 4	AACE -2003, MetS tanı kriterleri	12
Tablo 5	AHA / NHLBI- 2005 (NCEP-ATPIII 2005) MetS tanı kriterleri	13
Tablo 6	IDF Tarafından MetS tanısı için önerilen kriterler.....	14
Tablo 7	TEMED-2005, MetS tanı kriterleri.....	15
Tablo 8	TEMED Yetişkinler, çocuklar ve adolesanlarda VKİ'ye göre andropometrik değerlendirme	25
Tablo 9	Abdominal Obezite ölçüm kılavuzları	26
Tablo 10	2013 ESH/ESC Kan basıncı sınıflaması	29
Tablo 11	JNC 7 Kan basıncı sınıflaması	29
Tablo 12	Gruplar arası yaş dağılımı	58
Tablo 13	Demografik özelliklerin gruplarda dağılımı.....	58
Tablo 14	Laboratuvar bulgularının MetS ve kontrol grubunda karşılaştırılması	60
Tablo 15	İMA'nın kontrol ve MetS gruplarında ortalamalarının karşılaştırılması	61
Tablo 16	Kontrol ve MetS gruplarında laboratuvar ölçüm değerlerinin İMA ölçüm değerleriyle ilişkisi	62
Tablo 17	Tüm gruplarda laboratuvar ölçüm değerlerinin CRP, Ürik Asit ve Fibrinojen ölçüm değerleriyle ilişkisi.....	63
Tablo 18	Vücut kitle indeksinin kontrol ve MetS gruplarında dağılımı	64
Tablo 19	MetS grubunda İMA ölçümlerinin VKİ gruplarında karşılaştırması.....	64

Tablo 20	Grupların (MetS ya da kontrol olması) ve vücut kitle indekslerinin İMA ölçümü üzerine etkilerinin değerlendirilmesi	65
Tablo 21	Üç ve üzerindeki MetS kriterlerini karşılayanların dağılımı.....	65
Tablo 22	MetS kriterlerine göre değişkenlerin ortalama ve medyanlarının karşılaştırılması	66

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1	Ülkelere göre metabolik sendrom prevalansı.....	8
Şekil 2	Yaş gruplarına göre ülkemizde metabolik sendrom prevalansı (METSAR	9
Şekil 3	İnsülin direnci ve PI3K yolağı ilişkisi.....	20
Şekil 4	İnsülin direnci ve dislipidemi ilişkisi	34
Şekil 5	İMA molekül yapısı	50
Şekil 6	İMA oluşumu için öne sürülen mekanizma	51

KISALTMALAR

AACE	: Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği
A.B.D	: Amerika Birleşik Devletleri
ACB	: Albumin kobalt bağlama kapasitesi
ACEİ	: Anjiotensin reseptör converting enzim
ACTH	: Adrenal kortikotropin hormon
ADA	: The American Diabet Association
ADMA	: Asimetrik dimetil arjinin
ADNKS	: Adrese Dayalı Nufus Kayıt Sistemi
AHA	: Amerika Kalp Birliği
AKŞ	: Açlık kan şekeri
ARIC	: Aterosklerozis risk in communities
ARB	: Anjiotensin reseptör blokeri
BAG	: Bozulmuş açlık glukozu
BGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
CETP	: Kolesterol ester transfer protein
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
CRP	: C-reaktif protein
DCCT	: Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DTT	: Dithiothretiol
EASD	: European Association for the Study of DM
EGIR	: Avrupa İnsulin Direnci Çalışma Grubu
ESC/ESH	: Avrupa Kardiyoloji Derneği/Avrupa HT Derneği

FDA	: Food and Drug Administration
GLUT-4	: Glukoz taşıyıcı tip 4
HDL-k	: High density lipoprotein
HGBA1C	: HemoglobinA1c
HHD	: Hiperosmolar non-ketotik koma
HOMA	: The homaostatik model assesment
HT	: Hipertansiyon
ICAM	: intraselüler adezyon molekülü
İDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
JNC	: Birleşik Ulusal Komite
IL-6	: İnterlökin 6
İMA	: İskemi modifiye albümin
IRS	: İnsülin direnci sendromu
KB	: Kan basıncı
KKH	: Koroner kalp hastalığı
KVS	: Kardiyovasküler sistem
LDL-k	: Low density lipoprotein
LPL	: Lipoprotein lipaz
MAPK	: Mitojen-activated protein kinase
MetS	: Metabolik sendrom
METSAR	: Metabolik sendrom araştırması
NAYKH	: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NCEP/ATP	: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli
NHANES	: National Healt and Nutrisyon Examination Survey
NHLBI	: Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü

NO	: Nitrik oksit
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
OS	: Oksidatif stres
OSAS	: Obstruktif uyku-apne sendromu
PAİ-1	: Plazminojen aktivatör inhibitör-1
PGI	: Prostoglandin I
PI3K	: Fosfotidil inozitol-3-kinaz
PKOS	: Polikistik over sendromu
PURE	: Prospective Urban Epidemiological Study
RAAS	: Renin-aldosteron-anjiotensin sistemi
ROS	: Reaktif oksijen türü
Sd-LDL	: Küçük-yoğun dansiteli LDL
SKB	: Sistolik kan basıncı
SVH	: Serebrovasküler hadise
TAS	: Total antioxidant status
TEKHAREF	: Türkiye Erişkin kardiyovasküler risk faktörleri
TEMED	: Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği
TG	: Trigliserid
TGF	: Transforming growth faktör
Tip 2 DM	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
TNF	: Tümör nekrozis faktör
TOS	: Total oxidant status
TUİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
VCAM	: Vasküler adezyon molekülü

VKİ : Vucut kitle indeksi
VLDL : Very low dansity lipoprotein
WHO : Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Amaç: Metabolik Sendrom (MetS), glukoz intoleransı, hipertansiyon (HT), dislipidemi, visseral obezite gibi birden fazla kardiyovasküler risk faktörünün bir araya gelmesi ile oluşan hastalıklar kümesidir. Sedanter yaşam tarzının benimsenmesi ve beslenme alışkanlığındaki değişiklikler gibi çevresel etkenlerin yanı sıra, kalıtımla gelen bazı özellikler de etiyolojide yer almaktadır. Aterosklerotik süreç ile yakından ilişkili olan endotel disfonksiyonu, proinflamatuvar ve protrombotik durumların da MetS etyopatogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Oksidatif stres ise günümüzde hem diyabet ve hem de MetS'nin patogeneziyle yakından ilişkilendirilmektedir. İskemi modifiye albümin (İMA); asidoz, iskemi veya reperfüzyon esnasındaki serbest radikallerin oluşması ile albüminin N terminal bölgesini etkileyen modifikasyonlar sonucu oluşmaktadır.

Biz de bu çalışmamızda oksidatif stres ve iskemi göstergesi olarak değerlendirilen İMA düzeylerini MetS ve sağlıklı bireylerde ölçmeyi ve MetS bileşenleri ile etyopatogenezde suçlanan diğer inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Genel Dahiliye ve Endokrinoloji polikliniklerine başvuran, 18 yaş üstü metabolik sendrom tanısı alan 54 hasta ve 47 sağlıklı birey dahil edildi. Vakaların metabolik sendrom yönünden değerlendirilmesi ve tanımlanması AHA / NHLBI- 2005 (NCEP-ATPIII 2005) tanı kriterleri ile yapıldı. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun boy, kilo, bel çevresi ve arteriyel tansiyon ölçümleri yapıldı. Bireylerin sigara, alkol, ilaç kullanımları, bilinen ve geçirilmiş hastalıkları kayıt edildi. MetS ve kontrol grubundan; açlık kan şekeri (AKŞ), insülin, HbA1c, trigliserid (TG), LDL-k, HDL-k, albümin, TSH, kreatinin, üre, CRP, fibrinojen, ürik asit ve İMA düzeyleri çalışılmak üzere venöz kan örneği alındı. İMA ölçümleri Biyokimya Laboratuvarı'nda Shimadzu UVmini-1240 spektrofotometre cihazı ile yapıldı. İstatistiksel analizlerde IBM SPSS Statistics 22.0 ve IBM SPSS AMOS kullanıldı.

Bulgular: Gruplar arasında, bel çevresi, VKİ, AKŞ, HbA1C, insülin, trigliserid, LDL-k, ürik asit, CRP medyanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,043$, $p<0,001$, $p=0,002$ sırasıyla). Yine grupların ortalama fibrinojen, HDL-k, üre düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,004$, $p=0,008$, $p=0,027$ sırasıyla). Metabolik sendrom ve kontrol grubu arasında İMA ölçümü bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,057$).

Kontrol ve MetS gruplarında İMA ölçüm düzeylerinin laboratuvar ölçüm değerleriyle ilişkisi değerlendirildi. Her iki grupta da İMA düzeyleri ile bel çevresi, AKŞ, TG, LDL-k, HDL-k, HbA1C, ürik asit, fibrinojen, CRP ve üre arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Kontrol grubunda insülin ve İMA değerleri arasında, MetS grubunda albümin ve İMA değerleri arasında anlamlı negatif bir ilişki (korelasyon) saptandı ($p=0,039$, $p=0,007$ sırasıyla). Bütün hastaların değerleri analiz edildiğinde ise İMA değerleri ile bel çevresi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanırken ($p=0,047$), albümin ile İMA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı ($p=0,023$).

Tüm gruplarda CRP, ürik asit, fibrinojen düzeylerinin MetS komponentleriyle ve diğer laboratuvar ölçümleriyle olan ilişkisi değerlendirildi. Tüm gruplarda fibrinojen, ürik asit ve CRP'nin bel çevresi ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı. Tüm gruplarda CRP ile bel çevresi, ürik asit ve fibrinojen değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanırken ($p=0,014$, $p=0,038$, $p=0,000$ sırasıyla), albümin ile anlamlı negatif korelasyon olduğu görüldü ($p=0,021$). Ürik asit ile bel çevresi, trigliserid, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, fibrinojen ve CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanırken ($p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,030$, $p=0,038$ sırasıyla), HDL-k ile anlamlı negatif korelasyon saptandı ($p=0,026$). Ayrıca ürik asit değişkeni MetS'in 4 kriterini karşılayan hasta grubunda 3 kriteri karşılayan hasta grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek saptandı ($p=0,023$). Fibrinojen ile bel çevresi, sistolik kan basıncı, HbA1C, ürik asit ve CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanırken ($p=0,000$, $p=0,012$, $p=0,031$, $p=0,030$, $p=0,000$ sırasıyla), albümin ile anlamlı negatif korelasyon olduğu gözlemlendi ($p=0,021$).

Sonuç: Çalışmamızda MetS'li hastalar ile sağlıklı kontroller arasında oksidatif stres belirteci olan İMA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Yaşa göre düzeltilmiş İMA *cut-off* değerlerinin daha doğru sonuçlar verebileceği ve daha yüksek katımlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu sonucuna ulaşıldı. İstatistiksel olarak 'p' değerinin anlamlı *cut-off* değerine yakın görülmesinin bu sonucu desteklediği düşünüldü. Çalışmamızda ürik asit ortalaması MetS grubunda yüksek ve tüm hasta gruplarında MetS komponentleriyle anlamlı korele saptandı. Buna göre, ürik asitin MetS'nin potansiyel bir bileşeni olabileceği ve kolayca ölçülen bu parametrenin risk tahminine prognostik değer katabileceği düşünüldü. Ayrıca ürik asit, CRP ve fibrinojen değerlerinin kendi aralarında ve bel çevresi ile korelasyon gösterdiği saptandı. Bu parametrelerin bel çevresi ile anlamlı korele saptanması, başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere obezite ile ilişkili tüm metabolik hastalıkların patogeneze ışık tutabileceği düşünüldü. MetS ve yakından ilişkili kardiyovasküler hastalıklarda; İMA, ürik asit ve akut faz reaktanları ile oksidatif stres parametreleri arasındaki ilişkiyi kurmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İskemi Modifiye Albümin (İMA), Metabolik Sendrom, Oksidatif Stres

ABSTRACT

Objective: Metabolic Syndrome (MetS) is a cluster of diseases caused by the combination of multiple cardiovascular risk factors such as glucose intolerance, hypertension, dyslipidemia, visceral obesity. In addition to the environmental factors such as the adoption of the sedentary lifestyle and the changes in the eating habits, some inherited features also take place in the etiology of MetS. Endothelial dysfunction, proinflammatory and prothrombotic conditions closely related to the atherosclerotic process have also been shown to play a role in the pathogenesis of MetS. Oxidative stress is thought to be closely related to both diabetes and MetS pathogenesis. Ischemia-modified albumin (IMA) is the result of the formation of free radicals during acidosis, ischemia or reperfusion, with modifications affecting the N-terminal region of albumin. In our study we also aimed to measure the levels of IMA, which is assessed as an indicator of oxidative stress and ischemia, in MetS and healthy individuals and to evaluate the relationship between MetS components and other inflammatory markers that are implicated in pathogenesis.

Materials and Methods: 54 patients with metabolic syndrome and 47 healthy individuals over 18 years of age were included in the study, referring to the General Internal Medicine and Endocrinology outpatient clinics. Assessment and identification of cases according to metabolic syndrome was done with the diagnostic criteria of AHA / NHLBI-2005 (NCEP-ATPIII 2005). The height, weight, waist circumference, and arterial blood pressure of the patients and the healthy control group were measured. Smoking, alcohol use, drug use, known and past illnesses of the subjects were recorded. Venous blood samples were taken from MetS and control group to study fasting blood glucose, insulin, HbA1c, TG, LDL-k, HDL-c, albumin, TSH, creatinine, urea, CRP, fibrinogen, uric acid and IMA levels. Shimadzu UVmini-1240 Spectrophotometer were used to measure the IMA levels. IBM SPSS Statistics 22.0 and IBM SPSS AMOS were used for statistical analysis.

Results: There was a statistically significant difference between the groups in terms of waist , BMI, HbA1C, insulin, triglyceride, LDL-C, uric acid and CRP ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.043$, $p < 0.001$, $p = 0.002$ respectively). Significant differences were also found between the mean fibrinogen, HDL-C and urea levels of the groups ($p = 0.004$, $p = 0.008$, $p = 0.027$, respectively). There was no statistically significant difference between the metabolic syndrome and the control group in terms of IMA measurement ($p = 0.057$).

The relation between IMA level and laboratory measurements was evaluated in the groups. There was no significant correlation between IMA levels and waist circumference, serum TG, LDL-c, HDL-c, HbA1C, uric acid, fibrinogen, CRP and urea in both groups. There was a significant negative correlation between insulin and IMA values in the control group and albumin and IMA values in the MetS group ($p = 0.039$, $p = 0.007$ respectively). When the values of all patients are analyzed, statistically significant positive correlation was found between IMA values and waist circumference ($p = 0.047$) and statistically significant negative correlation between albumin and IMA values ($p = 0.023$). The association of CRP, uric acid, fibrinogen levels with MetS components and other laboratory measurements was assessed in all groups. In all groups, fibrinogen, uric acid and CRP were found to be positively correlated with waist circumference.

There was a statistically significant positive correlation between CRP and waist circumference, uric acid and fibrinogen values in all groups ($p = 0.014$, $p = 0.038$, $p = 0.000$ respectively), and a significant negative correlation was observed with albumin ($p = 0.021$). There was a statistically significant positive correlation between uric acid and waist circumference, triglyceride, systolic TA, diastolic TA, fibrinogen and CRP values ($p = 0.000$, $p = 0.000$, $p = 0.000$, $p = 0.000$, $p = 0.030$, $p = 0.038$), and it was found that there was a significant negative correlation between uric acid and HDL ($p = 0.026$). In addition, uric acid was found to be statistically higher in the patient group meeting the 4 criteria of MetS than in the patient group meeting the 3 criteria ($p = 0.023$). There was a significant positive correlation between fibrinogen and waist circumference, systolic BP, HbA1C, uric acid and CRP

($p = 0,000$, $p = 0,012$, $p = 0,031$, $p = 0,030$, $p = 0,000$, respectively), There was a significant negative correlation with albumin ($p = 0.021$).

Conclusion: In our study, an oxidative stress marker IMA was not found to be significantly different between patients with MetS and healthy controls. It is concluded that age-adjusted IMA values can give more accurate results and higher patient participation studies are needed. Statistically, it was thought that the result of 'p' close to the significant cut-off value could support this result. In our study, the mean uric acid level was high in the MetS group and significantly correlated with the MetS components in all patient groups. Thus, it was thought that uric acid could be a potential component of MetS and contribute to the prediction of CV risk and prognosis. In addition, uric acid, CRP and fibrinogen values were found to be correlated with each other and waist circumference. It was thought that, these parameters correlated significantly with the waist circumference, that it might be possible to shed light on the pathogenesis of all metabolic diseases related to obesity, especially cardiovascular diseases. In MetS and closely related cardiovascular diseases, further work is needed to establish the relationship between IMA, uric acid and acute phase reactants and oxidative stress parameters.

Key Words: Ischemia Modified Albumin (IMA), Metabolic Syndrome, Oxidative Stress

GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzün en önemli sağlık problemleri arasında kabul edilen Metabolik Sendrom (MetS); abdominal obezite, insülin direnci, hipertansiyon (HT), hiperlipidemi, Tip 2 diyabetes mellitus (Tip 2 DM) ve koroner kalp hastalığı (KKH) gibi sistemik hastalıkların birlikteliği ile karakterize ölümcül bir endokrinopatiyi tanımlar (1). MetS'in etyopatogenezinde tanımlanan risk faktörleri dışında çevresel ve hereditör birçok faktör sorumlu tutulmaktadır. Endotel disfonksiyonu, protrombotik durum, proinflatuar süreç ve artan serbest radikallerin neden olduğu oksidatif stres en çok suçlanan faktörlerdir.

Dolaşımdaki yüksek lipid konsantrasyonları, artmış kan basıncı ve yüksek glukoz düzeyleri gibi metabolik sendrom komponentleri birer aterosklerotik risk faktörü olarak endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır (2). Kardiyovasküler hastalıkların temelinde yatan asıl olay ateroskleroz olup aterosklerotik süreçteki ilk basamak ise endotel disfonksiyonudur. Ayrıca metabolik sendromun patogenezinde esas sorumlu tutulan insülin direnci tek başına hipertansiyon, dislipidemi, koagülasyon bozukluğu, endotel disfonksiyonu ve albüminüri gelişimine dolayısıyla kardiyovasküler hastalıkların oluşumuna zemin hazırlamaktadır (3,4). Bu grup hastalarda sendromu oluşturan faktörlerin hepsi KVS hastalıklar için ayrı ayrı birer risk faktörü olsalar da birarada bulundukları bu sendromun oluşturduğu toplam KVS hastalık riski, tek tek oluşan risklerin toplamından daha fazladır (5).

Metabolik sendromda temel sorunun kronik inflamasyonun olduğu ve bu durumun majör komplikasyonlardan sorumlu olduğunu belirtilen çalışmalar mevcuttur. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ve Tip 2 DM'nin aynı kaynaktan geldiği ve sorumlu tutulan en muhtemel durumun subklinik inflamasyon olduğu düşünülmektedir (6).

MetS'nin en önemli komponenti olan obezite, vucuttaki yağ oranlarının anormal artış göstermesi olarak tanımlanabilir. Viseral yağ dokunun endokrin bir organ gibi görev yaptığı bilinmektedir. Adipoz dokudan salınan serbest non-esterifiye yağ asitleri, interlökin (IL)-6, tümör nekroz faktörü (TNF)- α , plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) gibi moleküller kronik ve düşük dereceli subinflatuar

bir zemin oluşturarak; insülin rezistansı, dislipidemi, protrombotik durum, endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler hasar gelişim riski ile yakından ilişkili bulunmuştur (7).

IL-6 tarafından yapımı uyarılan akut faz reaktanı CRP'nin MetS'in diğer bileşenleri ile korele olduğu, bunlardan bağımsız olarak aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarda önemli rol aldığı çalışmalarda gösterilmiştir (8). TNF- α ise muhtemelen serbest yağ asidi oksidasyonunu artırarak, insülinin kontraregulator hormonlarını ya da sitokinleri uyararak, endotel fonksiyonunu bozarak, GLUT-4 sayısını azaltarak ve pankreas beta hücrelerinden glukoz uyarımlı insülin salınımına inhibitör etki yaparak insülin direncine yol açmaktadır (9).

Yine MetS'de hiperinsülinemi sonucu karaciğerde fibrinojen ve PAI-1 sentezi arttığı ve bunların aterogenez ve protrombotik yatkınlığa yol açtığını gösteren çalışmalar vardır (10). Yapılan birçok çalışmada fibrinojenin erkekte ve kadında kardiyovasküler hastalık riski ile anlamlı derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir (11). 1984'te yapılan bir İsveç çalışması ve 1997'de Smith ve ark'ın yapmış olduğu bir çalışmada fibrinojen yüksekliği, inme risk faktörü olarak belirlenmiş olmasına karşın, 1999'da yapılan ARIC çalışmasının analizinde bu yüksekliğin yaş, hipertansiyon, hematokrit seviyesi, obezite ve diyabet ile ilgili bulunması nedeniyle, inme için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmamıştır (12).

Ürik asit, oksidatif stres ve oksijen radikalleri oluşumu, vazodilatör kapasitenin bozulması, nitrik oksit aktivitesinin azalması, inflamasyon ve trombosit adezyonu gibi, birçok proaterojenik süreçle ilişkili bulunmuştur. Kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olan DM, HT, hiperlipidemi ve insülin direnci gibi birçok klinik durumun, serum ürik asit düzeyi ile de ilişkili olabileceği gösterilmiştir (13). Yapılan geniş bir epidemiyolojik çalışmada, hiperinsülineminin yüksek düzeylerde serum ürik asit ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (14). Metabolik sendromda hiperinsülineminin proksimal tübüllerde sodyum reabsorpsiyonunu arttırdığı ve eş zamanlı ürik asit atılımını azalttığı bilinmektedir. Bu da hipertansiyon ve serum ürik asit arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır. (15). Hiperürisemi ile insülin direnci, hipertansiyon, obezite ve dislipidemi arasındaki ilişki nedeniyle, ürik asitin MetS'in bir bileşeni olduğu ileri sürülmüştür (16).

Oksidatif stres, prooksidan ve antioksidan faktörlerin prooksidanlardan yana dengesizliği sonucu hücrede aşırı miktarda reaktif oksijen türevi (ROS) oluşması ve hücrel moleküler hasar yaratması olarak tanımlanır (17). Oksijen metabolizmasının doğal bir yan ürünü olarak oluşan reaktif oksijen türevleri (ROS), sinyal iletiminde fizyolojik bir öneme sahiptir. Fakat sinyal transdüksiyonunun disregülasyonu veya lipid, protein gibi hücrel makromoleküllerin oksidatif modifikasyonu ile yarattığı hasarın hastalıkların patogeneze katkıda bulunduğunu düşünülmektedir (18).

Birçok çalışmada artmış oksidatif stresin ateroskleroz, hipertansiyon, hiperglisemi, enflamasyon, obezite ve insülin direnci gibi MetS bileşenlerinde protein modifikasyonuna yol açtığı öne sürülmektedir (19). MetS'de oksidatif stres ve ROS'un rolü hala net olarak anlaşılamamışsa da, MetS ile ilişkili kronik hastalıklarda bir sonuç değil bu hastalıkların patolojisinde erken bir olay olabileceğine dair mevcut teoriler vardır (20).

İskemi, hipoksi, asidoz ve serbest radikallerin oluşumu sonucu protein oksidasyonunun arttığının gösterilmesi yeni çalışmalara yol göstermiştir. Hipoksik kalp dokusunda kas hasarı, koroner kan akımının azalmasına bağlı mekanizmalar ve iskemik hasarın artırdığı ROS'un albüminde yaptığı modifikasyon ile yeni bir moleköl olan iskemi modifiye albümin (İMA) oluşumu, kardiyak iskeminin erken bir belirteci olarak değerlendirilmektedir (21). İMA ile yapılan çalışmalarda yalnızca miyokarda değil, diğer organları etkileyen farklı iskemi modellerinde de yüksek oksidatif strese bağlı olarak yükseldiği gösterilmiştir (22).

MetS gibi Tip 2 DM, dislipidemi ve obezite ile ilişkili hastalıklar; oksidatif stresin neden olduğu kronik hipoksi ve dolayısıyla yüksek iskemi riskine sahiptir. Bu hastalıklarda kötü beslenme alışkanlıkları, sedanter yaşam tarzının; serbest radikal oluşumu ve antioksidan savunma mekanizması arasındaki dengeyi bozarak albüminin yapısal değişikliğe uğramasına katkıda bulunduğunu düşünülmektedir (23). MetS ve komponentlerinde İMA düzeyinin arttığını gösteren çalışmalar yapılmıştır (24-26).

Biz de bu çalışmamızda kardiyometabolik risk faktörlerine sahip MetS hastalarında oksidatif stres ve iskemi göstergesi olarak değerlendirilen İMA düzeylerini ölçmeyi planladık. Metabolik sendrom oluşum sürecinde; mikrovasküler

disfonksiyona neden olan oksidatif stresin olası anlamlı bir belirteç ve yeni bir bileşen olabilirliğini değerlendirmeyi amaçladık. Bu süreçte oksidatif stres belirteçlerinin yüksek saptanmasının patogeneze ışık tutarak; hem MetS oluşum sürecinin, hem de MetS'in KVS ile ilişkisinin aydınlatılmasına katkı sağlamayı amaçladık. Elde edilen bulguların kardiyovasküler hasarın erken saptanması ve koruyucu önlemler alınması açısından yararlı olabileceğini düşündük.

Literatürde MetS bileşenleri, oksidatif stres ve inflamatuvar belirteçlerin birarada değerlendirildiği az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmada ayrıca MetS komponentleri ile patogeneizde suçlanan diğer inflamatuvar belirteçlerin biyokimyasal analizlerini de göstermek istedik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. METABOLİK SENDROM

2.1.1 Tanım

Genetik ve çevresel faktörler sonucu meydana geldiği düşünülen metabolik sendrom (MetS), birçok kardiyometabolik risk faktörünü barındıran, protrombotik ve proinflamatuvar sürecin eşlik ettiği kompleks bir sendromdur. Günümüzün en önemli sağlık problemleri arasında kabul edilen MetS; abdominal obezite, insülin direnci, hipertansiyon (HT), hiperlipidemi, Tip 2 diyabetes mellitus (Tip 2 DM) ve koroner kalp hastalığı (KKH) gibi sistemik hastalıkların birlikteliği ile karakterize ölümcül bir endokrinopatiyi tanımlar (1).

2.1.2 Tarihçe

MetS ilk olarak İsveçli bir doktor olan Kylin Eskil tarafından 1920' li yıllarda hipertansiyon, hiperglisemi ve hiperüriseminin birlikteliği olarak tanımlanmıştır (27). 1947 yılında Fransız hekim Vague, bedendeki yağ dağılımını önemseyerek android veya erkek tipi şişmanlığın metabolik sendromla ilgili olabileceğine dikkat çekmiştir (28). Vague'ye göre android tip şişmanlık (abdominal şişmanlık) süregelen hastalıklarla daha ilişkilidir. 1965'te Avogaro ve Crepaldi hipertansiyon, hiperglisemi ve obeziteyi kapsayan bir sendromdan bahsetmişlerdir (29). Bu birlikteliğe pluri-metabolik sendrom adını vermiştir. Metabolik sendrom terimini bir grup Alman araştırmacı 1970'li yılların sonunda obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabetes mellitusun sıklıkla bir arada bulunmasını dikkate alarak kullanmıştır (30).

Hanefield ve Leonhardt 1981 yılında ilk olarak “metabolik sendrom” tanımlamasını yapmışlardır. Bu tanımlamaya göre metabolik sendrom; obezite, hiperlipoproteinemi, diyabet, gut, hipertansiyon kriterlerinin, artmış iskemik kardiyovasküler hastalık, karaciğer yağlanması veya kolelitiazis ile birlikte görülmesidir (31). 1988 yılında günümüzde kullanılan içerikle ilk kez Reaven ve ark. tarafından, ‘Metabolik Sendrom X’ tanımı ortaya atılmış ve bu sendromun en önemli

kriterinin insülin direnci olduğu ileri sürülmüştür (32). Reaven, bu beraberliğin kardiyovasküler hastalıkların gelişme riskini arttırdığını belirtmiştir. Reaven'ın sendromu adlandırması halk sağlığı alanındaki araştırmalar için önemli bir adım olmuştur.

Daha sonraki yıllarda bu tablonun tanımı genişlemiş ve çeşitli yazarlar tarafından farklı tanımlar öne sürülmüştür. Tanı kriterlerine üst vücut şişmanlığı ilave edilerek “Syndrome X plus” denmiştir. 1989 yılında MetS’ un komponentlerini obezite, hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci/T2DM olarak açıklayan Kaplan, bu klinik antiteyi “Ölümcul Dörtlü” olarak tanımlamıştır. Daha sonra bunlara eritrositoz ve ürik asit yüksekliği eklenerek “öldürücü altılı” gibi isimler verilmiştir. 1992’de Haffner tarafından “insülin direnci sendromu (IRS)” olarak adlandırılmıştır. 1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sendrom için tek tip bir isimlendirmenin daha uygun olacağını vurgulamış ve bu risk faktörleri kümelenmesinin “metabolik sendrom” olarak isimlendirilmesini önermiştir (33).

2.1.3 Epidemiyoloji

MetS gün geçtikçe önemi ve sıklığı artan bununla birlikte toplumda yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan hastalıklar grubudur. Sendromun prevalansı, kriterleri karşılayan spesifik ve tek bir tanımın olmaması ve araştırılan toplumların etnik köken farklılığından dolayı değişkenlik göstermektedir. İleriye sürülen birçok farklı tanı kriterleri içinde epidemiyolojik araştırmalarda kullanılanları; Dünya Sağlık Örgütü (WHO), National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu’nun (IDF) tanımlamalarıdır.

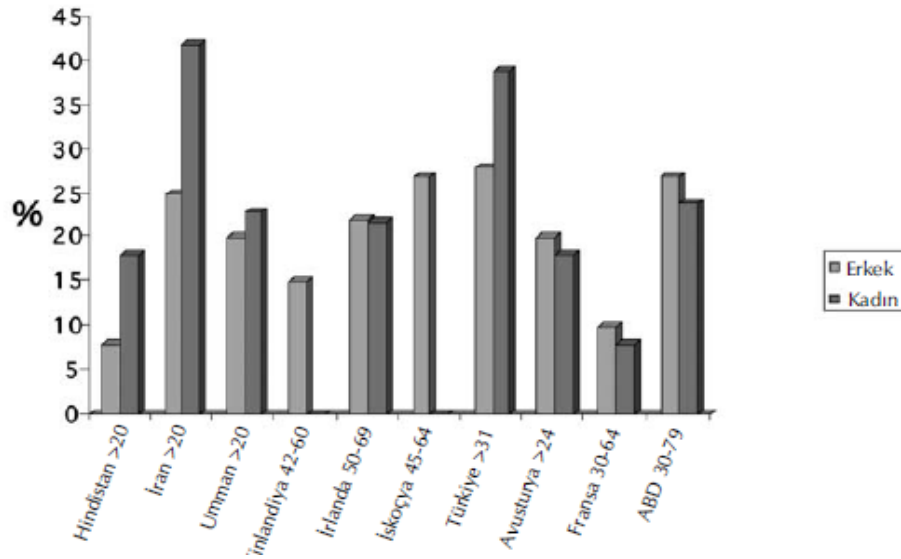
Sendromun epidemik olmaktan çok pandemik denilebilecek kadar dünyanın pek çok bölgesinin etkiliyor olması çalışmaları daha önemli kılmaktadır (34). Metabolik sendromun prevalansı orta yaşlarda en hızlı artışını yapmakta ve yaşlı nüfusta en yüksek değerlerine ulaşmaktadır. Gelecekte obezite prevalansının daha da artacağını varsayılarak MetS prevalansında da belirgin artış olacağı düşünülmektedir (35). Yapılan en kapsamlı çalışmalardan biri olan ve NCEP ATP III kriterlerinin kullanıldığı National Health and Nutrition Examination Survey III’de (NHANES) Amerika Birleşik Devletleri’ nde metabolik sendrom prevalansı %23,7 olarak

belirlenmiştir. Bu oran erkeklerde %24, kadınlarda % 23.4 olarak saptanmıştır. 1988-1994 yılları arasında 8814 erişkinde yapılan NHANES III verilerine göre 20–29 yaş grubunda %7 olan prevalans 60–69 yaş grubunda %43,5 ve 70 yaş üzerine %42’ye kadar çıkmaktadır (36).

Avrupa’da metabolik sendrom sıklığını araştıran çalışmalarda genel bir değerlendirme yapıldığında erişkin Avrupa nüfusunun yaklaşık 1/4’ünde metabolik sendrom olduğu görülmektedir (34). Avrupa geneli için ortak bir prevalans değeri vermek çok mümkün olmamakla birlikte, EGIR tarafından Avrupa ülkelerinde yapılan sekiz araştırmanın analizine dayanarak yayınlanan raporda metabolik sendrom sıklığının Avrupa’da 40-55 yaş arası erkeklerde %7 ile %36, aynı yaş grubundaki kadınlarda %5 ile %22 arasında olduğu bildirilmiştir (37).

Asya kıtasında da prevalans değerleri oldukça değişkendir. Güneydoğu Asya’da NCEP kriterlerine göre toplumun 1/5’inden azında metabolik sendrom saptanmıştır (38,39). Avrupa ve Kuzey Amerika kıtasına göre daha düşük saptanan bu prevalans değerleri toplumun daha genç popülasyona sahip olmasına bağlanmıştır. Çin’de metabolik sendrom prevalansının %13,2 gibi oldukça düşük değerlerde saptanması tanı kriterlerinde bel çevresi eşik değerinin yüksek olmasına bağlanmıştır. Toplumların karakteristik özellikleri ve coğrafi bölge özellikleri farklı prevalans değerleri ile karşımıza çıkarmaktadır (Şekil.1) (40). Çalışmalarda prevalans değerlerindeki farklılıklara rağmen benzer çıkan tek sonuç MetS prevalansının yaşla birlikte artıyor olmasıdır.

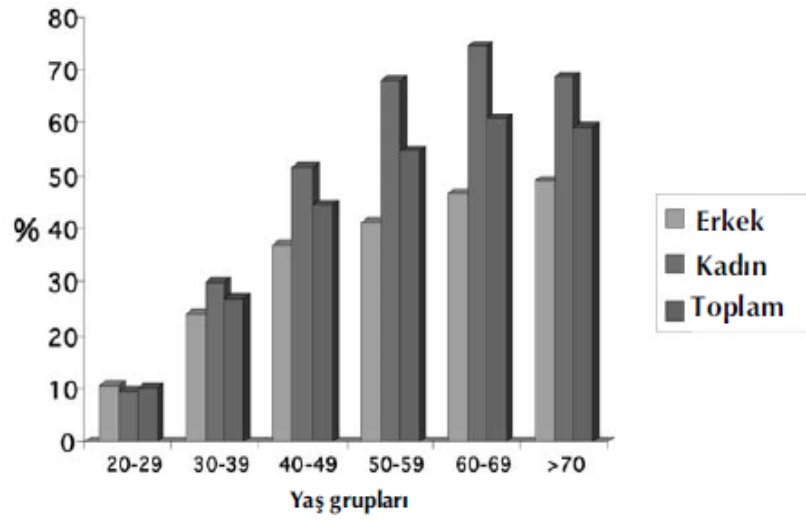
Diğer bir sonuç ise dünya genelinde MetS’ İn yüksek bir prevalansa sahip olmasıdır. Modern çağın getirdiği hareketsiz yaşam ve obeziteye artmış eğilim metabolik sendrom prevalansında en önemli etkenler olarak gözükmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar bunu destekler sonuçlar vermektedir. Gelecekte obezite prevalansının ve buna paralel olarak da MetS prevalansının artacağı öngörülmektedir.



Şekil 1: Ülkelere göre metabolik sendrom prevalansı

Ülkemizde 2000 yılında yapılan Türk Erişkinlerinde Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri (TEKHARF) araştırması sonuçlarına göre 30 yaş ve üzerindeki 9.2 milyon kişide metabolik sendrom saptanmıştır. Bu verilere göre populasyonun %31'i erkek, %43'ü kadın olarak tesbit edilmiştir. (41). 2004 yılında 4259 bireyin çalışmaya alındığı METSAR'da (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) NCEP kriterlerine göre 20 yaş ve üzeri yetişkinlerde metabolik sendrom sıklığı %33,9 (erkeklerde %28, kadınlarda %39,6) olarak saptanmıştır (42).

METSAR çalışmasında metabolik sendrom sıklığının yaş arttıkça arttığı ve 70 yaş üzerinde bu oranın %49' lara çıktığı izlenmiştir (şekil 2) (40). Her iki çalışmada da metabolik sendrom sıklığının yaşla birlikte arttığı görülmüştür. Kırsal ve kentsel kesimler arasında metabolik sendrom sıklığı fark göstermemiştir.



Şekil 2: Yaş gruplarına göre ülkemizde metabolik sendrom prevalansı (METSAR)

Metabolik Sendrom Derneği Türkiye Sağlık Çalışması (PURE TÜRKİYE; Prospective Urban Epidemiological Study)'nda 2010 yılındaki çalışmaya 4057 birey çalışmaya dahil edilmiş, bel çevresi erkeklerde > 94 cm, kadınlarda ise > 80 cm kriter olarak alınmıştır. Bu çalışmada kadınlarda metabolik sendrom sıklığı %43.5, erkeklerde ise %41.4 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada, yaş arttıkça metabolik sendrom sıklığının da artmasıyla, 60-64 yaşlarındaki bireylerde metabolik sendrom sıklığı %57.7 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada bir başka özellik kadınların %63.6'sının, erkeklerin %34.5'inin obez olduğunun saptanmasıdır (43).

2.1.4 Farklı Tanımlamaları ve Tanı Kriterleri

Metabolik sendrom, dünyada ve ülkemizde giderek daha fazla sayıda insanı etkileyen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Modern yaşamın getirdiği hareketsiz yaşam tarzı, beslenme alışkanlığındaki değişimler ve kalıtsal bazı özellikler hastalığın giderek daha yaygın görülmesinde rol oynamaktadır. Reaven tarafından ilk kez tanımlanan metabolik sendrom için yıllar içerisinde farklı kuruluşlar tarafından farklı tanımlama ve tanı kriterleri oluşturulmuştur.

Bunlardan ilki 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO, *World Health Organization*) tarafından düzenlenmiştir (Tablo 1) (44). WHO insülin direncinin

metabolik sendrom için altta yatan başlıca risk faktörü olduğunu vurgulamış ve tanı için insülin direnci bulgusunu şart koşturmuştur. Bu tanımlamaya göre mutlaka bulunması gereken insülin direncini gösteren tip II diyabet veya glukoz tolerans bozukluğuna ek olarak abdominal obezite, hipertrigliseridemi, HDL-k düşüklüğü, hipertansiyon ve albuminüri kriterlerinden en az ikisinin daha bulunması gerekmektedir. Tanımlamadaki obezite, vücut kitle indeksi (VKİ) ya da bel çevresi / kalça çevresi oranını kapsamaktaydı ve diğer uzman tanımlamalarından farklı olarak, “mikroalbuminüri” de kriterler içinde yer almaktaydı (44).

Tablo 1. DSÖ-1998, Metabolik sendrom tanı kriterleri (World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications, 1999)

Aşağıdakilerden en az biri:
• İnsülin direnci • Bozulmuş glukoz tolerans testi (BGT) • Aşikar DM
Aşağıdakilerden en az ikisi:
• HT (Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı) • Dislipidemi (TG ≥ 150 mg (milligram) /dL (desilitre) ve/veya • HDL-k erkekte < 35 mg/dL, kadında < 39 mg/dL) • Obezite [VK ≥ 30 kg (kilogram) /m² (metre) ve/veya bel/kalça oranı erkekte $> 0,9$; kadında $> 0,85$] • Mikroalbuminüri(İdrarla albümin atılımı ≥ 20 µg (mikrogram) /dk (dakika)

DSÖ kriterlerinden sonra Avrupa İnsulin Direnci Çalışma Grubu (European Group for Study of Insulin Resistance: EGIR) 1999 yılında bu kriterlere benzer bir sınıflama yapmıştır. EGIR insülin direncinin sendromun majör sebebi olduğunu ve tanı için insülin direnci kanıtının gerektiğini bildirmiştir ve metabolik sendromdan ziyade “insülin direnci sendromu” isminin kullanılmasını önermiştir (45). Bu sınıflamada diyabetli kişiler sendrom dışı bırakılmış ve abdominal obezite üzerine odaklanılmıştır. İnsülin direncini belirlemek için açlık insülin düzeyinin kullanımını önermiş ve bozulmuş glukoz toleransı yerine bozulmuş açlık glukozu terimini kullanmıştır (Tablo 2) (45).

Tablo 2. EGIR – 1999, Metabolik sendrom tanı kriterleri

1) Açlık insülin düzeyi yüksekliği
2)Aşağıdakilerden iki ya da daha fazlası: • Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) veya Bozulmuş açlık glukozu (BAG) • Arteriyel kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak • Trigliserid ≥ 180 mg/dl veya tedavi altında dislipidemi • HDL-k < 40 mg/dl • Bel çevresi erkek için ≥ 94 cm (santimetre) , kadın için ≥ 80 cm

WHO ve EGIR’ dan farklı olarak 2001 yılında Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (NCEP-ATPIII) alternatif bir kılavuz yayınlamıştır. NCEP-ATPIII’de beş kriter esas alınmış olup en az üç tanesinin birlikte bulunması metabolik sendrom olarak kabul edilmiştir (Tablo.3) (1). Diğer tanımlamalardan farklı olarak plazma insülin düzeyi ve insülin direncinin gösterilme şartı koşulmamıştır. Bu tanımlamada, insülin rezistansı olduğu halde açlık kan şekeri normal olan az sayıda vakanın atlanması söz konusu olabilir (46). ATP III herhangi bir risk faktörünü tek başına tanı için zorunlu kabul etmemiş ancak baskın risk faktörü olarak abdominal obeziteye önem vermiştir.

Tablo 3. NCEP ATP III -2001, Metabolik sendrom tanı kriterleri (Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2002)

Aşağıdaki kriterlerden üç veya daha fazlasının bulunması:
• Bel çevresi erkek ≥ 102 cm, kadın ≥ 88 cm • Arteriyel kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg • Serum Trigliserid Düzeyi: ≥ 150 mg/dl • HDL-k erkek < 40 mg/dl, kadın < 50 mg/dl • Açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dl

Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE) 2003 yılında farklı risk faktörlerinin de tanımlamaya dahil olduğu bir kılavuz yayınlamıştır. Bildiriye göre ailevi tip 2 diyabet veya aterosklerotik kardiyovasküler hastalık hikayesi, polikistik over sendromu ve hiperinsülinemi gibi insülin direncinin görüldüğü klinik tablolardan en az birinin varlığı gerekmektedir (Tablo 4) (47).

Tablo 4. AACE -2003, Metabolik sendrom tanı kriterleri

• Obezite (VK İ ≥ 25 kg/m ² veya Bel çevresi erkek ≥ 102 cm, kadın ≥ 88 cm)
• TG ≥ 150 mg/dl
• HDL-k: erkek < 40 mg/dl, kadın < 50 mg/dl
• Arteriyel kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg
• BAG veya BGT (DM hariç)
İnsulin direnci ve metabolik sendrom için diğer risk faktörleri: • Diyabet ve insulin direnci için yüksek riskli etnik gruba mensup olmak • Diyabet, HT, KKH için aile öyküsü • Polikistik over sendromu • İleri yaş • Sedanter yaşam tarzı

Amerikan Kalp Birliği (AHA) ve Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI), 2005 yılında NCEP-ATPIII 2001' in yayımladığı tanı kriterlerini güncellemiştir. Güncellemede açlık kan glukozu eşik değeri 110 mg/dl'den 100 mg/dl'ye çekilmiştir. Diğer değişiklikler sonucu dislipidemi ve hipertansiyon için tedavi alınmış olması ile eski tanı Tip 2 DM olması da tanı kriterlerine dahil edilmiştir (Tablo 5) (48). NCEP-ATPIII 2005 günümüzde en yaygın kullanılan kılavuzdur (49).

Tablo 5: AHA / NHLBI- 2005 (NCEP-ATPIII 2005) Metabolik sendrom tanı kriterleri (Grundy ve ark. 2005)

Aşağıdaki kriterlerden üç veya daha fazlasının bulunması:
• Bel çevresi erkek ≥ 102 cm, kadın ≥ 88 cm
• Trigliserid ≥ 150 mg/dl veya bu nedenle ilaç kullanımı
• HDL-k: erkek < 40 mg/dl, kadın < 50 mg/dl veya bu nedenle ilaç kullanımı
• Arteriyel kan basıncı $\geq 130/ 85$ mmHg veya anti-hipertansif ilaç kullanma öyküsü
• Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dl veya bu nedenle ilaç kullanımı

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), 2006 yılında NCEP-ATP III metabolik sendrom tanımına eklemeler yaparak yeni bir kılavuz öne sürmüştür. Kılavuza göre abdominal obezite tanı için zorunlu kriter olup etnik farklılıklara göre farklı eşik değerler belirlenmiştir (Tablo 6) (50). Kılavuz ayrıca adipoz, trombotik ve inflamatuvar olayların da metabolik sendrom araştırmalarında değerlendirilmesini önermektedir.

Tablo 6. IDF 2006 Tarafından Metabolik Sendrom Tanısı için Önerilen Kriterler

• Abdominal Obezite	Bel çevresi genişliği (etnik kökene göre değişebilir): Erkek Kadın Avrupa ≥ 94 cm ≥ 80 cm Amerika ≥ 102 cm ≥ 88 cm Güney Asya ve Çin ≥ 90 cm ≥ 80 cm Japonya ≥ 90 cm ≥ 90 cm
Abdominal obeziteye ek olarak, aşağıda verilen dört faktörden herhangi ikisi:	
• Yüksek trigliserid (TG)	≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L) veya TG yüksekliği nedeniyle tedavi alıyor olmak.
• Düşük yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-k)	Erkek: < 40 mg/dL (1.03 mmol/L) Kadın: < 50 mg/dL (1.29 mmol/L) veya HDL-k düşüklüğü nedeniyle tedavi alıyor olmak.
• Yüksek Kan basıncı	Sistolik /diastolik $\geq 130/85$ mm Hg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak
• Yüksek açlık plazma glukozu	≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L) veya tanı almış Tip 2 DM olmak

Daha sonraki yıllarda farklı uzlaşi bildirilerinin farklı tanı kriterleri benimsemesi üzerine MetS için uyumlu bir tanım geliştirmek üzere 2009'da IDF, Amerikan Kalp Birliği (AHA), Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI), Dünya Kalp Federasyonu, Uluslararası Ateroskleroz Derneği ve Uluslararası Obezite Çalışmaları Birliği ortak bir bildiri yayımladılar. Bu bildiride abdominal obezite ana kriter olmaktan çıkarılmış, diğer kriterlerle birlikte önerilen beş kriterden herhangi üçünün varlığı yeterli görülmüştür. Ayrıca bu ortak bildiride IDF'den farklı olarak bel çevresi ölçüm değerleri, erkekler için 102 cm ve kadınlar için 88 cm olarak belirtilmiştir (50).

Ülkemizde ise Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği (TEMĐ) 2005 yılında yeni bir tanı kılavuzu hazırlamıştır. Bu kılavuzda metabolik sendrom tanı kriterleri arasında insülin direncinin yer alması gerektiğini savunur. Tanımlama için 1998 DSÖ ve IDF 2006 tanı kriterlerinden esinlenmiştir (Tablo 7) (51).

Tablo 7. TEMĐ 2005, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

• Diyabet, BGT veya insülin direnci ile birlikte aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin bulunması:
• Hipertansiyon: TA: $\geq 130/85$ mmHg veya antihipertansif ilaç kullanıyor olmak
• Dislipidemi: Trigliserid ≥ 150 mg/dL veya erkeklerde HDL-k < 40 mg/dL kadınlarda HDL-k < 50 mg/dL
• Abdominal obezite: VKİ ≥ 30 kg/m ² veya bel çevresi: erkeklerde > 94 cm kadınlarda > 80 cm *
BGT: bozulmuş glikoz toleransı VKİ: vücut kitle indeksi

*IDF 2005 kılavuzunda Avrupalılar için önerilen değerler baz alınmıştır.

Kılavuzlar arasında farklı tanımlamalar olsa da klinik pratikte sık ve kolay uygulanabilir olması önemlidir. İdeal bir tanımlama, birçok çalışmada gösterildiği üzere hem T2DM hem de kardiyovasküler hastalık epidemiyolojisini iyi yansıtmalıdır. Bununla birlikte benzer genetik ve çevresel faktörleri barındıran bireyleri iyi tanımlamalıdır. Bütün bunlar göz önüne alındığında ATP III, IDF metabolik sendrom tanımlamaları bu tarife uygun görülmekte olup NCEP ATPIII yaygın olarak kullanılan tanımlamadır (50).

Adipokinler, C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6), plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI);me tabolik sendrom tanı kriterleri içinde yer almayan ancak proinflamatuvar ve protrombotik olayla ilişkili tanımlanmış potansiyel belirteçlerdir (52). Her ne kadar adipokinler ve diğer inflamatuvar belirteçlerin metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık mortalitesi ile ilişkili yapılmış çalışma sayısı az olsa da Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık risk artışı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (53).

2.1.5 Etyopatogenez

Metabolik sendrom (MetS) son yıllarda tıpta adından en çok bahsedilen konulardan biri olup patogenezinde tek bir faktör sorumlu tutulmamaktadır. MetS, insülin direnci zemininde gelişen genetik, çevresel ve enfeksiyöz faktörlerin ayrı ayrı ya da birlikte rol aldığı heterojen bir hastalıktır. Poligenik yatkınlık söz konusu olsa da, modern kent hayatının getirdiği sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme, sendromun seyrini alevlendirmektedir (54).

Ancak insan genomunda değişiklik olmamasına rağmen son yıllarda MetS prevelansındaki aşırı artış, genetiğin yanı sıra güçlü bir gen-çevre ilişkisini düşündürmektedir (55). Metabolik sendromun temelinde insülin direncinin rol oynadığı birçok çalışma ve kılavuz tarafından desteklenmiştir. Başta insülin direnci olmak üzere obezite/yağ dokusu bozuklukları ve diğer bağımsız faktörler (vasküler, hepatik ve immünolojik kökenli moleküller gibi) MetS patogenezinde olası mekanizmalardır.

İnsülin direncinde; bir yandan plazma lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesi azalıp plazma trigliseridleri artarken, bir yandan da karaciğerde LPL aktivitesinin artması nedeniyle HDL-k'nin yıkımı hızlanmaktadır. İnsülin direncinin özelliklerinden biri de artmış plazma serbest yağ asitleri konsantrasyonudur ve serbest yağ asitleri karaciğerde trigliserid birikmesini uyarmaktadır (56).

Obezite-insülin direnci ilişkisinde adipoz dokunun dolaşıma salgıladığı birçok kompleman faktörü, peptid ve sitokini kapsayan adipokinler rol almaktadır. Adipoz dokudan salınan serbest non-esterifiye yağ asitleri, interleükin (IL)-6, TNF- α , PAI-1 gibi moleküller kronik subinflamatuvar bir zemin oluşturarak; insülin rezistansı, dislipidemi, endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler hasar gelişim riski ile yakından ilişkilidir (7). Bununla birlikte adipoz dokudan salınan antienflamatuvar etkili adiponektin; karaciğerde glukoz üretimini baskılar, plazmadan glukozun, trigliseridlerin ve serbest yağ asitlerinin temizlenmesini kolaylaştırır. Ayrıca, hasarlı damarların duvarında birikerek, aterogenez sürecinde önemli olan inflamatuvar mediatörlerin olumsuz etkilerini engeller.

Adiponektin düzeyi obez bireylerde azalmıştır ve ilginç olarak adiponektin düzeyinin regülasyonu subkütan yağ dokusundan çok omental yağ dokusunda

yapılmaktadır (57). Bu durum viseral yağ doku birikiminin metabolik sendrom ve insulin direnci ile olan ilişkisini desteklemektedir. Visseral bölgede biriken yağ dokusu farklı bir metabolik özellik göstererek insülin etkilerine daha dirençli ve lipolitik enzimlere daha duyarlıdır. Bu nedenle portal sisteme daha çok serbest yağ asiti geçmesini sağlayarak karaciğerde trigliserid sentezini artırmakta ve insülinin ilk geçiş metabolizmasını bozabilmektedir (58).

Bunların dışında, metabolik sendroma eşlik eden protrombotik durumla da insülin direncinin ilişkisi vardır. Hiperinsülinemi, karaciğerde fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) yapımını uyarmaktadır; bu ikisi de aterogeneizde rolü olan protrombotik durumu ortaya çıkarmaktadır (10).

2.1.6 Metabolik Sendromun Komponentleri

2.1.6.1 İnsülin ve İnsülin Direnci

İnsülin; pankreas langerhans adacıklarının beta hücrelerinden sekrete edildikten sonra dolaşıma katılan ve hedef dokuda hücre membranındaki spesifik reseptörlere bağlanarak etki gösteren anabolik bir hormondur. İnsülin; karaciğer, iskelet kası, yağ dokusu, beyin, böbrek gibi birçok doku ve organ üzerinde etkili olup karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması için hayati öneme sahiptir. Karaciğerde glikoneogenez ve glikolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini azaltır, kas ve karaciğerde glikojen depolanmasını artırır. Kas ve yağ dokusunda lipolizi inhibe eder, hücre membranlarındaki glukoz taşıyıcılarını arttırarak glukoz alımını uyarır ve buralarda glikojen olarak depolanmasını sağlar. Böylelikle fazla miktarda glukoz kan dolaşımından ayrılarak depo formu olan glikojen ve yağa dönüşür.

İnsülin direnci; insülinin beta hücrelerinden salgılanmasına rağmen yeterli işlev görememesi ve normal biyolojik yanıtın oluşması için daha fazla insüline gerek duyulması durumu olarak tanımlanabilir. İnsülin direncinde kas, yağ doku ve karaciğerdeki glukoz sekresyonu bozularak insülin aracılı glukoz uptake' i azalır. Oluşan hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını arttırmaya yönelik çalışır.

Sonuç olarak insülin direnci olan kişilerde belirli bir biyolojik fonksiyonun yerine getirilmesi için ihtiyaç duyulan insülin miktarı artmıştır. Yüksek insülin düzeylerine rağmen hipergliseminin varlığı, insülin direncinin geliştiğini gösterir. Pankreas beta hücreleri başta kompensatuvar olarak hiperinsülinemik durumu sağlar ancak zamanla beta hücrelerinde de defekt gelişirse DM riski ortaya çıkar. İnsülin direnci sağlıklı nüfusun %25'inde, bozulmuş glikoz toleransı olanların %60'ında ve Tip 2 DM' lilerin %60-75' inde görülür.

İnsulin direnci reseptör düzeyinde incelendiğinde; preresseptör, reseptör ya da postreseptör düzeyde olmak üzere sınıflandırılabilir (59).

2.1.6.1.1. İnsülin direncinin hücresel sınıflaması

Preresseptör Düzeyde Direnç : Üç ana başlık altında sınıflandırılabilir:

1. Anormal beta hücre salgı ürünleri: İnsülin geninde yapısal mutasyonlar sonucu anormal defektif insülin molekülleri oluşur.
2. Dolaşan insülin antagonistleri: Kortizol, büyüme hormonu, glukagon, katekolaminler gibi antiinsülinler hormonlar ve insülin reseptör antikorları gibi antagonistler ile oluşur.
3. İskelet kas kan akımında ve kapiller endotel hücrelerde bozukluk: Yapılan son çalışmalar, iskelet kası kapiller dansitesi ve fiber tipinin insülin sensitivitesi ile çok yakın ilişki göstererek Tip 2 DM'lerde insülin direncine katkıda bulunduğunu işaret etmektedirler (60). Bu hastalarda kapillerden fakir tip IIB kas iflerinin çok olması nedeniyle kapiller akımın yeterli olamaması preresseptör düzeyde insülin direncine neden olmaktadır. Ayrıca insülinin vasküler endotel hücrelere taşınmasındaki bozukluklar da preresseptör düzeydeki insülin direncine katkıda bulunurlar

Reseptör Düzeyinde Direnç: Reseptör düzeyindeki defekt insülinin bağlanma defekti olup reseptörde meydana gelen mutasyonlar veya sayıca azalma sorumlu tutulmaktadır.

Postreseptör Düzeyinde Direnç: Son yıllarda insülin direncinin oluşmasında en önemli rolü postreseptör düzeydeki defektlerin rol aldığı düşünülmektedir. Mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması, insülin reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler, glukoz transport ve fosforilasyonunda azalma, glikolizis ve glukoz oksidasyonunda defektler sorumlu tutulmaktadır.

İnsülinin reseptöre bağlanması ile bir seri fosforilasyon olayı meydana gelir. İnsülinin reseptöre bağlanması ile insülin reseptöründeki tirozin kinaz aktive olarak IRS 1'deki spesifik tirozin kalıntılarını fosforlar ve bunun sonucunda da iki tür insülin sinyali oluşur. Fosfotidil inozitol-3-kinaz (PI3K) ve mitojen aktivite eden protein kinaz (MAPK) yolları aktive olur. PI3K yolağı insülinin çoğu metabolik etkisini oluşturur. Damar endotel hücrelerinden nitrik oksit (NO) sentezinin aktive eder ve adipoz doku ile iskelet kası hücre yüzeyinde bulunan insülin duyarlı glukoz taşıyıcısı GLUT-4 'ü uyararak glukoz alımını artırır.

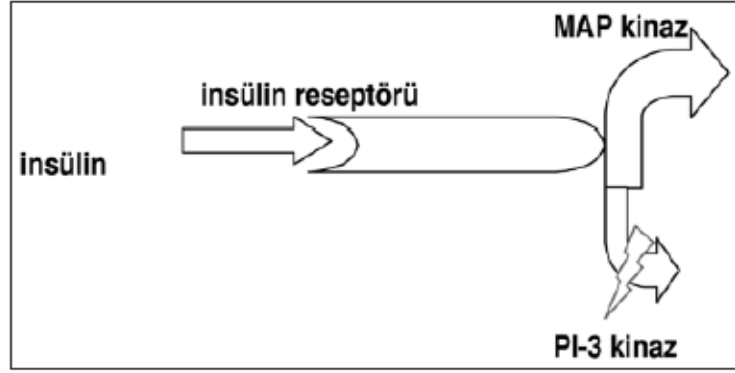
Diğer bir yolak olan MAPK yolağı hücre büyümesi, proliferasyonu ve diferansiyasyonunu kontrol eder. Vasküler hücre adezyon moleküllerinden VCAM-1 ve E-selektin ekspresyonunu artırır ve vasküler düz kas hücreleri üzerine mitojenik etki oluşturur. MAPK yolağı ayrıca matriks proteinlerinin transkripsiyonu, kollajen sentezi ve proinflamatuvar sitokin salınımını regüle eder (61,62).

Bu kaskatta meydana gelen bir ileti defekti insülin direncine yol açar. İnsülin direncinde PI3K yolağının insülin yanıtı kısmen körelmiştir. GLUT-4 translokasyonundaki azalma sonucu iskelet kası ve adipoz dokuya glukoz alımı düşer. Kompansatuvar olarak insülin konsantrasyonu (hiperinsülinemi) artar.

Buna karşın MAPK ileti yolağının insülin yanıtı etkilenmemiştir. İki yolak arasındaki dengenin bozulmasıyla MAPK yolağı daha aktif çalışır. Bu yolağın aktifleşmesi ile damar düz kas hücreleri üzerine mitojenik etki devam eder. Hücre proliferasyonu, proinflamatuvar sitokin artışı, endotelial matriks protein sentez artışı görülür.

Bu patolojik sürecin ateroskleroza kadar giden vasküler anormalliklerier yol açarak metabolik sendromdaki komponentler (dislipidemi, hipertansiyon, obezite ve glukoz intoleransi) üzerine direkt veya dolaylı etkili olduğu düşünülmektedir (Şekil

3) (63). İnsülin direncinin metabolik sendromun temelini oluşturduğunu ileri süren birçok çalışma MetS sıklığı ile insülin direnci derecesi arasında korelasyon olduğunu da savunmaktadır.



Şekil 3: İnsülin direnci ve PI3K yolağı ilişkisi

2.1.6.1.2 İnsülin Direncinin Anatomo-patolojik Sınıflaması

İnsülin direnci başlıca üç dokuda oluşur. Bunlar karaciğer, iskelet kası, yağ dokusudur.

İskelet Kasında İnsülin Direnci: Yapılan bir çok çalışmada insülin bağımlı olmayan diyabet (NIDDM)' li hastalarda insülin ile uyarılmış glukoz kullanımında defektin en fazla olduğu yerin iskelet kası olduğu gösterilmiştir (64). Ancak kastaki primer sorumlu mekanizma tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Postreseptör düzeyindeki bozuklukta düşük dereceli inflamasyon ile TNF alfa da sorumlu tutulmaktadır.

Yağ Dokusunda İnsülin Direnci: Yağ dokusu salgıladığı hormonlar ve adiponektinler ile endokrin bir organ gibi görev görmektedir. Yağ dokusu insülin direncinde belirgin rol oynar. Yağ dokusundaki hormon sensitif lipaz, trigliseridleri esterleşmemiş yağ aside ve gliserola parçalar. Bu işlem insülin tarafından inhibe edilir. Obez ve diyabetiklerde ise insülinin antilipolitik bu etkisine direnç gelişmiştir.

İnsülin direncinde hormon sensitif lipaz aktivitesinde artış olur ve esterifiye olmamış serbest yağ asitleri dolaşımında artar. İnsülin direncinde ayrıca lipoliz baskılamadığı için yağ asidi substratları oksidasyonu artar (65).

Karaciğerde İnsülin Direnci: Diyabetik hastalarda karaciğerin insülin etkisine dirençli olduğu kabul edilmektedir. Karaciğerde glukoz yapımı glikojenolizis veya glikoneogenez yolu ile olur. Hepatik glikoneogenezdeki artışın mekanizması net bilinmemekle birlikte laktat, alanin ve gliserol gibi glikoneojenik prekürsörlerin artışı ve hiperglukagonemi sorumlu tutulmaktadır.

İnsülin direncinde altın standart tanı yöntemi, öglisemik insülin klemp testidir. Ancak pahalı ve zahmetli bir testtir olması nedeniyle klinik pratikte yeri yoktur. Klinik pratikte en sık kullanılan Homeostasis Model Assessment (HOMA) yöntemidir. [HOMA: açlık plazma glikozu (mg/dL) x açlık plazma insülini (mcU/mL) / 405]. Normal bireylerde HOMA değeri 2.7'den düşüktür. 2.7'nin üzeri ise değişik derecelerde insülin direncini yansıtır (66). Özellikle normoglisemik veya hafif glikoz intoleransı olan bireylerde, 75 gr OGTT 2. saat içinde bakılan insülin değerinin 100 mU/ml'nin üzerinde bulunması insülin direncini düşündürmelidir.

2.1.6.2 Obezite

Sağlığı olumsuz etkileyen kompleks ve multifaktoriyel bir hastalık olarak kabul edilen obezite, dünya çapında artan prevalansı ile epidemik boyutlara ulaşmış bir halk sağlığı sorunudur. Obezitede enerji alımı artışına veya enerji harcanması azalmasına bağlı enerji homeostazı bozulur. Kültürel, çevresel faktörler (yeme bozuklukları, sedanter yaşam tarzı, kronik stres) ile genetik/epigenetik faktörler enerji dengesini olumsuz yönde etkileyerek vücutta yağ depolarının oluşumunu hızlandırır. Bu dengenin bozulması obezite gelişimi için zemin oluşturur.

Vucudumuzda beyaz, bej ve kahverengi olmak üzere üç çeşit yağ dokusu vardır. Beyaz yağ dokusu enerji depolanmasından, kahverengi yağ dokusu ise enerji harcanmasından sorumludur. Bej ise bir miktar termojenik etkisi olan bir yağ dokusudur. Beyaz ve bej adipoz doku, esas olarak subkutan olarak bulunsa da, iç

organlar, kalp, karaciğer, pankreas ve iskelet kaslarında ektojik olarak birikebilir. Ektojik yağ birikimi düşük dereceli inflamasyona, insülin rezistansına ve metabolik komplikasyonlara neden olur (67).

Yağ dokusunun aynı zamanda çeşitli biyolojik aktif moleküller üreten ve sekrete eden endokrin bir organ gibi çalıştığı bilinmektedir. Kortizol, büyüme hormonları, glukagon, katekolamin gibi hormonal antagonistlerin yanısıra serbest yağ asitleri, anti-insülin antikorları, insülin reseptör antikorları hormonal olmayan diğer insülin antagonistleridir.

Son yıllarda kabul gören diğer insülin antagonistleri inflamasyonla ilişkili olarak yağ dokusundaki adipositlerden salınırlar. Bunlar; PAI-1, TNF- α , IL-6-8, asimetrik dimetil arjinin (ADMA), CRP, rezistin, leptin, adiponektin, büyüme faktörleri gibi çeşitli aktif moleküllerdir. Bu moleküller yağ kitlesi arttıkça insülin direncinin ortaya çıkmasına neden olabilecek en olası faktörler arasında yer almaktadır. Adipositlerde oluşan bu iflamasyon, hipertrofi ve hiperplazi adipoz dokunun yapısında ve adipokinlerin sekresyonunda birçok patolojik değişikliğe yol acar. Obez kişilerde MetS'in gelişmesinde adipositokinlerin düzensiz üretiminin rolü vardır (68,69). Bu duruma bağlı olarak diyabet, kardiovasküler ve diğer birçok kronik hastalık gelişme riski belirgin olarak artar.

2.1.6.2.1 Adipositokinler

Adiponektin: Yağ dokusuna özgü ve yağ dokudan sekrete edilen bir proteindir. Karaciğerde insülin etkisini artırır ve karaciğer glukoz yapımını azaltır. İskelet kasında trigliserid düzeyini azaltır. Hasarlı damar duvarında inflamasyon mediyatörlerinin etkilerini bloke eder ve antiaterosklerotik etki gösterir. Obezite ve insülin direncinde düzeyi azalır. Adiponektin seviyelerinin düzenlenmesi subkutan yağ dokusundan çok omental yağ dokusunda yapılmaktadır. Bu durum metabolik sendrom ve insülin direnci ile visseral obezite ile olan bağlantısını açıklayan bir durumdur (57).

Leptin: Ob gen ürünü olarak bilinmektedir. Leptin düzeyi ile vücut yağ kütlesi arasında pozitif bir ilişki mevcuttur. Leptinde artış negatif enerji

balansına(enerji harcanması > yiyecek alımı) sebep olur. Leptin eksikliğinde iştah artışı olur. Obez kişilerde ve insülin direnci olanlarda seviyeleri artar (70).

Rezistin: Preadipositlerden salgılanan büyük bir polipeptiddir. Hayvanlarda yapılan deneylerde insülin reiztansını artırdığı gösterilmiştir. Reseptörü henüz bilinmediğinden hedef hücreler ve dokular saptanamamıştır, karaciğer ve kasların hedef organ olabileceği düşünülmektedir.

TNF-alfa: Lenfoid hücre, yağ hücresi ve iskelet kasında yapılan bir sitokindir. İnsülin reseptör sayısını azaltarak, insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini bozarak GLUT-4 ekspresyonunu azaltarak insülin direncine yol açar (68).

IL-6: Makrofajlardan, lenfositlerden, fibroblastlardan ve endotel hücrelerinden salgılanan akut faz medyatörüdür. Bunun yanı sıra dolaşımdaki IL-6 düzeylerinin üçte biri yağ dokusundan kaynaklanır. IL-6 yapımı obez bireylerde artar. IL-6, hipotalamo-hipofizer-adrenal aksı direkt uyararak CRH (Kortikotropin salgılatıcı hormon) sekresyonunu, ACTH (Adrenal kortikotropin hormon) ve kortizol üretimini artırarak, açlık kan glukoz ve plazma glukagon düzeylerini arttırması sonucu insülin direncine neden olur (68,71).

Obezite, başta Tip 2 DM ve prediyabet olmak üzere kalp-damar hastalıkları, hipertansiyon (HT), hiperlipidemi, serebrovasküler hastalık (SVH), çeşitli kanserler, obstruktif uyku-apne sendromu (OSAS), non-alkolik karaciğer yağlanması, gastroözofageyal reflü, safra yolları hastalığı, polikistik over sendromu, infertilite, osteoartroz ve depresyon gibi birçok sağlık sorununa neden olmaktadır (67).

Obezite, vucuttaki yağ oranlarının anormal artış göstermesi olarak tanımlanabilir. Yağ dokusu değişik bölgelere yerleşim gösteren ve buna bağlı olarak farklı fonksiyonlar gösterebilen heterojen bir metabolik organdır. Subkutan yağ dokusu, periferik (tipik olarak total yağ dokusunun %80'ini teşkil eder) ,trunkal, gluteofemoral, meme, inguinal bölge yağ dokusu ve abdominal yağ dokusundan oluşur. Abdominal cilt altı yağ dokusu metabolik olarak periferik yağ dokusuyla viseral yağ dokusu arasında bir aktivite gösterir. Viseral yağ, hepatik kan akımının %80'ini sağlayan portal ven aracılığıyla karaciğere doğrudan erişebilme durumundadır ve en üst düzeyde metabolik aktiviteye sahiptir.

Obezite, yağ dokusunun farklı yerleşim yerlerine göre 1956 yılında Vague ve arkadaşları tarafından ‘android’ ve ‘jinoid’ tip olarak sınıflandırılmıştır. Bu çalışma ile android obezitenin diyabet ve koroner arter hastalığı ile jinoid tip obeziteye kıyasla daha fazla ilişkili olduğu saptamıştır (72). Yine yapılan çalışmalarda visseral ve subkutan yağ dokusu artışı kıyaslandığında visseral ve santral obezite daha fazla insülin direnci gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Öyle ki normal vücut kitle indeksine sahip ancak visseral yağ depolanması olanlarda bile metabolik sendrom ve insülin direnci görülebilmektedir (73).

Viseral obezitenin insülin direnci ile olan bağlantısı omental ve paraintestinal bölgede biriken yağ dokusunun metabolik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Serbest yağ asitleri vücuttaki tüm yağ dokularından lipoliz sonucu ortaya çıkar. Ancak yağ dokuları arasında lipoliz hızları ve metabolizmaları açısından farklılıklar vardır. Genetik faktörlerin önemli rol oynadığı visseral obezitede yağ kitlesi omentumda toplanmaktadır. Serbest yağ asidi ortaya çıkışı adiposit boyutu ile doğru orantılı olup viseral yağ dokusunda büyük adipositler mevcuttur. Hipertrofiye olan bu yağ hücreleri daha çok yağ depolarlar. Temelde, viseral yağ dokusu insülin etkilerine daha dirençli ve lipolitik enzimlere daha duyarlı olduğundan; portal sisteme daha fazla serbest yağ asidi geçer.

Karacigerde serbest yağ asitlerinin yüksek konsantrasyona ulaşması ile endojen trigliserid sentezi artar. İnsülinin ilk geçiş metabolizmasını bozulur ve karaciğer ve çevre dokuda insülin direnci oluşur (58,74). Pankreas beta hücresi, insülin direnci ile başa çıkabilmek için daha fazla miktarda insülin salgılar ve relatif hiperinsülinemi gelişir. Serbest yağ asitleri protein kinaz-C sistemi üzerinden etki yaparak insülin direncine yol açar.

VKİ genellikle erişkinlerde obeziteyi sınıflandırmak için kullanılan basit bir indekstir. Vücut bileşiminin ölçümü, karmaşık ve pahalı teknikler gerektirdiğinden, klinikte obezite tanısı; ağırlık, uzunluk, bel ve kalça çevresi gibi antropometrik ölçümlerle konulmaktadır. Vücuttaki yağ miktarını ve dağılımını belirlemek için başvuru alan biyoelektrik impedans analizi, tomografi, manyetik rezonans maliyeti oldukça yüksek olan ve sadece araştırma amaçlı kullanılan yöntemlerdir. Dünya Sağlık Örgütü obezite tanımını vücut kitle indeksine [$VKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy (m}^2\text{)}$]

dayanarak yapmaktadır. DSÖ VKİ < 25 kg/m² olanları normal kilolu, 25-29.9 kg/m² olanları fazla kilolu, > 30 kg/m² obez ve > 40 kg/m² morbid obez olarak tanımlamıştır (75).

TEMD ise yetişkin çocuk ve adolesanlarda BKİ'ye göre zayıf, normal ve fazla kiloluluk ile genel olarak obezite ve derecelerini bir tablo ile 2018 obezite kılavuzunda yayımlamıştır (Tablo 8) (67).

Tablo 8: Yetişkinler, Çocuklar ve Adolesanlarda VKİ'ye göre Andropometrik Değerlendirme

Gruplar	Yetişkinler (BKİ, kg/m ²)	Çocuk ve Adolesanlar BKİ-Z skoru (SD)	Çocuk ve Adolesanlar BKİ-persantil
Zayıf	<18,50	<-2.00 SD	<%5
Normal	18,5 – 24,99	-2.00 – 1.00 SD	≥%5 ile <%85 arasında
Fazla kilolu	25,00 – 29,99	1.01 – 2.00 SD	≥ %85 ile <%95 arasında
Obez	≥30,00	>2.00 SD	≥ %95
Hafif obez	30,00 – 34,99	-	95 persantile karşılık gelen BKİ'nin %100- 120'si
Orta derecede obez	35,00 – 39,99	-	95 persantile karşılık gelen BKİ'nin % 120-140'ı
Morbid obez	40,00 – 49,99	-	95 persantile karşılık gelen BKİ'nin >%140'ı
Super obez	≥50,00	-	

BKİ: Beden kitle indeksi, SD: standart deviasyon.

Abdominal adipozite ile obezitenin metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonları arasında güçlü bir ilişkinin gösterilmesi nedeniyle BKİ ile birlikte, vücut yağ dağılımının belirlenmesinde bel/kalça oranı, bel çevresi ölçümü giderek önem kazanmaktadır. Bel çevresi ölçümü insülin direncinin kesin bir göstergesi

olmamakla birlikte insülin direncinin varlığı ve derecesi ile ilişkili bir antropometrik ölçümdür. Bel çevresi için arkus kostaryum ve spina iliaka anterior superior arası mesafenin orta noktasından ölçüm önerilmektedir. Referans alınan değerler tabloda belirtilmiştir (Tablo 9) (76).

Tablo 9: Abdominal obezite ölçüm kılavuzları

	Kullanılan Ölçüm	Abdominal Obezite Tanımı
Amerikan Kalp Derneği, Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü	Bel çevresi	Kadın > 88 cm Erkek > 102 cm
IDF	Bel çevresi	Kadın > 80 cm Erkek > 90 cm (Farklı etnik gruplar için farklı değerler bulunmaktadır)
DSÖ	Bel-kalça oranı	Kadın > 0.85 Erkek > 0.9

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), 2005 yılında metabolik sendrom tanımını yaparken, santral obeziteyi, sendromun ana komponenti olarak kabul etmiş ve santral obezite tanımında popülasyona özgü bel çevresi kesim noktalarının kullanılmasını önermiştir. IDF, bu verileri mevcut olmayan toplumlarda bölgesel değerlerin dikkate alınmasını tavsiye etmektedir.

Buna göre, Türk toplumunda Avrupa’da santral obezite için belirlenmiş bel çevresi rakamları (kadın için ≥ 80 cm, erkek için ≥ 94 cm) kullanılmalıdır. Ancak ne DSÖ’nün ne de IDF’in rakamları Türk toplumunun özelliklerini ve kardiyovasküler (KV) risk profilini yansıtmamaktadır. Bu amaçla, TURDEP çalışmalarında katılımcıların KV risk profiline dayanarak ROC (*receiver operator characteristics*) eğrileri ile erişkin toplumda KV riskini en iyi yansıtan bel çevresi kesim noktaları araştırılmıştır. Buna göre, TURDEP-II’de en iyi bel çevresi kesim noktasının kadınlarda 90,5 cm, erkeklerde ise 95,5 cm olduğu saptanmıştır. Aynı şekilde TEKHARF çalışması ve TEMD Lipid Obezite ve Hipertansiyon Çalışma Grubu’nun

Metabolik Sendrom Çalışması'nın verileri de kadınlarımızda bel çevresi kesim noktasının hem IDF hem de DSÖ'den daha yüksek olduğunu, erkeklerdeki rakamın ise DSÖ ile IDF arasında olması gerektiğini göstermektedir (67).

Obezite, özellikle yüksek gelirli ya da üst-orta gelir grubundaki ülkelerin sorunu olsa da, tahminler gelişmekte olan ülkelerde de obezitenin hızla artacağını ortaya koymaktadır. DSÖ'ye göre, dünya genelinde 2016 yılında 1,9 milyar fazla kilolu ve 650 milyon obez yetişkin olduğu tahmin edilmektedir (67). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (National Health and Nutrition Examination Survey III; NHANES III)'nın 2011-2012 yılı değerlendirmesine göre; ABD'de 20 yaş ve üzerindeki yetişkinlerin %34,9'u ve 2-19 yaş grubu çocuk ve adolesanların %16,9'u obezdir. Tahminler, 2030 yılında pek çok eyalette obezite sıklığının %50'ye varacağını ön görmektedir. Avrupa ülkelerinde de benzer prevalans artışları söz konusudur.

Ülkemizde yaşam tarzının hızla değişmesi sonucunda obezite, halk sağlığını önemli ölçüde tehdit eden ve sıklığı giderek artan bir sorun haline gelmiştir. Türkiye'de 1997-1998 yıllarında 540 merkezde 20 yaş ve üstü 24788 kişinin incelendiği Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) Çalışması'nda obezite prevalansı %22,3 (kadın %30, erkek %13) olarak saptanmıştır. TURDEP-I Çalışması'ndan 12 yıl sonra, aynı merkezlerde yapılan TURDEP-II Çalışması'nda ise obezite sıklığı, genel toplumda %35 (kadın %44, erkek %27) bulunmuştur. Çalışma sonuçları, TURDEP-I popülasyonuna göre standardize edildiğinde. TURDEP-II obezite rakamları, Türkiye İstatistik Kurumu (TUIK) 2016 yılı Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi (ADNKS) yaş ve cinsiyet dağılımına göre standardize edildiğinde, ülkemizdeki 20 yaş ve üzeri yetişkinlerde obezite prevalansının %29,5 (kadın %35, erkek %23,9) olması gerektiğini ve obez birey sayısının ise 15.995.392'ye ulaşmış olduğunu göstermektedir.

DSÖ ise 2016 yılında Türkiye'de 16.092.644 obez birey bulunduğunu ve %29,5 prevalans ile Türkiye'nin, Avrupa'da obezitenin en sık görüldüğü ülke olduğunu bildirmektedir (67).

2.1.6.3. Hipertansiyon

Tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkan hipertansiyon metabolik sendromun önemli bir komponentidir. Erişkinlerde (>18 yaş) hekim tarafından yapılan standart ölçüm ile sistolik KB ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik KB ≥ 90 mmHg olması hipertansiyon (yüksek KB) olarak tanımlanmaktadır (77). Yüksek tansiyonu olanların %95'i primer (esansiyel) hipertansiyon olup %5'inde parankimal böbrek hastalığı, renal arter stenozu, aşırı aldosteron salınımı, feokromasitoma ve uyku apnesi gibi bir nedene bağlı sekonder hipertansiyon mevcuttur (78).

Dünyadaki hipertansiyon popülasyonuna bakıldığında 2000 yılında toplumun %26,4'ünün (erkeklerde %26,6 ve kadınlarda %26,1) hipertansiyon hastası olduğu görülmüştür ve önümüzdeki 25 yıl içinde ise toplumun % 29,2'sinin hipertansiyon hastası olabileceği hipotezi ortaya atılmıştır (79).

Hipertansiyon prevalansı yetişkin Amerika Birleşik Devletleri vatandaşlarında %29 ve Avrupa Birliği ülkelerinin vatandaşlarında % 44, ülkemizde ise bu oran 18 yaş üzeri popülasyonda % 31.8 olarak tespit edilmiştir (79). Erişkin popülasyonunun yaklaşık dörtte birini etkileyen hipertansiyon hekim başvuruları arasında en sık hastalık nedenlerden biri olmanın yanında, inme, myokard infarktüsü, kalp yetersizliği, periferik arter hastalığı, aort diseksiyonu ve kronik böbrek yetersizliği için bilinen tedavi edilebilir risk faktörüdür. Bu nedenle tüm dünyada hipertansiyon önemle gündeme alınmakta ve tanı ve tedavi kılavuzları güncellenmektedir.

HT tanı, tedavi yaklaşımı ve takibiyle ilgili birçok kılavuz olmakla beraber, Avrupa Kardiyoloji Derneği/Avrupa HT Derneği (ESC/ESH) ve Birleşik Ulusal Komite (JNC) kılavuzları ülkemizde en çok kullanılan ve geçerli kılavuzlardır. Bu kılavuzlarda HT' nin tanımı ve sınıflandırılması sunulmuştur (Tablo 10,11) (79,80).

Tablo 10: 2013 ESH/ESC Kan basıncı sınıflaması (mmHg) (18 yaş ve üstündeki erişkinler)

Kategori	Sistolik KB	ve	Diastolik KB
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek Normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre 1 Hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 Hipertansiyon	160-179	ve/veya	100-109
Evre 3 Hipertansiyon	≥180	ve/veya	≥110
İzole Sistolik Hipertansiyon	≥140	ve	<90

Tablo 11: JNC 7 Kan basıncı sınıflaması (mmHg) (18 yaş ve üstündeki erişkinler)

Kategori	Sistolik KB	ve	Diastolik KB
Normal	<120	ve	<80
Prehipertansiyon	120-139	ve/veya	80-89
Evre 1 Hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 Hipertansiyon	≥160	ve/veya	≥100

Hipertansif hastalarda insülin direnci, hiperinsülinemi, lipid anormallikleri, glukoz intoleransı ve obezite gibi anormallikler sık olarak birlikte bulunmaktadır. İlk kez Reaven kan basıncı yüksekliğinin, insülin direnciyle ve plazma insülin konsantrasyonu ile doğrudan ilişkili olduğunu ve bu ilişkinin yaş, cinsiyet ve obezite derecesinden bağımsız olduğunu belirtmiştir (81).

Hiperinsülinemi kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Bu nedenle aterosklerozdan ayrı olarak hiperinsülinemi ile hipertansiyon arasında

rastlantıdan öte bir sıklıkta birliktelik gösterilmiştir. Hipertansiyonu olan çoğu obezde insülin direnci ve hiperinsülineminin varlığı, obezite ve MetS arasında bir bağ oluştursa da, hipertansiyon gelişiminde birçok farklı mekanizma birlikte rol oynadığından; hipertansiyonu tek başına obezite ve/veya hiperinsülinemi ile ilişkilendirmek zordur.

Bugüne kadar yapılan bir çok çalışmada insülin direnci, hiperinsülinemi ve hipertansiyon arasındaki bağlantı net olarak açıklanamamıştır (82,83). İnsulin proksimal renal tübülde Na^+ reabsorbsiyonunu artırarak anti-natriüretik etki gösterir. Metabolik sendromda hipertansiyon etiyojisi ile ilgili en kuvvetli hipotez hiperinsulinemi sonrası oluşan artmış Na^+ reabsorbsiyonudur (81). İdeal kilodaki, genç ve nondiyabetik esansiyel hipertansiyonlu hastalarda da insülin direnci ve hiperinsülinemi saptanmıştır.

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi varlığında hipertansiyonun oluşumu temel bazı mekanizmalar ile açıklanmaktadır.

- Sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış

Gıda alımı sonrası (özellikle karbonhidrattan zengin beslenme) kas, karaciğer ve yağ dokusunda nörepinefrin artışına yol açmaktadır. Gıda alımı ile artan insülin konsantrasyon artışı ile plazmada nörepinefrin konsantrasyonu arasındaki ilişki doza bağımlıdır. Sempatik sistemin uyarılması kan basıncını birkaç mekanizma ile artırır (84).

1. Kalp debisinde artış
2. Kardiyopulmoner kan hacminde artış
3. Arteriyoller damarlarda vazokonstriksiyon
4. Böbrek sodyum tutulumunun artması

İnsülin çeşitli mekanizmalarla sempatik sinir sistemi aktivitesini artırarak, vasküler cevabı vazokonstriksiyon yönüne kaydırmakta, böbrekten su ve sodyum tutulumuna yol açarak kan basıncı yüksekliğine neden olmaktadır.

- Böbreklerde, proksimal tübüllerden Na ve su reabsorbsiyonunun artması

İnsülin bir vazodilatördür ve hiperinsülinemi renal sodyum reabsorbsiyonunu arttırır. İnsüline dirençli kişilerde insülinin vazodilatör etkileri azalır ve direkt olarak kan basıncını artırabilir. Fakat böbrekler üzerindeki sodyum reabsorbsiyonunu arttırıcı etkisi değişmez. İnsülin distal tübül içinde sodyum reabsorbsiyonunu arttırarak diürez boyunca idrar sodyum atılımını azaltır. Aynı zamanda insülin proksimal tübül içinde su reabsorbsiyonunu arttırır. Bu durumda toplam vücut sodyumu ve hücre dışı sıvı hacmi artar. Bu durum da kardiyometabolik sendromu olan hastalarda sodyum reabsorbsiyonunun artmasına neden olur.

- Vasküler düz kas gelişiminin uyarılması

Hiperinsülineminin mitojenik insülin sinyal yolundaki etkileri nedeniyle vasküler düz kas hipertrofisine neden olduğu bilinmektedir. Protein kinaz C veya insülin benzeri büyüme faktörü proliferasyonu uyarmada etkilidir (85). Ayrıca insülin damar duvarında endotelin-1'in üretimini ve vasküler düz kastaki etkisini artırır. İnsülin direncinde meydana gelen hiperinsülinemi, endotelin-1 düzeyinde artış ve vazokonstrüksiyona neden olmaktadır. PGI₂ ve PGE₂'nin vazodilatör etkileri olup, PGI₂'nin etkisi daha fazladır. İnsülin fizyolojik konsantrasyonlarda prostaglandin sentezini azaltabilir. insülin direnci ve hiperinsülinemi olduğunda bu inhibitör etki artar.

- Membran iyon transport anormallikleri

İnsülin, damar düz kas hücrelerinin de bulunduğu bir grup dokuda Ca-ATP az pompasını uyarır. Ca-ATP az pompası, insülin etkisine dirençli olursa, hücre içi Ca konsantrasyonu aşırı miktarda yükselerek, insülinin arteriyoller üzerine olan vazodilatör etkisini bozar. Damarlar anjiotensin II ve nörepinefrinin baskılayıcı etkilerine duyarlı hale gelir. Bazı hipertansif kişilerde hücre zarındaki Na⁺- H⁺ değişimindeki bozukluktan dolayı hücre içi serbest Ca⁺⁺ düzeyi artarak hipertansiyon ve insülin direnci gelişimine neden olabilir (86). İnsülin hücre zarlarında bulunan başka iyon taşıma mekanizmalarını da etkiler. Örneğin birçok

hücre tipinde Na/H pompasını uyararak hücre içi Na konsantrasyonunun artmasına, H konsantrasyonunun azalmasına neden olur. Na/H pompası bilinen tek esansiyel hipertansiyon genetik belirleyicisidir (86).

- Plazma renin-anjiyotensin sisteminde artış

İnsülinin anti-natriüretik etkisi, tüm vücudun sodyum içeriğini ve hücre içi sodyum konsantrasyonunu yükseltir. Artan sodyum konsantrasyonu damar düz kas hücrelerinin anjiyotensin II ve norepinefrin duyarlılığını artırır. Bu sistemin aktivasyonu ile renin-aldosteron-anjiyotensin (RAAS) düzeyleri artar. Viseral adipoz dokulardaki RAAS, subkutan yağ dokularındakine oranla daha kuvvetli bir sistemik etki ortaya çıkartır. Anjiyotensin II, anjiyotensin I reseptörleri üzerinden etki göstererek, insülinin kan damarlarındaki vazodilatör etkisini inhibe eder. Ayrıca artan serbest yağ asitleri ve kortikosteroidler de anjiyotensinojen gen ekspresyonu artırır (87).

Bilinen diğer etkenler arasında fruktoz alımı da bulunmaktadır. Diyetle yüksek oranda fruktoz alınması, insülin rezistansı ve hiperinsülinemi gelişimine sebep olur. Aşırı fruktoz alımı ile sempatik sinir sistemi aktive olur. Bu durumda endotelin I, anjiyotensin II ve prostanooidler gibi vazokonstriktör maddeler salınır (88).

2.1.6.4. Dislipidemi

Metabolik sendromlu hastalarda viseral obezite ve insülin direnci etkisi ile aterojenik dislipidemi oluşumu kardiyovasküler olayların en sık görülme sebebidir. Metabolik sendromda görülen aterojenik dislipidemi veya aterojenik lipoprotein fenotipi; serumda TG ve Apo-B (apolipoprotein B) yüksekliği, küçük-yoğun dansiteli LDL (sd-LDL) partiküllerinde artış ve HDL-k düzeylerinde azalma ile karakterizedir. Bu birliktelik ‘‘lipid triadı’’ olarak da isimlendirilir (89). Yapılan bazı çalışmalarda yüksek trigliserid ve düşük HDL-k düzeylerinin birlikte olması, kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından, yüksek LDL-k düzeylerine göre daha riskli bulunmuştur (90).

İnsülinin yağ dokuda temel etkisi lipolizi engellemek ve lipoprotein lipaz stimülasyonu ile lipoproteinlerden dokuya serbest yağ asidi transferini sağlamaktır. Plazmadaki serbest yağ asitleri temel olarak, cAMP bağımlı hormon duyarlı lipaz etkisi ile yağ dokusundan salınır.

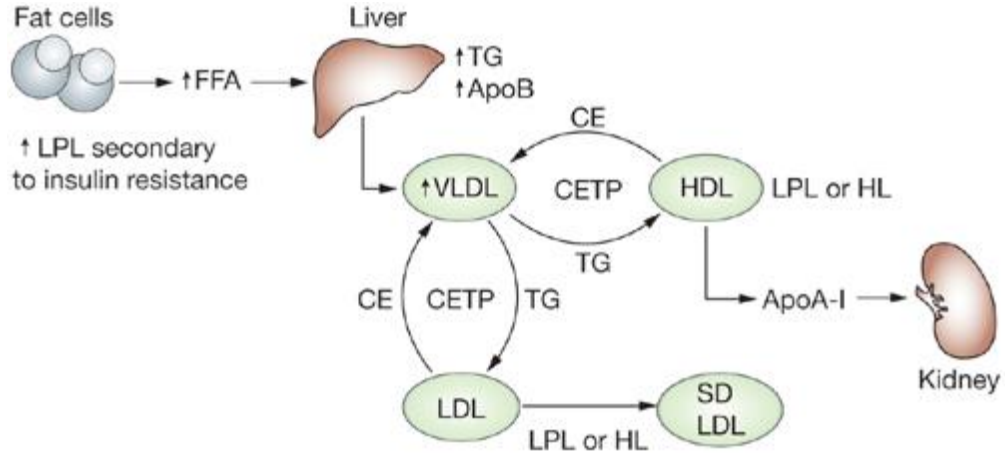
İnsülin direncinde omentumda ve barsak çevresinde biriken visseral yağ dokusu, periferik yağ dokusuna göre insülinin metabolik etkilerine karşı daha dirençlidir. Abdominal obezitesi olan bireylerde insülin direnci varlığında hormona duyarlı lipaz aktivitesi baskılanamaz. Adipoz dokudan aşırı serbest yağ asidi salınımı olur. Karaciğere fazla miktarda gelen bu yağ asitleri trigliseridden zengin ve Apo B içeren çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) yapımını artırır (91,92).

VLDL iki ayrı metabolik olayla HDL-k seviyesinde düşmeye, sd-LDL parçacıkları oluşumuna sebep olur. Her iki metabolik yolda da önemli rol oynayan molekül kolesterol ester transfer proteindir (CETP). CETP ile HDL-k içindeki kolesterol esterleri VLDL'ye, VLDL içindeki TG ise HDL-k içine taşınır. Yapısındaki TG miktarı artan HDL-k, karaciğerde hepatik lipaz ile parçalanır, ayrılan Apo-A1 renal yolla atılır. HDL-k partiküllerinin katabolizmasının artması sonucunda HDL-k seviyeleri düşer. Spesifik olarak azalan HDL-k molekülü HDL-2'dir.

Diğer metabolik yol ise sd-LDL oluşumudur. Obez bireylerde LDL-k seviyelerinde artış beklenmezken yapısında bazı değişiklikleri olur. CETP ile LDL-k içindeki kolesterol esterleri VLDL'ye, VLDL içindeki TG'ler de LDL-k içine taşınır. VLDL, aktivitesi artmış olan CETP ve hepatik lipaz yoluyla aterojenik etkili küçük-yoğun LDL'ye (sd-LDL) dönüşür (Şekil 4) (93).

Metabolik sendromlu bireylerde, LDL-k değerleri normal iken görülen aterosklerozun en önemli kaynağı sd-LDL'dir. Bu molekül, normal LDL-k partiküllerine göre endotele daha toksik, oksidasyona daha duyarlı ve endotel bazal membranından daha kolay geçebildiği için daha aterojeniktir (58). Obezite ve insülin direnci varlığında hepatik lipaz aktivitesi artmaktadır. Bu da hem HDL-k hem de LDL-k' den lipidlerin ayrılmasına, daha küçük ve daha yoğun partiküllerin oluşmasına neden olur. Bu nedenle hepatik lipaz aktivitesi aterojenik lipid yapısının oluşmasında önemli rol oynar. Sonuç olarak insülin direncinde; TG, sd-LDL, 'artık'

(remnant) lipoproteinler ve Apo-B düzeyleri artarken, HDL-2 kolesterol ve Apo-A1 düzeyleri azalır ve ektopik yağ depolanması oluşur.



Şekil 4: İnsülin direnci ve dislipidemi ilişkisi

2.1.7. Metabolik Sendrom ile İlişkili Diğer Durumlar

2.1.7.1. Subklinik İnflamasyon

Metabolik sendromlu hastalarda tanı için belirlenen risk faktörleri dışında inflamasyon ve tromboza eğilim vardır. MetS’de en önemli etyopatogenetik faktör olan insülin direnci özellikle proinflamatuvar süreçle ilişkilidir. Adipoz doku, hem yağ hücrelerinde hem de diğer dokulardaki insülin duyarlılığının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. İnsülin direnciyle beraber adipositlerde disfonksiyonel bir tablo ortaya çıkar.

Adipoz dokunun, enerji deposu olmasının yanı sıra endokrin bir organ gibi görev gördüğü, serbest yağ asitleri dışında dolaşıma birçok peptid, sitokin, kompleman faktörü salgıladığı ve bu nedenle hem metabolizmayı hem de bağışıklık sistemi gibi pek çok sistemi yakından etkilediği yapılan çalışmalar sonucu gösterilmiştir (95). Adipoz dokudan salgılanan ve antiaterojenik özellik gösteren adiponektin, endotelde monosit adezyonunu ve makrofajların köpük hücrelere transformasyonunu inhibe eder. Metabolik sendromlu hastalarda adiponektin düzeyi

azalır. Adipoz dokuda, adipozite artışı, adiponektin düzeyinde azalma ile birlikte, belirgin bir makrofaj infiltrasyonu olduğu gösterilmektedir. Enflamatuvar tipteki bu makrofajların adipositler ile etkileşimi, enflamatuvar sitokinler ve adipositokinlerin salınımına yol açmakta ve plazma düzeylerini artırmaktadır (96). İnsülin direncine ve enflamasyona yol açan diğer adipoz doku ürünleri leptin, resistin ve visfatindir (97).

MetS'li kişilerde sıklıkla, yükselmiş olarak gösterilen sitokinler (interlökin-6 ve TNF- α) ve akut faz reaktanları (CRP, fibrinojen) damar duvarındaki düşük dereceli, inflamasyon ile proinflamatuvar durumdan sorumlu tutulmaktadır (7).

Hotamışlıgil ve ark (95), obezlerde ve insülin direnci olanlarda, TNF- α düzeylerinin yükseldiğini bunu adipoz dokudan salınan TNF- α alfadan kaynaklandığını öne sürmüşlerdir. Kilo kaybıyla beraber, TNF- α üretiminin ve reseptör sayısının azaldığı görülmüş ve TNF- α ile VKİ arasında önemli bir bağlantı olduğunu ortaya koymuşlardır.

Yine bir akut faz reaktanı olan CRP'nin; abdominal obezite, trigliserid yüksekliği, HDL-k düşüklüğü ve kan glukozu gibi metabolik sendrom bileşenleriyle korelasyon gösterdiği gösterilmiştir. Metabolik sendromlu vakalarda, CRP düzeyleri arttıkça kardiyovasküler riskin arttığı ve patogenezinde subklinik bir inflamasyonu varolduğu düşünülmektedir. IL-6 inflamatuvar aktivitede rolü olan en önemli sitokinlerden biridir. IL-6, CRP yapımının da en güçlü uyarıcısıdır. CRP'nin kompleman aktivasyonu, sitokin sekresyonunun uyarılması, intraselüler (ICAM) ve vasküler (VCAM) adezyon moleküllerinin artışı ile birlikte direkt aterosklerotik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (96).

2.1.7.2. Endotel Disfonksiyonu

Vasküler endotel, salgıladığı vazodilatör (nitrik oksit) ve vazokonstrüktör (anjiyotensin II) faktörler ile birbirini dengeler. Endotel aynı zamanda dolaşım aracılığı ile tonus, büyüme ve inflamasyonu düzenler. Endotelyal disfonksiyon tanım olarak endotel hücrelerinde Nitrik Oksit (NO) ulaşılabilirliği ve oksidatif strese bozukluk nedeni ile endotel hücrelerinin fonksiyonel ve geri dönüşümlü olarak değişime uğramasıdır (98).

İnsülin, endotel hücrelerinde fosfatidil inositol-3 kinaz (PI3K) yolağı aracılığıyla NO üretimini, mitojen aktive protein kinaz (MAPK) yolağı aracılığıyla endotelin-1 (ET-1) sekresyonunu stimüle eder (99). Normal fizyolojik durumda insülin NO sentezini ve NO aracılı vazodilatasyonu uyarır ancak insülin direnci olduğunda bu durum tersine döner. İnsülin direnci NO sentezini ve NO'ya cevabı azaltır, aynı zamanda endotelin 1 üretimini artırır ve sonuçta arteriyel hipertansiyon ortaya çıkar (100).

Endotel disfonksiyonunu sonucunda prostasiklin ve NO üretiminde azalma olur; endotelin 1, endotelyal büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü , dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) - β , IL-1, TNF- α , vasküler adezyon molekülleri, oksidatif stres ve serbest oksijen radikalleri artar, antioksidan proteinlerinin oksidasyonu artar. Ayrıca von willenbrand faktörü ve PAI-1 üretiminde artış olurken doku plazminojen aktivatör üretimi azalır (10).

Bütün bu değişiklikler sonucunda vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon arasındaki denge bozulur ve aterosklerotik süreç başlar. Ateroskleroz belirteci olarak kabul edilen endotel disfonksiyonu, metabolik sendromlu hastalarda vasküler hastalık, morbidite ve mortalite riskini artırır (100).

2.1.7.3. Koagülasyon

Metabolik sendrom ile ilişkili insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon gibi durumlarda endotel fonksiyonlarının bozulmasıyla, plazminojen aktivatörleri ve inhibitörleri arasındaki denge inhibitörler lehine bozulur. Arteriyel trombozis ve inflamasyonu uyaran koagülasyon faktörlerinde değişiklikler meydana gelir. Endotel hücrelerinin aktivasyonu, LDL-k oksidasyonu uyarımı, protrombin, faktör VII, IX, X ve PAI-1 düzeylerindeki artış metabolik sendromdaki protrombotik durumun başlıca nedenlerindendir (101).

İnsülin düzeyleri ile fibrinojen ve PAI-1 düzeyleri doğru orantılı olup MetS'lilerde artmaktadır. Yüksek PAI-1 düzeyi fibrinolitik aktivitenin azalmasına neden olup, damar çeperinde oluşan aterosklerotik plağın büyümesine yol açabilir (102). Venöz ve arteriyel sistemde tromboza eğilimin artmasına endotel

disfonksiyonu ve dislipideminin etkisiyle trombosit agregasyonun da etkisi olduğu düşünülmektedir (102).

2.1.7.4. Oksidatif Stres

Oksidatif stres; prooksidan ve antioksidan faktörlerin prooksidanlardan yana dengesizliği sonucu hücrede aşırı miktarda reaktif oksijen radikali oluşması ve hücrel moleküler hasar yaratması olarak tanımlanır (18). Oksidatif stres, günümüzde hem diyabet ve hem de MetS'ın patogeneziyle ilişkilendirilmektedir (18,103). Oksidatif stresin MetS'de neden mi, sonuç mu olduğu hala tartışılmaktadır. Birçok çalışmada artmış oksidatif stresin ateroskleroz, hipertansiyon, hiperglisemi, enflamasyon, adipozite ve insülin direnci gibi metabolik sendrom bileşenleri ile ilişkili olduğu bulunmuş, MetS'in yol açtığı kronik hastalıkların patolojisinde erken bir bulgu olabileceği düşünülmüştür (20,103).

Birikmiş adipoz dokuda artmış oksidatif stres, obezite ile ilişkili MetS'ın en önemli bilinen patojenik mekanizmasını oluşturmaktadır. Adipositlerdeki yağ asitleri NADPH oksidaz aktivasyonu yolu ile oksidatif stresi arttırmakta, antioksidatif enzim sentezini azaltmaktadır. Obezitede yağ dokudan periferel kana serbest oksijen radikal sekresyonu artmıştır. Organizmada bulunan başlıca serbest oksijen radikalleri, NADPH-oksidad tarafından üretilen süperoksit radikali olup, aşırı miktarda üretildiğinde karbohidrat, lipid ve proteinlerin oksidasyonuna yol açan serbest oksijen radikaller kaskadını başlatmaktadır (103).

Artan oksidatif stres, sistemik oksidatif stresi indükler. Sistemik oksidatif stres abdominal obezite ile orantılı olarak artmaktadır. Oksidatif stres artışı, iskelet kasında ve adipoz dokuda insülin direncinin ve hücre fonksiyon bozukluklarının (endotel disfonksiyonu, artmış platelet agregasyonu, aterogenez vb.) başlıca sebebi olarak öne sürülmüştür (104,105). Oksidatif stresin ROS üretimi sonucu damar duvarı, doku ve organlarda yarattığı hasarın MetS patogenezinin ek bir bileşeni olabileceği düşünülmektedir (106).

2.1.8. Metabolik Sendrom Birlikteliğindeki Diğer Hastalıklar

2.1.8.1. Diyabetes Mellitus

Diabetes mellitus; insülin eksikliğinden, insülin etkisine cevabın bozulmasından veya her ikisinden kaynaklanan, hiperglisemi ile seyreden, zamanla mikro ve/veya makrovasküler komplikasyonların eşlik edebildiği kronik metabolik bir hastalıktır (107).

Diyabetik hastaların çoğu etiyopatogenetik açıdan iki büyük kategoride yer alır. Tip 1 diyabetes mellitus; otoimmün (%80–90) veya nedeni bilinmeyen (%20-10) bazı mekanizmalar ile beta hücrelerinin harabiyeti ile giden insülin eksikliği tablosudur. Tip II DM ise beta hücre yetersizliğine bağlı insülin sekresyonunda bozulma ve hedef dokulardaki insülin direnci nedeniyle insülin etkisindeki azalmadır (107).

IDF tarafından DM prevalansı, 2010 yılında %6.6 ve 2011’de %8.3 olarak bildirilmekte ve 2030 yılında bu oranın %9.9 (552 milyon kişi)’a ulaşacağı öngörülmektedir (108). DM’de morbidite ve mortalite oranları da çok yüksektir Türkiye’de de TURDEP verilerine göre DM prevalansı, 2010’da %13.7 olarak açıklanmış ve 40–44 yaş ve üzerindeki nüfusun %10’unda DM belirlenmiştir (109,110)

DM, semptomatik ve asemptomatik olmasına göre tanı kriterleri değişen bir hastalıktır. ADA’ ya göre; semptomatik hastalarda (çok susama, çok su içme, sık idrara çıkma, zayıflama) herhangi bir anda bakılan kan şekerinin 200 mg/dl ve üzeri olması DM açısından tanı koydurucudur. Asemptomatik hastalarda ise açlık kan glukozunun 126 mg/dl ve üzeri olması, oral glukoz alımı sonrası 2. saat tokluk glukozunun 200 mg/dl ve üzeri olması ve HbA1c düzeyinin 6.5 ve üzerinde olması tanı koydurucudur (111).

WHO’nun 2006 yılı DM tanı kriterlerine göre açlık kan şekeri 126 mg/dl ve üzeri olması ve oral glukoz alımı sonrası 2. saat kan şekeri 200 mg/dl ve üstünde saptanması DM tanısı için yeterliydi. 2011 yılında WHO tarafından kriterlere HbA1c de eklendi ve HbA1c değerinin 6.5 ve üzerinde olması DM tanısında yardımcı olarak düşünüldü ancak; HbA1c değerinin 6.5 altında olması durumunda DM tanısının

dışlanmaması gerektiği ve diğer kan şekeri değerlerine bakılması gerektiği ifade edildi. (112).

Ortak bir tanım sağlamak amacıyla ADA, European association for the study of DM (EASD) ve WHO tarafından normal sınırlar, DM riski yaratan durumlar ve DM tanısını sağlayan durumlar ortak bir başlıkta toplanmıştır. Buna göre;

Normal olan gruplar da; AKŞ 100 mg/dl altı ve 2. saat tokluk ya da OGTT sonrası 2. saat değerinin 140 mg/dl altında olması DM tanısının dışlanmasını sağlamaktadır.

DM açısından risk oluşturan gruplar da; açlık kan şekeri 100-125 mg/dl arası olması, OGTT sonrası 2. saat kan şekerinin 140-199 arası olması ve HbA1c değerinin 5.7- 6.4 arası olması DM açısından yüksek risk olarak tanımlanmıştır.

DM tanısı alan gruplar da; AKŞ 126 mg/dl ve üstü, OGTT sonrası ve ya tokluk 2. saat kan glukozu 200 mg/dl ve üstü, HbA1c değerinin % 6.5 üstü olması ve semptomatik hastalarda randomize bakılan kan şekeri düzeyinin 200 mg/dl ve üstü olması tanı koydurucu olarak kabul edilmiştir (111,113).

Diyabetes mellitus; ileri yaş, obezite, fiziksel aktivite azlığı, gestasyonel diyabet öyküsü, HT ve dislipidemisi olan kişilerde daha sık görülür. Metabolik sendromun doğal seyrinde insülin direncinden sonraki basamak direnci aşmak amacıyla gerçekleştirilen hiperinsülinemidir. Hiperinsülinemi ile bozulan glukoz metabolizması metabolik sendromda diyabete eğilim gerçekleşir.

İnsülin direnci sendromu olarak da bilinen MetS'in Tip 2 DM için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmesi bu durumu doğrulamaktadır. Her ne kadar tüm Tip 2 DM' lerde insülin direnci olmasa da aşikar DM veya bozulmuş glukoz toleransı varlığı metabolik sendromun tanı kriterlerinin ilk basamağını karşılar, ayrıca insülin direncinin olması aranmaz (114). Metabolik sendrom kriterlerinden hiçbirini taşımayan bir kişiye kıyasla, kriterlerin 4 veya 5 tanesi mevcut olan kişilerde diyabet gelişme riski 25 kat fazladır (115).

Diyabetik hastaların %75'i kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle ölmektedir ve bu hastalar bilinen koroner hastalıkları olmasa bile, koroner arter hastalığı olan bireylerle aynı kardiyovasküler riski taşırlar (115). Tip 2 diyabet ve metabolik

sendrom birlikte bulunduğunda kardiyovasküler hastalık riskini çok daha fazla arttığından, tip 2 diyabetli hastaların metabolik sendrom yönünden de değerlendirilmeleri ve her iki hastalığın erken ve etkin tedavisi büyük önem taşımaktadır.

2.1.8.2. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Ateroskleroz

Metabolik sendromun tanı kriterleri arasında yer alan hipertansiyon, hipertrigliseridemi, düşük HDL-k, glukoz intoleransı ve etyopatogeneizde önemli rol alan inflamatuvar sitokinler, aynı zamanda KVH için de birer risk faktörü olarak kabul edilirler. Kardiyometabolik risk faktörleri olarak da adlandırılan bu faktörlerin her biri bağımsız olarak kardiyovasküler sistemi etkiler.

Metabolik sendrom KVH'nın prediktörü olarak kabul edilir ve miyokard infarktüsü, felç ve periferik vasküler hastalık gibi ölümcül olabilecek patolojilere yol açabileceği bilinmektedir. Kardiyovasküler hastalıkların temelinde yatan asıl olay ateroskleroz olup etyopatogenesinde çok sayıda genetik ve çevresel faktör rol oynamaktadır. Ateroskleroz, kan damarlarının subendotelial aralığında, arter duvarının tüm yapısal elemanları, trombosit, lökosit ve özellikle monosit, makrofaj gibi çeşitli inflamatuvar hücreler ile lipid ve lipoproteinlerin birikimini içeren kronik, inflamatuvar bir hastalıktır (116).

Aterosklerotik süreçteki ilk basamak endotel disfonksiyonudur. Dolaşımdaki yüksek lipid konsantrasyonları, artmış kan basıncı ve yüksek glukoz düzeyleri gibi metabolik sendrom komponentleri birer aterosklerotik risk faktörü olarak endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır (2).

Ayrıca metabolik sendromun patogenezinde esas sorumlu tutulan insülin direnci tek başına hipertansiyon, dislipidemi, koagülasyon bozukluğu, endotel disfonksiyonu ve albüminüri gelişimine dolayısıyla kardiyovasküler hastalıkların oluşumuna zemin hazırlamaktadır (3,4). İnsülin direnci hücrel adezyon molekülleri olan E-selektin, hücre içi adezyon molekülü (İCAM), ve vasküler adezyon molekülü (VCAM) salınımını arttırmaktadır. Bu durum ateroskleroze başlamasında oldukça önemli bir rol oynamaktadır. Endojen nitrik oksit sentetaz inhibitörü olan ve

kardiyovasküler hastalıkları için risk göstergesi olan asetil dimetil arjinin (ADMA)' de insülin direnci ile paralel olarak artmaktadır (117).

Metabolik sendromda insülin direnci tablosuna eşlik eden hiperürisemi, hipoadiponektinemi, fibrinojen ve PAI1 düzeylerinde artış gibi kalp damar sistemi üzerine potansiyel zararları olabilecek bir dizi değişimin de olduğu unutulmamalıdır (118). Bu patolojilerin de tromboz gelişimine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Örneğin insanlarda artan PAI1 düzeyinin aterotromboz gelişimini indüklediğine dair çalışmalar mevcuttur (10,119). Yine metabolik sendromda gözlenen düşük adiponektin düzeyiyle iskemik kalp hastalığı arasında anlamlı ilişki olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (120). Bu faktörler pekala insülin direncinin diğer faktörlerden bağımsız olarak ateroskleroza tetiklemesini izah etmekte yardımcı olabilir.

Metabolik sendrom ve diyabet varlığında aterotromboz gelişimini açıklamaya çalışan yeni bir hipotez ise glikokaliks disfonksiyonudur. Diyabetik ve metabolik sendromlu hastalarda yapılan çalışmalarda aterosklerotik süreci başlatan hadisenin damar iç yüzünü döşeyen glikokaliks tabakasının fonksiyonunun bozulması olabileceği iddia edilmektedir (121).

Diyabetli ve metabolik sendromlu hastalarda yapılan çalışmalarda hiperglisemi ve insülin direnci durumunda glikokaliks tabakasının bütünlüğünü ve fonksiyonunu kaybettiği, bunun neticesinde endotel tabakasının akıma bağlı değişiklikleri doğru algılama yeteneğinin bozulduğu ve toksik etkilere maruziyetin arttığı gösterilmiştir. Bu hipotezin daha geniş çalışmalarla doğrulanması durumunda ateroskleroz ve aterotromboz gelişimine ışık tutması beklenmektedir (122).

2.1.8.3. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Tüm dünyada obezitenin giderek artması nedeniyle, yağlı karaciğer hastalığı prevalansında dramatik bir artış olmuştur ve özellikle batı toplumlarında hem erişkinlerde hem de çocuklarda en sık rastlanan karaciğer hastalıklarındandır. Fazla alkol kullanımı gibi karaciğerde yağ birikimine neden olan spesifik bir neden olmadığında, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) terimi kullanılır (123). NAYKH'da günde 20 gr.'dan fazla alkol tüketimi ve bilinen karaciğer hastalığı

olmayan kisilerde histopatolojik olarak karaciger ağırlığının %5 ila %10 undan fazlasında yağ depolanması bulunmaktadır (124).

NAYKH'ın patogeneğinde trigliserid sentez ve yıkımı arasındaki dengenin bozulmasıyla karaciğerde birikmesi söz konusudur. Hastalığın patogenezi uzun yıllardır Day ve James tarafından ‘‘İki darbe hipotezi’’ ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bu hipoteze göre hepatik yağ birikimi birinci darbe olup burada belirleyici olan insülin direncidir. İkinci darbe ise karaciğerde hepatosit hasarı, inflamasyon, hücre ölümü ve fibrozis ile yağlanmaya duyarlı hale gelmesi ile oluşur. Bu kısımda ise oksidatif stres sorumlu tutulmuştur (125).

NAYKH metabolik sendromun hepatik bir manifestasyonudur. NAYKH gelişimi ve ciddiyeti; obezite, insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon ve tip 2 diyabet gibi metabolik sendromun diğer komponentleriyle paralel olarak artış göstermektedir (126). NAYKH obezite, insülin direnci, metabolik sendrom gibi risk faktörlerinden bağımsız olarak diyabetin habercisidir (127).

Karaciğerde yağ birikimi yalnızca metabolik sendromdaki lipid yükünün bir göstergesi olmayıp aynı zamanda basit yağlanmadan non alkolik steatohepatite kadar histolojik değişiklikleri içerir ve zamanla karaciğerde fibroz ve aşık ar siroza kadar ilerleyebilir. Ayrıca NAYKH ve miyokard infarktus u ve klinik sonuçları, endotel disfonksiyonu, karotis aterosklerozu gibi kardiyovasküler olaylar arasında bağımsız bir ilişki saptanmıştır (128).

2.1.8.4. Polikistik Over Sendromu

Polikistik over sendromu (PKOS), doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluk olup insülin direnci ile ortaya çıkan kronik anovulasyon ve hiperandrojenizmle karakterizedir. PKOS hastalarında glukoz intoleransı ve tip 2 diyabet riski ve görülme sıklığının artmış olması yanında metabolik sendromun diğer bileşenleri de sağlıklı bireylere göre daha sık bulunmaktadır (129). PKOS ile metabolik sendromun patofizyolojik olarak bağlantısı henüz tam olarak netlik kazanmamıştır. Her iki sendromda potansiyel ortak özellikler, başta insülin direnci olmak üzere obezite ve ilişkili adipoz doku faktörleri ile hemostatik ve vasküler bozukluklar gibi görünmektedir (130). PKOS hastalarında aterojenik dislipidemisinin

arttığı ve hastaların %90'ında metabolik sendromun en az bir kriteri bulunduğu belirtilmektedir (131).

Son yıllarda PKOS'un kardiyometabolik özelliklerinin ön plana çıkması ile birlikte sendromun PKOS yerine "kadın metabolik sendromu" ya da "sendrom XX" olarak isimlendirilmesi konusu da tartışılmaktadır (130).

2.1.8.5. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Metabolik sendrom tanımı karşılayan tanı kriterleri dışında pek çok hastalıkla ilişkili bulunmaktadır. Bunlardan biri olan obstrüktif uyku apne sendromu 1990' lı yılların sonlarına doğru farkedilmiştir. Bu iki tablonun birarada bulunması "Sendrom Z" olarak tanımlanmıştır (132). Bu iki tablonun birbirleriyle olan ilişkisini araştıran çalışmalarda OSAS'ın MetS gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (133,134). Buna karşılık obezite ve insülin direnci veya diabetes mellitus temelinde gelişen MetS'in OSAS'a zemin oluşturması OSAS'ın metabolik bir hastalık olduğunu ya da MetS'in bir bileşeni olduğunu desteklemektedir (135).

2.1.9. Metabolik Sendromda Tedavi Yaklaşımları

Genetik özellikler dışında, çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan bir hastalık olan metabolik sendromda spesifik bir tedavi yöntemi yoktur. Öncelikli yaklaşım, hastalığın patogenezinde yatan bileşen olan ortak insülin direncine neden olan risk faktörlerinin yaşam şekli değişiklikleri ile kontrol altına alınmasıdır.

Metabolik sendrom başlangıcı ve seyri sessiz bir hastalık olduğu için tanı ve tedavisi özel dikkat gerektirir. Hastalığın her bir komponenti ayrı ele alınarak tedavi planı çizilmeli ve gerekli koşullarda klinik hedeflere ulaşmak amacıyla ilaç tedavisi başlanmalıdır. Amaç diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesidir. Koruyucu önlemler adına yaşam tarzı değişikliklerinin önemini vurgulayan toplumsal eğitim programlarına ihtiyaç duyulmaktadır.

2.1.9.1. Yaşam Tarzı Değişikliği

Yaşam tarzı değişiklikleri; kilo kaybının hedeflenmesi, fiziksel aktivitenin artırılması, sigara içiminin bırakılması ve sağlıklı bir beslenme alışkanlığı kazandırılması olarak özetlenebilir. Hastalar öncelikle bu hedefler doğrultusunda bilgilendirilmeli ve eğitilmelidir. Bu yaklaşım gerek insülin direncinin gerekse kardiyovasküler hastalık ve diyabet gelişiminin önlenmesinde en etkili ve en ucuz yaklaşımlardır.

Uygun bir diyet ve egzersiz programıyla enerji tüketimi kademeli olarak artırılarak insülin duyarlılığı artırılır, böylece hem kardiyovasküler olay riski hem de metabolik sendromda gözlenen tüm bozukluklarda belirgin iyileşme sağlanır (136). Diyet düzenlenmesinin obezite kontrolünün yanı sıra kan basıncı, glisemi ve lipid düzeyleri üzerinde olumlu etkisinin olduğu bilinmektedir.

Metabolik sendromlu kişiler için genel olarak; doymuş yağlardan ve kolesterolden kısıtlı, kompleks karbonhidratlardan zengin, bol meyve ve sebze tüketimi ve hipertansiyonu olanlarda tuz kısıtlamasını içeren diyet modelleri önerilmektedir. Geleneksel Akdeniz diyeti koroner kalp hastalığının ve metabolik sendromun önlenmesinde en önemli tedavi seçeneklerinden birini oluşturmaktadır.

Akdeniz diyetinin sürekli uygulanması, inflamasyon ve koagülasyon belirteçlerinin konsantrasyonunda azalma sağlar ve kardiyovasküler olayları ve mortaliteyi azaltır. Akdeniz diyeti bileşenlerinin, özellikle de zeytinyağının, sağlık üzerinde olumlu etkileri bulunmaktadır (137). Yine akdeniz diyetinin başka bir önemli komponenti olan omega-3 yağ asidi ve antioksidanlardan zengin balık, sebze ve meyve, kuru baklagil, saflaştırılmamış taneli tahıllar gibi besinlerin tüketiminin artırılmasının koroner hastalıkların riskini ve ölüm riskini azalttığını gösteren epidemiyolojik çalışmalar bulunmaktadır (138).

Metabolik sendromlu hastalarda kilo kaybını hedefleyen bir beslenme glisemik indeksi düşük, basit şekerlerden mümkün olduğunca arındırılmış gıdalardan oluşturulmalıdır (139). Düşük glisemik indeksli gıdalar insülin direncini düşürüp, lipid metabolizması üzerinde yararlı olabilir.

Metabolik sendromlu hastaların sigara ve alkol kullanmalarının kardiyovasküler, metabolik ve hepatik komplikasyonları artıracığı aşıkardır. Bu

nedenle, yaşam tarzı değişiklikleri anlatılırken sigara ve alkol konusu da önemle vurgulanmalıdır (137).

Metabolik sendrom tedavisinde kilo kaybı olmadan sadece fiziksel aktivite artışının bile insülin duyarlılığını ve glukoz toleransını düzelttiği gösterilmiştir (140). Güncel klinik kanıtlar, haftalık fiziksel aktivitede 100-150 dakikaya varan, tercihen da 150-300 dakikayı bulan ve vücut ağırlığında yalnızca %5-7'lik bir azalma sağlayan yaklaşımların bile metabolik sendromu engellemeye yettiğini; lipid bozuklukları, glukoz intoleransı ve hipertansiyon üzerinde olumlu bir etki oluşturduğunu ve tip 2 diabetes mellitus başlangıcını üç yıllık bir dönemde bile %58 azalttığını ortaya koymaktadır (141).

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu metabolik sendrom kılavuzunda aşağıda belirtilen tedavi stratejilerini önermiştir (142).

- %5-10'luk kilo kaybı bile metabolik sendromun tüm bileşenlerini kontrol altına alabilir.
- %7'lik kilo kaybı ile birlikte düzenli fizik aktivite 4 yıl içinde Tip 2 DM gelişme riski %50 azaltmaktadır.
- Total kalorinin % 10'undan azı poliansature, % 20'sinden azı ise monoansature yağlardan oluşmalıdır. Karbohidratlar total kalorinin %50-60'ını, proteinler ise %15'ini oluşturmalıdır. Diyet 20-30 gram kadar lif içermelidir.
- Düzenli fizik aktivite insülin direncini düzelterek glukoz, lipid ve kan basıncı kontrolünü sağlar ve kardiyovasküler fonksiyonları düzeltir.
- Kilo alımının engellenmesi için düzenli olarak hergün 45-60 dakika fizik aktivite yapılmalıdır. Kardiyovasküler risk azalması için ise günde 10000 adım atılması önerilmektedir.

2.1.9.2. Farmakolojik Tedavi

Metabolik sendrom tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri ile hedeflenen tedavi sonuçlarına ulaşılamamış ise farmakolojik tedavi gündeme gelmelidir. Henüz sadece metabolik sendrom tedavisinde kullanılabilecek tek bir ilaç geliştirilmemiştir.

Bu durumda metabolik sendromun komponentleri ayrı ayrı değerlendirilmeli ve hastaya özgü doz ve sürede tedavi modaliteleri uygulanmalıdır.

2.1.9.2.1. Obezitede Tedavi

Obezite kronik ve tekrarlayan bir hastalık olup tedavisi ömür boyudur. Bu nedenle tedavide temel yaklaşım, yaşam tarzı değişikliği, uygun diyet ve egzersiz programının düzenli uygulanmasıdır. Ancak yine de hedef kilosuna ulaşamayan hastalar için farmakolojik tedavi bir seçenektir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu metabolik sendrom kılavuzunda yaşam tarzı değişikliği ile ilk 3-6 ayda %5-10 kilo kaybı sağlanamazsa sibutramin ve/ veya orlistat kullanılabileceğini, morbid obezlerde cerrahi tedavinin de uygulanabileceği belirtmiştir (142).

Obezite tedavisi için ülkemizde onay almış tek ilaç orlistattır (143). Orlistat pankreatik lipaza bağlanarak ve diyetteki yağların absorbe olabilen serbest yağ asitleri ve monoasilgliserollere hidrolizini kısmen engelleyerek yağ emilimi azaltan bir antiobezite ilacıdır (144).

2.1.9.2.2. İnsülin Direnci Tedavisi

Tip 2 diyabet ve metabolik sendrom ortak patogeneizde insülin direncini paylaşmaktadır. Bu nedenle diyabetik metabolik sendromlu hastalarda diyabet tedavisi insülin direncini hedeflemelidir. Metformin insülin duyarlılığını artıran ve aynı zamanda beta hücre fonksiyonlarını koruyan bir oral antidiyabetik ajandır. Metformin esas etkisini karaciğerde glukoz üretimini azaltarak gösterir. Metformin tedavisi kilo alımını engellemektedir. Bu özellikleri nedeniyle metformin birçok tip 2 diyabetli metabolik sendrom hastasında ilk seçenek olarak tercih edilmektedir (145). Metformin tip 2 diyabeti bulunan metabolik sendromlu hastalarda ilk sıra tedavide düşünülmeyle birlikte, diyabet önleme endikasyonunda kullanımı için henüz yeterli deneyim oluşmamıştır.

Tip 2 diyabetli metabolik sendromlu hastalarda insülin duyarlılığını artırabilen bir diğer tedavi seçeneği tiazolidindionlardır (TZD). TZD'ler insülin

duyarlılığını arttırmaları. TZD'ler ateroskleroza neden olan inflamatuvar sitokinlerin konsantrasyonunu düşürmekte, insülin direnci ve Tip 2DM olan hastalarda endotel fonksiyonlarını düzeltmekte ve arteriyal kalınlaşmanın ilerlemesini azaltmaktadır. Ayrıca kanda PAI-1 konsantrasyonunu düşürürler (146). Tiazolidindionlar hafif kilo artışına sebep olduklarından metabolik sendromlu hastalarda kullanımı kısıtlıdır. Son yıllarda tiazolidindionlarla özellikle rosiglitazonla yapılmış çalışmalarda kalp yetmezliği görülme sıklığının artması bu ilaçların kullanımında daha dikkatli olunması gerekliliğini oluşturmuştur.

2.1.9.2.3. Hipertansiyon Tedavisi

Tüm metabolik sendrom komponentlerinde olduğu gibi hipertansiyonda da ilk basamak yaşam şeklinin düzenlenmesidir. Tuz alımı kısıtlanmalıdır. Diyet içeriğinin meyve sebze, düşük yağ içerikli süt ürünlerinden zengin olması önerilmelidir.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu metabolik sendrom kılavuzunda hipertansiyonun medikal tedavisine yönelik önerilerde bulunmuştur. TEMD bu kılavuzda; ACE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör antagonistlerini insülin sensitivitesini artırmaları, Tip 2 DM gelişimini önlemeleri ve yanısıra kardiyoprotektif ve renoprotektif etkileri nedeniyle metabolik sendromda kullanımını önermiştir (142). Ramiprilin diyabetik hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalite ve komplikasyonlarda risk azalması sağladığı gösterilmiştir (147). Telmisartan kan basıncını düşürürken PPAR gama agonistik etkisiyle insülin duyarlılığını artırdığı için metabolik sendrom tedavisinde son derece yararlıdır (148). Tip 2 diyabetik nefropatide ARB'lerin antihipertansif etkileri yanısıra proteinüri ve son dönem böbrek yetmezliği gelişimi üzerine faydalı etkileri de bulunmaktadır.

Kalsiyum kanal blokerleri ve alfa-blokerler metabolik sendromun diğer bileşenleri üzerinde olumsuz etki göstermeden hipertansiyonu kontrol etmesi nedeniyle diğer önerilen ilaç tedavileridir. TEMD metabolik sendrom kılavuzunda tiazid diuretiklerin dislipidemik ve hiperglisemik yan etkileri, beta-blokerlerin ise kilo alımına neden olmaları ve HDL düşüklüğüne yol açmaları nedeniyle tedavide

goz onunde bulundurulması konusunda uyarmıştır (142). Özellikle nonselektif beta blokerlerin HDL'yi %10-20 azalttığı, trigliseridi %20-50 arttırdığı hatırlanmalıdır (149).

2.1.9.2.4. Dislipidemi Tedavisi

Metabolik sendromlu hastalarda görülen dislipidemi ön planda trigliserid düzeylerinde artış ve HDL-k düzeylerinde azalma ile karakterizedir. Yaşam tarzı değişikliği dislipidemi tedavisinde büyük öneme sahiptir ancak çoğu zaman tek başına yeterli olmamaktadır. Metabolik sendromlu kişilerde yüksek KAH riski nedeniyle lipid tedavisinde primer hedef LDL-k düşürmektir. LDL-k'nın 100 mg/dL altında tutulması önerilmektedir. Bu hastalarda statinler en etkili ilaçlardır. Statinler kolesterol biyosentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan 3-hidroksi 3 metilglutaril koenzim A (HMG CoA) redüktazı yarışmalı olarak inhibe ederek LDL-k düzeylerini düşürürler.

Koroner arter hastalığı ya da koroner hastalığı eşdeğeri diyabeti bulunan hastalar ve Framingham risk sınıflamasına göre 10 yıllık koroner arter hastalık riski %20'nin üzerinde bulunan metabolik hastalar için LDL-k hedef değeri 100 mg/dl'dir (150). Kanıtlanmış kardiyovasküler hastalığı olan diyabetikler için <70 mg/dL gibi daha düşük bir LDL-k hedefi amaçlanmalıdır. İlaç tedavisi alanlarda statin tedavisinin maksimal tolere edilebilen dozları ile istenilen hedeflere ulaşamıyorsa; LDL-k seviyelerinde başlangıç değerlerine göre %50 oranında bir azalma hedeflenmelidir (151).

Lipid tedavisinde diğer amaçlar HDL-k'nin yükseltilmesi ve trigliserid düzeylerinin düşürülmesidir. Bu amaçla kullanılabilecek iki ilaç fibratlar ve nikotinik asittir. Bu ilaçlar çoğu zaman statinler ile kombine edilmektedir.

2.1.9.2.5. Protrombotik ve Proinflamatuvar Durumlar

Metabolik sendrom patofizyolojisinde yer alan protrombotik ve proinflamatuvar durumlar için belirlenmiş spesifik bir tedavi yönetimi yoktur. Ancak koroner arter hastalığı bulunan, diyabetik veya Framingham risk skorlamasına göre

10 yıllık koroner arter hastalığı riski %20'nin üzerinde olan hastalara düşük doz aspirin önerilmektedir (152).

2.2. İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN

İnsan serum albumini (İSA); 585 aminoasitlik primer zincir, 17 disülfid köprüsü ve bir serbest sistein aminoasitinden meydana gelen, 66,500 dalton ağırlığında bir peptid yapısıdır. Plazma proteinlerinin %60'ını oluşturur. Serum albümin konsantrasyonu 3.5–5.3 g/dl aralığında olup sentez yeri karaciğerdir. Karaciğerde depo edilmez ve üretilir üretilmez portal dolasıma verilir. Yarılanma ömrü 19-20 gündür (153).

İnsan serum albuminin vücuttaki görevleri; ozmotik basıncı sağlamak, Kanda ilaçlar, bilirubin, hormon, yağ asitleri, katyonlar (Ca^{+2} , Na^{+2} ve K^{+}) ve diğer ligandları reversibl veya kovalent olarak bağlamak ve oluşan toksik metabolitler için taşıyıcı görevi görmek olarak açıklanabilir (154). Ayrıca lipid metabolizmasının düzenlemesi, serbest oksijen radikallerin temizlenmesi, kan ph dengesinin sağlanmasında önemli bir tampon proteini olması diğer görevleridir (155).

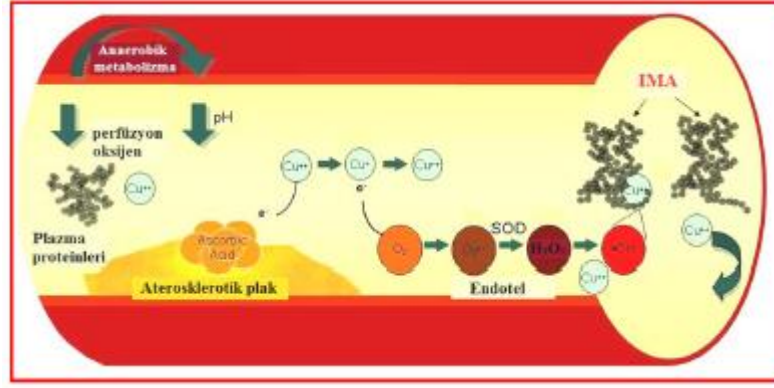
Albüminin yapısındaki amino ucu (N terminali) özellikle aspartil-alanil-histidil-lizin amino asit dizisi, kobalt (Co^{+2}), nikel (Ni^{+2}), bakır (Cu^{+2}) gibi geçiş metallerinin bağlandığı bölgedir. Vücutta gerçekleşen iskemik durumlar, iskemi sırasında gelişen asidoz, hipoksi ve serbest radikal hasarı gibi olaylar sonucu, bu ağır metallerin normal yapıdaki albüminin N terminal kısmına bağlanma kapasitelerini düşürdüğü düşünülmektedir. Mekanizma tam olarak bilinmese de yapısında değişiklik meydana gelen bu yeni molekül Bar-Or ve ark tarafından ilk kez “iskemi modifiye albumin (IMA)” olarak tanımlanmıştır (şekil 5) (156,166).



Şekil 5: İskemi Modifiye Albumin

İskemi modifiye albümin oluşumu için öne sürülen mekanizma şu şekilde özetlenebilir. İskemik bölgede kanlanmanın azalması sonucu anaerobik metabolizma sonucu laktat üretimi artar. İskemiyle birlikte görülen asidoz sonucu düşük pH’ da proteinlerden Cu^{2+} ve Fe^{3+} iyonları serbestleşir. Ortamda artan serbest aktif metal iyonlarının oksijene etkisi ile reaktif oksijen zararlı ürünleri oluşur. Demir ve bakır gibi redoks reaktif okside metaller, reaktif oksijen radikalleri ile fenton reaksiyonlar oluşturur. Bunun sonucunda oldukça yüksek reaktif ve potansiyel olarak zararlı serbest OH^- (hidroksil) radikalleri ve okside metal iyonları ortamda artar (157). Oluşan bu serbest radikaller, proteinleri, lipidleri, nükleik asitleri zarara uğratar. Serbest metallerin indirgenmesi ve serbest oksijen radikallerinin oluşması askorbat varlığında ve süperoksit dismutaz (SOD) enziminin katalizör etkisiyle olur (158).

İnsan serum albüminin, iskemik ortamda oluşan serbest radikaller tarafından N terminal ucunda biyokimyasal olarak değişikliğe uğramasıyla oluşan yeni yapının serbest metallere olan bağlanma afinitesi ve kapasitesi düşmüştür (159). Albüminin metal bağlayan kısımlarının Fenton reaksiyonu ile oluşan OH^- (Hidroksil) serbest radikalinden etkilendiği tahmin edilmektedir (şekil 6) (158-160). Bu durum İMA’ nin serumda tespiti için yeni bir tanı yönteminin geliştirilmesine yol açmıştır.



Şekil 6: İMA Oluşumu için Öne Sürülen Mekanizma

İMA; biyokimyasal olarak tanımlandığından bu yana birçok hastalıkta erken tanı amaçlı kullanılabilirliği açısından tartışılmıştır. Hipoksik kalp dokusunda kas hasarı, koroner kan akımının azalmasına bağlı mekanizmalar ve iskemik hasarın artırdığı reaktif oksijen türevlerinin (ROS) albüminde yaptığı modifikasyon ile İMA oluşumu kardiyak iskeminin erken bir belirteci olarak değerlendirilmesini gündeme getirmiştir (21).

Koroner iskemi sırasında albüminin İMA modifikasyonuna neden olan mekanizma tam olarak açıklanamamışsa da yapılan çalışmalarda bu modifikasyonun albüminin N terminal bölgesindeki N-Asp-Ala-His-lys dizisindeki değişikliklerden kaynaklandığı gösterilmiştir (156). İskemi veya reperfüzyon esnasındaki serbest radikallerin oluşması, asidoz, sodyum-kalsiyum pompasının bozulması gibi hücrel değişimler N terminal bölgeyi etkileyen modifikasyonlar olarak suçlanmıştır (156).

Kardiyak biyokimyasal markerler olan CK-MB, troponin veya miyoglobin daha çok hücrel nekroz göstergeleridir fakat miyokardial iskemi göstergesi değillerdir. İskemi modifiye albumin ağrı başladıktan dakikalar içinde (yaklaşık 10 dakika) serumda tespit edilebilir, 6-12 saat yüksek kalır ve 24 saat içinde normale döner (161). Klasik kardiyak biyokimyasal belirteçler ise yüksek duyarlılık ve spesifikliğe sahip olmakla birlikte bu belirteçlerin yükselişi ataktan saatler sonra olmaktadır. Bu nedenle son yıllarda yapılan çalışmalarda İMA'nın, miyokardial nekrozdan önce iskeminin erken belirlenmesinde bir belirteç olabileceği gösterilmiştir. İskemi modifiye albüminin akut koroner hadiselerde troponin ve EKG ile birlikte %95'lik bir tanısal değeri olduğu saptanmıştır (162,163). Bazı

çalışmalarda koroner arter hastalığının teşhisinde İMA'nın hsCRP ve NT-proBNP'den daha faydalı olduğu belirtildi (164). Bar-Or ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, iskeminin baslangıcından daha sonra artan CK-MB, miyogloblin ve cTnT'nin konsantrasyonlarına mukayese ile İMA'nın artan konsantrasyonunun miyokardial iskemide erken bir belirleyici olduğu bildirilmiştir. (156).

İMA ani gelişen iskemi ile dakikalar içinde kanda kolayca bulunabilecek bir konsantrasyona ulaşır. Bu nedenle İMA'nın rutin kullanımda duyarlı, ucuz ve iskemiye erken dönemde saptaması acil servislerde miyokardiyal iskemi tanısında kullanımını yaygınlaştırmıştır. FDA (Food and Drug Administration) miyokardiyal iskeminin bir belirteci olarak İMA düzeylerini saptamaya yönelik Albümin kobalt bağlama testi (ACB)' ne onay vermiştir (165).

ACB testi; David Bar-Or ve arkadaşları tarafından 2000 yılında geliştirilmiştir. Bu testin temeli insan serum albümini N terminal bölgesinin; hipoksi, asidoz, enerji bağlı membran harabiyeti, serbest demir ve bakır maruziyeti ile serbest radikal oluşumu gibi iskeminin patofizyolojik olayları sonucu kobalt (Co^{+2}), nikel (Ni^{+2}), bakır (Cu^{+2}) gibi geçiş metalleri için metal bağlama kapasitesinin azalması sonucu iskemi-modifiye albumin (İMA) olarak bilinen varyant protein oluşumu prensibine dayanmaktadır (166).

Albumin kobalt bağlanma testi invitro ortamda yapılır. Alınan serum örneğine kobalt eklenir. Eklenen kobalt normal albumine ve daha az olmak üzere İMA'ya N terminal amino bölgesinden bağlanır. Serumdaki bağlanamayan İMA spektrofotometrik yöntemle ölçölür ve sonuç absorbans ünitesi (ABSU) veya U/mL olarak rapor edilir. Bu ölçümü yapabilmek için serbest kobaltla reaksiyona giren ve renk değişikliğine yol ačan Dithiothreitol (DTT) isimli protein ortama eklenir. DTT, serbest kobaltla tepki gösterir ve 470 nmde spektrofotometre tarafından algılanan kahverengi bir renk meydana getirir. Böylece, rengin şiddeti, serumdaki İMA düzeyi ile doğrudan orantılıdır. DTT albumine bağlanmış kobaltla reaksiyona giremez. Ortamdaki bağlanamayan serbest kobalt miktarı İMA değerini yansıtır (138). Alınan kan örneği en çok iki saat içinde santrifüj edilip -20 ile-80 santigrat derecede saklanmalıdır. Bu test ile yaklaşık 30 dakikada sonuç elde edilir. Bekletilen serum örnekleri uygun şekilde saklandığı sürece farklı sonuçlara neden olmaz. Ayrıca çok

fazla tekrar edilmediği sürece yeniden dondurulmaya uygundur ve herhangi bir bozulma meydana gelmez (166,167).

İMA düzeyleri; coğrafik, beslenme ve çevresel faktörlere bağlı olarak etnik farklılık gösterse de, yaş ve cinsiyete göre değişmemektedir. Fizyolojik olarak, total albümin konsantrasyonunun ancak %1–2’sini oluşturan İMA düzeyleri, iskemik hastalarda %6–8’e çıkabilmektedir. İskemiyle birlikte 6–10 dakika içinde artan İMA düzeyi, 6–12 saatlik bir platodan sonra, 24 saat içinde normale döndüğünden; ACB® testi, miyokardiyal iskemi gelişiminden önce, erken iskeminin tespitinde kullanılmakta; ancak İMA’nın negatif prediktif değeri, daha büyük önem taşımaktadır. İMA’nın referans aralığı 52.76 - 116.56 U/mL olarak belirlenmiştir (22).

Albüminin çok düşük ve yüksek konsantrasyonları ve laktik asidoz varlığı İMA ölçümünü etkiler. Albüminin İMA’ya etkisini ortadan kaldırmak için iki farklı uygulama önerilmiştir. Birincisi albüminin düzeltilmiş İMA indeksi = serum albümin konsantrasyonu (g/dL) * 23 + İMA (U/mL) - 100. İkincisi = (bireysel albümin konsantrasyonu / popülasyonun medyan albümin konsantrasyonu) * İMA (22). Albüminde 1g/dL’ lik bir değişiklik İMA seviyesinde %2.6 oranında bir değişikliğe yol açmaktadır (168).

İMA ile yapılan çalışmalarda yalnızca miyokard değil, diğer organları etkileyen farklı iskemi modellerinde yüksek oksidatif strese bağlı olarak da yükselebildiği gösterilmiştir (22). Günümüzde İMA, miyokardiyal iskemi tanısında kullanılmakla beraber akut serebrovasküler hastalıklarda, kanser vakalarında, son dönem karaciğer ve böbrek yetmezliğinde, prostat hiperplazisinde, testiküler torsiyonda, prenatal asfikside, travmalarda, gebelikte, enfeksiyonlarda iskemi-reperfüzyon ile ilgili oksidatif stres markeri olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir (22,168-179). MetS gibi Tip 2 DM, dislipidemi ve obezite ile ilişkili hastalıklar, iskeminin yüksek riskine sahip olması nedeniyle bu hastalıklarda İMA düzeyinin arttığını gösteren çalışmalar yapılmıştır (24-26). İMA’nın MetS’de kardiyovasküler riskin değerlendirilmesi açısından bir belirteç olarak kullanılabilmesi ile ilgili yapılmış çalışmalar kısıtlı olmakla birlikte genel olarak MetS tanılı hastalarda İMA değerleri yüksek bulunmuştur.

3. MATERYAL METOD

3.1.ÇALIŞMA DİZAYNI VE VAKA SEÇİMİ

Bu çalışma Mart 2017 – Mart 2018 tarihleri arasında T.C Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi’nde Etik kurul onayı alınarak yapıldı. Etik kurul onayı 04/05/2018-E.12088 tarihli ve sayılı evrak ile T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi tarafından alındı. Araştırma süresince, Dünya Tıp Birliği Helsinki bildirgesi, İyi Klinik ve Laboratuvar Uygulamaları kurallarına uyuldu. Hastalara çalışma hakkında detaylı bilgi verilerek bilgilendirilmiş onam formu kapsamında imzaları alındı. Araştırma, Metabolik Sendrom tanılı hastalarda ve sağlıklı bireylerde, iskemi modifiye albumin düzeylerinin ve diğer biyokimyasal parametrelerin değerlendirildiği bir vaka-kontrol çalışmasıdır.

Çalışmaya T.C.S.B Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu İzmir Kuzey Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Dahiliye ve Endokrinoloji polikliniklerine başvuran, 18 yaş üstü metabolik sendrom tanısı alan 54 hasta ve 47 sağlıklı birey dahil edildi.

3.2. DIŞLANMA KRİTERLERİ

18 yaş altı, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, koroner arter hastalığı, hipoalbuminemi ($<2,5$ gr/dl), serebrovasküler hastalık, malignite, bağ doku hastalığı, hipotroidi, akut enflamasyon, sigara kullanımı gibi iskemi modifiye albumin ölçümünü etkileyebilecek ek hastalığa sahip olan ve tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. METABOLİK SENDROM TANIMLAMASI

Çalışmamızda vakaların metabolik sendrom yönünden değerlendirilmesi ve tanımlanması AHA / NHLBI- 2005 (NCEP-ATPIII 2005) tanı kriterleri kullanılarak yapılmıştır.

Aşağıdaki kriterlerden üç veya daha fazlasının bulunması:

- Bel çevresi Erkek ≥ 102 cm, Kadın ≥ 88 cm
- Trigliserid ≥ 150 mg/dl ve/veya bu nedenle ilaç kullanma öyküsü
- HDL-k: erkek <40 mg/dl, kadın <50 mg/dl ve/veya bu nedenle ilaç kullanımı
- Arteriyel kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg ve/veya anti-hipertansif ilaç kullanma öyküsü
- Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dl ve/veya bu nedenle ilaç kullanımı

3.4. VAKALARIN KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmaya alınan bireylerin detaylı tıbbi öyküleri alındı. Tıbbi öyküde sigara, alkol kullanımı, olguların bilinen hastalıkları, geçirilmiş hastalıkları ve ilaç kullanımları kayıt edildi. Hastalarda boy, kilo, bel çevresi ve arteriyel tansiyon ölçümü yapıldı. Bel çevresi, hasta ayakta iken hafif bir ekspiryum sonrası 12. kosta alt kenarından geçen yere paralel hat ile crista iliaca anterior superiordan geçen hattın tam ortasından cm olarak mezuro vasıtası ile ölçüldü. Kan basıncı standart ideal kalibrasyonu yapılmış civalı manşonlu sfigmomanometre ile dinlenmiş olarak, oturur pozisyonda ölçüldü. VKİ vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun metre olarak karesine bölünmesi ile hesaplandı

3.5. BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Çalışmaya dahil edilen bireylerden, açlık kan şekeri, insülin, HbA1c, TG, LDL-k, HDL-k, albümin, TSH, kreatinin, üre, CRP, fibrinojen, ürik asit düzeyleri çalışılmak üzere venöz kan örneği alındı.

Açlık kan şekeri (74-106 mg/dL), açlık insülin(1.9-23 μ İU/ml), total kolesterol (110-199 mg/dL), LDL-k (62-129 mg/dL), HDL-k (40-60 mg/dL), TG (30-200 mg/dL) ve albumin (3,5-5,5 g/dl), TSH (0,34-5,6 uIU/ml), kreatinin (0,6-1,1 mg/dl), üre (17-43 mg/dl), CRP (0-5 mg/dl), fibrinojen (170-420 mg/dl), ürik asit (2,6-6 mg/dl) referans aralıklarında değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar verilerine, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya

bölümünde, Olympus AO5800 otoanalizöründe enzimatik metod ile ölçülmesi sonucu ulaşıldı.

Ayrıca hasta ve kontrol grubundan İMA çalışılmak üzere venöz kan örneği jelli düz biyokimya tüplerine alınarak ayrıldı. Kan örneklerinden 1 saat içinde serumlar ayrıldı ve iki aliquat halinde -80 °C' de muhafaza edildi. Hastaların kan örneklerinin alınması, serum elde edilmesi ve serumların uygun koşullarda saklanması hususunda Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Kliniği ile ortak bir çalışma yürütüldü. İMA testi çalışma takvimi içinde aylık olarak David Bar-Or ve arkadaşları tarafından yayınlanan spektrofotometrik yönteme göre kobalt klorid, ditiyotretiyol ve % 0,9'lık NaCl kullanılarak Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda Shimadzu UVmini-1240 spektrofotometre cihazı ile yapıldı ve sonuçlar ABSU birimi ile kaydedildi.

3.6. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Tüm analizler $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi. Analizlerde IBM SPSS Statistics 22.0 ve IBM SPSS AMOS kullanıldı.

Araştırmada, tanımlayıcı özellikler sayı (n) ve yüzde (%) ile sunulmuştur. Sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum değerleriyle verildi. Değişkenlerin gruplarda normal dağılıma uygunluk kontrolü yapıldıktan sonra normal dağılıma uyan değişkenlere parametrik uymayan değişkenlere ise nonparametrik testler uygulandı

Bağımsız iki grup karşılaştırmaları için bağımsız örneklem t testi/Mann Whitney U testi, çoklu bağımsız grup karşılaştırmaları için tek yönlü ANOVA/Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bağımlı iki grup karşılaştırması için bağımlı örneklem t testi/Wilcoxon testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde ki kare analizi ve sürekli değişkenlerin ilişkilerinin değerlendirmesinde korelasyon analizi uygulandı.

4. BULGULAR

Araştırmaya 47'si kontrol 54 MetS hastası olmak üzere toplam 101 birey dahil edildi. Araştırmaya katılan bireylerin hasta ve kontrol gruplarındaki dağılımı incelendiğinde; kontrol grubundaki bireylerin %10,6'sı (n=5) ve MetS grubundaki bireylerin %22,2'si (n=12) erkek iken, kontrol grubundakilerin %89,4'ü (n=42) ve MetS grubundakilerin %77,8'i (n=42) kadındır. Cinsiyete göre gruplarda dağılım yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,182$).

Hastaların demografik verilerine bakıldığında kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması $38,49 \pm 12,59$ iken MetS grubundaki bireylerin yaş ortalaması $51,94 \pm 12,16$ olarak hesaplandı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,001$).

Vücut kitle indeksi (VKİ) değerlerinin kontrol grubundaki ortalaması $27,55 \pm 5,58$ olarak bulunurken MS grubunda $36,04 \pm 6,63$ 'tür. Kontrol ve MetS gruplarının VKİ medyanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). MetS grubundaki bireylerin VKİ medyanının kontrol grubu bireylerinin medyanından anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü.

Kontrol grubundaki bireylerin bel çevresi ortalaması $81,55 \pm 10,73$ iken MetS grubunda $105,02 \pm 9,51$ olarak hesaplandı. Kontrol ve MetS gruplarının bel çevresi medyanları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). MetS grubundaki bireylerin bel çevresi medyanının kontrol grubu bireylerinin medyanından anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü.

Sistolik kan basınçları ölçüm ortalamaları kontrol ve MetS grubunda sırasıyla $107,77 \pm 10,31$ ve $135,74 \pm 13,92$ iken diastolik kan basıncı ortalamaları $63,51 \pm 6,67$ ve $76,67 \pm 9,42$ 'dir. Kontrol ve MetS gruplarının sistolik/diyastolik tansiyon medyanları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Gruplarla ilgili demografik veriler Tablo-12 ve Tablo-13'de verildi.

Tablo 12. Gruplar arası cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Kontrol	MetS	Test istatistiği	p değeri
Erkek	5 (%10,6)	12 (%22,2)	$\chi^2= 2,409$	0,182
Kadın	42 (%89,4)	42 (%77,8)		
Toplam	47 (%100)	54 (%100)		

χ^2 : Ki kare test istatistiği p<0,05 Anlamlılık düzeyi

Tablo 13. Demografik özelliklerin gruplarda dağılımı

Değişkenler	Kontrol				MetS				p
	Ort±SS	Medyan	Min	Maks	Ort±SS	Medyan	Min	Maks	
Yaş	38,49±12,59	38,00	18,00	83,00	51,94±12,16	52,00	20,00	80,00	p<0,001
Boy	159,47±6,37	159,00	148,00	173,00	161,17±9,93	162,00	144,00	184,00	0,303
Kilo	69,72±12,56	69,00	45,00	100,00	92,85±14,09	93,50	66,00	121,00	p<0,001
VKİ	27,55±5,58	27,64	18,97	38,52	36,04±6,63	35,65	23,40	57,90	p<0,001
Bel çevresi	81,55±10,73	82,00	64,00	110,00	105,02±9,51	103,50	90,00	126,00	p<0,001
SKB	107,77±10,31	110,00	90,00	135,00	135,74±13,92	135,00	110,00	165,00	p<0,001
DKB	63,51±6,67	65,00	55,00	80,00	76,67±9,42	75,00	60,00	100,00	p<0,001

t: Bağımsız örneklem t test istatistiği U: Mann Whitney U testi p<0,05 anlamlılık düzeyi

Metabolik sendrom ve kontrol grubu, tanı ve/veya ilaç tedavisi altında olan Tip 2 DM, hiperlipidemi ve hipertansiyon hastalıkları açısından karşılaştırıldı.

MetS grubunun %87,0'sinin (n=47) ve kontrol grubundaki bireylerin %4,3'ünün (n=2) hiperlipidemi tanı ve/veya ilaç kullandığı gözlemlendi. Metabolik sendrom grubundaki hastaların laboratuvar tetkiklerinde ise %69,8'inde (n=37) TG yüksekliği, %50,9'unda (n=27) HDL-K düşüklüğü saptandı. MetS grubunun %59,3'ünde (n=32) hipertansiyon tanı ve/veya ilaç kullanmakta olduğu gözlemlendi. Kontrol grubundaki bireylerde diyabet tanısı bulunmazken, MetS grubundaki bireylerin %85,2'sinde (n=46) diyabet tanı ve/veya ilaç kullanmakta

olduğu görüldü. Diyabet tanısı olmayan ve/veya ilaç kullanmayan ancak tetkiklerinde AKŞ ≥ 100 mg/dl olan kişi sayısı %7,5 (n=4) saptandı.

Olgu ve kontrol gruplarında hiperlipidemi, hipertansiyon ve Tip 2 DM bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,001$). Hiperlipidemi, hipertansiyon ve Tip 2 DM tanılı ve/veya ilaç kullananların sıklığının MS grubunda beklenen şekilde daha fazla olduğu görüldü.

Gruplar arası laboratuvar değişkenlerinin ortalamaları ve medyanları karşılaştırıldı. Gruplar arasında AKŞ, HbA1C, İnsülin, Trigliserid, LDL-k, ürik asit, CRP, medyanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p : $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,043$, $p < 0,001$, $p = 0,002$ sırasıyla). Bu parametrelerin medyanları metabolik sendrom grubunda beklenen şekilde yüksek bulundu. Albümin medyanı kontrol grubunda 4,5 (4-5,5) iken MetS grubunda 4,4 (3,8-5,4) saptandı. İki grubun medyanları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi ($p = 0,140$).

Yine grupların ortalama fibrinojen, HDL-k, üre düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. ($p = 0,004$, $p = 0,008$, $p = 0,027$ sırasıyla). Fibrinojen ve üre ortalamaları metabolik sendrom grubunda anlamlı olarak yüksek bulunurken, HDL-k ortalaması MetS grubunda anlamlı olarak düşük bulundu ($p = 0,027$). Bulgular Tablo 14' de verildi.

Tablo 14. Laboratuvar bulgularının MetS ve kontrol grubunda karşılaştırılması

	KONTROL				MetS				p değeri
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X}$	Min	Maks	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X}$	Min	Maks	
AKŞ (mg/dl)	90,38±7,88	90,00	76,00	110,00	166,8±76,49	137,50	88,00	365,00	p<0,001
HBA1C %	5,38±0,4	5,40	4,40	6,00	7,59±1,8	7,20	4,90	11,80	p<0,001
İnsülin (µIU/ml)	7,59±4,2	5,60	2,90	17,60	22,95±40,63	14,20	3,60	301,00	p<0,001
TG(mg/dl)	96,53±31,89	99,00	40,00	175,00	203,87±110	178,50	57,00	600,00	p<0,001
LDL-k (mg/dl)	123,96±43,3	117,00	70,00	339,00	137,43±39,4	134,00	69,00	239,00	0,043
HDL-k (mg/dl)	53,68±12,09	53,00	31,00	83,00	48,7±10,15	47,00	30,00	75,00	0,027
Ürik Asit (mg/dl)	4,1±1,07	4,00	2,70	7,00	5,19±1,64	4,85	2,00	9,60	p<0,001
CRP (mg/dl)	7,21±14,08	1,50	0,02	71,00	7,69±7,21	5,65	0,02	31,00	0,002
Fibrinojen (mg/dl)	287,09±75,6	270,00	151,00	470,00	330,22±71,5	322,00	199,00	494,00	0,004
Albümin (g/dl)	4,53±0,29	4,50	4,00	5,50	4,44±0,33	4,40	3,80	5,40	0,140
Üre(mg/dl)	25,68±7,06	25,00	14,00	43,00	30,06±8,91	30,50	15,00	56,00	0,008

U: Mann Whitney U Test İstatistiği t: t test istatistiği p<0,05 anlamlılık düzeyi , $\bar{X}$: Ortalama , X: Meydan

MetS ve kontrol grubu arasında İMA ortalamasının karşılaştırılması yapıldı. MetS kriterlerini karşılayan grubun ortalama İMA değeri 0,49 iken kontrol grubunun ortalama İMA değeri 0,45 olarak saptandı . İki grup arasında İMA ölçümü bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,057). Bulgular Tablo 15’de verildi.

Tablo 15. İMA'nın kontrol ve MetS gruplarında ortalamalarının karşılaştırılması

Kontrol	MetS	Test istatistiği	p değeri
$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$		
0,45 $\pm$ 0,14	0,49 $\pm$ 0,82	-1,930 ^t	0,057

Ortalama, p<0,05 anlamlılık düzeyi

$\bar{X}$: Ortalama $\tilde{X}$: Medyan

Kontrol ve MetS gruplarında İMA ölçümlerinin laboratuvar ölçüm değerleriyle ilişkisi değerlendirildi. Kontrol ve MetS grubunda İMA düzeyleri ile bel çevresi, AKŞ, trigliserid, LDL-k, HDL-k, HbA1C, ürik asit, fibrinojen, CRP ve üre arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Kontrol grubunda insülin ile İMA değerleri arasında anlamlı negatif bir ilişki (korelasyon) elde edilirken ($\rho = -0,302$; $p = 0,039$), MetS grubunda albümin değerleri ve İMA değerleri arasında anlamlı negatif bir ilişki (korelasyon) saptandı ($\rho = -0,363$; $p = 0,007$). Bütün hastaların değerleri analiz edildiğinde ise İMA değerleri ile bel çevresi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanırken ($p = 0,171$; $p = 0,047$), albümin ile İMA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı ($\rho = -0,225$; $p = 0,023$). Bulgular Tablo 16'da verildi.

Tablo 16. Kontrol ve MetS gruplarında laboratuvar ölçüm değerlerinin İMA ölçüm değerleriyle ilişkisi

	KONTROL		MetS		TOTAL	
	R	P	r	P	r	P
Bel çevresi (cm)	-0,004	0,979	0,097	0,487	0,191*	0,047
AKŞ(mg/dl)	-0,044	0,769	-0,101	0,465	0,064	0,527
TG(mg/dl)	-0,111	0,458	-0,157	0,257	0,019	0,850
LDL-k(mg/dl)	-0,085	0,568	-0,158	0,253	-0,076	0,450
SKB	-0,278	0,059	-0,067	0,633	0,043	0,671
DKB	-0,036	0,810	-0,081	0,563	0,082	0,413
HDL-k	-0,238	0,107	0,098	0,482	-0,151	0,131
İnsülin (µIU/ml)	-0,302*	0,039	-0,093	0,502	-0,022	0,829
HBA1C %	0,032	0,831	0,003	0,980	0,131	0,192
Ürik Asit(mg/dl)	0,103	0,489	-0,104	0,453	0,069	0,496
Fibrinojen (mg/dl)	0,150	0,314	-0,257	0,061	0,045	0,652
CRP(mg/dl)	0,175	0,239	-0,096	0,490	0,106	0,292
Albümin(g/dl)	-0,097	0,518	-0,363**	0,007	-0,225*	0,023
Üre(mg/dl)	-0,040	0,790	-0,150	0,278	-0,029	0,770

r: Korelasyon katsayısı p<0,05 anlamlılık düzeyi

Tüm gruplarda CRP, ürik asit, fibrinojen ölçümlerinin laboratuvar ölçüm değerleriyle ilişkisi değerlendirildi. Tüm gruplarda CRP ile bel çevresi, ürik asit ve fibrinojen değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanırken (p=0,014, p=0,038, p=0,000 sırasıyla), albümin ile anlamlı negatif korelasyon olduğu görüldü (p=0,021).

Tüm gruplarda ürik asit ile bel çevresi, trigliserid, sistolik TA, diyastolik TA, fibrinojen ve CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon

saptanırken (p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,030, p=0,038 sırasıyla), HDL-k ile anlamlı negatif korelasyon saptandı (p=0,026).

Tüm gruplarda fibrinojen ile bel çevresi, sistolik TA, HbA1C, ürik asit ve CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanırken (p=0,000, p=0,012, p=0,031, p=0,030, p=0,000 sırasıyla), albümin ile negatif bir korelasyon saptandı (p=0,021). Bulgular Tablo17’ de verildi.

Tablo 17. Tüm gruplarda laboratuvar ölçüm değerlerinin CRP, ürik Asit ve fibrinojen ölçüm değerleriyle ilişkisi

	CRP		Ürik Asit		Fibrinojen	
	r	P değeri	r	P değeri	r	P değeri
Bel çevresi(cm)	0,245*	0,014	0,477**	0,000	0,361**	0,000
AKŞ(mg/dl)	0,017	0,862	-0,013	0,898	0,166	0,097
TG(mg/dl)	-0,018	0,856	0,385**	0,000	0,017	0,865
LDL-k(mg/dl)	-0,010	0,917	0,035	0,729	0,153	0,126
HDL-k (mg/dl)	-0,137	0,171	-0,222*	0,026	-0,077	0,445
SKB	0,111	0,268	0,375**	0,000	0,250*	0,012
DKB	0,130	0,196	0,355**	0,000	0,152	0,128
İnsülin (µIU/ml)	-0,063	0,533	0,121	0,227	0,027	0,786
HBA1C %	-,0,017	0,864	0,070	0,486	0,215*	0,031
Ürik Asit(mg/dl)	0,189*	0,038	-	-	0,216*	0,030
Fibrinojen(mg/dl)	0,498**	0,000	0,216*	0,030	-	-
CRP(mg/dl)	-	-	0,189*	0,038	0,498**	0,000
Albümin(g/dl)	-0,229*	0,021	0,080	0,486	-0,230*	0,021

r: Korelasyon katsayısı p<0,05 anlamlılık düzeyi

Bireylerin vücut kitle indeksi üç kategoride ($VKİ<25$, $25\leq VKİ\leq 29,9$, $30\leq VKİ$) değerlendirildi. VKİ dağılımında gruplarda istatistiki açıdan anlamlı fark gözlemlendi ($p<0,001$). Bulgular Tablo-18 de verildi.

Tablo 18. Vücut kitle indeksinin kontrol ve MetS gruplarında dağılımı

	Kontrol	MetS	Test istatistiği	p değeri
VKİ<25	19 (%40,4)	1 (%1,9)	$X^2=32,475$	p<0,001
$25\leq VKİ\leq 29,9$	14 (%29,8)	9 (%16,7)		
$30\leq VKİ$	14 (%29,8)	44 (%81,5)		

X^2 : Ki kare test istatistiği $p<0,05$ Anlamlılık düzeyi

MetS grubundaki VKİ kategorilerinin İMA ölçüm ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arasında %95 güven aralığı sınırları içinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,379$). MetS grubunda VKİ<25 olan birey bulunmadığı için bu kategori istatistiğe dahil edilmedi. Bulgular Tablo-19’de verildi

Tablo 19. MetS grubunda İMA ölçümlerinin VKİ gruplarında karşılaştırması

Ölçümler	MetS						Test İstatistiği	p değeri
	VKİ<25		25≤VKİ≤29,9		30≤VKİ			
	$\bar{X}$	SS	$\bar{X}$	SS	$\bar{X}$	SS	t=0,989	0,379
İMA(ABSU)	**	**	0,46	0,08	0,49	0,08		

F:ANOVA test istatistiği t: t test istatistiği $p<0,05$ Anlamlılık düzeyi

** MS grubunda VKİ<25 olan birey bulunmamaktadır

Kişilerin grup (MetS ya da kontrol olması) ve vücut kitle indekslerinin İMA ölçümü üzerine etkileri değerlendirildi. Değerlendirmede iki yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,371$). VKİ kategorileri arasında İMA otalamaları bakımından anlamlı fark

bulunamadı ($p=0,547$). Grup*VKİ etkileşimi istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p>0,05$). Bulgular Tablo 20’de verildi.

Tablo 20. Grupların (MetS ya da kontrol olması) ve vücut kitle indekslerinin İMA ölçümü üzerine etkilerinin değerlendirilmesi

Kontrol						MetS					
VKİ<25		25≤VKİ≤29,9		30≤VKİ		VKİ<25		25≤VKİ≤29,9		30≤VKİ	
$\bar{X}$	SS	$\bar{X}$	SS	$\bar{X}$	SS	$\bar{X}$	SS	$\bar{X}$	SS	$\bar{X}$	SS
0,45	0,12	0,43	0,14	0,45	0,17	0,46	**	0,46	0,12	0,50	0,08

F: İki yönlü ANOVA test istatistiği $p<0,05$ Anlamlılık düzeyi

Metabolik sendrom tanılı hastalar kriter sayısına göre gruplandırıldı. MetS tanılı hastalarda 3 kriteri karşılayan 18, 4 kriteri karşılayan 20, 5 kriteri karşılayan 3 hasta olduğu görüldü. Bulgular Tablo-21’de verildi

Tablo 21. Üç ve üzerinde MetS kriterlerini karşılayanların dağılımı

MetS Kriter Sayısı	Erkek		Kadın	
	N	%	N	%
2 kriter	4	33,3	9	21,4
3 kriter	3	25,0	15	35,7
4 kriter	5	41,7	15	35,7
5 kriter	0	0	3	7,1
Toplam	12	100,0	42	100,0

MetS hastalarında üç, dört ve beş kriter değerlendirmesi yapıldı. 5 kriteri sağlayan 3 birey olduğu için bu grup analizden çıkarıldı. 3 kriter ve 4 kriterin sağlandığı iki grup ortalama ve medyanları bakımından İMA, fibrinojen, ürik asit ve

CRP ölçümleri bakımından karşılaştırıldı. Ürik asit değişkeni için iki grupta ortalamalar bakımından anlamlı fark bulunurken ($p=0,023$) diğer değişkenler için bu fark saptanmadı ($p>0,05$). Dört kriter grubunda ortalama ürik asit değerinin istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi. Bulgular Tablo-22’de verildi.

Tablo 22. MetS kriterlerine göre değişkenlerin ortalama ve medyanlarının karşılaştırılması

Değişkenler	$\bar{X}$	SS	$\tilde{X}$	$\bar{X}$	SS	$\tilde{X}$	p değeri
	3 kriter			4 kriter			
İMA(ABSU)	0,51	0,07	0,49	0,48	0,07	0,48	0,268
Fibrinojen	352,06	60,20	352,00	325,85	78,27	319,00	0,253
Ürik Asit	4,39	1,38	4,40	5,53	1,59	5,30	0,023*
CRP	9,79	7,34	8,85	7,86	8,49	4,45	0,110

t: t test istatistiği U: Mann Whitney U test istatistiği $p<0,05$ Anlamlılık düzeyi

5. TARTIŞMA

Metabolik sendrom, temelinde insülin direncinin yer aldığı, visceral obezite, hipertansiyon, HDL-k düşüklüğü, trigliserid yüksekliği ve hiperglisemi ile karakterize metabolik bir düzensizliktir. Bütün dünyada metabolik sendrom sıklığı giderek artmaktadır. Türkiye’de erişkinlerde (20 yaş ve üzeri) metabolik sendrom sıklığını tespit etmeyi amaçlayan METSAR çalışmasında (Türkiye metabolik sendrom araştırması), metabolik sendrom sıklığı erkeklerde %28, kadınlarda %39.6, genelde %33.9 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada metabolik sendrom komponentlerinin dağılım oranları hiperglisemi (açlık kan şekeri ≥ 110 mg/dl) %57.4, hipertansiyon % 88.6, hipertrigliseridemi %69.1, HDL-k düşüklüğü %63.5, abdominal obezite %75 olarak tespit edilmiştir (42).

Bizim çalışmamızda metabolik sendrom komponentlerinin dağılım oranlarına baktığımızda diyabetes mellitus %85,2, hipertansiyon %59,3, hipertrigliseridemi %69,8, HDL-k düşüklüğü %50,9, abdominal obezite % 96,2 olarak bulundu.

Çalışmamızdaki metabolik sendrom komponentlerinin dağılımına ilişkin sonuçlar hipertrigliseridemi dışında METSAR verileri ile uyumlu saptanmadı. Metabolik sendrom komponentlerinin dağılım oranları arasındaki farklılık; METSAR çalışmasının geniş coğrafyada yapılması, çalışma popülasyonunun 4264 kişiden oluşması, erkek ve kadın sayısının benzer olması, bizim çalışmamızın ise poliklinik şartlarında sınırlı bir alanda yapılmış olması, hasta grubumuzun sayısının az olması (n=54), çalışmaya alınan kadın ve erkek sayıları arasında farklılık olması, üniversitemiz endokrinoloji ve genel dahiliye polikliniğine başvuran metabolik sendromlu çoğu hastanın bu polikliniklere genellikle kan şekeri regülasyonu amacıyla başvurmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca çalışmamızda AHA/NHLBI- 2005 (NCEP-ATPIII 2005) Metabolik sendrom tanı kriterleri kullanılması ile Tip 2 DM tanılı ve/veya ilaç kullanımı olan hastaların da dahil edilmesinin, diyabetik popülasyonun yüksek çıkmasına yol açmış olabileceği düşünüldü.

MetS’in etyopatogenezinde tanımlanan risk faktörleri dışında çevresel ve herediter birçok faktör sorumlu tutulmaktadır. Endotel disfonksiyonu, protrombotik durum, proinflamatuvar süreç ve artan serbest radikallerin neden olduğu oksidatif stres

en çok suçlanan faktörlerdir. Birçok çalışmada artmış oksidatif stresin ateroskleroz, hipertansiyon, hiperglisemi, enflamasyon, obezite ve insülin direnci gibi MetS bileşenlerinde protein modifikasyonuna yol açtığı öne sürülmektedir (19).

İskemi, hipoksi, asidoz ve serbest radikallerin oluşumu sonucu protein oksidasyonun arttığına gösterilmesi yeni çalışmalara yol açmıştır. Hipoksik kalp dokusunda kas hasarı, koroner kan akımının azalmasına bağlı mekanizmalar ve iskemik hasarın artırdığı reaktif oksijen türevlerinin (ROS) albüminde yaptığı modifikasyon ile yeni bir molekül olan iskemi modifiye albümin (İMA) oluşumu, kardiyak iskeminin erken bir belirteci olarak değerlendirilmektedir (21). İMA ile yapılan çalışmalarda İMA'nın yalnızca miyokarda değil, diğer organları etkileyen farklı iskemi modellerinde de yüksek oksidatif strese bağlı olarak yükseldiği gösterilmiştir. MetS ve Tip 2 DM, hiperlipidemi ve obezite gibi MetS komponentlerinde İMA düzeylerini değerlendiren çalışmalar yapılmıştır.

Literatürde metabolik sendrom komponentlerinden olan Tip 2 DM ile İMA ilişkisini araştıran çalışmalar yaygındır. Hipergliseminin protein glikasyonu ve glukoz oksidasyonuna yol açarak serbest oksijen radikallerinin artışına neden olduğu düşünülmektedir. Piwowar ve arkadaşları (26) tarafından Tip 2 DM'li hastalarda iskemi modifiye albümin düzeyleri değerlendirilmiştir. 76 diyabetik hasta ile 25 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında İMA düzeyleri diyabetik hastalarda daha yüksek bulunmuş ancak anlamlı fark saptanmamıştır. İMA, HbA1C ile anlamlı korele; risk faktörlerinden LDL-k ve kan basıncı ölçümleri ile zayıf ilişkili bulunmuştur (26).

Kaefer ve arkadaşlarının (180) 2009 yılında 80 tip 2 DM tanılı hasta ve 26 kontrol grubu ile yaptığı başka bir çalışmada hasta grubunda İMA, hs-CRP, açlık kan glukozu, TG değerleri kontrol grubuna göre yüksek saptanmış olup, hipergliseminin albümin-kobalt bağlanma kapasitesini düşürerek İMA yüksekliğini sağladığı öne sürülmüştür (180).

2016'da Chawla ve ark. (181) Tip 2 DM hastalarında glisemik kontrolün sağlanması ve vasküler komplikasyonların önlenmesinde bir belirteç olarak İMA düzeylerini değerlendirmişlerdir. Tip 2 DM hastalarından kötü glisemik kontrollü olanlarda İMA düzeyleri daha yüksek olup HbA1C ve lipid profili ile korele

saptanmıştır. Vasküler komplikasyonlardan retinopati ve nöropatili hastalarda İMA düzeyleri anlamlı yüksek bulunmamıştır (181). Bizim çalışmamızda MetS grubundaki bireylerin %85,2'si diyabet tanılı ve/veya ilaç kullanmakta idi ve İMA düzeyleri ile AKŞ, insülin, HbA1C arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Metabolik sendromlu hastalarda visceral obezite ve insülin direnci etkisi ile aterosjenik dislipidemi oluşumu kardiyovasküler olayların en sık görülme sebebidir. Duarte ve ark. (25) 2009 yılında hiperkolesterolemi ile oksidatif stres, İMA, inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Hiperkolesterolemili hastaların İMA değerlerinde önemli ölçüde yükseklik saptanmış ve hiperkolesterolemi ile İMA arasında pozitif korelasyon olduğu belirtilmiştir. İMA'nın oksidatif stres sonucu aterosklerozun erken dönem patogenezinde etkin rol oynadığı düşünülmüştür (25). Bizim çalışmamızda hiperlipidemi tanılı ve/veya ilaç kullanan 47 MetS tanılı hastada İMA düzeyleri ile TG, LDL-k, HDL-k arasında bir korelasyon görülmedi.

Duarte'ye benze şekilde Klafke ve ark. (182) İMA düzeylerini total kolesterol ve TG düzeyleri ile karşılaştıran bir çalışma yapmıştır. Total kolesterolün düşük ve yüksek olduğu grupların İMA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken, TG'si düşük ve yüksek olan grupların İMA değerlerinde, yaş, sigara kullanımı, DM, HT, bel çevresi, VKİ, sedanter yaşam, HDL-k, LDL-k ve total kolesterolden bağımsız olarak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Kardiyovasküler risk değerlendirmesinde total kolesterole göre TG değerlerinin daha ön planda bakılması gerektiği düşünülmüştür (182).

MetS önemli komponentlerinden birisi de HT'dur. 2015 yılında Yavuzer ve arkadaşlarının (183) yaptığı bir çalışmada, hipertansif hastalar ve kontrol grubu İMA ve oksidatif stres parametreleri açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda genç hipertansif hasta grubunda İMA değerleri kontrol grubuna göre yüksek saptanırken, yaşlı hipertansif hasta ve kontrol grubu arasında İMA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışmada yüksek kan basıncının ve oksidatif stresin kronik iskemi zeminini oluşturduğu ve bu nedenle İMA değerlerinin hipertansif hastalarda daha yüksek saptandığı düşünülmüştür (183). Bizim çalışmamızda İMA ile SKB ve DKB arasında korelasyon saptanmadı.

Metabolik sendromun en önemli bileşeni olan abdominal obezitenin etkisi ile oksidatif stresin neden olduğu albümindeki modifikasyonun yeni bir biyobelirtec olabileceğini öne süren Piva ve ark. (184) 2010'da bir çalışma yapmışlardır. 148 hasta VKİ'ye göre normal kilolu (VKİ:18.5–24.9 kg/m²), fazla kilolu (VKİ: 25.0–29.9 kg/m²) ve obez (VKİ:≥30 kg/m²) olarak sınıflandırılmış ve gruplar arası İMA düzeyleri değerlendirilmiştir. Fazla kilolu ve obez bireylerde İMA değerleri yüksek saptanmış ve VKİ ile arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Obeziteye sekonder oksidatif stresin ve serbest yağ asiti artışının İMA oluşumunu arttırdığı düşünülmüştür (184).

Başka bir çalışmada Mehmetoğlu ve ark. (185), 78 normal ve 92 obez bireyde İMA, TAS, TOS ve CRP düzeylerini değerlendirmiştir. Obez bireylerde İMA, TOS ve hsCRP düzeyleri anlamlı olarak yüksek, TOS düşük saptanmış ve oksidatif stres ile enflamasyonun İMA artışına sebep olduğu düşünülmüştür. İMA düzeyleri obezlerde VKİ, bel çevresi, TG, insülin, HOMA-IR ile pozitif korelasyon gösterirken HDL-k ile negatif korele saptanmıştır. Dolayısıyla İMA obez bireylerde koroner arter hastalığı için güçlü risk faktörü olarak düşünülmüştür. CRP ise hem bel çevresi hem de VKİ ile korele bulunmuştur. Obezitenin, oksidatif stres kaynağı olan kronik bir inflamatuvar durum olduğu, inflamasyon ve artmış serbest radikallerin etkisinin bu duruma neden olduğu düşünülmüştür (185).

Tip 2 DM, dislipidemi, HT ve obezite ile ilişkili hastalıkların oksidatif stresin neden olduğu kronik hipoksi ve dolayısıyla yüksek iskemi riskine sahip olması, MetS'da İMA ve inflamatuvar belirteçler ile yapılan çalışmaları hızlandırmıştır.

Bu çalışmalardan ilki 2010 yılında Gottlieb ve ark. (24) tarafından 74 MetS tanılı hasta ve 32 sağlıklı kontrol grubuyla yapılmıştır. Bu çalışmada MetS ile inflamatuvar ve oksidatif biyomarkerlar arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir. VKİ, bel çevresi, SKB, DKB, total kolesterol, LDL-k, TG düzeyleri ve CRP MetS grubunda yüksek görülmüştür. Her iki grupta İMA düzeyleri karşılaştırıldığında MetS'de İMA düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bu durum, albümin modifikasyonunu tetikleyen doku oksijen perfüzyonundaki azalmayla ilişkilendirilmiştir. Çok değişkenli analiz ile İMA ve MetS arasındaki ilişkinin cinsiyet, yaş, obezite ve MetS tanısal kriterlerden bağımsız olduğu öne

sürülmüştür. VKİ sınıflamasına göre (normal, fazla kilolu, obez hastalar) İMA düzeyleri bakıldığında ise MetS, kontrol grubu ve gruplar arasında fark görülmemiştir (24).

Çalışmada, MetS hastalarında yüksek İMA seviyeleri, periferik oksijenasyon yetersizliğinin ve düşük dereceli enflamatuvar durumun göstergesi olarak değerlendirilmiştir (24). Mikrovasküler disfonksiyonun MetS'nin fizyopatolojisinde potansiyel bir mekanizma olduğu son yıllarda Serne ve ark. tarafından desteklenmiştir (186). Bu hipotez, MetS ile ilişkili koroner akım rezervinde bozulma olduğunu savunan Pirat ve ark. tarafından da doğrulanmıştır (26).

Biz de çalışmamızda hastaları VKİ göre sınıfladık (normal kilolu VKİ:18.5–24.9 kg/m², fazla kilolu VKİ: 25.0–29.9 kg/m², obez VKİ:≥30 kg/m²) İMA düzeyleri açısından karşılaştırdık. MetS grubunda VKİ<25 olan 1 hasta olduğu için çalışmaya dahil edilmedi. Gottlieb'e benzer şekilde fazla kilolu ve obez hastalarda İMA ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

2014 yılında Zurawska ve ark (187) tarafından 106 MetS ve 32 kontrol grubu ile bir başka çalışma yapılmıştır. Hasta grubunda VKİ, sistolik/diyastolik tansiyon, trigliserid ve açlık kan şekeri düzeyleri anlamlı olarak yüksek, HDL-k düzeyi düşük bulunmuştur. İMA'nın diğer hiçbir biyokimyasal parametre ile ilişkisi saptanmamıştır. MetS ile İMA ve ileri oksidatif protein ürünü (AOPP) arasında ilişki olup olmadığına bakılmış olup çalışma sonucunda MetS ile AOPP ve İMA arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. MetS hastaları, tanı kriterlerinden risk faktörü sayısına göre gruplandırılmış; 1-2 risk faktörü grup A, 3 risk faktörü grup B, 4-5 risk faktörünü taşıyan hastalar grup C olarak sınıflandırılmıştır. MetS risk faktör sayısı arttıkça özellikle AOPP'un korelasyonunun arttığı ve farkın anlamlı olduğu görülmüştür. İMA'nın ise B ve C gruplarında A grubuna göre daha yüksek olduğu ancak artışın anlamlı olmadığı saptanmıştır. Elde edilen sonuçlar, MetS risk faktörleri olan hastalarda oksidatif stresin artmasına ve bu hastalarda proteinlere doğrudan oksidatif hasara neden olmasına bağlanmıştır. MetS risk faktörleri olan hastalarda gelişen pro-aterojenik ortamın, doku oksijen perfüzyonunda azalmaya neden olarak albümin modifikasyonlarını tetiklediği ve MetS'in risk faktörlerinin

birikiminin OS'nin hastalığa etkisi üzerinde önemli bir etkisi olduğu öne sürülmüştür (187).

Bizim çalışmamızda da hasta ve kontrol grubunda risk faktörlerini içeren verilerini karşılaştırdığımızda metabolik sendrom grubunda kilo, bel çevresi, vücut kitle indeksi, sistolik/diyastolik kan basınçları, açlık kan şekeri, HbA1C, insülin, LDL-k ve trigliserid düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek; HDL-k düzeyi anlamlı ölçüde düşük tespit edildi. Bu sonuçlar, Zurawska ve ark. (187) ve Gottlieb ve ark. (24) tarafından daha önce yapılmış çalışmalarda gözleendiği gibi beklenen sonuçlar olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda MetS ve kontrol grubu arasında İMA ortalamasını karşılaştırdığımızda İMA ölçümü bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,057$). Özbek ve ark.'nın (188) MetS' da oksidatif stres parametrelerini değerlendirdiği ve İMA yönünden gruplar arası anlamlı fark saptanmayan çalışma ile paralel bir sonuç elde edildi. Ancak çalışmamızda gruplar arası İMA ölçümleri, Zurawska (187), Gottlieb'in (24). ve Kumar ve ark.'nın (189) çalışma sonuçlarıyla benzer değildi.

2015 de de Kumar ve ark.'ın 165 hasta ile yaptığı ve MetS'de AOPP ve İMA düzeylerini değerlendirdiği çalışmada MetS tanılı hastaları risk faktörü taşıması, 1- 2 ve ya 3 ve üzeri risk faktörü taşıması durumuna göre sınıflandırmıştır. Protein modifikasyon ürünü olan AOPP ve İMA düzeylerinin risk faktörleri ile orantılı olarak arttığı ve metabolik sendromda en yüksek düzeyde olduğu gözlenmiştir.

Bizim çalışmamızda MetS hastalarını 3, 4 ve 5 risk faktörü taşımasına göre sınıfladığımızda Zurawska (187) ve Kumar ve ark. (189) sonuçlarından farklı olarak gruplar arası İMA ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Kumar ve ark. daha fazla MetS bileşenine sahip olan kişilerin daha yüksek bir oksidatif stres seviyesine sahip olduğunu ve oksidatif stresin sebep olduğu protein modifikasyonunun, KVVH risk faktörlerinin sayısındaki artışla arttığını öne sürmüşlerdir.

Ayrıca Kumar'ın çalışmasında, hem AOPP hem de İMA, MetS risk faktörlerinden belçevresi, AKŞ ve TG ile anlamlı pozitif korelasyon gösterirken HDL-k ile negatif korelasyon saptanmıştır (189). Derya Akarken 'in prediyabetik ve MetS komponentlerinde İMA düzeylerini değerlendirdiği tez çalışmasında

prediyabetik hasta grubunda MetS kriterlerini karşılayan hastalarda İMA düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. MetS komponentlerinden AKŞ, LDL-k ve TG değerleri ile İMA arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulunurken, HDL-k ile İMA arasında ise istatistiksel negatif korelasyon görülmüştür (190).

Bizim çalışmamızda ise tüm gruplarda (metabolik sendrom ve kontrol grubu) İMA düzeyi, MetS komponentlerinden sadece bel çevresi ile anlamlı pozitif korelasyon gösterirken; AKŞ, TG, LDL-k, HDL-k, SKB ve DKB ile ilişkili saptanmamıştır. Bu sonuçların İMA ile hiçbir biyokimyasal parametre ile ilişki saptamayan Zurawska'nın sonuçları ile benzer olduğu görüldü. Bel çevresi, VKİ ve İMA değerleri birlikte değerlendirildiğinde; İMA düzeyleri VKİ'den ziyade artmış bel çevresi değerlerini yansıtan, santral obezite ve bölgesel yağ dokusu artışının yol açtığı inflamasyondan etkileniyor olabileceği düşünüldü

İMA düzeyleri hem MetS hem de tüm gruplarda albümin düzeyleri ile anlamlı negatif ilişkili bulunmuştur. Bu sonuç Lippi ve ark. (191) tarafından İMA test standardizasyonu ile ilgili yapılan çalışma ile bağdaşmaktadır. Albümin düzeyleri düştükçe serbest kalan kobalt, DTT ile artan oranda reaksiyona girerek İMA ölçümünde artan ABSU değerlerine neden olacaktır. Düşük albümin düzeyleri yanlış yüksek İMA ölçümüne sebep olacağından çalışmamızda bu hastaları çalışma dışı bıraktık. Bizim çalışmamızda her iki grup arasında albümin medyanları arasında anlamlı fark saptanmadı.

MetS'nin en önemli komponenti olan obezite, vucuttaki yağ oranlarının anormal artış göstermesi olup visceral yağ dokunun endokrin bir organ gibi görev yaptığı bilinmektedir. Adipoz dokudan salınan serbest non-esterifiye yağ asitleri, interleukin (IL)-6, tümör nekroz faktörü (TNF)- α , PAI-1 gibi moleküller kronik ve düşük dereceli subinflamatuvar bir zemin oluşturarak; insülin rezistansı, dislipidemi, protrombotik durum, endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler hasar gelişim riski ile yakından ilişkili bulunmuştur (7).

IL-6 tarafından yapımı uyarılan akut faz reaktanı CRP'nin MetS'un diğer bileşenleri ile korele olduğu, bunlardan bağımsız olarak aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarda önemli rol aldığı çalışmalarda gösterilmiştir (8). Yine MetS'de hiperinsülinemi sonucu karaciğerde fibrinojen ve PAI-1 sentezi arttığı ve

bunların aterogeneze ve protrombotik yatkınlığa yol açtığını gösteren çalışmalar vardır (10). Ürik asit, oksidatif stres ve oksijen radikalleri oluşumu, vazodilatör kapasitenin bozulması, nitrik oksit aktivitesinin azalması, inflamasyon ve trombosit adezyonu gibi, birçok proaterojenik süreçle ilişkili bulunmuştur. Kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olan DM, HT, hiperlipidemi ve insülin direnci gibi birçok klinik durumun, serum ürik asit düzeyi ile de ilişkili olabileceği gösterilmiştir (13).

Literatürde MetS ve ayrı ayrı bileşenlerinde ürik asit, CRP, fibrinojen düzeylerini değerlendiren pek çok çalışma mevcutken; MetS’de İMA ve bu belirteçlerin birlikte değerlendirildiği az çalışmaya rastladık. Gotlib ve ark.’ın (24) yaptığı çalışmada MetS grubunda CRP düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır.

Zurawska ve ark. (187) yaptığı çalışmada ise MetS ve kontrol grubu arasında CRP yönünden anlamlı fark saptanırken fibrinojen düzeyleri anlamlı farklılık saptanmamış. Bu çalışmalara benzer şekilde Arslan ve ark. (192) MetS hastalarında İMA ve inflamatuvar belirteçlerden CRP, ürik asit ve fibrinojen düzeylerini değerlendirmişlerdir. Gruplar karşılaştırıldığında MetS grubunda İMA, ürik asit ve fibrinojen düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanırken, CRP yönünden fark anlamlı saptanmamıştır. İMA düzeyleri ise TG, total kolesterol, LDL-k, AKŞ, ürik asit, fibrinojen ile anlamlı korelasyon göstermiştir.

Arslan ve ark (192) tüm grupları değerlendirdiğinde CRP ile VKİ, AKŞ, HbA1C, LDL-k, TG, İMA, ürik asit ve fibrinojen arasında anlamlı korelasyon saptamıştır. Ürik asit düzeyleri ise AKŞ, HbA1C, TG, VKİ, CRP ve düşük HDL-k düzeyleri ile korelasyon göstermiştir. Fibrinojen ile VKİ, CRP, düşük HDL-k, TG arasında da anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Çalışma sonucunda, CRP’nin proinflamatuvar ve protrombotik parametreler ile önemli derecede ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Ürik asitin prooksidan durumlarda arttığı ve CRP ile birlikte MetS ile ilişkili risk faktörü olduğu belirtilmiştir.

Biz de çalışmamızda MetS’de ve MetS bileşenleri ile etyopatogeneze ilişkili olabilecek CRP, fibrinojen, ürik asit gibi inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Çalışmalara paralel olarak kontrol grubuna göre MetS grubunda ürik asit, CRP ve fibrinojen ortalamalarını anlamlı olarak yüksek saptadık.

Çalışmamızda tüm gruplarda CRP ile bel çevresi, ürik asit ve fibrinojen değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptadık. Fibrinojenin bel çevresi, SKB, HbA1C, ürik asit ve CRP değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korele, albümin ile anlamlı negatif korele olduğu saptandı. Ürik asit ise MetS bileşenlerinden bel çevresi, TG, SKB/DKB ile anlamlı pozitif korelasyon gösterirken, HDL-k ile anlamlı negatif korelasyon gösterdi. CRP, ürik asit ve fibrinojenin kendi aralarında anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği ve her üç biyobelirtecın de bel çevresi ile korele olduğu görüldü. Ayrıca MetS’li hastalar 3 ve 4 kriter taşıması durumuna göre sınıflandırılıp İMA, CRP, fibrinojen ve ürik asit düzeyleri ile değerlendirildiğinde, gruplar arası 4 kriteri karşılayan grupta ürik asit ortalamasının yüksek olduğu görüldü.

6. SONUÇ

Çalışmamızda MetS'li hastalar ile sağlıklı kontroller arasında oksidatif stres belirteci olan İMA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Kontrol grubunda genç yaş katılımcıların olması nedeniyle yaşa göre düzeltilmiş İMA cut-off değerlerinin belirlenmesi ile daha doğru sonuçlar verebileceği ve daha yüksek katılımlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu sonucuna ulaşıldı. İstatistiksel olarak 'p' değerinin anlamlı *cut-off* değerine yakın görülmesinin bu sonucu desteklediği düşünüldü. Çalışmamızda ürik asit ortalaması MetS grubunda yüksek ve tüm hasta gruplarında MetS komponentleriyle anlamlı korele saptandı. Buna göre, ürik asitin MetS'nin potansiyel bir bileşeni olabileceği ve kolayca ölçülen bu parametrenin risk tahminine prognostik değer katabileceği düşünüldü. Ayrıca ürik asit, CRP ve fibrinojen değerlerinin kendi aralarında ve bel çevresi ile korelasyon gösterdiği saptandı. Bu parametrelerin bel çevresi ile anlamlı korele saptanması, başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere obezite ile ilişkili tüm metabolik hastalıkların patogeneze ışık tutabileceği düşünüldü. MetS ve yakından ilişkili kardiyovasküler hastalıklarda; İMA, ürik asit ve akut faz reaktanları ile oksidatif stres parametreleri arasındaki ilişkiyi kurmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143–3421.
2. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(4):229-34
3. Moreno PR, Fuster V. New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2293-300.
4. Rask-Madsen C, King GL. Proatherosclerotic mechanisms involving protein kinase C in diabetes and insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:487-96.
5. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988;37:1595-1607
6. Yudkin JS. ,Stehouwer CD ,Emeis JJ,Coppack SW,C-reactive protein in healthy subjects;associations with obesity,insulin resistance and endothelial dysfunction, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:972-978
7. Antuna-Puente B, Fève B, Fellahi S, Bastard JP: Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab* 2008; 34: 2–11.
8. Sargın M, Sargın H, Kuruner D, Altuntaş Y, Orbay E, Gündüz H. C-reaktif preteinlerin fibrinojen düzeyleri ile korelasyonu ve metabolik sendrom birleşenleri ile ilişkisinin araştırılması, *Endokrinolojide Yönelişler* 2004;12(2):48-52
9. Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE, Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in woman. *Diabetes* 2004;53(3):693-700
10. Haffner SM, D'Agostino R Jr, Mykkanen L, Tracy R, Howard B, Rewers M, et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care* 1999; 22: 562-8.
11. Kannel WB. Influence of fibrinogen on cardiovascular disease. *Drugs* 1997; 54: 32-40.
12. Rosamond WD. , Folsom AR, Chambless LE et al: Stroke incidence and survival among middle aged adults: 9 year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *Stroke* 1999; 30: 736-743)

13. İpek E, Yolcu M., Saatci Yaşar A., Kasapkara H.A., Yüksel İ.Ö., AliS., BilgeM., 2012, Koroner Arter Hastalığı ve Metabolik Sendromu Olan Hastalarda Serum Ürik Asit Düzeylerinin Koroner TIMI Kare Sayıları Üzerine Etkisi, TGKD Cilt 16, Sayı 1, Şubat 2012:9-14
14. Sung KC, Kim BJ, Kim BS, Kang JH, Lee MH, Park JR, et al. In normoglycemic Koreans, insulin resistance and adiposity are independently correlated with high blood pressure. *Circ J*. 2004 Oct;68(10):898-902.
15. Simao A.N.,Lozovoy M. A.,Dichi I., 2012, The uric acid metabolism pathway as a therapeutic target in hyperuricemia related to metabolic syndrom
16. Saggiani F, Pilati S, Targher G, Branzi P, Muggeo M, Bonora E. Serum uric acid and related factors in 500 hospitalized subjects. *Metabolism*. 1996 Dec;45(12):1557- 61.
17. Betteridge DJ. What is the oxidative stress? *Metabolism* 2000;49:13-18.
18. Case J, Ingram DA, Haneline LS. Oxidative stress impairs endothelial progenitor cell function. *Antioxid Redox Signal*. 2008 Nov; 10(11):1895-907.
19. Grzebyk E, Piwowar A. [Glycoxidative modification of albumin in medical research]. *Pol Merkur Lekarski*. 2013 Apr; 34(202):239-42
20. Roberts CK, Sindhu KK (2009) Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sci* 84:705–712
21. Sbarouni E, Georgiadou P, Kremastinos DT, Voudris V. Ischemia modified albumin: is this marker of ischemia ready for prime time use? *Hellenic J Cardiol* 2008;49(4):260-266.
22. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes –review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 177-184.
23. Bourdon E, Loreau N, Blache D. Glucose and free radicals impair the antioxidant properties of serum albumin. *FASEB J* 1999;13:233–44
24. Valle Gottlieb MG, da Cruz IB, Duarte MM, Moresco RN, Wiehe M, Schwanke CH, Bodanese LC: Associations among metabolic syndrome, ischemia, inflammatory, oxidatives, and lipids biomarkers. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 586–591
25. Duarte MM, Rocha JB, Moresco RN, Duarte T, Da Cruz IB, Loro VL, Schetinger MR: Association between ischemia-modified albumin, lipids and inflammation biomarkers in patients with hypercholesterolemia. *Clin Biochem* 2009; 42: 666–671

26. Piwowar A, Knapik-Kordecka M, Warwas M: Ischemia-modified albumin level in type 2 diabetes mellitus – preliminary report. *Dis Markers* 2008; 24: 311–317.
27. Nilsson S. Research contributions of Eskil Kylin *Sven Med Tidskr* 2001;5 (1):15-28
28. Vague, J. (1947), La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Med.* 30, 339-340.
29. Morrish NJ, Stevens LK, Head J, Fuller JH, Jarrett RJ, Keen H. A prospective study of mortality among middle-aged diabetic patients (the London cohort of the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics) I: Causes and death rates. *Diabetologia* 1990;33:538-541
30. Avogaro P, Crepaldi G. Essential hyperlipidemia, obesity and diabetes. *Diabetologia* 1965;1:137
31. Demir İ. 2007. Metabolik Sendrom. *Temel Kardiyoloji*. (Editör: R. Enar), Nobel Tıp Kitabevi, 1. baskı, 758 s, İstanbul
32. Haller H. Epidemiologie und assoziierte Risikofaktoren der Hyperlipoproteinämie (Epidemiology and associated risk factors of hyperlipoproteinemia). *Z Gesamte Inn Med* 1977;32:124-128
33. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-553
34. Grundy SM. Metabolic Syndrome Pandemic. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008;28; 629–636.
35. Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world—a growing challenge. *N Engl J Med.* 2007; 356: 213–215
36. 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;287:356–9
37. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, et al. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002;28(5):364-76.
38. Boonyavarakul A, Choosaeng C, Supasindh O, Panichkul S. Prevalence of the metabolic syndrome, and its association factors between percentage body fat and body mass index in rural Thai population aged 35 years and older. *J Med Assoc Thai.* 2005;88 Suppl 3:S121–S130

39. Lohsoonthorn V, Dhanamun B, Williams MA. Prevalence of metabolic syndrome and its relationship to white blood cell count in a population of Thai men and women receiving routine health examinations. *Am J Hypertens*. 2006;19:339–345.
40. Oğuz A, Uzunlulu M, Metabolik Sendrom Derneği. Metabolik Sendrom Yıllığı. Bölüm 1: Metabolik Sendrom Tanımlaması Ayrıntı Basımevi - İvedik Organize Sanayi Bölgesi Ankara 2009;2:8-10
41. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, Başar Ö, Yıldırım B, Erer B, Ceyhan K, Erkoyuncu B, Sansoy V. Prevalence of Coronary Mortality and Morbidity in the Turkish Adult Risk Factor Study: 10-year Follow-up Suggests Coronary "Epidemic". *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2001; 29(1): 8-19
42. Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A, Erol Ç, Öngen Z, Temizhan A, Çelik fi. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutrition* 2007;61:548–553
43. Oğuz A, Altuntaş Y, Karsidağ K, Güleç S, Temizhan A, Akalın AA, et al. The prevalence of metabolic syndrome in Turkey. *Obesity Reviews* 2010; 11: 486.
44. World Health Organization Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999
45. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;16:442-443
46. Boztepe Derici Ü. , 2004, Metabolik Sendromun Değişen Yüzü, VI. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi, Belek-Antalya, 15-17 s.
47. Beilby J. 2004, Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition, *Clinical Biochemical Reviews*. 2004 August; 25(3): 195–198
48. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112:2735
49. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, 2006. http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf (Accessed on September 30, 2011)

50. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120:1640-5.
51. Metabolik sendrom tanı kriterleri (2005)(<http://www.semt.org.tr/newsfiles/425metabolik.pdf>, 08.09.2013)
52. Koh KK, Han SH, Quon MJ. Inflammatory markers and the metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1978. <https://www.uptodate.com/contents/the-metabolic-syndrome-insulin-resistance-syndrome-or-syndrome-x/abstract/4>
53. Langenberg C, Bergstrom J, Scheidt-Nave C, et al. Cardiovascular death and the metabolic syndrome: role of adiposity-signaling hormones and inflammatory markers. *Diabetes Care* 2006; 29:1363 <https://www.uptodate.com/contents/the-metabolic-syndrome-insulin-resistance-syndrome-or-syndrome-x/abstract/40>
54. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED). Metabolik Sendrom Kılavuzu (I. Baskı). Tuna Matbaacılık San ve Tic. A.Ş, Ankara 2009;syf:7
55. Roche HM, Phillips C, Gibney MJ. The metabolic syndrome: the crossroads of diet and genetics. *Proc Nutr Soc* 2005; 64:371-7.
56. Shulman GI. 2000, Cellular mechanisms of insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation* 2000; 106: 171-6.
57. Motoshima H, Wu XD, Sinha MK, Hardy VE, Rosato EL, Barbot DJ, et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5662-7.
58. Tchernof A, Lamarchi B, Prud'homme A. The dense LDL phenotype: association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care* 1996; 19: 629-37
59. Metabolik Sendrom Derneği 2003. Metabolik Sendrom Yıllığı. Ayrıntı Basımevi. Ankara 2009;3:19
60. Krotkiewski M, Siedell JC, Bjorntorp P. Glucose tolerance and hyperinsulinemia in obese women: role of adipose distribution, muscle fiber characteristics and androgens. *J Intern Med* 1990; 228; 385-92.
61. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001;414(6865):799-806.

62. Zeng G, Nystrom FH, Ravichandran LV, Cong LN, Kirby M, Mostowski H, et al. Roles for insülin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells. *Circulation* 2000;101(13): 1539- 45.
63. Kanat M, Memedoğlu P (Metabolic syndrome and Insulin Resistance). *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2011;4(3):9-10
64. Yki-Jarvinen H. Role of insülin resistance in the pathogenesis of NIDDM. *Diabetologia* 1995;38:1378-88
65. Boden G, Fatty acids and insülin resistance. *Diabetes Care* 1996;19:391-395
66. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2003 Dec 23 [cited 2015 Aug 30];27(Supplement 1):S5–10. Available from: http://care.diabetesjournals.org/content/27/suppl_1/s5.full
67. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED). Obezite tanı ve tedavi kılavuzu (6. baskı). Obezitenin Önemi, Epidemiyolojik Veriler ve Patogenez. Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti. Ankara 2018;1:11-15
68. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13(2):84-9
69. Grundy SM. What is the contribution of obesity to the metabolic syndrome? *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004;33(2):267-82, table of contents.
70. Silha JV, Krsek M, Skrha J, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, leptin and adiponectin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol*, 2003 ;149(4):331-5.
71. Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gomez JM, Gutierrez C, et al. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes Res.* 2004;12(6):962-71.
72. Vague, J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr.* 1956; 4: 20-34.
73. Şiltelioğlu Tura I. Gastoözofagial Reflü Hastalarda Metabolik Sendrom Görülme Sıklığı, 2009, Uzmanlık Tezi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, s 20
74. Banerji MA., Lebowitz J., Chaiken RL., Gordon D., Kral J., Lebowitz H. (1997) , Relationships of visceral adipose tissue and glucose disposal independent of sex in black NIDDM subjects. *Am J Physiol* . 273, 425-432.
75. <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

76. <http://www.hsph.harvard.edu/obesity-prevention-source/obesity-definition/abdominal-obesity/>,13.09.2013
77. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159–219. CrossRef
78. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014;16:14–26.
79. Altun B, Arici M, Nergizoglu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens* 2005;23:1817–23.
80. Blumenfeld JD, Laragh JH. Hypertension And The Kidney. In: Brenner BM (Ed). *Brenner & Rector's The Kidney*. 8 Th Ed. Philadelphia: Saunders Co;2008.P.1465-527.
81. Reaven GM. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2399-403.
82. 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
83. Mc Laughlin T, Reaven G. Insulin resistance and hypertension. Patients in double jeopardy for cardiovascular disease. *Geriatrics*. 2000; 55: 28-35.
84. Rowe J, Young JB, Minaker KL, Stevens AL, Pallotta J, Landsberg L: Effect of Insulin and Glucose Infusions on Sympathetic Nervous System Activity in Normal Man. *Diabetes*. 30: 219-225,1981.
85. Lever AF: Slow Pressor Mechanisms in Hypertension: A Rol for Hypertrophy of Resistance Vessels? *J Hypertens*. 4: 515-524, 1986.
86. De.Fronzo RA. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi:Tip 2dm, koroner arter hastalığı,hipertansiyon ve dislipidemi arasındaki ilişki. Kitap:Diyabetes Mellitus ve Kardiyovaskular hastalıklarda yeni ufuklar. Editörler:Schwartz CJ,Born G,Lipincott Williams and Wilkins(Türkçe çeviri) 1997;2:12-28
87. Egan BM, Grene EL, Goodfriend TL: Insulin Resistance and Cardiovascular Disease. *Arn J Hypertens*. 14: 116S-125S, 2001.

88. Teff KL, Elliot SS, Tschop M, Keiffer TJ, Rader D, Heinman M, Townsend RR, Keim NL, D'Allesio D, Havel PJ. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerids in women. *J.Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2963-2972
89. Gül E.E. ve Kayrak M., 2013, Metabolik Sendrom ve Dislipidemi, Sağlıkta Nabız Aktüel ve Sosyal Tıp Dergisi, 04 Ağustos 2013, 17:28
90. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR : Metabolic Syndrome: Definition, Pathophysiology, and Mechanisms. *Am Heart J.* 149,33-45,2005.
91. Reavan,GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol. Rev.* 1995; 75: 473-486.
92. Reavan,GM., Lerner,PL., ve ark. Role of insulin in endogenous hypertriglyceridemia. *J Clin Invest* 1967; 46: 1756- 1767.
93. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest.* 2000;106(4):453-8.
94. Pouliot MC, Després JP, Nadeau A, Moorjani S, Prud'Homme D, Lupien PJ, et al. Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes* 1992;41(7):826-34.
95. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : Direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*1993;-259: 87-91.
96. Rodríguez-Hernández H, Simental-Mendía LE, Rodríguez-Ramírez G, Reyes- Romero MA. Obesity and inflammation: Epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. *Int J Endocrinol.* 2013; 2013: 678159.
97. Leroith D. Pathophysiology of the metabolic syndrome: implications for the cardiometabolic risks associated with type 2 diabetes. *Am J Med Sci* 2012; 343: 13-6.
98. Ferroni P. Et al: Endothelial dysfunction and oxidative stress in arterial hypertension. *Nut Met.&cardiovascular diseases* 2006;16: 222-233.
99. Jameson JL, Weetman AP Metabolik Sendrom . In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL, editors. Çeviri editörü: Biberoglu K. Harrison iç Hastalıkları Prensipieri (17. Edisyon). İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2013. S.1509-1513

- 100.** Cozma A. , Oraşan O., Sampelean D., Fodor A., Vlad C., Negrean V., Rednic N., Zdrenghea D., 2009, Endothelial Dysfunction in Metabolic Syndrome
- 101.** Miller, G.J. (1994); “Lipoproteins and the haemostatic system in atherothrombotic disorders”, *Baillieres Clin Haematol*, 7:713-32.
- 102.** Nieuwdorp M, Stroes ESG, Meyers JCM, Büller H. Hypercoagulability in the metabolic syndrome. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5:155-9
- 103.** Hopps E, Noto D, Caimi G, Aversa MR. A novel component of the metabolic syndrome: The oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20: 72-7.
- 104.** Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.* 2004; 114:1752-176
- 105.** Martinet W, Knaapen MW, De Meyer G R, Herman A G, Kockx MM. Elevated Levels of Oxidative DNA Damage and DNA Repair Enzymes in Human Atherosclerotic Plaques. *Circulation*, 2002; 106: 927-932.
- 106.** Grattagliano I, Palmieri VO, Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G (2008) Oxidative stress-induced risk factors associated with the metabolic syndrome: a unifying hypothesis. *J Nutr Biochem* 19:491–504
- 107.** Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S5-S10.
- 108.** International Diabetes Federation. [accessed on 12 April 2012]. Available online:<http://www.diabetesatlas.org>.
- 109.** de M Bandeira S, da Fonseca LJ, da S Guedes G, Rabelo LA, Goulart MO, Vasconcelos SM. Oxidative stress as an underlying contributor in the development of chronic complications in diabetes mellitus. *Int J Mol Sci* 2013;14: 3265-84.
- 110.** Satman I, Omer B, Tutuncu Y. et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 169-80.
- 111.** Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Jul 10];37 Suppl 1:S14-80. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24357209
- 112.** Clinical presentation and diagnosis of diabetes mellitus in adults [Internet]. [cited 2015 Aug 28]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-diabetes-mellitus-in-adults?source=search_result&search=diabetes+mellitus+diagnosis&selectedTitle=1%257E150

113. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 1997 Jul [cited 2015 Feb 23];20(7):1183–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9203460>
114. <http://www.semt.org.tr/newsfiles/425metabolik.pdf>, 11.09.2013
115. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA* 2001;286:1195–1200
116. Ford ES. Leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate, and diabetes incidence in a national sample of US adults. *Am J Epidemiol.* 2002;155(1):57-64
117. Gören B, Fen T, Metabolik Sendrom, Türkiye Klinikleri *J Med Sci* 2008;28:686-696
118. Sakkinen PA, Wahl P, Cushman M, Lewis MR, Tracy RP: Clustering of procoagulation, inflammation, and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol* 2000;152:897-907
119. Alessi MC, Juhan-Vague I. PAI-1 and the Metabolic Syndrome: Links, Causes, and Consequences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:2200-2207
120. Beltowski J, Jamroz-Wisniewska A, Widomska S. Adiponectin and its Role in Cardiovascular Diseases. *Cardiovasc Hematol Disord- Drug Targets* 2008;8:7-46
121. Noble MI, Drake-Holland AJ, Vink H. Hypothesis: arterial glycocalyx dysfunction is the first step in the atherothrombotic process. *Q J Med* 2008; 101:513–518
122. Güleç S, Metabolik Sendrom Derneği. Metabolik Sendrom Yıllığı. Bölüm 13: Metabolik Sendrom ve Aterotromboz Ayrıntı Basımevi - İvedik Organize Sanayi Bölgesi Ankara 2009;13:120
123. Conbbold JFL, Anstee QM, Taylor-Robinson SD. Conference on ‘Malnutrition matters’. Symposium 5 (Joint Nutrition Society and BAPEN Symposium): Too many pies: metabolic competencies in obesity. The importance of fatty liver disease in clinical practice. *Proceedings of the Nutrition Society* 2010; 69(4):518-27.
124. Gastroenteroloji. Özden A, Sahin B, Yılmaz U, Soykan _ (editörler). 1. baskı. *Türk Gastroenteroloji Vakfı.* 2002; 593-604.
125. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two ‘hits’? *Gastroenterology* 1998;114(4):842-5.
126. Çurgunlu A, Metabolik Sendromla İlgili Diğer Hastalıklar, *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special 48 Topics* 2011;4(3):48
127. Sattar N, Scherbakova O, Ford I, O’Reilly DS, Stanley A. Elevated aminotransferase predicts new-onset type 2 diabetes independently of classical risk factors, metabolic syndrome, and C-reactive protein in the west of Scotland coronary prevention study. *Diabetes* 2004; 53(11):2855-60.

128. Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S, Bugianesi E, Magalotti D, Vanni E, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;42(2):473-80.
129. Hoffman LK, Ehrmann DA. Cardiometabolic features of polycystic ovary syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4(4):215-22.
130. Yıldız B. O, Metabolik Sendrom Derneği. Metabolik Sendrom Yıllığı. Bölüm 12: Polikistik Over Sendromu, Ayrıntı Basımevi - İvedik Organize Sanayi Bölgesi Ankara 2009;12:105
131. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1929-1935
132. Wilcox I, Mc Namara SG, Collins FL, Grunstein RR, Sullivan CE. “Syndrome Z”: the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax* 1998;53:25–28
133. Kanbay A, Çiftçi Ulukavak T, Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu metabolik sendromun bir komponenti olabilir mi? Türk Toraks Derneği 9. Kongresi, Antalya, 2006
134. Gruber A, Horwood F, Sithole J, Ali NJ, Idris I. Obstructive sleep apnoea is independently associated with the metabolic syndrome but not insulin resistance state. *Cardiovasc Diabetol* 2006;5:22-28.
135. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005;9(3): 211-224
136. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP, Oberman A, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Eng J Med* 2002; 347: 716-25.
137. Mehmet Ali Nahit Şendur, Gülay Sain Güven , Metabolik Sendroma Güncel Bakış, İç Hastalıkları Dergisi 2011; 18:125-131.
138. Willett WC, Sacks F, Trichopolou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterrean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1995; 61(Suppl): 1402S-6S
139. Akıncı B, Çölekçi A, Metabolik Sendrom Derneği. Metabolik Sendrom Yıllığı. Bölüm 19: Metabolik Sendromda Tedavi, Ayrıntı Basımevi - İvedik Organize Sanayi Bölgesi Ankara 2009;12:183-185
140. Desouza C, Pendergrass M, Fonseca V. Theinsulin resistance syndrome and its vascular complications. *Am J Caridol* 1999;32:16-20.

141. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction of the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Eng J Med* 2002; 346: 393-403.
142. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED). Metabolik Sendrom Kılavuzu, Tedavi, Tuna Matbaacılık San ve Tic. A.Ş., Ankara 2009; syf:11,12
143. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. "Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis". *BMJ* 2007;335(7631):1194-9.
144. Yanovski SZ & Yanovski JA. Obesity. *N Engl J Med* 2002;346:591-602
145. Levri KM, Slaymaker E, Last A, Yeh J, Ference J, D'Amico F & Wilson SA. Metformin as treatment for overweight and obese adults: a systematic review. *Ann Fam Med* 2005;3:457-461
146. Hung YJ, Hsieh CH, Pei D, Kuo SW, Lee JT, Wu LY, et al. Rosiglitazone improves insulin sensitivity and glucose tolerance in subjects with impaired glucose tolerance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:85-91.
147. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
148. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity. *Hypertension* 2004;43:993-1002.
149. Jacob S, Henriksen EJ. Metabolic properties of vasodilating beta blockers: management considerations for hypertensive diabetic patients and patients with the metabolic syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004;6:690-6.
150. Suzuki T & Homma S. Treatment of hypertension and other cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndrome. *Med Clin North Am* 2007;91:1211-1223
151. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED). Lipid Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu (2. Baskı), Diyabetik Dislipidemi, Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti. Ankara 2016;11:46
152. Standards of medical care in diabetes—2008. *Diabetes Care* 2008;31:Suppl 1 S12-54
153. Chawla R, Goyal N, Calton R, Goyal S. Ischemia modified albumin: A novel marker for acute coronary syndrome. *Indian J Clin Biochem* 2006;21(1):77-82.

154. Lee E, Eom JE, Jeon KH, Kim TH, Kim E, Jhon GJ et al. Evaluation of albumin structural modifications through cobalt-albumin binding (CAB) assay. *J Pharm Biomed Anal* 2014; 91: 17-23.
155. Robert K. Plasma proteins. In: John Dolan (eds), *Harper's Biochemistry*. Middle East Edition, California 1993: 665–687.
156. Bar-Or, Winkler, J.V Van Benthuyzen, K. Harris, L. Lau, E. ve Hetzel, F.W., (2001). "Reduced albumin cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: A preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I", *American Heart Journal*, 141:985-991.
157. Turedi S, Patan T, Gunduz A, Mentese A, Tekinbas C, Topbas M, et al. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism: an experimental study. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2009 Jul [cited 2014 Sep 23];27(6):635–40.
158. Sharma R, Gaze DC, Pellerin D, Mehta RL, Gregson H, Streather CP, Collinson PO, Brecker SJ. Ischemia modified albumin and troponin predicts in haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*.2006; 47: 493–502.
159. Gaze DC. Ischemia modified albumin: a novel biomarker for the detection of cardiac ischemia. *Drug Metab Pharmacokinet* 2009; 24: 333-41.
160. Roy D, Quiles J, Gaze DC, et al. Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischemia modified albumin. *Heart* 2006; 92: 113–114.
161. Pollack CV, Jr, Peacock WF, IV, Summers RW. Ischemia-modified albumin (IMA) is useful in risk stratification of emergency department chest pain patients. *Acad Emerg Med*. 2003; 10: 555–556.
162. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, et al. Role of 'Ischemia-modified albumin', a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J* 2004;21: 29-34.
163. Pantazopoulos I, Papadimitriou L, Dontas I, et al. Ischaemia-modified albumin in the diagnosis of acute coronary syndromes, *Resuscitation* 2009; 80(3): 306-10.
164. Kazanis K, Dalamaga M, Nounopoulos C, Manolis AS, Sakellaris N, Jullien G, et al. Ischemia modified albumin, high-sensitivity C-reactive protein and natriuretic peptide in patients with coronary atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 2009;408: 65-69.
165. Collinson, P.O., et al., Impact of European Society of Cardiology/American College of Cardiology guidelines on diagnostic classification of patients with suspected acute coronary syndromes. *Ann Clin Biochem*, 2003. 40(Pt 2): p. 156-60.

166. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobaltalbumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med*. 2000;19: 311-15.
167. Christenson RL, Duh SH, Sanhai WR. Characteristics of an albumin cobalt binding test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. *Clin Chem* 2001; 47: 464–470.
168. Ellidag HY, Bulbuller N, Eren E, Abusoglu S, Akgol E, Cetiner M et al. Ischemia-modified albumin: could it be a new oxidative stress biomarker for colorectal carcinoma? *Gut Liver* 2013;7(6):675-680.
169. Kougias, P. et al., Determinants of mortality and treatment outcome following surgical interventions for acute mesenteric ischemia. *J Vasc Surg*, 2007. 46(3): p. 467-74.
170. Chen, C.Y., et al., The value of serum ischemia-modified albumin for assessing liver function in patients with chronic liver disease. *Clin Chem Lab Med*, 2011. 49(11): p. 1817-21.
171. Zuwala-Jagiello, J., M. Warwas, and M. Pazgan-Simon, Ischemia-modified albumin (IMA) is increased in patients with chronic hepatitis C infection and related to markers of oxidative stress and inflammation. *Acta Biochim Pol*, 2012. 59(4): p. 661-7.
172. Refaai MA, Wright RW, Parvin CA, Gronowski AM, Scott MG, Eby CS. Ischemia-modified albumin increases after skeletal muscle ischemia during arthroscopic knee surgery. *Clin Chim Acta* 2006; 366 (1-2) : 264-8.
173. Abboud H, Labreuche J, Meseguer E, Lavallee PC, Simon O, Olivot JM. Ischemia-modified albumin in acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23 (2-3): 216-20.
174. Rossi A, Bortolotti N et al. Ischemia-modified albumin in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013 Oct;170 (2): 348-51.
175. Dursun A, Okumuş N, Zenciroğlu N. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012 Nov; 25 (11): 2401-5.
176. Mastella AK, Moresto RN. Evaluation of ischemia-modified albumin in myocardial infarction and prostatic diseases. *Biomed Pharmacother* 2009 Dec; 63 (10): 762-6.
177. Kaya Z, Kayrak M, Gul EE, et al. The Role of Ischemia Modified Albumin in Acute Pulmonary Embolism. *Heart Views* 2014; 15: 106–110.
178. Menteşe A, Türkmen S, Karagüzel E. The predictive value of ischemiamodified albumin in long-term results of ischemia-reperfusion injury in an experimental testicular torsion model. *Urology* 2012 Sep; 80 (3): 689-94.
179. Gündüz A, Türedi S. Ischemia-modified albumin levels in cerebrovascular accidents. *AM J Emerg Med* 2008 Oct; 26 (8): 874-8.

180. Kaefer M, Piva SJ, De Carvalho JA, et al. Association between ischemia modified albumin, inflammation and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem* 2009;43:450-4.
181. RajinderChawla¹, Rinchu Loomba², DeepakGuru³, VikasLoomba⁴. Ischemia Modified Albumin (IMA) - A Marker of Glycaemic Control and Vascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016 Mar, Vol-10(3): BC13-BC16
182. Klafke JZ, Porto FG, Batista R, Bochi GV, Moresco RN, da Luz PL, et al. Association between hypertriglyceridemia and protein oxidation and proinflammatory markers in normocholesterolemic and hypercholesterolemic individuals. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2015 Aug 25 [cited 2016 Aug 17];448:50–7.
183. Yavuzer S, Yavuzer H, Cengiz M, Erman H. The role of protein oxidation and DNA damage in elderly hypertension. *Aging Clin Exp Res*. Springer International Publishing; 2016;28(4):625–32.
184. Piva SJ, Duarte MMMF, Da Cruz IBM, Coelho AC, Moreira APL, Tonello R, et al. Ischemia-modified albumin as an oxidative stress biomarker in obesity. *Clin Biochem* [Internet]. 2011 Mar [cited 2014 Sep 23];44(4):345–7.
185. Mehmetoğlu İ, Kurban S, Yerlikaya F. H, Polat H, Obesity Is an Independent Determinant of Ischemia-Modified Albumin. *The European Journal of Obesity, Obes Facts* 2012;5:700–709
186. Serne' EH, de Jongh RT, Eringa EC, IJzerman RG, Stehouwer CD 2007 Microvascular dysfunction: a potential pathophysiological role in the metabolic syndrome. *Hypertension* 50:204–211
187. Zurawska-Plaksej E, Grzebyk E, Marciniak D, Szymańska-Chabowska A, Piwowar A. Oxidatively modified forms of albumin in patients with risk factors of metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 2014;37(9):819-827
188. Ozbek et al. Oxidative Stress Markers in Metabolic Syndrome, *Turk Jem* 2011; 15: 57-61
189. Arun Kumar K et al. A study of levels of oxidative protein modification markers AOPP and IMA with risk factors of metabolic syndrome *International Journal of Biomedical Research* 2015; 6(02): 118-124.

- 190.** Akarken D. Prediyabetik Hastalada İskemi-Modifiye Albumin Düzeyleri ve Bu Düzeylerin Diğer Metabolik Sendrom Komponentleri İle Korelasyonu, T.C.S.B. Türkiye Kamu Hastaneler Kurumu İzmir İli Kamu Hastaneleri Kuzey Genel Sekreterliği Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi 2016
- 191.** Lippi G, Montagnana M, Salvagno GL, Guidi GC. Standardization of ischemia-modified albumin testing: adjustment for serum albumin. Clin Chem Lab Med 2007;45:261-262
- 192.** Arslan B et al. Relationship between Ischemia Modified Albumin and Metabolic Syndrome, Siriraj Med J 2015;67:79-85 E-journal: <http://www.sirirajmedj.com>

8. EKLER

8.1. EK-1 ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Semahat Gürlek Yıldırım
Doğum Tarihi ve Yeri : 09.02.1985, Akşehir / Konya
Medeni Durumu : Evli
Adres : Yeşilova Mah. 4174/7 sok. No:4 MIMOZA Apt. Kat:6
Daire:31 Bornova/İzmir
E-posta : semahatgurlek@hotmail.com
Mezun olduğu Tıp Fakültesi : Afyon Kocatepe Üniversitesi, 2010
Mezun olduğu Lise : Akşehir Anadolu Lisesi, 2004

Görev Yerleri:

- Bingöl Adaklı Toplum Sağlığı Merkezi ve Bingöl Devlet Hastanesi- Pratisyen Hekim (2010-2012),
- Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi-İç Hastalıkları Asistanı (2013-2016),
- T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi-İç Hastalıkları Asistanı (2016-2018)

8.2. EK-2 KATILDIĞI KONGRE VE SEMİNERLER

2. Bozyaka Hematoloji Günleri 2014,
6. TTOK (Türk Tıbbi Onkoloji Kongresi) 2016,
2. HOD (Hematolojik Onkoloji Derneği) Kongresi,
33. Ulusal Gasroenteroloji Haftası 2017,
3. EHOK (Ege Hematoloji Onkoloji Derneği) 2017.

8.3. EK-3 BİLİMSEL YAYINLARI

- Sentetik Kannabinoid Kullanımına Eşlik Eden Diyabetik Ketoasidoz Olgusu (İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Tıp Dergisi, 2017, cilt 3, sayı 4, sayfa:108-11), Semahat Gürlek Yıldırım¹, Harun Akar², Elif Ertürk³, Hamiyet Yılmaz Yaşar⁴
- Yoğun bakım hastalarında artmış ortalama trombosit hacmi yüksek mortaliteyi öngörebilir mi? (FNG&Bilim Tıp Dergisi 2016;2)(3):177-180), Hakan Yarkıcı, Ahmet Peker, Semahat Gürlek Yıldırım, Faruk Recep Özalp, Sibel Demiral Sezer, Harun Akar
- Edinsel Hemofili Olgu Sunumu-Poster Bildirisi (Bozyaka Hematoloji Günleri), Seçil Arı, Ayşe Gökçen Tufan, Semahat Gürlek Yıldırım, Neslihan Erdem, İsmet Aydoğdu
- Renal Artery Thrombosis Due to Paroxysmal Atrial Fibrillation in a Patient with Multiple Thrombosis History (BANTAO Journal 2017; 15(2): 76-78), Ayse Gokcen Tufan¹, Secil Ari¹, Semahat Gurlek Yildirim¹, Burcin Midik Hakoglu², Harun Akar¹
- Possible mechanisms of underlying thrombosis in neurofibromatosis:a neurofibromatosis case presenting with portal vein thrombosis- Case Report (Nörofibromatoziste altta yatan trombozun olası mekanizmaları:portal ven trombozunun eşlik ettiği bir nörofibromatozis olgusu) (FNG & Bilim Tıp Dergisi 2017;3(2-3):72-75), Elif Ertürk, Aydan Taka Küçük, Semahat Gürlek Yıldırım, Faruk Özalp, Zehra Betül Paköz, Harun Akar
- Orta Serebral Arter Enfarktı İle Gelen Heparin İlişkili Trombositopeni Olgusu- Poster Bildirisi (2. Aydın İç Hastalıkları Günleri, 2017) Faruk Recep Özalp , Yusuf Atabay , Semahat GürlekYıldırım , Cengiz Ceylan , Harun Akar
- Primer Genital Lenfoma Olgusu-Poster Bildirisi (Ege Hematoloji Onkoloji Kongresi, 2017), Seçil Arı¹, Ayşe Gökçen Tufan¹, Semahat Gürlek Yıldırım¹, Bengü Erkul¹, Harun Akar¹, Cengiz Ceylan²