

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA
ORAL GLUKOZ YÜKLEME TESTİNE TRİGLİSERİT CEVABI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ORÇUN CAN

İSTANBUL - 2014

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA
ORAL GLUKOZ YÜKLEME TESTİNE TRİGLİSERİT CEVABI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ORÇUN CAN

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. MEHMET UZUNLULU

İSTANBUL - 2014

TEŞEKKÜR

Hekimlik mesleği usta ıracak ilişkisine dayanan dünyanın en onurlu ve kutsal sanatıdır. Uzmanlık eğitimim boyunca bu sanatı icra etme adına öğrendiklerim ustalarımın eseridir.

Bu süre zarfında hastanemizde düzenli bir çalışma ortamı sağlayan değerli başhekimimiz Sn. Doç. Dr. A. Ltfullah Orhan'a; her koşulda desteğini hissedebildiğim asistanına sahip çıkan eski başhekimimiz ve şimdiki hastane yöneticimiz. Sn. Prof. Dr. Ali Rıza Odabaş'a; hekim ve insan olarak yetişmemde, mesleki bakış aımın gelişmesinde sonsuz katkısı olan, hayatıma çok yönlü bakış açısı katan emeklerini unutmayacağım değerli hocam İç hastalıkları Kliniği Eğitim koordinatörü Sn. Prof.Dr. AytekinOğuz'a; her türlü sorununda desteğini abi gibi hissedebildiğim, tezimin bilimsel karakter kazanmasını sağlayan değerli tez danışmanım Sn. Doç. Dr. Mehmet Uzunlulu'ya; klinisyenlik adına yaptığı eğitim saatlerinden çok şey öğrendiğim eğitim görevlisi Sn.Uzm. Dr. Nail Bambul'a; yoğun hizmet yükü altında dahi bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşırken yorulmak bilmeyen eğitim görevlilerimiz Sn. Prof. Dr. İlyas Tuncer, Sn. Doç. Dr. Hilmi ifti, Sn. Uzm. Dr. Zeynep Engin Saar, Sn. Doç. Dr. Banu Mesi, Sn. Doç. Dr. Hatice Gl Sagun'a; tezime olan büyük katkılarından dolayı Uzm. Dr.Aysun Sevük, Uzm. Dr. Banu İşbilen, Uzm. Dr. Mehmet Gökhan Gönenli 'ye; rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerini paylaşan Sn. Prof. Dr. Erkan Ceylan, Sn. Doç. Dr. Asiye Kanbay, Sn. Prof. Dr. Haluk Vahapoğlu, Sn. Doç. Dr. Nail zgneş, Sn. Prof. Dr. Murat ACAR'a; beraber çalışma imkanı bulduğum diğer uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma, hemşirelere ve hastane personeline; eşsiz hoşgörüsü, sabrı ve yüreğiyle uzmanlık eğitimim boyunca ve tez süresince desteklerini benden esirgemeyen sevgili eşim Uzm. Dr. Feride Koçak Can'a ve rahmetli babamın mesleğini icra etmemde ve bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan fedakr annem Elif Can'a sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	
İÇİNDEKİLER.....	
KISALTMALAR.....	
TABLO LİSTESİ.....	
ŞEKİL LİSTESİ.....	
ÖZET.....	
ABSTRACT.....	
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	
2. GENEL BİLGİLER.....	
2.1.1. Tarihçe.....	
2.1.2. Metabolik Sendrom Tanımı.....	
2.1.3. Epidemiyoloji.....	
2.1.3.1. Dünyada metabolik sendrom.....	
2.1.3.2. Ülkemizde metabolik sendrom.....	
2.1.4. Metabolik Sendrom Patogenezi.....	
2.1.4.1. İnsülin direnci.....	
2.1.4.1.1. İnsülin direnci sınıflaması.....	
2.1.4.2. Obezite.....	
2.1.4.3. Aterojenik dislipidemi.....	
2.1.4.4. Hipertansiyon.....	
2.1.4.5. Proinflamatuvar sitokinler.....	
2.1.4.6. Protrombotik durum.....	
2.1.5. Tedavi.....	
2.1.6. Prediyabet ve OGTT.....	

2.1.7. Hipertrigliseridemi.....	
3. MATERYAL ve METOD.....	
4. BULGULAR.....	
5. TARTIŞMA.....	
6. SONUÇLAR.....	
KAYNAKLAR.....	
EKLER.....	



KISALTMALAR

ACE: Angiotensin Converting Enzyme (Anjiotensin dönüştürücü enzim)

AHA: American Heart Association (Amerikan Kalp Birliği)

AKG: Açlık kan glukozu

ARB: Angiotensin receptor blocker (anjiotensin reseptör blokörü)

Apo A: Apolipoprotein A

Apo B: Apolipoprotein B

Apo C III: Apolipoprotein C III

ATP III: Adult Treatment Panel III (Erişkin Tedavi Paneli III)

BAG: Bozulmuş açlık glukozu

BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

BMI (BKI): Body mass index (Beden kitle indeksi)

CRP: C-reaktif protein

CIGMA: Continuous infusion of glucose with model assessment (Glukozun sürekli infüzyon modeli)

DKB: Diyastolik kan basıncı

DM: Diabetes Mellitus

EGIR: European Group for the Study of Insulin Resistance (İnsülin direnci Çalışması için Avrupa Grubu)

HbA1C: Hemoglobin A 1 C

HDL-K (HDL-C): High-density lipoprotein cholesterol (Yüksek-dansiteli lipoprotein kolesterol)

HECT: Hyperinsulinemic euglycemic clamp test (Hiperinsülinemik öglisemik klemp test)

HMG CoA: Hidroksi Metil Gluteril Koenzim-A

HOMA: Homeostatic model assessment

HOMA-IR: Homeostatic model assessment-Insulin resistance

IDF: International Diabet Federation (Uluslararası Diyabet Cemiyeti)

IL-1: İnterlökin-1

IL-6: İnterlökin-6

KAH: Koroner arter hastalığı

KVH: Kardiyovaskuler hastalık

LDL-K (LDL-C): Low density lipoprotein kolesterol (Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol)

MetS: Metabolik sendrom

METSAR: Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması

NCEP: National Cholesterol Education Program (Ulusal Kolesterol Eğitim Programı)

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey (Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Çalışması)

NO: Nitrik oksit

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

PAI-1:Plazminojen aktivatör inhibitörü-1

PPAR- γ : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma

PURE: Prospective Urban Rural Epidemiological Study (İleriye Dönük Kentsel Kırsal Epidemiyolojik Çalışma)

SKB: Sistolik kan basıncı

SYA: Serbest yağ asidi

TEKHARF: Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Çalışması

TG: Trigliserid

TK: Total kolesterol

TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa

TURDEP: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması

VLDL: Very Low Density Lipoprotein (çok düşük dansiteli lipoprotein)

WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1: Grupların demografik ve antropometrik özellikleri.....
- Tablo 2: Grupların biyokimyasal özellikleri.....
- Tablo 3: Gruplara göre OGTT sonuçları değerlendirmesi.....
- Tablo 4: Gruplara göre glukoz değerlerinin değerlendirilmesi.....
- Tablo 5: Gruplara göre insülin değerlerinin değerlendirilmesi.....
- Tablo 6: Gruplarda OGTT sonucuna göre insülin düzeylerinin karşılaştırılması.....
- Tablo 7: Gruplara göre trigliserit değerlerinin değerlendirilmesi.....
- Tablo 8: Gruplarda OGTT sonucuna göre trigliserit düzeylerinin karşılaştırılması.....
- Tablo 9: Gruplardaki OGTT 2. saat trigliserit düzeyleri ile klinik parametreler arasındaki korelasyon analizi.....
- Tablo 10: Gruplardaki OGTT 2. saat trigliserit düzeyleri ile klinik parametreler arasındaki korelasyon analizi.....

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1: Gruplara göre glukoz düzeylerinin dağılımı.....
- Şekil 2: Gruplara göre insülin düzeylerinin dağılımı.....
- Şekil 3: Gruplara göre trigliserit düzeylerinin dağılımı.....
- Şekil 4: Gruplarda OGTT sonucuna göre trigliserit düzeyi dağılımları.....
- Şekil 5: Gruplarda trigiliserit 2.saat ölçümleri ile HOMA-IR ilişkisi.....



ÖZET

Giriş ve Amaç: Postprandiyal hipertrigliserideminin açlık hipertrigliseridemisine göre kardiyovasküler risk ile daha yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada metabolik sendromlu (MetS) olgularda oral glukoz tolerans testine (OGTT) trigliserit (TG) cevabının, MetS olmayan olgular ile karşılaştırılması ve OGTT sonrası trigliserit düzeyleri ile klinik özellikler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 18 yaş ve üzeri prediyabetik MetS'lu 51 ve prediyabetik metabolik sendromu olmayan 37 olgu alındı. Bütün olgulara 75 gram glukoz ile OGTT yapıldı. Açlık ve OGTT sonrası glukoz, insülin ve trigliserit düzeyleri ölçüldü. Gruplar demografik, antropometrik, biyokimyasal olarak ve OGTT'nin 0, 1 ve 2. saatindeki insülin ve trigliserit konsantrasyonlarına göre karşılaştırıldı. Postprandiyal trigliserit konsantrasyonu ile klinik özellikler arasındaki ilişkiyi belirlemek için korelasyon analizi yapıldı.

Bulgular: Gruplar arası yaş ve cinsiyet özellikleri benzerdi. OGTT sonrası normoglisemi sıklığı %70.5 (n=62) iken, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olan olguların %25.0 (n=22), diyabetes mellitus (DM) olan olguların ise %4.5 (n=4) oranında olduğu gözlemlendi. Gruplar arasında OGTT sonuçlarına göre normoglisemi, BGT ve DM saptanan hasta sıklıkları anlamlı farklılık göstermedi. MetS'lu grupta 0,1 ve 2. saat trigliserit düzeyleri kontrol grubuna göre yüksekti (tümü için $p>0.05$). OGTT sonrası 2. saat trigliserit düzeylerinin her iki grupta da anlamlı düştüğü görüldü. OGTT 2. saat trigliserit düzeyleri MetS'lu grupta açlık kan şekeri, TG/HDL-K, non-HDL, insülin ve HOMA-IR ile pozitif, HDL-K ile negatif korelasyon, kontrol grubunda ise total kolesterol, LDL-K ve TG/HDL-K ile pozitif korelasyon gösterdi.

Yorum: Bu çalışma, metabolik sendromlu hastalarda OGTT sonrası trigliserit cevabının abartılı olabileceği hipotezini desteklememiştir. Bununla birlikte MetS'lu hastalarda OGTT sonrası 2. saat trigliserit düzeylerinin HOMA-IR ve metabolik sendrom parametreleri ile anlamlı korelasyon göstermiş olması trigliserit ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi destekler görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Postprandiyal hipertrigliseridemi, metabolik sendrom, kardiyovasküler risk, insülin direnci

ABSTRACT

Aim: Recent studies have shown that postprandial hypertriglyceridemia is strongly associated with cardiovascular risk than fasting hypertriglyceridemia. In this study we aimed to compare the response of patients with metabolic syndrome (MetS) and cases without MetS to oral glucose tolerance test (OGTT) and to assess the association between triglyceride (TG) levels after OGTT and clinical features.

Material and Methods: Fifty one patients with prediabetes and MetS and 37 patients with prediabetes and without MetS over 18 years old were recruited for the study. All cases had OGTT. Glucose, insulin and triglyceride levels were measured fasting and after OGTT. Groups were compared with respect to demographic, anthropometric and biochemical parameters and 0,1st and 2nd hour insulin and triglyceride concentrations. Correlation analyses were performed to identify the relation between postprandial triglyceride concentration and clinical features.

Results: Groups were similar regarding to age and sex. After OGTT, 70.5% (n=62) were found to have normoglycemia, 25.0% (n=22) had impaired glucose tolerance (IGT) and 4.5% (n=4) had diabetes mellitus (DM). According to OGTT results there was no significant difference between frequency of patients who have normoglycemia, OGTT and DM. In MetS group 0,1st and 2nd hour triglyceride levels were higher than control group ($p>0.05$ for all). Second hour triglyceride levels were reduced significantly in both groups. There was positive correlation between second hour OGTT triglyceride levels of MetS group and fasting blood glucose (FBG), TG/HDL-C, non-HDL, insulin and HOMA-IR, and a negative correlation with HDL-C. A positive correlation was observed between total cholesterol, LDL-C and TG/HDL-C in control group.

Conclusion: This study did not support the hypothesis that suggests triglyceride response after OGTT in MetS patients may be augmented. Nevertheless the positive correlation between 2nd hour triglyceride levels after OGTT and HOMA-IR and metabolic syndrome parameters seems to support the association between triglyceride and insulin resistance.

Key words: Postprandial hypertriglyceridemia, metabolic syndrome, cardiovascular risk, insulin resistance

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Metabolik sendrom (MetS) abdominal obezite, kan basıncı yüksekliği, dislipidemi, hiperglisemi, protrombotik ve proinflamatuvar durumlarla karakterize bir kardiyometabolik risk faktörleri kümelenmesidir [1]. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabet gelişimi için önemli bir risk faktörü olan MetS'da altta yatan fizyopatolojinin visceral obezite ve insülin direnci olduğu düşünülmektedir [2].

MetS'lu hastalarda visceral obezite ve insülin direnci etkisi ile gelişen dislipidemi, yüksek yoğun dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) düşüklüğü ve trigliserit (TG) yüksekliği ile karakterizedir. Düşük yoğun dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) genellikle normal düzeylerde olmasına rağmen, apolipoprotein B (Apo B) partikülleri artmıştır. Bunun sebebi daha kolay okside olan ve dolayısıyla daha fazla aterojenik özelliği olan küçük ve yoğun LDL alt grubundaki artıştır.

Aterojenik lipid triadı diye de adlandırılan bu özel lipid profilinin gelişiminde çeşitli mekanizmalar yer almaktadır. Omentumda ve barsak çevresinde biriken visceral yağ dokusu periferik yağ dokusuna göre insülinin metabolik etkilerine karşı daha dirençli, glukokortikoidler ve katekolaminler gibi lipolitik hormonların etkisine daha duyarlıdır [2]. İnsülin direnci varlığında, adipoz dokuda hormona duyarlı lipaz inhibisyonunun azalmasının yanı sıra çizgili kaslarda insülin direncine bağlı serbest yağ asitlerinin kas hücrelerine girişinin engellenmesi sonucu fazla miktarda ortaya çıkan serbest yağ asitleri, portal sistem yoluyla karaciğere ulaşarak VLDL sentezinde artışa neden olmaktadır. Öte yandan adipoz doku ve kaslarda insülinin tetiklediği lipoprotein lipaz aktivitesinin azalmasına bağlı olarak çok düşük yoğun dansiteli kolesterolün (VLDL-K) periferik olarak parçalanması da yağ asidi artışına katkıda bulunmaktadır. VLDL'nin karaciğerden sentez ve outputunun artması postprandiyal dönemde de devam eder ve lipoprotein lipaz için, şilomikronlarda taşınan trigliserit ile rekabete girer. Trigliseritten zengin lipoproteinlerde birikme olur [3,4]. Karbonhidrat yüklemesi sonrası obez ve normal kilolu insanlarda postprandiyal trigliserit düzeyini araştıran çalışmalarda obezlerin normal kilolu bireylere göre karbonhidratın indüklediği hipertrigliseridemiye daha duyarlı olduğu gösterilmiştir [5]. Ayrıca pek çok çalışmada tip

İİdiyabetli hastalarda postprandiyal hipertrigliserideminin insülin direnci ile ilişkili olduğu ve bunun koroner arter hastalığı riskini arttırdığı kanıtlanmıştır [6-8].

Bu çalışmada metabolik sendromlu hastalarda metabolik sendromu olmayanlara göre insülin direnci ile ilişkili olarak karbonhidrat yüklemesi sonrası trigliserit cevabının abartılı olabileceği hipotezinin test edilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla metabolik sendromu olan ve olmayan prediyabetiklerde oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası postprandiyal trigliserit cevapları karşılaştırılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1) METABOLİK SENDROM

2.1.1) Tarihçe

Metabolik sendrom, ortak genetik ve çevresel ortamlarda gelişen, abdominal obezite, aterojenik dislipidemi, glukoz intoleransı ve kan basıncı yüksekliği gibi kardiyometabolik risk faktörlerinin bir arada bulunmasıyla karakterize bir tablodur. Küresel bir epidemi olarak kabul edilen metabolik sendromun bir klinik antite olarak ele alınması, tip II diyabet ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişimi için yüksek riskli bireylerin tanımlanmasında ve ortak koruyucu yaklaşımların belirlenmesinde yarar sağlayacaktır [1].

Metabolik sendrom fenotipi ilk defa 1923'te İsveç'li hekim Eskil Kylin tarafından bazı bireylerde hipertansiyon, hiperglisemi ve hiperürisemi kümelenmesinin fark edilmesiyle tarif edilmiştir [9]. Vague 1940'larda, abdominal obezite ve yağ dağılımının diyabet ve diğer bozukluklarla ilişkisini tanımlamıştır [10]. Bunu takiben 1965'te Avogaro ve Crepaldi hipertansiyon, hiperglisemi ve obeziteyi kapsayan bir sendromdan bahsetmişlerdir [11]. Obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabetes mellitusun sıklıkla bir arada bulunması nedeniyle 1970'li yılların sonunda bir grup Alman araştırmacı tarafından ilk kez metabolik sendrom terimi kullanılmıştır [12]. Reaven kardiyometabolik risk faktörlerinin insülin direnci ile olan birlikteliğinin önemini vurgulamış ve ilk defa 1988'de 'sendrom X' terimini kullanmıştır [13]. İlerleyen süreçte abdominal obezitenin sendromun anahtar komponentlerinden biri olduğu kabul edilmiş ve sendrom; insülin direnci sendromu, ölümcül dördü, insülin direnci-dislipidemi sendromu, metabolik kardiyovasküler sendrom, Reaven sendromu, aterotrombojenik sendrom ve kardiyometabolik sendrom gibi isimlerle anılmıştır [14-17]. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1998 yılında sendrom için tek bir isimlendirmenin daha uygun olacağını vurgulamış ve bu risk faktörleri kümelenmesinin 'metabolik sendrom' olarak isimlendirilmesini önermiştir [18].

2.1.2) Metabolik Sendrom Tanımı

Günümüzde insülin direnci sendromu veya metabolik sendrom isimleriyle anılan bu sendromun farklı organizasyonlara ait değişik tanımlamaları bulunmaktadır. Bu tanımlamaların temel bileşenlerini ise abdominal obezite, insülin direnci, kan basıncı yüksekliği ve dislipidemi oluşturmaktadır. Burada bahsedilen tanımlamalar en çok kabul gören beş tanesini içermektedir [19-22].

WHO (Dünya Sağlık Örgütü) kriterleri:

Diyabet, bozulmuş açlık glukozu, glukoz intoleransı veya insülin direncine aşağıdakilerden en az iki tanesinin eşlik etmesi gerekmektedir [19]:

- 1) Obezite: Bel çevresi/ kalça çevresi oranı $>0,9$ (erkek) ve $>0,85$ (kadın) ve/veya BKİ (beden kitle indeksi) $>30 \text{ kg/m}^2$
- 2) Dislipidemi: Trigliserit $\geq 150 \text{ mg/dl}$ veya HDL-K $<35 \text{ mg/dl}$ (erkek) ve $<39 \text{ mg/dl}$ (kadın)
- 3) Kan basıncı: $>140/90 \text{ mm/Hg}$
- 4) Mikroalbuminüri: $>20 \mu\text{/dk}$ veya albümin/kreatinin oranı $\geq 30 \text{ mg/g}$

EGIR (İnsülin Direnci Çalışması İçin Avrupa Grubu) kriterleri:

EGIR tanımında insülin direnci- hiperinsülinemiye aşağıdaki kriterlerden en az iki tanesi eşlik etmelidir [20]:

- 1) Santal obezite: Bel çevresi $\geq 94 \text{ cm}$ erkeklerde ve $\geq 80 \text{ cm}$ kadınlarda
- 2) Dislipidemi: Trigliserit $>177 \text{ mg/dl}$ veya HDL-K $<39 \text{ mg/dl}$
- 3) Kan basıncı: $>140/90 \text{ mm/Hg}$ ve/veya antihipertansif ilaç kullanımı
- 4) Açlık kan glukozu $\geq 110 \text{ mg/dl}$

NCEP ATP III (Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III) kriterleri:

NCEP'in ATP III'te önerdiği kriterlere göre aşağıdaki risk faktörlerinden üç veya daha fazlasının olması metabolik sendrom tanısı koydurmaktadır [21]:

- 1) Abdominal obezite: Bel çevresi $\geq 102 \text{ cm}$ erkeklerde ve $\geq 88 \text{ cm}$ kadınlarda

- 2) Trigliserit ≥ 150 mg/dl
- 3) HDL-K < 40 mg/dl erkeklerde ve < 50 mg/dl kadınlarda
- 4) Kan basıncı: $\geq 130/85$ mm/Hg
- 5) Açlık kan glukoza ≥ 100 mg/dl (2001 yılında ≥ 110 mg/dl olarak açıklanan eşik değeri, 2004 yılında ≥ 100 mg/dl sınırına çekilmiştir.)

IDF (Uluslararası Diyabet Cemiyeti) kriterleri:

IDF, ATP III'e göre daha agresif değerler belirlemiş ve EGIR'ın önerilerine paralel olarak bel çevresi sınırlarını aşağı çekmiştir. Bu kriterlere göre metabolik sendrom tanısı konulabilmesi için mutlaka kişinin bel çevresinin erkekte ≥ 94 cm, kadında ise ≥ 80 cm olması ve buna ek olarak aşağıdaki kriterlerden en az ikisini taşıması gerekmektedir [22]:

- 1) Kan basıncı: $\geq 130/85$ mm/Hg veya antihipertansif kullanımı
- 2) Açlık kan glukoza ≥ 100 mg/dl veya antidiyabetik kullanımı
- 3) Trigliserit ≥ 150 mg/dl veya antidislipidemik kullanımı
- 4) HDL-K < 40 mg/dl erkeklerde ve < 50 mg/dl kadınlarda veya antidislipidemik kullanımı

AHA (Amerikan Kalp Birliği) ve IDF'nin ortak kriterleri:

Bu ortak karar metabolik sendrom tanımlamasındaki farklılıkları ortadan kaldırmak adına AHA ve IDF'nin bir araya gelerek hazırladığı tanımlamayı içermektedir [23]. Buna göre aşağıdaki kriterlerden en az üçünün varlığı metabolik sendrom tanısını koydurur:

- 1) Bel çevresinin her toplum ve ülkeye göre belirlenen özel sınırlarının üzerinde olması
- 2) Kan basıncı: $\geq 130/85$ mm/Hg veya antihipertansif kullanımı
- 3) Açlık kan glukoza ≥ 100 mg/dl veya antidiyabetik kullanımı
- 4) Trigliserit ≥ 150 mg/dl veya antidislipidemik kullanımı

5) HDL-K <40 mg/dl erkeklerde ve <50 mg/dl kadınlarda veya antidislipidemik kullanımı

Metabolik sendromla ilişkili tablolar arasında alkole bağı olmayan karaciğer yağlanması, polikistik over sendromu, kolelityazis, gastroözefajial reflü, depresyon ve astım da sayılmaktadır. Hiperglisemi, hipertrigliseridemi, HDL düşüklüğü, hepatik transaminaz yüksekliği, hiperürisemi, mikroalbuminüri gibi klasik bulgular yanında C-reaktif protein (CRP) ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAİ-1) yüksekliği de metabolik sendromun laboratuvar bulguları arasında yer alır [24].

2.1.3) Epidemiyoloji

Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilen metabolik sendromun sıklığı farklı coğrafi ve etnik özelliklere, kullanılan tanımlamalara, popülasyonların yaş ve cinsiyet özelliklerine göre değişmekle birlikte, küresel bir artış göstermekte ve birçok ülkede erişkin popülasyonun %20 ile %30'unu etkileyen bir pandemi olarak değerlendirilmektedir [24].

2.1.3.1) Dünyada Metabolik Sendrom

Gerek tanı için farklı kıstasların kullanılması, gerekse de epidemiyolojik çalışmaların düzeni, örneklem seçimi, yaş ve cinsiyet dağılımından kaynaklanan bazı farklılıklar nedeniyle genel bir prevalans değeri vermek mümkün olmamaktadır. Araştırmaların büyük çoğunluğunda National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) kıstasları kullanılmış olmasına rağmen prevalans değerlerinin yine de geniş varyasyonlar gösterdiği dikkat çekmektedir. Kentsel kesimdeki prevalans erkeklerde %8 (Hindistan) ile %24 (ABD) arasında, kadınlarda ise %7 (Fransa) ile %43 (İran) arasında değişmektedir [25]. Yapılan en kapsamlı çalışmalardan biri olan ve NCEP ATP III kriterlerinin kullanıldığı National Health and Nutrition Examination Survey III'de (NHANES III) Amerika Birleşik Devletleri'nde metabolik sendrom prevalansı %23,7 olarak belirlenmiştir [26]. Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınlar %23,4 ile erkekler %24 arasında prevalans değerlerinin birbirine oldukça yakın olduğu görünmektedir. Avrupa geneli için prevalans değeri vermek çok mümkün olmamakla birlikte Avrupa ülkelerinde yapılan

çalışmaların ortak analizlerine dayanılarak tahminde bulunmaktadır. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) tarafından 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 [20]. Avrupa'da metabolik sendrom sıklığını araştıran, NCEP, IDF ve WHO kıstasları kullanılarak yapılmış birçok prevalans çalışması da yayınlanmıştır [27-37]. Bu çalışmalarda farklı prevalans değerleri vermiş olmakla beraber, genel bir değerlendirme yapıldığında yetişkin Avrupa nüfusunun yaklaşık ¼'ünde metabolik sendrom olduğu görülmektedir [24]. Elde edilen farklı prevalans değerleri çalışma gruplarının yaşına, coğrafi bölgeye veya toplumların karakteristik özelliklerine bağlanmaktadır. Bunun yanı sıra tanı kıstaslarına göre de prevalans değişmektedir. Örneğin NCEP ve IDF tanı kıstasları karşılaştırıldığında, IDF tanımlanması genellikle daha yüksek prevalans değerleri vermektedir. Bu hiç şüphesiz IDF'nin abdominal obezite için daha düşük bel çevresi değerlerini kabul etmesi ile ilişkilidir. WHO kıstasları da NCEP'e göre bazen daha yüksek prevalans değerleri verebilmektedir. Prevalans değerlerindeki bunca değişkenliğe rağmen çalışmalardan benzer çıkan tek sonuç metabolik sendrom prevalansının yaşla birlikte artıyor olmasıdır. Metabolik sendromun karakteristikleri çocukluk çağında görülebilmekle birlikte, prevalans orta yaşlarda en hızlı artışını yapmakta ve yaşlı nüfusta en yüksek değerlere ulaşmaktadır. Örnek verecek olursak; Fransızlarda prevalans 30-39 yaş grubunda < % 5.6 iken 60-64 yaş grubunda %17.5'a çıkmaktadır [27]. Benzer şekilde ABD'de NHANES III verilerine göre 20-29 yaş grubunda %7 olan prevalans 60-69 yaş grubunda %44'e çıkmaktadır [21]. Yaşla birlikte metabolik sendrom prevalansında görülen artışı yine yaşa bağlı olarak yükselen kan basıncı ve glukoz değerleri ile açıklamak mümkündür [38].

Asya kıtasında da prevalans değerleri oldukça değişkendir. Hindistan'da metabolik sendrom prevalansı NCEP tanımlamasına göre %31.6 ve %41.1 gibi yüksek oranlarda bildirilirken, [39,40] IDF tanımına göre %25.8 WHO tanımına göre %23 olarak bildirilmiştir [41]. Güneydoğu Asya'da NCEP kıstaslarına göre toplumun 1/5'inden azında metabolik sendrom saptanmıştır [42,43]. Avrupa ve Kuzey Amerika kıtasına göre daha düşük olan bu prevalans değerleri daha genç bir toplum olmalarına bağlanmıştır. Çin'de ise metabolik sendrom prevalansının %13.2 gibi oldukça düşük değerlerde saptanması özellikle NCEP'in bel çevresi eşik değerlerinin bu toplum için yüksek olmasına bağlanmaktadır [44,45]. Japonya'da prevalans değerleri çalışmadan çalışmaya oldukça farklılık göstermekle birlikte

sürpriz olarak iki çalışmada erkek nüfusun ¼'ünden fazlasında metabolik sendrom olduğu bildirilmiştir [46,47].

2.1.3.2) Ülkemizde Metabolik Sendrom

Türkiye'de yapılan çalışmalarda metabolik sendromun ülkemiz için ciddi bir tehdit oluşturduğu ortaya çıkmıştır. Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasına göre, 2000 yılı itibariyle Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9.2 milyon kişide metabolik sendrom mevcuttur ve koroner arter hastalığı (KAH) geliştiren bireylerin % 53'ü aynı zamanda metabolik sendrom hastasıdır. Bu çalışmaya göre ülkemizde 30 yaş üzeri erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı %32.8 (erkeklerde %27, kadınlarda %38,6) olarak bulunmuştur [48]. Ülkemizde metabolik sendrom görülme sıklığı, erkeklerde % 28, kadınlarda ise % 40 gibi oldukça yüksek değerlerdedir. Ülkemizde, 2004 yılında yapılan Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı % 33.9 olarak saptanmıştır. Bu araştırmada kadınlarda metabolik sendrom sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (kadınlarda % 39.6 erkeklerde % 28). Kırsal ve kentsel kesimler arasında metabolik sendrom sıklığı fark göstermemiştir. Avrupa ve Kuzey Amerika kıtasındaki verilerle benzer şekilde her iki araştırmada da metabolik sendrom sıklığının yaşla birlikte arttığı görülmüştür. METSAR'a göre erkeklerde 20-29 yaş arasında prevalans %10.7 iken, 70 yaş üzerinde bu oran %49'a ulaşmaktadır. Kadınlarda ise 20-29 yaş arasında %9.6 oranında görülen metabolik sendrom, 60-69 yaşlarında %74.6 gibi ürkütücü oranlara ulaşmaktadır [49]. Kullanılan tanı kriterlerine göre de ülkemizde metabolik sendrom prevalansı değişmektedir [50]. Metabolik Sendrom Derneği Türkiye Sağlık Çalışması'nda (PURE TÜRKİYE; Prospective Urban Epidemiological Study) 4057 birey çalışmaya dahil edilmiş, bel çevresi erkeklerde >94 cm, kadınlarda ise > 80cm kriter olarak alınmıştır; 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 [50,51]. Ülkemizde yüksek metabolik sendrom prevalansı, dünyadaki diğer örneklerine benzer şekilde obezite (ve abdominal obezite) epidemisi ile paralel seyretmektedir. Özellikle kadınlarda metabolik sendrom prevalansının çok yüksek değerlere ulaşmasında abdominal obezitenin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Türkiye örneğinde genel abdominal obezite prevalansı %36.2 ve erkeklerde %17.2 iken kadınlarda abdominal obezite prevalansı %54.8'dir. Abdominal

obezite prevalansı da tıpkı metabolik sendrom prevalansı gibi yaş ile birlikte artmakta ve hemen her yaş grubunda kadınlarda erkeklerden yüksek çıkmaktadır [48-51].

2.1.4) Metabolik Sendrom Patogenezi

Metabolik sendromun tüm bileşenlerinin etyopatogenezini açıklayabilecek tek bir genetik, infeksiyöz ya da çevresel faktör henüz tanımlanamamıştır. Ancak metabolik sendromun etyolojisi üç kategoride incelenebilir: Obezite ve yağ dokusu bozuklukları, insülin direnci, bağımsız faktörler (vasküler, hepatik ve immünolojik kökenli moleküller gibi). Poligenik yatkınlık söz konusu olsa da, modern kent hayatının getirdiği sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme, sendromun seyrini alevlendirmektedir [50]. Postmenapozal dönem, sigara içme, düşük gelir düzeyi, yüksek karbonhidrat diyeti, fiziksel inaktivite metabolik sendrom sıklığını arttıran diğer nedenlerdir [52]. Metabolik sendromun patogenezinde rol oynayan ana bileşenler şunlardır:

2.1.4.1) İnsülin Direnci

Metabolik sendromun gelişmesinde en önemli faktör insülin direncidir. Dolaşımda normal veya artmış düzeylerde bulunan insülin hormonuna verilen biyolojik yanıtın yeterli olmaması ile karakterize klinik bir durumdur. İnsülin direncinin derecesi kişiden kişiye değişmekte olup insülin direnci olan kişilerde belirli bir biyolojik fonksiyonun yerine getirilmesi için ihtiyaç duyulan insülin miktarı artmıştır. Vücuttaki hücrelerde (özellikle kas dokusu, yağ dokusu ve karaciğer) insülinle indüklenen glukoz transportundaki bozulma olduğu, belirli konsantrasyondaki insülinin glukoz uptake'ini uyarma etkisinin azaldığı zaman insülin direnci ortaya çıkar. Hem glukoz, hem lipid metabolizmasında bozukluklarla ilişkili ciddi bozukluklara neden olan insülin direnci metabolik sendromun ve tip II diyabetin önemli bir nedenidir [53]. Normalde insülin karaciğerde glukoneogenezi ve glukojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glukojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde de insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glukoz sekresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığı ile olan glukoz uptake'i azalır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısı ile normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum dengelenir.

Böylelikle hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını artırmaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde 1.5-2 kat hatta bazen daha yüksek bir seviye oluşur [54]. İnsulin direnci diyabetiklerde ve obez bireylerde sık görülmekle beraber obez olmayan ve normal OGTT'si olan bireylerin % 25'inde, esansiyel hipertansiyonlu hastaların da yaklaşık % 25'inde görülmektedir. İnsulin direnci yine polikistik over sendromlu kadınların yaklaşık üçte birinde görülen bir durumdur. Bu yüzden insulin direnci toplumda sık rastlanan bir fenomendir [55]. İnsülin direnci plazma glukoz düzeyleri normal iken de bulunabilir ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, ateroskleroz ve kardiyovasküler olayların gelişimini etkilemektedir [56]. İnsulin direncine obezite ve inaktivite, tip II DM, dislipidemi, ateroskleroz, hipertansiyon, polikistik over sendromu, genetik, ilaçlar, yaşlanma ile ilişkilidir. Periferik insulin direncini değerlendirmede kullanılan metodlar şunlardır:

- 1.İnsulin duyarlılık indeksleri
- 2.İnsulin-glukoz-C-peptid oranları
- 3.OGTT
- 4.Glukozun sürekli infüzyon modeli (CIGMA)
- 5.Minimal Model ile sık örnekli iv glukoz tolerans testi
- 6.İnsulin tolerans testi
- 7.Hiperinsulinemik Öglisemik Klemp Testi (HECT)
- 8.Homeostasis Model Assesment (HOMA)

Homeostasis Model Assesment (HOMA): Glukoz ve insulin değerlerinin kullanımıyla beta hücre fonksiyonunu ve insulin direncini değerlendirebilen bir testtir. 10 saatlik mutlak açlık sonrası tek kan örneği alınır ve aşağıdaki formül kullanılır. İnsulin direnci olanlarda HOMA-IR >2.7'dir [56]. $HOMA-IR = [Açlık\ glukozu\ (mmol/L) \times Açlık\ insulini\ (mU/ml)] / 22.5$

2.1.4.1.1) İnsülin Direncinin Sınıflaması:

I) İnsülin direncinin hücresel sınıflaması:

A. Prereseptör Düzeyinde İnsülin Direnci

Üç başlık altında sınıflanabilir:

1. Anormal beta hücre salgı ürünleri: İnsülin geninde yapısal mutasyonlar sonucu anormal defektif insülin molekülleri oluşur. Ayrıca proinsülin molekülünde proteolitik parçalanma bölgesindeki yapısal anomaliye bağlı olarak proinsülin-insülin dönüşümü tam olmaz. Tüm bu nedenlerle endojen insüline karşı doku yanıtı azalarak direnç oluşur.

2. Dolaşan insülin antagonistleri: Bunlar kortizol, büyüme hormonu, glukagon, katekolamin gibi hormonal antagonistler, serbest yağ asitleri, anti insülin antikoları ve insülin reseptör antikoları gibi hormonal olmayan insülin antagonistleridir.

3. İskelet kası kan akımında ve kapiller endotel hücrelerde bozukluklar: Burada üç farklı bozukluk söz konusudur. Hedef dokulara yetersiz kan akımının olması (kapiller dansite azalması), hedef dokuların fonksiyonel kan gereksiniminin sağlanamaması ve insülinin endotel hücrelere transportunda bozukluk olarak özetlenebilir [58].

B. Reseptör Düzeyinde İnsülin Direnci

İnsülinin bağlanma defekti olup iki bozukluk sorumludur:

1. Reseptör sayısının azalması: Tip II diyabetiklerde reseptör afinitesinde herhangi bir değişiklik olmaksızın insülin reseptör sayısında azalma söz konusudur [59]. Ayrıca insülin reseptör internalizasyonu ve işlenmesinde de çok sayıda defektler tanımlanmıştır [60].
2. Reseptör mutasyonları: İnsan insülin reseptör geninin klonlanması ile çok sayıda nokta mutasyonları tanımlanmıştır [61]. Bu mutasyonların her biri insülin spesifik defekt ile ilişkili, birkaçı ise bozulmuş insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesi ile karakterizedir [62]. Fakat yine de tip II diyabetiklerde insülin reseptör sayısında dolayısıyla insülin bağlanmasında ki azalma tek başına insülin direncini açıklayamamaktadır [63].

C. Postreseptör İnsülin Direnci

Son yıllarda insülin direncinin oluşmasında en önemli rolü postreseptör düzeyindeki defektlerin oynadığı ileri sürülmektedir. Bunlar:

1. İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması
2. İnsülin reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler

3. Glukoz transportunda azalma
4. Glukoz fosforilasyonunda azalma
5. Glukojen sentetaz aktivitesinde bozulma
6. Glukolizis/glukoz oksidasyonunda defektlerdir [64].

II) İnsülin Direncinin Anatomo-Patolojik Sınıflaması:

- A. İskelet Kasında İnsülin Direnci: Kas gibi periferik dokular insülin direncinin primer yeridir. Yapılan birçok çalışmada da tip II diyabetli hastalarda da insülin ile uyarılmış glukoz kullanımında defektin en fazla olduğu yerin iskelet kası olduğu gösterilmiştir [65]. İskelet kasında insüline bağlı glukoz kullanımında defekt tip II diyabetikler dışında non-diyabetiklerde de görülmektedir.
- B. Yağ Dokusunda İnsülin Direnci: Yağ dokusundaki hormon duyarlı lipaz, trigliseritleri esterleşmemiş yağ asidi ve gliserole parçalar. Bu işlem normalde insülin tarafından inhibe edilir. Bu yüzden yağ dolusundaki lipolizis insüline çok hassastır. Tip II diyabet ve obezitede ise insülinin anti lipolitik bu etkisine karşı direnç gelişmektedir. Bundan dolayı insülin direnci veya insülin eksikliği hormon duyarlı lipazın aktivitesinde artışa yol açarak esterleşmemiş yağ asidi salınmasını arttırır [66].
- C. Karaciğerde İnsülin Direnci: Genel olarak tip II diyabette karaciğerin de insülin etkisine dirençli olduğu kabul edilmektedir. Bu hastalarda açlık hiperglisemisinin tamamının karaciğer glukoz yapımındaki artışa bağlı olduğu kabul edilmektedir. Karaciğerden glukoz yapımı glikojenolizis ve glukoneogenez yolu ile olur. Hepatik glukoneogenezdeki artışın kesin mekanizması bilinmemekle beraber hiperglukagonemi ve laktat, alanin ve gliserol gibi glukoneojenik prekürsörlerin artışı söz konusudur [67].

2.1.4.2) Obezite

Obezite, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan, tüm dünyada giderek sıklığı artan yaşam kalitesini ve süresini azaltan bir hastalıktır. Vücuttaki yağ oranının anormal artışı obezite olarak değerlendirilmektedir. Beden kütle indeksi (BKİ) (kg cinsinden

ağırlık/metre cinsinden boyun karesi) obezitenin derecelendirilmesinde kullanılmaktadır. Obezite, Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre 25-29.9 kg/m² fazla kilolu, 30-34.9 kg/m² 1.derece obez, 35-39.9 kg/m² 2.derece obez ve 40 kg/m² üzeri 3.derece obez (morbid obez) olarak sınıflandırılmaktadır [68]. Abdominal obezite ile obezitenin metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonları arasında güçlü bir ilişkinin gösterilmesi nedeniyle BKİ ile birlikte bel çevresinin ölçümünün vücut yağ dağılımının belirlenmesi için gerektiği öne sürülmüştür [69]. Bel çevresinin erkekte >102cm, kadında >88cm olması tip II diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalık için yüksek risk göstergesidir. Uluslararası Diyabet Cemiyeti (IDF)-2005 tanı kriterlerine göre ise Avrupalı erkeklerde bel çevresi >94cm, kadınlarda >80cm olması risk faktörü olarak kabul edilmiştir.

Obezite prevalansı tüm dünyada giderek artmaktadır. Amerika'da yapılan Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Çalışması'na (NHANES) göre obezite prevalansı erkeklerde %19.5, kadınlarda %25 olarak bulunmuştur [70]. Ülkemizde 24.788 kişinin tarandığı Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi (TURDEP) çalışmasında obezite prevalansı kadınlarda %30, erkeklerde %13, genel popülasyonda ise %22 düzeyinde bulunmuştur. Santral obezite prevalansı %34'e kadar çıkmaktadır [71].

Obeziteyle tip II diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemi gibi iyi bilinen ilişkiler yanında kas-iskelet sistemi hastalıkları, venöz tromboembolik olaylar, uyku-apne sendromu ve çeşitli kanser (meme, uterus, kolon, özefagus, böbrek) tiplerinde artan sıklık dikkat çekicidir. Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü oluşturan santral obezite, glukoz intoleransı ve diyabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi sistemik bozuklukların bir araya gelmesi ile oluşan kompleks bir metabolik bozukluktur. Obezite ve metabolik sendrom prevalansı birbirine paralel artış göstermiş, NHANES III verilerine göre normal ağırlıkta olanlarda metabolik sendrom sıklığı %5 iken obez grupta %60 saptanmıştır. NCEP ATP III kriterleri alınarak yapılan bu çalışmada ortalama prevalans Amerika Birleşik Devletleri'nde erişkinlerde %22 bulunmuştur [69].

İntraabdominal yağ metabolik olarak oldukça aktif olup, serbest yağ asidi üretimi ile portal sistem aracılığı ile karaciğerde insülin direnci ve feedback mekanizmayla da hiperinsülinemiye neden olur. Bu bulgu vücuttaki yağ dağılımının özellikle abdominal bölgede olmasıyla, metabolik sendrom etyolojisinde önemli rol oynadığı fikrini desteklemektedir. Metabolik sendromda daha önemli bir yere sahip olan, kardiyovasküler hastalıklar ve insülin direnci için risk teşkil eden santral obezitedir. Santral adipoziteyi asıl,

omentum ve mezenter yağ dokularını kapsayan viseral adipozite temsil eder. Karın-içi yağ kitlesi bilgisayarlı tomografi ile veya magnetik rezonans ile saptanır. Erkek ve kadınlarda 130 cm²'yi aşan viseral yağ dokusunun lipoprotein metabolizmasında ve insülin-glukoz homeostazında bozukluk yarattığı ileri sürülmüştür. Viseral yağlanmada daha fazla lipoliz ve bunun neticesinde karaciğere daha fazla serbest yağ asidi salınımı olur. Bu sayede insülin direnci ve anormal yapıda (trigliseritten zengin) lipid partikülleri meydana gelir. Ayrıca viseral yağlar subkutan yağlara göre insülinin lipoliz üzerindeki supresör etkisine daha dirençlidir.

Yağ dokusunda, kas, karaciğer ve pankreas beta hücrelerinde biriken aşırı yağ kütlesi metabolik sendromdaki biyokimyasal değişiklikleri başlatmaktadır. Metabolik sendrom bileşenlerinden obezite ve hiperinsülineminin primer mi yoksa insülin direncine sekonder mi ortaya çıktığı netlik kazanmasa da günümüzde insülin direnci primer sorumlu kabul edilmektedir [72].

Artmış bel çevresi metabolik sendrom tanısında kullanılmaktadır. Abdominal adipozite, umblikusta bel çevresinin, en geniş yerinde ölçülen kalça çevresine oranı; bel\kalça oranı olarak tanımlanır. Abdominal obezlerde genellikle insülin direnci olmaktadır. Abdominal obezlerle insülin direnci ve metabolik sendrom arasında alt obeziteye kıyasla, daha kuvvetli bir korelasyon vardır [73].

Ayrıca insülin direnci olmayan kişilerde belirgin abdominal obezite oluşursa metabolik sendrom gelişebilir. Bu bulgu vücuttaki yağ dağılımının özellikle abdominal bölgede olmasıyla, metabolik sendrom etyolojisinde önemli rol oynadığı fikrini desteklemektedir [73]. Abdominal obeziteyi gösteren bel-kalça oranı sınırları ise tartışmalıdır. Sıklıkla kullanılan sınırlar erkeklerde >0.95, kadınlarda >0.85'dir. Bu ölçütlerle, Türk erkeklerinin %47'si, kadınlarının da %60.7 abdominal obeziteli görünmektedir. Bu, abdominal obeziteyi, Türk yetişkinlerinde kardiyovasküler hastalıkta en yaygın risk faktörleri arasında, sigara içimi, HDL kolesterol düşüklüğü ve hipertansiyondan sonra, dördüncü sıraya yerleştirir [74].

2.1.4.3) Aterojenik dislipidemi

NCEP ATP III kriterlerine göre, çeşitli risk faktörlerinin (geniş bel çevresi, trigliserit seviyelerinde artma, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeylerinde (HDL-K) azalma, hipertansiyon ve açlık kan glukoz seviyesinde artıştan üçünün bir arada bulunması) birlikteliği ile tanımlanan metabolik sendromun en önemli bileşenlerinden birisi aterojenik dislipidemidir

[21]. Aterojenik dislipidemi yüksek trigliserit düzeyi (>150 mg/dl), düşük HDL kolesterol düzeyi (kadında <50 mg/dl, erkekte <40 mg/dl) ve artmış küçük yoğun LDL partikülleri ile karakterizedir. Bu sendromda total non-HDL kolesterol düzeyi yükselmiş olabilir, sıklıkla gerçekte LDL kolesterol düzeyi anlamlı olarak artmamıştır. Yağ dokusunda ortaya çıkan serbest yağ asitleri karaciğere gelişi artarsa, karaciğerde trigliseritten zengin VLDL yapımı da artar. Fizyolojik şartlarda insülin VLDL'nin sistemik dolaşıma geçmesini önler [75]. Bu cevap kısmen insülinin apo B'nin parçalanması üzerine olan etkisindedir [76].

İnsülin aynı zamanda lipojeniktir, trigliserit yapımı ile ilgili birçok genlerin enzim aktivitesini artırır [77].

Ayrıca insülin lipoprotein lipaz enzimini de inhibe eder. İnsülin direnç durumunda abdominal yağ, gluteal ve femoral yağdan daha aktiftir ve lipolizi stimüle eden adrenerjik agonistlere daha hassastır. Ayrıca omental yağ insülinin antilipolitik etkisine derialtı yağ dokusundan daha az hassastır. Bu nedenle yağ dokusundan salınan serbest yağ asidi miktarı artar [9].

İnsülin direnci durumunda, insülin lipolizi arttıran lipoprotein lipaz enzimini yeteri kadar suprese edemediğinden abdominal yağ hücrelerinden serbest yağ asidi salınımını da engelleyemez [78]. Aterojenik dislipidemi gelişmesindeki anahtar faktör, obezitede hepatik lipaz aktivitesinin artmasıdır. Hepatik lipaz HDL kolesterol partikülünü parçalar ve kanda düzeyini düşürür. Bu azalma HDL yapı ve metabolizmasındaki değişikliklerdir.

Karaciğerde artmış serbest yağ asidi stimülasyonu ile trigliseritten zengin VLDL yapımı artar. Lipoprotein çekirdeğinde trigliserit artarken kolesterol ester azalmasından dolayı HDL içindeki kolesterol azalır. Trigliseritten zengin HDL ve LDL oluşur. HDL ve LDL partiküllerinin trigliseritten zengin muhtevaları metabolizmalarını değiştirir. Bu HDL'ler çabuk hidrolize olur ve düzeyleri düşer. Ayrıca lipoprotein yapısındaki bu değişiklik HDL'nin dolaşımdan klirensini de artırır [79]. Trigliseritten zengin LDL partikülleri lipolize maruz kalarak küçük yoğun LDL partiküllerini oluşturur. Meydana gelen dislipidemi aterojeniktir ve insülin direnci olan bireylerde kardiyovasküler riski artırır [76-79].

2.1.4.4) Hipertansiyon

Metabolik sendromda sistolik kan basıncının ≥ 130 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 85 mmHg bulunması ya da antihipertansif ilaç tedavisinin söz konusu olması 'yüksek kan basıncı' olarak tanımlanmaktadır [21]. Metabolik sendromlu hastaların %85'inden fazlasında (kriter olarak kabul edilen kan basıncı düzeylerine göre) hipertansiyon

mevcuttur [80]. Ülkemizde hipertansif hastalarda metabolik sendrom sıklığı %65 gibi çok yüksek bir oranda bulunmuştur [81].

Metabolik sendromda hipertansiyona sık rastlanma nedenleri:

- 1-Obezite
- 2-insülin direnci
- 3-Sempatik aktivite artışı
- 4-Oksidatif stres
- 5-Endotel disfonksiyonu
- 6-Renin-anjiotensin-aldosteron aktivasyonu
- 7-inflamatuar mediatörlerde artış
- 8-Obstrüktif uyku apnesi şeklinde özetlenebilir [82].

Hipertansiyonu olan hastaların yaklaşık yarısında metabolik sendrom yoktur [83]. Obezite; sempatik tonusta artış, hiperaldosteronizm eğilimi, kan basıncının tuza duyarlılığında artış ve kan hücrelerinde sitosolik serbest kalsiyum düzeylerinde artış, hücre içi magnezyum düzeylerinde azalma gibi mekanizmalarla kan basıncının yükselmesine yol açabilir [84].

Hipertansiyon ile insülin direnci arasında yakın bir ilişki vardır. Pollare ve arkadaşları; insülin klemp tekniği kullanarak yapmış oldukları bir çalışmada, normal bireylerin ve esansiyel hipertansiyonu olan normal kilolu kişilerin insülin etkileri araştırmışlardır. Ortaya çıkan sonuçlarda sistolik kan basıncı ile insülin direncinin şiddeti arasında pozitif ilişkiyi ortaya koymuşlardır [85]. Diyabeti ya da bozulmuş açlık glukozu (BAG) olmayan hipertansif hastaların yaklaşık dörtte birinde insülin direnci saptanmış ve bu hastalarda diğer metabolik bozuklukların oldukça sık olduğu dikkati çekmiştir [86]. İnsülin direnci saptanan normotansif bireylerde ileride hipertansiyon ortaya çıkma olasılığı yüksektir [87].

İnsülin direnci hipertansiyon oluşumunda çeşitli mekanizmalarla rol oynar. İnsülin direncini kompanse edebilmek için oluşan hiperinsülinemi; katekolamin düzeylerinin artması sonucu sempatik sinir sisteminin uyarılmasına, renal sodyum retansiyonuna, mitojenik insülin sinyal yolundaki etkiler nedeniyle vasküler düz kas hipertrofisine, endotel disfonksiyonuna ve nitrik oksit (NO) üretiminde azalmaya, hücre membranı boyunca iyon transportunun modifiye olması ve sitosolik kalsiyum artışına, anjiotensin II'ye vazopresör yanıtın ve aldosteron yanıtının artmasına neden olur [88].

Metabolik sendromda sempatik aktivite artışına yol açabilecek obezite, insülin direnci ve uyku apnesi gibi birçok neden vardır. Santral obezitesi olan kişilerde periferik obezitesi olanlara kıyasla sempatik aktivite artışının daha belirgin olduğu ortaya konmuştur [89].

Hipertansiyon oluşumunda önemli yer tutan insülin direnci ile yakın ilişkili olan oksidatif stres ile sodyum retansiyonu ve tuza duyarlılık arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir [90].

2.1.4.5) Proinflamatuvar sitokinler

Metabolik sendromun düşük dereceli inflamasyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir. İnflamasyon, doku hasarına karşı bölgesel koruyucu bir cevaptır. İnflamasyonun bölgesel etkilerine ek olarak gelişen, dolaşımda belirli proteinlerin artışı ile seyreden sistemik reaksiyon “akut faz cevabı” olarak bilinmektedir. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi endotel fonksiyonları bozarak vasküler hasar gelişmesine yol açar. İnsülin direnci NO aracılı vazodilatasyonu bozar. Metabolik sendromda ve DM’de süperoksit dismutaz gibi reaktif oksijen radikallerinin aşırı üretimine bağlı olarak NO miktarları azalır. İnsülin direnci adipoz dokudan serbest yağ asidi (SYA) salınımını uyararak reaktif oksijen radikallerinin artışına yol açar. Oksidatif stres, NO azalması ve dislipidemi transkripsiyon faktörlerinin regülasyonunu artırarak tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve interlökin-1 (IL-1) gibi inflamatuvar mediatörlerin sentezini artırır. Yağ dokusuna yerleşen makrofajların, lokal ve sistemik dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinlerin (CRP, TNF- α , IL-6) kaynağı olabileceği ileri sürülmektedir. Yağ dokusunda, kasta ve karaciğerdeki insülin direncinin; proinflamatuvar sitokinler ile anti-inflamatuvar, anti-aterojenik sitokin olan adiponektinin relatif eksikliği ile ilişkili olmasının yanında bunların yaptığı zararların direkt sonucu olabileceğine dair bulgular vardır [91].

2.1.4.6) Protrombotik durum

Metabolik sendromlu kişilerde fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitörün-1 (PAI-1) ve diğer koagülasyon faktörleri yükselmektedir. Koroner aterosklerozlu hastalarda fibrinolitik aktivitenin azaldığı birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir. Fibrinolitik aktivitenin azalması PAI-1 düzeylerinin yükselmesine bağlı olabilir. Genç yaşta miyokard infarktüsü geçirmiş kişilerde plazma PAI-1 düzeylerinin sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğu ve PAI-1 düzeylerinin plazma trigliserit düzeyi ile ilişkili olduğu saptanmıştır [92].

2.1.5) Tedavi

Metabolik Sendromun korunma ve tedavisinden bahsetmek için insülin rezistansı ve metabolik sendromun ölçülmesinin önemi, global risk faktörünün tayini, kardiyovasküler hastalık riskinin devamlılığı, beslenme ve gen ilişkisi kavramı, beslenme tavsiyeleri ve klinik beslenme tedavileri, kilo kontrolünün rolü, egzersiz, vitamin, antioksidan, mineral, mikrobeyin ve farmakolojik ilaç tedavisi gibi beslenme takviyelerini göz önünde bulundurmak gerekir. Metabolik sendromun tedavisine yönelik geniş, randomize çalışmalar yayınlanmamıştır. Ayrıca, bu hastalarda kan basıncı ve lipid tedavisi hedeflerinde de henüz görüşbirliğine ulaşılmamıştır. Öncelikle, temel bozukluk olarak görülen insülin direncinin düzeltilmesi amaçlanmalıdır. Ayrıca, metabolik sendromun her bir bileşeninin ayrı ayrı kontrolü ile diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi veya geciktirilmesi sağlanmalıdır. Metabolik sendrom için daha önceden tanımlanmış standart tedavi olmayıp tedavi multifaktöriyeldir. ATP III de dahil tüm kılavuzlar hayat tarzı değişikliğinin metabolik sendrom tedavisinin birinci basamağı olarak görmektedirler. Tedavinin hedefleri fiziksel aktivitenin artırılması, kilo kontrolünün sağlanması olup tedavi planının da yapılması gereken bir diğer konuda dislipidemidir. Metabolik sendromun en önemli klinik sonuçları kardiyovasküler hastalıklar ve tip II diyabettir. Kural olarak metabolik sendromda majör kardiyovasküler risk, metabolik sendromu olmayanlara göre 2 kat daha fazla, diyabet içinse risk 5 kat daha fazladır [93]. Diyabetin kendisi de kardiyovasküler hastalık için risk faktörüdür ve metabolik sendromla da beraberse bu risk daha da artmaktadır. Metabolik sendromun tedavisi genel anlamda yaşam tarzının değiştirilmesi, diyet, egzersiz, oral hipoglisemik ajanlar, lipid düşürücüler ve antihipertansif ajanlar olarak sıralanabilir [94].

- 1. Yaşam tarzı değişiklikleri:** Bu kişilerin zayıflaması en iyi enerji alımını azaltmak ve enerji harcamasını arttırmakla olur. Haftada 0.5-1 kg verebilmek için kalori alımı 500-1000 kaloriye düşülmelidir. Hedef ilk bir yıl için kilo kaybının % 7-% 10 civarında olmasıdır. Zayıflamaya hedef kiloya ulaşına dek devam edilmelidir.
- 2. Diyet:** Diyette en önemli noktalar doymuş yağların ve kolesterolün azaltılmasıdır. Doymuş yağ total kaloringin % 7'sinden az olmalı, kolesterol alımı 200 mg/dl'yi geçmemelidir.
- 3. Fiziksel aktivite:** İnsülin direnci varlığında iskelet kasının non-oksitadif glukoz metabolizması azalır. Fiziksel aktivite iskelet kasının lipid içeriğini ve insülin

direncini BKI' den bağımsız olarak azaltır. Düzenli egzersiz, vücut ağırlığını ve yağ oranını azaltır, hemoglobin A1c (HbA1c), LDL-K ve TG'leri düşürür, HDL - K artırır. Düzenli, orta şiddette, en az 30 dk. tercihen 60 dk. aralıklı yada devamlı egzersiz, haftanın 5-6 günü yapılmalıdır. Hastanın kardiyovasküler hastalığı mevcutsa hastanın egzersiz durumu mevcut hastalığına bağlı olarak düzenlenmelidir [95].

4. Aterojenik dislipidemi: Metabolik sendromda dislipidemisi olan yüksek riskli hastalarda statin ve fibrat grubu ilaçlar kullanılabilir. Statinler Hidroksi Metil Gluteril Koenzim-A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri olup en güçlü LDL kolesterol düşürücü ilaçlardır. Karaciğerde kolesterol sentezini inhibe ederler. Fibratlar ise trigliseritten zengin partiküllerin katabolizmasını hızlandırır ve VLDL oluşmasını azaltırlar. Yine fibratlar peroksizom proliferatör-aktive reseptör gammayı (PPAR- γ) aktive ederek, apolipoprotein A (apoA) genlerinin up-regülasyonu ile apolipoprotein C III (apoC III), PAI- 1 ve fibrinojen gen serilerinin ekspresyonunu azaltarak, HDL'yi yükseltir, trigliseritleri düşürürler. Ayrıca fibratlar lipoprotein lipaz gen ekspresyonunuda artırılır, bu enzimde LDL partiküllerini daha az aterojen yapıya sokar. Metabolik sendrom tedavisinde kullanılan ilaçlardan biri olan niacin, etkisini adipositlerden serbest yağ asidi mobilizasyonunu azaltarak ve karaciğerden VLDL çıkışını azaltarak gösterir. Statinler major kardiyovasküler hastalıkla ilgili olayları azaltır, fibratlarda aterojenik dislipidemiği azaltır. Bazı durumlarda statinlerin fibratlarla beraber kullanılması yüksek düzeydeki aterojenik dislipideminin düşürülmesinde başarılı olur. Fakat bu iki ilacın beraber kullanımı miyopati riskini arttırmaktadır [96]. Statin ile monoterapi ya da kombinasyon terapilerinde ilk birkaç ay boyunca kas ve karaciğer enzimlerinin takibi gerekmektedir. ATP III kılavuzları, risk kategorilerine göre LDL kolesterol için amaçlanan hedef değerleri ve hayat tarzı değişikliği ve/veya antihiperlipidemik ilaç başlanması için gerekli koşulları içeren önerilerde de bulunmaktadır [96].

- Kardiyovasküler hastalık (KVH): Miyokard enfarktüsü öyküsü, stabil olmayan angina, anjiyoplasti veya by-pass cerrahisi girişimi, klinik olarak anlamlı miyokard iskemisi kanıtı.
- Kardiyovasküler hastalık eşdeğeri: Aterosklerozun koroner dışı formlarının (periferik arter hastalığı, abdominal aortik anevrizma ve karotis arter hastalığı: > %50 darlık, transient iskemik ataklar veya karotis arter kökenli inme) varlığı, diyabet ve 10 yıllık KVH riskini > % 20 yapan 2+ risk faktörü.

- Risk faktörleri: Sigara kullanımı, hipertansiyon (kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif tedavi), düşük HDL kolesterol (<40 mg/dl), ailede prematür kalp hastalığı hikâyesi (1. derece erkek yakınında < 55 yaşta KVH hikâyesi, 1. derece kadın yakınında <65 yaşta KVH hikâyesi) ve yaş (erkeklerde ≥ 45 yaş, kadında ≥ 55 yaş).
- 5. Antihipertansif ilaçlar:** Kan basıncının biraz yükselmesi yaşam tarzı değişiklikleriyle kontrol altına alınabilse de, düşmemesi durumunda antihipertansif bir ajan başlanmalıdır. Metabolik sendromu olan kişilerde özellikle tip II diyabeti olanlarda anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE inhibitörü), anjiotensin reseptör blokerleri (ARB) etkili olmaktadır. Bu ilaçlar hem kardioprotektif hem de renoprotektif özellik taşımaktadırlar [97].
- 6. İnsülin direnci ve hiperglisemi:** Sadece yaşam tarzı değişikliği bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransının tip II diyabete dönüşümünü engelleyebilir. Metformin ve tiazolidinedionlar da bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olanlarda tip II diyabet riskini azaltmaktadır. Hemoglobin A1c % 6 civarında tutulursa mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar azalır [97].
- 7. Protrombotik durum:** Protrombotik olaylarda tromboza olan eğilimi azaltabilmek için düşük doz aspirin ve diğer antitrombotik ilaçları kullanmaktır. Ayrıca yüksek riskli metabolik sendromlu hastalara da aspirin vermek uygun bulunmaktadır [97].

2.1.6) Prediyabet ve OGTT

Diyabet gelişimi yönünden yüksek risk taşıyan yani bozulmuş açlık glukozu ve/veya bozulmuş glukoz toleransı da denilen prediyabet, diyabet kriterlerini sağlamayan ve normale göre ise yüksek glukoz değerleridir. Bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT), normal glukoz dengesi ile diyabet arasındaki evreleri açıklamak için kullanılır [98-100]. Bozulmuş açlık glukozu, hastalarda (glukozun $100-125$ mg/dl ($5.6-6.9$ mmol/l) olduğu ve bozulmuş glukoz toleransı ise (75 gram glukoz yüklemesi ile yapılan) OGTT'nin 2. saat plazma glukozunun $140-199$ mg/dl ($7.8-11.1$ mmol/l) olduğu durumdur [100]. Bozulmuş glukoz toleransına sahip birçok hasta günlük yaşamında normoglisemiktir. Bu hastaların ancak sıklıkla oral glukoz yüklemesi ile yapılan standardize OGTT'de hiperglisemileri saptanır. Ayrıca bu hastalar BAG ve BGT normal veya normale yakın hemoglobin A1c (HbA1c) değerlerine sahiptirler [100].

Amerikan Diyabet Derneği, 2003'te bozulmuş açlık glukozu alt sınırını 110'dan 100mg/dl'ye çekmiştir. Oysa WHO'ya göre alt sınır hala 110 mg/dl kabul edilmektedir [101]. Yani bozulmuş açlık glukozu kavramı için ADA ve WHO kılavuzlarına göre yapılmış tanımlar günümüzde birbiri ile çelişmektedir. Bunun yanında BAG veya BGT tanısının diyabet tanısı veya komplikasyonları açısından önemi, erken tedavi (diyabet tanısı konulmadan önce) gerektirip gerektirmediği yönünde de farklı görüşler vardır. Bir kısım araştırmacıya göre prediyabetin selim kabul edilemeyeceği, diyabet öncesi asemptomatik bir dönemi temsil ettiği ve kardiyovasküler risk artışı ile açıkça ilişkili olduğu vurgulanmıştır [102]. Hatta prediyabet ile ilişkili KVH risk artışının (kan basıncı ve trigliserid düzeyi artışı) daha ergenlikte gözlenebildiği gösterilmiştir [101]. Gençlerdeki bu prediyabetin hem insülin direncinin ve hem de insülin salgılanmasının birinci ve ikinci fazlarının kaybı nedeni sonucu glukoz dağılım indexinde % 90 düşüş ile geliştiği saptanmıştır [103]. Diyabet riskini değerlendirmek için BAG, BGT ve HbA1c ölçümleri gibi doğrudan ölçümler ve metabolik sendrom varlığı gibi belirteçleri kapsayan bir dizi yaklaşım vardır. Hoorn'un uzun dönemli toplanan verilerinde BAG veya BGT bulunan kişilerde 6 yıllık kümülatif diyabet görülme sıklığının % 33-34 olduğu, hem BAG hem de BGT olanlarda ise % 65 diyabet geliştiği gösterilmiştir [104]. Karşıt olarak, BAG ve BGT yararlı olmadığını savunanlar da vardır [105]. Prediyabet ile obezite (özellikle abdominal veya viseral obezite), aterojenik dislipidemi (yüksek TG ve/veya düşük HDL) ve hipertansiyonu kapsayan metabolik sendromun büyük oranda örtüştüğü ve her ikisinde de koroner riskin arttığı saptanmıştır [106]. Lorenzo ve arkadaşları, metabolik sendromlu ancak BAG olmayanlarda diyabet riskinin 5 kat, BAG olanlarda ise riskin 20 kat arttığını ortaya koymuştur [107]. Steiner ve arkadaşları ise, hem prediyabetin hem de metabolik sendromun artmış koroner risk ile ilişkisini göstermişlerdir [108].

Oral Glukoz Tolerans Testi:

Günümüzde diyabet için önerilen tanısal testlerin hiçbirisi %100 özgün ve %100 duyarlı değildir. Diyabet tanısı koymada en duyarlı test oral glukoz tolerans testi (OGTT) kabul edilmektedir [98]. Eğer hastada semptomlar yok veya hafifse ve glisemi tanılarını zorluyorsa OGTT gerekebilir. Ayrıca bozulmuş glukoz toleransı tanısı için de OGTT'ye gerek vardır. Test, en az 3 günlük kısıtlanmamış diyet (her gün > 150 g karbonhidrat alımı) ve sınırlanmamış egzersiz ve 8-14 saatlik açlık sonrasında, glukoz yüklemesi sonrası sabah iki veya daha fazla venöz plazma kanında glukoz düzeyinin saptanmasına dayanır [100].

OGTT endikasyonu olan durumlar:

- Tarama testinde BAG ve/veya BGT olması,
- Obezite ve/veya ailede diyabet öyküsünün olması,
- Ailesinde otozomal dominant olan MODY tipi diyabet öyküsü olması,
- Gestasyonel diyabeti belirlemek veya dışlamak (gestasyonel diyabeti veya iri bebek doğurma öyküsü olması),
- Açıklanamayan nöropati, retinopati, erken ateroskleroz, koroner damar hastalığı ve periferik damar hastalığının bulunması,
- Operasyon, stres, travma, infarktüs, diyabetojenik ilaç kullanımı olması veya gebelik esnasında hiperglisemi veya glikozüri saptanması (bu olaylar geçtikten sonra),
- Metabolik sendrom düşünülmesi,
- Reaktif hipoglisemiye uyan yakınmaların olması

2.1.7) Hipertrigliseridemi

Hipertrigliseridemi heterojen bir hastalık grubudur. Hipertrigliseridemi, KKH açısından riskli olan HDL-K düşüklüğü ve küçük yoğun LDL-K yüksekliği ile kuvvetli ilişkilidir ve prematür KKH ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [109,110]. Ancak başlangıçta, yapılan çok değişkenli analizler TG'leri KKH için bağımsız risk faktörü olarak göstermemiştir [111]. Bunun nedeni artmış TG düzeyleri ile ilişkili olan çok sayıda değişkenin bulunmasıdır. Serum TG düzeyindeki yükselmeler total, HDL-K ve LDL-K ile yakın korelasyon nedeniyle gölgelenebilir. Obezite, hareketsizlik, aşırı alkol tüketimi, HT, DM, sigara, insülin direnci, glukoz intoleransı ve protrombotik durum TG düzeyleri ile ilişkilidir [111]. Kronik böbrek yetersizliği, nefrotik sendrom, Cushing Hastalığı, lipodistrofi, hamilelik, genetik nedenler de TG düzeylerini etkilerler. ATP III kılavuzuna göre TG son yıllarda yapılan meta-analizlerde ise artmış TG düzeyleri KKH için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur [112,113].

Trigliseritlerin ateroskleroza ve akut koroner sendromlara yol açmadaki mekanizmaları;

1-TG'den zengin VLDL partiküllerinin monosit-makrofaj kökenli hücreler tarafından fazla miktarda alınması sonucunda aterosklerozun en erken lezyonu olan köpük hücrelerinin oluşumu [114].

2-TG yüksekliğine sıklıkla LDL yüksekliği ve HDL düşüklüğünün eşlik etmesi

3-Trigliseritten zengin VLDL'nin endotel hücrelerine plazminojen bağlanmasını engellemesi sonucunda damar lümeninde tromboza yatkınlığın artması

4-Doku plazminojen aktivatörünün inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)'i değişikliğe uğratarak plazmin yapımına engel olarak tromboza yatkınlığın artması [114].

TG'lerin tokluk plazma düzeyleri lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz enzimleri tarafından düzenlenir. Lipoprotein lipaz TG'i serbest yağ asitleri, monogliserid ve digliseridlere çevirir, böylece yağ asitlerinin periferik dokularca alınabilmesini sağlar. Hepatik lipaz TG ve fosfolipidleri şilomikron ve VLDL-K kalıntılarından alarak karaciğere şilomikron alımını artırır. Yemek sonrası diyetle alınan yağ hidrolize uğrar. Oluşan serbest yağ asitleri, mono ve digliseridler ince bağırsakta TG'den zengin şilomikron partiküllerine dönüştürülür. Adipoz doku ve kastaki kapiller yataklarda lipoprotein lipaz ile karşılaşan şilomikronlar hidrolize olur. Oluşan serbest yağ asitleri adipositler tarafından alınarak depolanır veya miyositlerce enerji üretiminde kullanılır [115].

Şilomikron kalıntıları lipolitik süreç sonunda TG'lerinin % 75'ini kaybederler. Kolesterol esterleri ve apolipoprotein E açısından zenginleşirler. Şilomikron kalıntıları hepatositler yoluyla hızlıca kandan temizlenirler. Tokluk hipertrigliserideminin lipoprotein lipaz aktivitesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Lipoprotein lipazaktivitesinde azalma trigliseritten zengin lipoproteinlerin, şilomikron ve VLDL-K konsantrasyonlarının artmasına yol açar.

Artan VLDL-K yine lipoprotein lipaz için şilomikronlarla yarışır. Bu da hipertrigliseridemi ve tokluk lipemisine neden olur. VLDL-K ve şilomikron kalıntıları, hasara uğramış damar endotelinden geçerek aterojenik sürecin başladığı damar duvarının subendotelyal boşluğuna geçmektedirler. TG'den zengin partikül sayısı aterosklerotik kardiyovasküler hastalık sürecini bu yolla etkilemektedir. Partikül sayısının fazla olması, partiküllerin damar duvarından geçme ve duvarda kalma ihtimallerini arttırmaktadır. Daha fazla partikül daha hızlı ve daha çok aterogenez anlamına gelmektedir [116].Trigliseritten zengin lipoproteinlerin kolesterol içeriği zenginleşince kişide aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski daha fazla olmaktadır. Bu ilişki, şilomikron ve VLDL-K kalıntılarının

apolipoprotein E eksikliği nedeniyle kanda biriktiği disbetalipoproteinemik hastalarda ateroskleroz riskinin artmış olmasıyla kanıtlanmıştır [117]. Apolipoprotein B48, TG ve retinil palmitatın artmış düzeylerinin erkeklerde KKH varlığını gösterdiği ortaya konmuştur [118]. Kalıntı lipoproteinlerin birikmesi hem aterojenik lipid profili hem aktive FVII aktivitesini arttırarak prokoagulan etki hem de plazminojen düzeyini arttırarak antifibrinolitik etki oluşturmakta bunlar da aterogenezi şiddetlendirmektedir [119-120].



3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışmaya Ağustos 2013 ve Şubat 2014 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları, diyabet ve obezite polikliniklerine başvuran ve aşağıdaki kriterlere uyan bireyler arasında gerçekleştirildi. Bu çalışmayla ilgili gerekli izin İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Komisyonu tarafından verildi (Tarih:01.08.2013, Karar No:2013/0036). Çalışma süresince Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uyuldu.

Çalışmaya Alınma Kriterleri:

- 18 yaş üstü olmak
- Açlık kan glukozunun ≥ 100 mg/dL ve < 126 mg/dL olması veya HbA1c (%) değerinin $\geq 5.7 \leq 6.4$ olması
- Araştırmayı kabul ettiğine dair yazılı onayı bulunan hastalar (Ek-1)

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

- Kronik böbrek yetersizliği
- Kronik karaciğer hastalığı
- Nefrotik sendrom
- Diyabet
- Hipo-hipertiroidi
- Malabsorbsiyon bozuklukları ve enteropatiler
- Lipid metabolizmasını etkileyen ilaç kullanımı
- Glukoz metabolizmasını etkileyen ilaç kullanımı
- Trigilserit >400 mg/dl olması
- Bel çevresi ölçümünü etkileyecek durum veya hastalık olması (Gebelik, batında asit veya kitlesi olanlar vb)

3.1) Çalışma Tasarımı:

Çalışmaya alınma kriterlerine uyan ve çalışmaya katılmaya onay veren hastaların demografik özellikleri, eşlik eden hastalıkları, sigara ve alkol alışkanlıkları ve kullandıkları ilaçlar öğrenildi, antropometrik ve biyokimyasal verileri kaydedildi (Ek-2). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tanımlamasına göre MetS saptanan olgular MetS grubunu, MetS saptanmayan olgular ise kontrol grubunu oluşturdu. Her iki gruba da 75 gr. oral glukoz ile glukoz yükleme testi (OGTT) yapıldı. Sıfırıncı saat, 1. saat ve 2. saatte insulin, glukoz ve trigliserid ölçümleri yapıldı. Gruplar demografik, antropometrik ve biyokimyasal verilerine göre karşılaştırıldı. OGTT sonrası 0. 1. ve 2. saat trigliserit konsantrasyonları ile klinik özellikler arasındaki ilişkiyi belirlemek için korelasyon analizi yapıldı.

3.2) Tanımlamalar

MetS tanısı için IDF kriterleri esas alındı [bel çevresi >94cm (erkek) veya >80cm (kadın) olması ve aşağıdaki tanı kriterlerinden en az ikisinin bulunması: kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg (veya antihipertansif ilaç kullanımı); açlık plazma glukozu ≥ 100 mg/dl (veya antidiyabetik ilaç kullanımı); açlık trigliserit (≥ 150 mg/dl veya yüksek trigliserit için ilaç tedavisi alması; HDL-K <40mg/dl (erkek) veya <50mg/dl (kadın) veya düşük HDL-K için ilaç tedavisi alması [1]. OGTT için Dünya Sağlık Örgütü'nce önerilen protokol uygulandı [121].

3.3) Antropometrik Ölçümler:

Fizik muayenede kan basıncı, boy, kilo, bel çevresi ölçüldü. Kan basıncı en az 10 dakika istirahat sonrası oturur pozisyonda, iki koldan uygun civalı tansiyon aleti ile Korotkoff faz I ve faz V sesleri esas alınarak ölçüldü. Kan basıncı yüksek olan koldan ikinci ölçüm yapıldı. İki ölçüm arasına en az üç dakika olacak şekilde sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamaları alındı. Vücut ağırlığı, bel çevresi ve boy standart ölçüm aletleri ile aynı kişi tarafından ölçüldü. Bel çevresi, hasta ayaktayken spina iliaca anterior superior ve arcus costa arasından geçen düzlemde belin en dar yerinden ve hafif ekspiryum yaptırılarak ölçüldü. BKİ, Quetlet indeksi kullanılarak hastanın kilogram cinsinden ağırlığı, metre cinsinden boyunun karesine bölünerek (kg/m^2) hesaplandı.

3.4) Biyokimyasal Ölçümler:

Hastaların son üç ay içinde yapılmış olan açlık kan glukozu (AKG), HbA1c, total kolesterol (TK), HDL-K, LDL-K değerleri kaydedildi. Hastalardan 12 saat açlığı takiben; sıfırıncı saat açlık glukozu, trigliserit ve insülin düzeyleri için venöz kan örneği alınarak akabinde 75 gr glukoz ile OGTT yapıldı ve 1.saat ile 2.saat glukoz, trigliserit, insülin düzeyleri için tekrar venöz kanörnekleri alındı. OGTT yapılan bu hastalardan 0., 1. ve 2. saatlerde antikoagülan içermeyen jelli tüplere alınan numuneler maksimum 1 saat içinde 2500 g' de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlarda glukoz, trigliserit ve insülin analizleri eş zamanlı gerçekleştirildi. Glukoz ve trigliserit ölçümleri COBAS 8000 analizöründe (Roche Diagnostics GmbH, Almanya) yapıldı. Serum insülin düzeyleri kemilüminesans yöntemle Access DxI 800 Access analizöründe (Beckman Coulter Inc. ABD) ölçüldü.

3.5) İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Repeated Measures test (Tekrarlı ölçümlerde Varyans Analizi) ve ikili karşılaştırmaların değerlendirmelerinde düzeltilmiş Bonferroni test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Friedman Test ve ikili karşılaştırmaların değerlendirilmesinde Wilcoxon Signed Ranks test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi, Fisher-Freeman-Halton exact test ve Yates' Continuity Correction test (Yates düzeltilmeli Ki-kare) kullanıldı. Parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde de Pearson Korelasyon Analizi ve Spearman's Korelasyon Analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.01$ ve $p < 0.05$ düzeylerinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 88 prediyabetik olgu (70 kadın, 18 erkek, ortalama yaş: 48.73±9.69) alındı. MetS grubu 51 olgudan (42 kadın, 9 erkek), kontrol grubu 37 olgudan (28 kadın, 9 erkek) oluştu. Grupların demografik ve antropometrik özellikleri tablo 1’de verilmiştir. Gruplar arası yaş ve cinsiyet özellikleri benzerdi. MetS grubunda antihipertansif ilaç kullanma sıklığı (p=0.001), BMI (p=0.001), bel çevresi (p=0.001) ve sistolik kan basıncı (p=0.028) ortalamaları kontrol grubuna göre yüksekti.

Tablo 1: Grupların demografik ve antropometrik özellikleri

		Genel (n=88)	MetS (n=51)	Kontrol (n=37)	<i>p</i>
		<i>Ort±SD</i>	<i>Ort±SD</i>	<i>Ort±SD</i>	
Yaş (yıl)		48.73±9.69	48.69±10.13	48.78±9.18	0.963
Cinsiyet; n (%)	Kadın	70 (79,5)	42 (82,4)	28 (75,7)	0.618
	Erkek	18 (20,5)	9 (17,6)	9 (24,3)	
Sigara; n (%)	İçiyor	20 (22,7)	12 (23,5)	8 (21,6)	0.923
	İçmiyor	55 (62,5)	31 (60,8)	24 (64,9)	
	Bırakmış	13 (14,8)	8 (15,7)	5 (13,5)	
Alkol; n (%)		12 (13,6)	5 (9,8)	7 (18,9)	0.360
Antihipertansif ilaç; n (%)		27 (30,7)	25 (49,0)	2 (5,4)	0.001
Beden kütle indeksi (kg/m²)		31.52±5.96	33.98±5.87	28.12±4.20	0.001
Bel çevresi (cm)	Genel	95.53±11.63	100.31±11.23	88.95±8.66	0.001
	Kadın	94.16±11.78	98.55±11.24	87.57±9.35	0.001
	Erkek	100.89±9.57	108.56±6.86	93.22±3.90	0.001
Sistolik kan basıncı (mmHg)		120.23±15.92	123.24±17.49	116.08±12.54	0.028
Diastolik kan basıncı (mmHg)		73.81±10.14	75.39±10.67	71.62±9.06	0.085

Grupların biyokimyasal özellikleri tablo 2’de verilmiştir. MetS grubunda trigliserit (p=0.001), insülin (p=0.009) ve HOMA-IR (p=0.045) düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek, HDL kolesterol düzeyleri düşüktü (p=0.001).

Tablo 2: Grupların biyokimyasal özellikleri

	<i>Genel (n=88)</i>	<i>MetS (n=51)</i>	<i>Kontrol (n=37)</i>	<i>p</i>
	<i>Ort±SD</i>	<i>Ort±SD</i>	<i>Ort±SD</i>	
Açlık kan glukozu (mg/dl)	107.48±6.11	107.47±6.60	107.49±5.43	0.990
Total kolesterol (mg/dl)	217.53±47.10	214.65±37.75	221.51±57.90	0.531
Trigliserit	148.05±73.82	170.96±81.10	116.46±47.60	0.001
HDL kolesterol (mg/dl)	51.07±13.48	46.65±13.41	57.16±11.12	0.001
LDL kolesterol (mg/dl)	135.20±41.93	132.16±34.52	139.41±50.62	0.454
Non-HDL	165.22±44.98	167.80±37.13	161.65±54.34	0.554
Trigliserit/HDL	3.31±2.28	4.16±2.58	2.14±0.96	0.170
İnsülin	8.76±4.50	9.70±4.88	7.47±3.60	0.009
HOMA-IR	2.02±1.06	2.20±1.12	1.77±0.93	0.045

OGTT sonuçlarına göre normoglisemi, bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet saptanan olguların gruplara göre dağılımı tablo 3’te verilmiştir. Gruplar arasında OGTT sonuçlarına göre normoglisemi, bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet saptanan hasta sıklıkları anlamlı farklılık göstermedi.

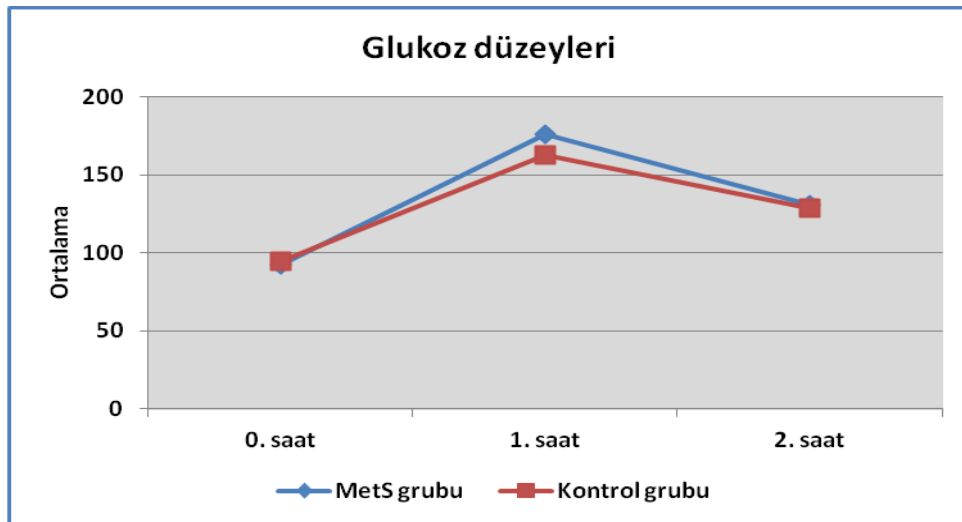
Tablo 3: Gruplara göre OGTT sonuçları değerlendirilmesi

		<i>Genel</i>	<i>MetS</i>	<i>Kontrol</i>	<i>p</i>
		<i>(n=88)</i>	<i>(n=51)</i>	<i>(n=37)</i>	
		<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
OGTT	Normoglisemi	62 (70,5)	36 (70,6)	26 (70,3)	0.999
	BGT	22 (25,0)	13 (25,5)	9 (24,3)	
	DM	4 (4,5)	2 (3,9)	2 (5,4)	

OGTT sonuçlarına göre grupların 0,1 ve 2. saat glukoz değerleri ve değişim farkları tablo 4 ve şekil 1’de verilmiştir. Gruplar arası 0,1 ve 2. saat glukoz değerleri benzerdi (3’ü içinde $p>0.05$). OGTT sonrası glukoz düzeyleri her iki grupta da 1. saatte anlamlı artış, 2. saatte ise 1.saatte göre anlamlı azalma gösterdi.

Tablo 4: Gruplara göre OGTT’deki glukoz değerlerinin değerlendirilmesi

Glukoz	Genel (n=88)		MetS (n=51)	Kontrol (n=37)	p
	Ort±SD		Ort±SD	Ort±SD	
0. saat	93.19±8,61		92.14±7.91	94.65±9.41	0.178
1. saat	170.28±42.19		175.65±42.91	162.89±40.59	0.163
2. saat	129.70±33.79		130.67±35.40	128.38±31.87	0.756
<i>p</i>	0.001		0.001	0.001	
Farklar (Değişimler)		Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	p
1. vs 0. saat	Fark	77.09±40.16	83.51±39.68	68.24±39.66	0.059
	<i>p</i>	0.001	0.001	0.001	
2. vs 0. saat	Fark	36.51±32.33	38.53±34.34	33.73±29.58	0.419
	<i>p</i>	0.001	0.001	0.001	
2. vs 1. saat	Fark	-40.58±39.42	-44.98±41.94	-34.51±35.33	0.248
	<i>p</i>	0.001	0.001	0.001	

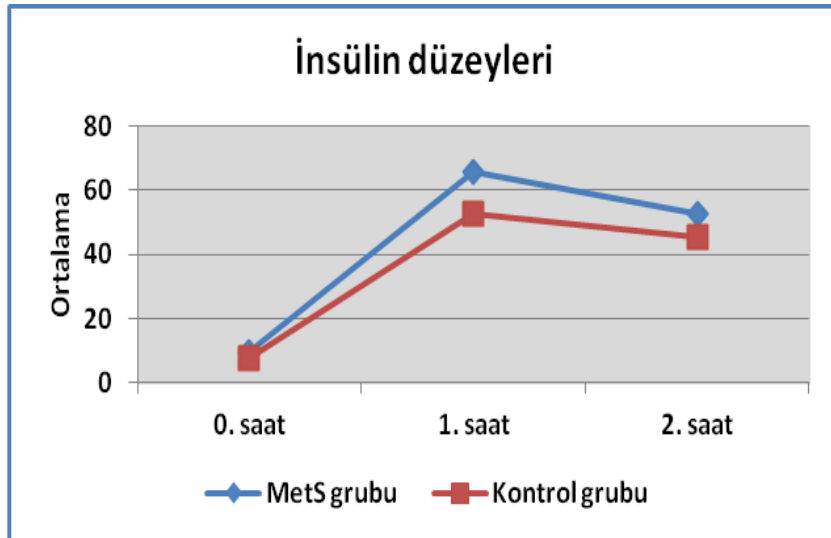


Şekil 1: Gruplara göre glukoz düzeylerinin dağılımı

OGTT sonuçlarına göre grupların 0,1 ve 2. saat insülin düzeyleri ve değişim farkları tablo 5 ve şekil 2’de verilmiştir. Metabolik sendromlu grupta 0. ve 1. saat insülin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksekti (sırasıyla $p=0.009$ ve $p=0.030$). OGTT sonrası insülin düzeyleri her iki grupta da 1. saatte anlamlı artış, 2. saatte ise anlamlı azalma gösterdi.

Tablo 5: Gruplara göre insülin değerlerinin değerlendirilmesi

İnsülin	Genel (n=88)		MetS (n=51)	Kontrol (n=37)	p
	Ort±SD		Ort±SD	Ort±SD	
0. saat	8.76±4.50		9.70±4.88	7.47±3.60	0.009
1. saat	60.15±29.73		65.53±29.88	52.72±28.24	0.030
2. saat	49.70±31.03		52.69±33.47	45.59±27.21	0.342
<i>p</i>	0.001		0.001	0.001	
Farklar	Ort±SD		Ort±SD	Ort±SD	p
1. vs 0. saat	Fark	51.38±28.31	55.84±27.90	45.25±28.08	0.050
	<i>p</i>	0.001	0.001	0.001	
2. vs 0. saat	Fark	40.94±29.23	42.99±31.11	38.12±26.59	0.449
	<i>p</i>	0.001	0.001	0.001	
2. vs 1. saat	Fark	-10.44±29.23	-12.84±34.98	-7.13±18.60	0.444
	<i>p</i>	0.001	0.015	0.016	



Şekil 2: Gruplara göre insülin düzeylerinin dağılımı

MetS ve kontrol gruplarının normoglisemisi veya BGT/DM'si olanlar şeklinde kategorize edildiğindeki 0,1 ve 2. saat insülin düzeylerine göre karşılaştırılması tablo 6'da verilmiştir. Metabolik sendromu olan normoglisemik olgularda 2. saat insülin düzeyi BGT/DM'si olanlara göre düşük bulundu ($p=0.010$). Her iki grupta da normoglisemisi veya BGT/DM'si olanlarda insülin düzeylerinin OGTT 1. saatte anlamlı yükseldiği, 2. saatte ise normoglisemisi olanlarda anlamlı azaldığı, BGT/DM'si olanlarda ise anlamlı arttığı görüldü.

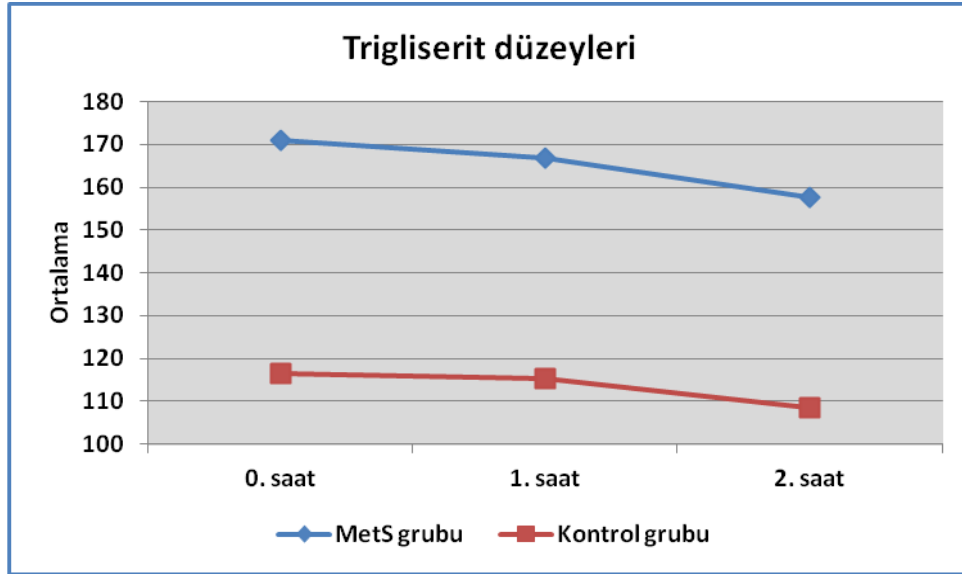
Tablo 6: Gruplarda OGTT sonucuna göre insülin düzeylerinin karşılaştırılması

İnsülin	MetS (n=51)			Kontrol (n=37)			
	Normoglisemi (n=36)	BGT / DM (n=15)	p	Normoglisemi (n=26)	BGT / DM (n=11)	p	
	Ort±SD	Ort±SD		Ort±SD	Ort±SD		
0. saat	9.39±3.88	10.44±6.83	0.967	7.27±3.90	7.95±2.87	0.435	
1. saat	67.35±31.09	61.16±27.28	0.535	52.71±28.34	52.75±29.37	0.816	
2. saat	45.70±32.07	69.47±31.68	0.010	41.26±27.09	55.84±25.81	0.068	
p	0.001	0.001		0.001	0.001		
Farklar	Ort±SD	Ort±SD	p	Ort±SD	Ort±SD	p	
1. vs 0. saat	Fark	57.97±29.45	50.72±23.92	0.374	45.44±28.99	44.80±27.14	0.921
	p	0.001	0.001	0.001	0.003		
2. vs 0. saat	Fark	36.31±30.32	59.03±27.70	0.009	33.99±27.13	47.89±23.57	0.058
	p	0.001	0.001	0.001	0.003		
2. vs 1. saat	Fark	-21.66±34.80	8.31±25.75	0.004	-11.45±18.52	3.09±15.00	0.033
	p	0.001	0.281	0.002	0.534		

OGTT sonuçlarına göre grupların trigliserit düzeyleri ve değişim farkları tablo 7 ve şekil 7'de verilmiştir. MetS'lu grupta 0,1 ve 2. saat trigliserit düzeyleri kontrol grubuna göre yüksekti (tümü için $p>0.05$). OGTT sonrası 2. saat trigliserit düzeylerinin her iki grupta da anlamlı düştüğü görüldü.

Tablo 7: Gruplara göre trigliserit değerlerinin değerlendirilmesi

Trigliserit	Genel (n=88)	MetS (n=51)	Kontrol (n=37)	p	
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD		
0. saat	148.05±73.82	170.96±81.10	116.46±47.60	0.001	
1. saat	145.25±67.67	166.94±72.82	115.35±46.01	0.001	
2. saat	137.06±69.12	157.76±74.29	108.51±49.33	0.001	
<i>p</i>	0.001	0.001	0.001		
Farklar	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	p	
1. vs 0. saat	Fark	-2.80±13.04	-4.02±15.21	-1.11±9.18	0.068
	<i>p</i>	0.142	0.195	1.000	
2. vs 0. saat	Fark	-10.99±18.30	-13.20±20.53	-7.95±14.42	0.379
	<i>p</i>	0.001	0.001	0.006	
2. vs 1. saat	Fark	-8.19±14.14	-9.18±16.28	-6.84±10.59	0.990
	^d <i>p</i>	0.001	0.001	0.001	



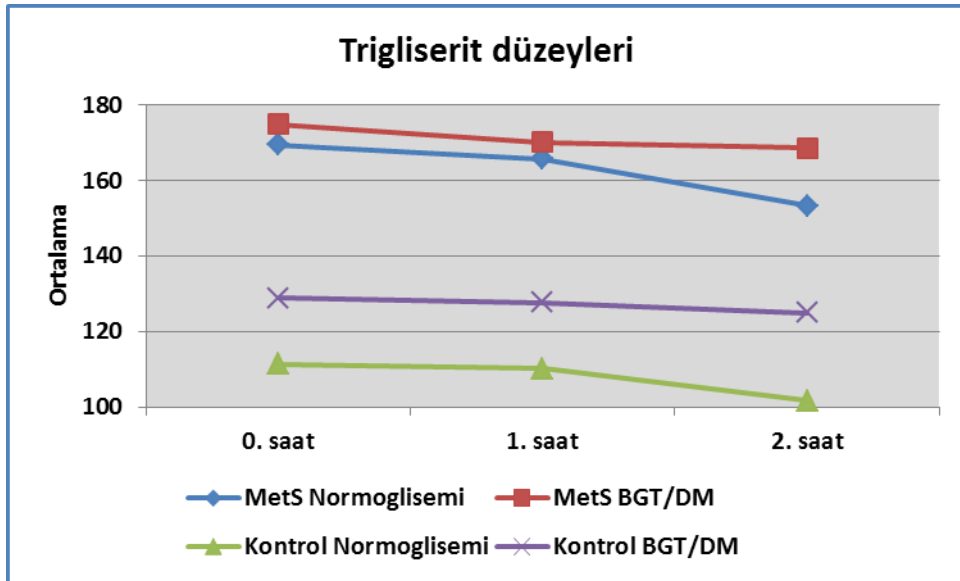
Şekil 3: Gruplara göre trigliserit düzeylerinin dağılımı

MetS ve kontrol gruplarının normoglisemisi veya BGT/DM'si olanlar şeklinde kategorize edildiğindeki 0, 1 ve 2. saat trigliserit düzeylerine göre karşılaştırılması tablo 8'de

ve şekil 5'te verilmiştir. Her iki grupta da normoglisemisi olanlarda trigliserit düzeylerinin OGTT 2. saatte anlamlı düştüğü görüldü.

Tablo 8: Gruplarda OGTT sonucuna göre trigliserit düzeylerinin karşılaştırılması

Trigliserit	MetS (n=51)			Kontrol (n=37)		
	Normoglisemi (n=36)	BGT/ DM (n=15)	<i>p</i>	Normoglisemi (n=26)	BGT/ DM (n=11)	<i>p</i>
	Ort±SD	Ort±SD		Ort±SD	Ort±SD	
0. saat	169.36±88.14	174.80±63.61	0.502	111.27±48.76	128.73±44.47	0.273
1. saat	165.67±76.90	170.00±64.35	0.733	110.19±46.88	127.55±43.54	0.213
2. saat	153.28±76.86	168.53±69.05	0.444	101.62±46.89	124.82±53.39	0.173
<i>p</i>	0,001	0,247		0,001	0,478	
Farklar	Ort±SD	Ort±SD	p	Ort±SD	Ort±SD	p
1. vs 0. saat	-3.69±17.22	-4.80±9.18		-1.08±8.61	-1.18±10.86	
<i>p</i>	0.084	0.069	0.901	0.475	0.894	0.777
2. vs 0. saat	-16.08±22.26	-6.27±13.88		-9.65±13.52	-3.91±16.31	
<i>p</i>	0.001	0.125	0.154	0.001	0.443	0.279
2. vs 1. saat	-12.39±17.31	-1.47±10.36		-8.58±9.99	-2.73±11.31	
<i>p</i>	0.001	0.649	0.018	0.001	0.359	0.387



Şekil 4: Gruplarda OGTT sonucuna göre trigliserit düzeyi dağılımları

Gruplardaki OGTT 2. saat trigliserit düzeyleri ile yaş ve antropometrik parametreler arasındaki korelasyon analizi tablo 9’da verilmiştir. Genel olarak OGTT 2. saat trigliserit düzeyleri BMI ve bel çevresi ile, metabolik sendromlu olgularda bel çevresi ile, kontrol grubunda ise yaş ile pozitif korelasyon gösterdi.

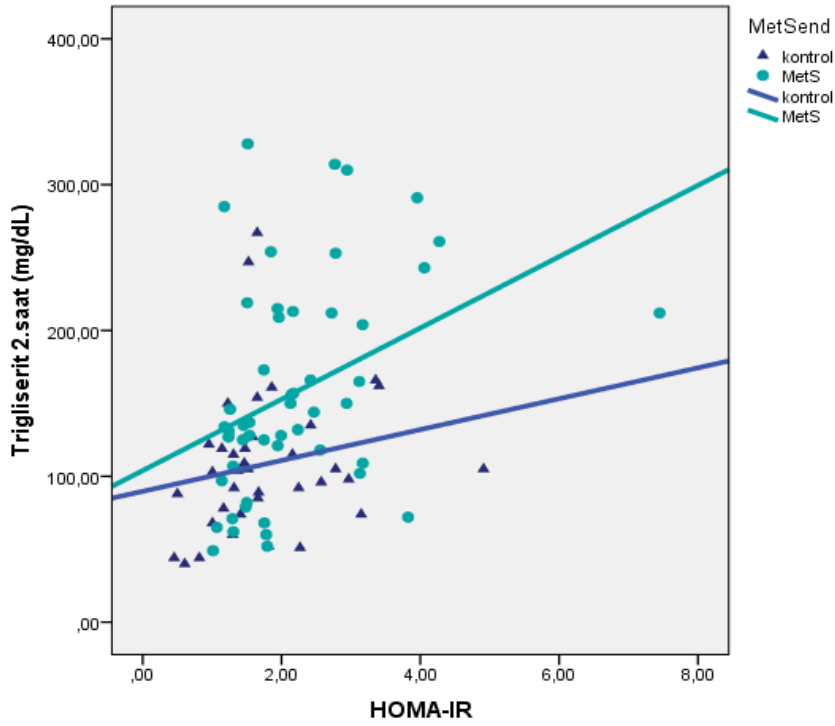
Tablo 9: Gruplardaki OGTT 2. saat trigliserit düzeyleri ile yaş ve antropometrik parametreler arasındaki korelasyon analizi

	OGTT 2. saat trigliserit					
	Genel (n=88)		MetS (n=51)		Kontrol (n=37)	
	r	p	r	p	r	p
Yaş	0.086	0.428	-0.052	0.715	0.433	0.007
BMI	0.261	0.014	0.086	0.547	0.172	0.308
Bel çevresi (genel)	0.440	0.001	0.360	0.009	0.245	0.145
Bel çevresi (kadın) (n=70)	0.330	0.005	0.250	0.110	0.175	0.373
Bel çevresi (erkek) (n=18)	0.683	0.002	0.152	0.697	0.580	0.101
SKB (mmHg)	-0.093	0.387	-0.223	0.116	-0.091	0.594
DKB (mmHg)	-0.005	0.963	-0.068	0.635	-0.099	0.560

Gruplardaki OGTT 2. saat trigliserit düzeyleri ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon analizi tablo 10’da ve şekil 5’te verilmiştir. Genel olarak OGTT 2. saat trigliserit düzeyleri AKŞ, TG/HDL kolesterol, non-HDL, insülin ve HOMA-IR ile pozitif, HDL kolesterol ile negatif korelasyon, MetS’lu grupta AKŞ, TG/HDL kolesterol, non-HDL, insülin ve HOMA-IR ile pozitif, HDL kolesterol ile negatif korelasyon, kontrol grubunda total kolesterol, LDL kolesterol ve TG/HDL kolesterol ile pozitif korelasyon gösterdi.

Tablo 10: Gruplardaki OGTT 2. saat trigliserit düzeyleri ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon analizi

	OGTT 2. saat Trigliserit					
	Genel (n=88)		MetS (n=51)		Kontrol (n=37)	
	r	p	r	p	r	p
AKŞ (mg/dl)	0.265	0.013	0.358	0.009	0.097	0.568
Total kolesterol (mg/dl)	0.205	0.055	0.191	0.180	0.375	0.022
LDL-K (mg/dl)	0.116	0.280	0.026	0.856	0.374	0.022
HDL-K (mg/dl)	-0.514	0.001	-0.517	0.001	-0.242	0.149
TG/HDL	0.936	0.001	0.915	0.001	0.906	0.001
Non-HDL	0.325	0.002	0.377	0.006	0.305	0.066
İnsülin	0.408	0.001	0.423	0.002	0.318	0.055
HOMA-IR	0.412	0.001	0.432	0.002	0.324	0.051



Şekil 5: Gruplarda trigliserit 2.saat ölçümleri ile HOMA-IR ilişkisi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçları, metabolik sendromlu hastalarda metabolik sendromu olmayanlara göre insülin direnci ile ilişkili olarak karbonhidrat yüklemesi sonrası trigliserit cevabının abartılı olabileceği hipotezini desteklememiştir. Bununla birlikte birçok çalışmada gösterildiği gibi bu çalışmada da, MetS'lu hastalarda insülin direnci (HOMA-IR), BMI, abdominal obezite (bel çevresi) parametreleri ile karbonhidrat yüklemesine 2. saat trigliserit cevabı arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir.

Hipertrigliserideminin koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı konusu halen tartışmalı olmakla birlikte giderek artan kanıtlar postprandiyal hipertrigliserideminin, ateroskleroz ve koroner arter hastalığı gelişimine katkıda bulunduğunu göstermektedir [111-120]. Koroner arter hastalığı olan hastalarda abartılı postprandiyal lipemi ve trigliseritten zengin lipoprotein artıklarının artmış olduğu gösterilmiştir [119]. Bundan dolayı postprandiyal lipeminin düzeltilmesi ve özellikle lipoprotein artıklarının kan düzeylerinin düşürülmesi kardiyovasküler hastalık yönünden yüksek riskli hastalarda yararlı olacaktır [119-120]. Ancak postprandiyal hipertrigliserideminin tespit edilmesine yönelik testlerin klinik kullanımında standardizasyon problemleri bulunmaktadır. Birçok çalışmada çeşitli miks öğünler (çeşitli oranlarda karbonhidrat, yağ ve protein içeren) ya da oral metabolik test (standart yağ solüsyonları) kullanılmış ve ortak özellik olarak her birinde yaklaşık 2. ve/veya 4. saatte postprandiyal trigliserit piki gözlemlenmiştir [122-123]. Örneğin Rubin ve ark. standart yüksek yağ öğününe OGTT'yi eklemişler, Jereoen ve ark. standardize 6 saatlik yağ yükleme testi kullanmışlar, Bettina Mittendorfer ve Labros Sidossis yüksek karbonhidrat diyeti (%75 kompleks karbonhidrat, %10 yağ ve %15 protein) ve izoenerjik yüksek yağ diyeti (%30 karbonhidrat, %55 yağ ve %15 protein) iki hafta boyunca kullanmışlar, Park KH ve ark düşük kalorili standart oranda yağ içeren solüsyonlar vermişlerdir [122-125]. Ancak bu yöntemlerin hasta yatışı gerektirmesi ve maliyet etkin olmaması klinik kullanımlarını sınırlandırmaktadır.

Karbonhidrat yüklemesi sonrası obez ve normal kilolu insanlarda postprandiyal trigliserit düzeyini araştıran çalışmalarda obezlerin normal kilolu bireylere göre

karbonhidratın indüklediği hipertrigliseridemiye daha duyarlı olduğu gösterilmiştir [5]. Bizim çalışmamızda metabolik sendromlu hastalarda insülin direnci ile ilişkili olarak karbonhidrat yüklemesi sonrası trigliserit cevabının abartılı olabileceği hipotezi test edilmiştir. Bu amaçla metabolik sendromu olan ve olmayan prediyabetiklerde OGTT sonrası postprandiyal trigliserit cevapları karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak OGTT sonrası ikinci saat trigliserit düzeylerinin her iki grupta da anlamlı düşüş göstermiş olması metabolik sendromlu hastalarda karbonhidrat yüklemesi sonrası trigliserit cevabının abartılı olabileceği hipotezini desteklememiştir. İnsülin direnci varlığında, adipoz dokuda hormona duyarlı lipaz inhibisyonunun azalmasının yanı sıra çizgili kaslarda insülin direncine bağlı serbest yağ asitlerinin kas hücrelerine girişinin engellenmesi sonucu fazla miktarda ortaya çıkan serbest yağ asitlerinin, portal sistem yoluyla karaciğere ulaşarak VLDL sentezinde artışa neden olduğu bilinmektedir. Öte yandan adipoz doku ve kaslarda insülinin tetiklediği lipoprotein lipaz aktivitesinin azalmasına bağlı olarak VLDL'nin periferik olarak parçalanması da yağ asidi artışına katkıda bulunmaktadır. VLDL'nin karaciğerden sentez ve outputunun artması sonuç olarak trigliseritten zengin lipoproteinlerde birikmeye neden olmaktadır. Bizim çalışmamızda OGTT sırasında 2. saat trigliserit düzeylerindeki düşüş erken faz insülin sekresyonunun trigliserit üzerindeki akut düşürücü etkisinden kaynaklanabilir. Çünkü bilinmektedir ki erken faz insülin sekresyonu lipoliz inhibisyonu ve lipoprotein lipaz aktivitesinde artış yapabilir [126].

Her iki grupta da normoglisemi alt gruplarında OGTT sonrası 0-2. saat ve 1-2. saat trigliserit değişimleri (Δ TG) istatistiksel olarak anlamlıyken; BGT/DM alt gruplarında anlamlı olmadığı tespit edildi. Sonuç olarak normoglisemik alt gruplardaki bu değişimin metabolik sendromdan bağımsız olduğu görüldü. Muhtemelen normoglisemik olgularda glukoz yüklemesine erken faz insülin sekresyonu yanıtına bağlı olarak trigliserit akut düşmekte, ancak bozulmuş glukoz metabolizması olan grupta kronik hiperinsülinizme adaptasyon nedeniyle trigliserit düşürücü yanıt zayıf olmaktadır. Bu çalışmada trigliserit değişimlerinin (Δ TG) metabolik sendrom ve kontrol grubu arasında farklılık göstermemesinin sebebi her iki grubun da prediyabetik olgulardan oluşması olabilir.

OGTT sonrası glukoz ve insülin düzeylerinin her iki grupta da 1. saatte anlamlı artış, 2. saatte ise anlamlı azalma göstermesi erken faz insülin sekresyonu ile ilişkili beklenen bir bulgudur. Bununla birlikte her iki grupta da OGTT 2. saat insülin düzeylerinin 1. saat insülin düzeylerine göre normoglisemisi olanlarda anlamlı azalırken, BGT/DM'si olanlarda anlamlı

yükselmesi bozulmuş glukoz toleransı veya diyabeti olan olgulardaki erken faz insülin sekresyon bozukluğu ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda OGTT sonuçlarına göre normoglisemi, bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet saptanan hasta sıklıkları metabolik sendrom ve kontrol gruplarında farklılık göstermemiştir. Bu bulgu kontrol grubunun da prediyabetik hastalardan seçilmiş olmasından kaynaklanabilir.

Tip 2 diyabetli hastalarda postprandiyal hipertrigliserideminin insülin direnci ile ilişkili olduğu ve bunun koroner arter hastalığı riskini arttırdığı gösterilmiştir [111-113]. Bizim çalışmamızda OGTT sonrası 2. saat trigliserit düzeyleri ile AKŞ, bel çevresi, HDL kolesterol, Trigliserit/HDL, insülin ve HOMA-IR gibi insülin direnci ile ilişkili parametreler arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur. Bu bulgu metabolik sendromlu hastalarda karbonhidrat yüklemesi sonrası trigliserit düzeylerinin insülin direnci ile ilişkili bulunduğu bilgisini desteklemektedir.

Çalışmanın kısıtlılıkları: OGTT süresinin test protokolü gereği sadece 2 saatle sınırlandırılmış olması, örneklem büyüklüğünün nispeten düşük olması ve her iki gruptaki hastaların da OGTT endikasyonu bakımından prediyabetik olgulardan seçilmesi bir kısıtlılık oluşturabilir. Gerçekte kontrol olgularının sağlıklı olgulardan seçilmesi sonuçların daha iyi yorumlanmasını sağlayabilirdi, ancak sağlıklı bir gruba OGTT yapmak şu an için endikasyon dahilinde bulunmamaktadır.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları metabolik sendromlu hastalarda karbonhidrat yüklemesi sonrası trigliserit cevabının abartılı olabileceği hipotezini desteklememiştir. Bununla birlikte MetS'lu hastalarda OGTT sonrası 2. saat trigliserit düzeylerinin HOMA-IR ve metabolik sendrom parametreleri ile anlamlı korelasyon göstermiş olması trigliserit ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi destekler görünmektedir.

6. SONUÇLAR

- Metabolik sendromlu hastalarda, metabolik sendromu olmayanlara göre; insülin direnci ile ilişkili olarak beklenen karbonhidrat yüklemesi sonrası abartılı trigliserit cevabı bulunmamıştır.
- MetS'lu hastalarda insülin direnci (HOMA-IR), BMI, abdominal obezite (bel çevresi) parametreleri ile karbonhidrat yüklemesine 2. saat trigliserit cevabı arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir.
- OGTT sırasında 2. saat trigliserit düzeylerinde anlamlı düşüş görülmüştür. Bu durum erken faz insülin sekresyonunun trigliserit üzerindeki akut düşürücü etkisinden kaynaklanıyor olabilir.
- OGTT sonrası 2. saat trigliserit düzeyleri ile AKŞ, bel çevresi, HDL kolesterol, Trigliserit/HDL, insülin ve HOMA-IR gibi insülin direnci ile ilişkili parametreler arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur.
- Her iki grupta da normoglisemi alt gruplarında OGTT sonrası 0-2. saat ve 1-2. saat trigliserit değişimleri (Δ TG) istatistiksel olarak anlamlıyken; BGT/DM alt gruplarında anlamlı olmadığı tespit edildi. Bu durum normoglisemik olgularda glukoz yüklemesine erken faz insülin sekresyonu yanıtına bağlı olarak trigliseritin akut düşmesi ve bozulmuş glukoz metabolizması olan grupta kronik hiperinsülinizme adaptasyon nedeniyle trigliserit düşürücü yanıtın zayıf olması ile açıklanabilir
- OGTT sonrası glukoz ve insülin düzeylerinin her iki grupta da 1. saatte anlamlı artış, 2. saatte ise anlamlı azalma göstermiştir. Bu durum erken faz insülin sekresyonu ile ilişkili beklenen bir bulgudur.
- Her iki grupta da OGTT 2. saat insülin düzeylerinin 1. saat insülin düzeylerine göre normoglisemisi olanlarda anlamlı azalırken, BGT/DM'si olanlarda anlamlı yükselmesi bozulmuş glukoz toleransı veya diyabeti olan olgulardaki erken faz insülin sekresyon bozukluğu ile ilişkili olabilir.

KAYNAKLAR

1. Zimmet PZ, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb.* 2005;12: 295-300.
2. Kolovou, G. D. , K. K. Anagnostopoulou, and D. V. Cokkinos. Pathophysiology of dyslipidaemia in the metabolic syndrome. *Postgrad. Med J.* 2005;81: 358-366.
3. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109:433-438.
4. Parks EJ, Hellerstein MK. Carbohydrate-induced hypertriglycerolemia: historical perspective and review of biological mechanisms. *Am J Clin Nutr.* 2000;71: 412-433.
5. Dallongeville J, Harbis A, Lebel P, Defoort C, Lairon D, Fruchart JC, Romon M. The plasma and lipoprotein triglyceride postprandial response to a carbohydrate tolerance test differs in lean and massively obese normolipidemic women. *J Nutr.* 2002;132: 2161-2166.
6. Rivellese AA, De Natale C, Di Mario L, Patti L, Iovine C, Coppola S, Del Prato S, Riccardi G, Annuzi G. Exogenous and endogenous postprandial lipid abnormalities in type 2 diabetic patients with optimal blood glucose control and optimal fasting triglyceride levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89: 2153-2159.
7. Annuzzi G, De Natale C, Di Mario L, Patti L, Iovine C, Coppola S, Del Prato S, Riccardi G, Rivellese AA. Insulin resistance is independently associated with postprandial alterations of triglyceride-rich lipoproteins in type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;12: 2397-2402.
8. Tushuizen, Maarten E, Michaela D, Robert JH. Postprandial dysmetabolism and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Postgrad Med J.* 2005;81: 1-6.
9. Kylin E. Studien ueber das Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämiesyndrom. *Zentralbl Inn Med.* 1923;44: 105-127.
10. Vague J. La differentiation sexuelle, facteur determinant des formes de l'obésité. *Presse Med.* 1947;57: 339-340.
11. Avogaro P, Crepaldi G. Essential hyperlipidemia, obesity and diabetes. *Diabetologia* 1965;1: 137

12. Haller H. Epidemiologie und assoziierte Risikofaktoren der Hyperlipoproteinämie (Epidemiology and associated risk factors of hyperlipoproteinemia). *Z Gesamte Inn Med* 1977;32: 124–128.
13. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37: 1595-1607.
14. DeFronzo RA. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidaemia and atherosclerosis. *Neth J Med*. 1997;50: 191-197.
15. Kaplan NM. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*. 1989;149: 1514-1520.
16. Despres JP, Lemieux I. The insulin resistance-dyslipidemia syndrome: the most prevalent cause of coronary artery disease? *CMAJ* 1993;148: 1339-1340.
17. Hjermann I. The metabolic cardiovascular syndrome: syndrome X, Reaven's syndrome, insulin resistance syndrome, atherothrombogenic syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;20:(Suppl 8):S5-S10.
18. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15: 539-53.
19. Chalmers J. 1999 World Health Organization International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens*. 1999;17: 151-183.
20. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch JK, 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: 364-376.
21. Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285: 2486-2497.
22. Alberti KG, Zimmet PZ, Shaw JE. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366: 1059-1062.
23. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James T, Loria CM, Smith SC. 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: 1640-1645.

24. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28: 629-636.
25. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004;33: 351-375.
26. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *JAMA* 2002;287: 356-359.
27. Bataille V, Perret B, Dallongeville J, Arveiler D, Yarnell J, Ducimetière P, Ferrières J. Metabolic syndrome and coronary heart disease risk in a population-based study of middle-aged men from France and Northern Ireland: A nested case-control study from the PRIME cohort. *Diabetes Metab.*2006;32: 475-479.
28. Assmann G, Guerra R, Fox G, Cullen P, Schulte H, Willett DW, Grundy SM. Harmonizing the definition of the metabolic syndrome: comparison of the criteria of the Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States American and European populations. *Am J Cardiol.* 2007;99: 541-548.
29. Bo S, Gentile L, Ciccone G, Baldi C, Benini L, Dusio F, et al. The metabolic syndrome and high C-reactive protein: prevalence and differences by sex in a southern-European population-based cohort. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005;21: 515-524.
30. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CDA, Bouter LM, Heine RJ. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005;112: 666-673.
31. Miccoli R, Bianchi C, Odoguardi L, Penno G, Caricato F, Giovannitti MG, Pucci L, Del Prato S. Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults according to ATP III definition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2005;15: 250-254.
32. Lorenzo C, Serrano-Rios M, Martinez-Larrad MT, Gonzalez-Sanchez JL, Seclen S, Villena A, Gonzalez-Villalpando C, WilliamsK, Haffner SM. Geographic variations of the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program–Adult Treatment Panel III definitions of the metabolic syndrome in nondiabetic subjects. *Diabetes Care,* 2006; 29: 685-691.
33. Santos AC, Barros H. Prevalence and determinants of obesity in an urban sample of Portuguese adults. *Public Health,* 2003;117: 430-437.
34. Athyros VG, Gonatakis ES, Bathianaki M, Monedas I, Goudevenos IA Papageorgiou AA, et al. Awareness, treatment and control of the metabolic syndrome and its components: a multicentre Greek study. *Hellenic J Cardiol.* 2005;46: 380-386.

35. Kolcic I, Vorko-Jovic A, Salzer B, Smoljanovic M, Kern J, Vuletic S. Metabolic syndrome in a metapopulation of Croatian island isolates. *Croat Med J.* 2006;47: 585-592.
36. Boronat M, Chirino R, Varillas VF, Saavedra P, Marrero D, Fabregas M, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in the island of Gran Canaria: comparison of three major diagnostic proposals. *Diabet Med.* 2005;22: 1751-1756.
37. Herva A, Rasenen P, Miettunen J, Timonen M, Lakso K, Veijola J, et al. Co-occurrence of metabolic syndrome with depression and anxiety in young adults: the Northern Finland 1966 Birth cohort study. *Psychosom Med.* 2006;68: 213-216.
38. Alexander CM, Landsman PB, Grundy SM. The influence of age and body mass index on the metabolic syndrome and its components. *Diabet Obes Metab.* 2008;10: 246-250.
39. Gupta R, Deedwania PC, Gupta A, Rastogi S, Panwar RB, Kothari K. Prevalence of metabolic syndrome in an Indian urban population. *Int J Cardiol.* 2004;97: 257-261.
40. Ramachandran A, Snehalatha C, Satyavani K, Sivasankari S, Vijay V. Metabolic syndrome in urban Asian Indian adults a population study using modified ATP III criteria. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003;60: 199-204.
41. Deepa M, Farooq S, Datta M, Deepa R, Monahan V. Prevalence of metabolic syndrome using WHO, ATP III and IDF definitions in Asian Indians: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-34). *Diabetes Metab Res Res.* 2007;23: 127-134.
42. Boonyavarakul A, Choosaeng C, Supasynhd 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.
43. 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.
44. Li ZY, Xu GB, Xia TA. Prevalence rate of metabolic syndrome and dyslipidemia in a large professional population in Beijing. *Atherosclerosis* 2006;184: 188-192.
45. Feng Y, Hong X, Li Z, Zhang W, Jin D, Liu X, et al. Prevalence of metabolic syndrome and its relation to body composition in a Chinese rural population. *Obesity* 2006;14: 2089-2098.

46. Tanaka H, Shimabukuro T, Shimabukuro M. High prevalence of metabolic syndrome among men in Okinawa. *J Atheroscler Thromb*. 2005;12: 284-288.
47. Aizawa Y, Kamimura N, Watanabe H, Makiyama Y, Usuda Y, Watanebe T, Kurashina Y. Cardiovascular risk factors are really linked in the metabolic syndrome: this phenomenon suggests clustering rather than coincidence. *Int J Cardiol*. 2006;109: 213-218.
48. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner arter hastalığının baş suçlusu metabolik sendrom: Sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyoloj Dergisi*. 2002;30: 8-15.
49. Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A, Erol C, Öngen Z, Temizhan A, Çelik Ş. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61: 548-53.
50. Mehmet Ş, Gülay SG, Metabolik Sendroma Güncel Bakış, *İç Hast Der*. 2011;18: 125-131.
51. Oğuz A, Altuntaş Y, Karşıdağ K, Güleç S, Temizhan A, Akalın AA, et al. The prevalence of metabolic syndrome in Turkey. *Obes Rev*. 2010;11: 486.
52. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*. 2003;163:427-36.
53. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988;37: 1415-1607.
54. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;64: 1169-1173.
55. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med*. 1987;317:350-357.
56. Haffner SM. Prediabetes, insulin resistance, inflammation and CVD risk. *DiabRes Clin Pract*. 2003;61: 9-18.
57. Bonora E, Kiehl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders. *Diabetes* 1998;47: 1643-1649.
58. Chiu JD, Richey JM, Harrison LN, Zuniga E, Kolka CM, Kirkman E, Ellmerer M, Bergman RN. Direct administration of insulin into skeletal muscle reveals that the transport of insulin across the capillary endothelium limits the time course of insulin to activate glucose disposal. *Diabetes*, 2008;57: 828-835.

59. Kutlu, M. İnsulin reseptör Tayini ve Reseptör Dinamiğinin İncelenmesi. Kitap: Diabetolojiye giriş. Editörler: Büyükdevrim S, Yılmaz T, Satman İ, Dinççağ N, Karşıdağ K, Altuntaş Y. Fatih Ofset, İstanbul, 1996: 67-68.
60. Trischitta V, Brunetti A, Chiavetta A, Benzi L, Papa V, Vigneri R. Defects in insulin-receptor internalization and processing in monocytes of obese subjects and obese NIDDM patients. *Diabetes* 1989;38: 1579-1584.
61. Seino S, Seino M, Bell GI. Human insulin-receptor gene. *Diabetes* 1990;39: 129-133.
62. Kadowaki, T et al. Five mutant alleles of the insulin receptor gene in patients with genetic forms of insulin resistance. *J Clin Invest.* 1990;86: 254-262.
63. Olefsky JM, Reaven GM. Insulin binding in diabetes: relationships with plasma insulin levels and insulin sensitivity. *Diabetes* 1977;26: 680-688.
64. Cusi K, Maezono K, Osman A, et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase-and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest* 2000;105:311-320.
65. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 1998;8: 18-25.
66. Groop LC, Bonnadona RC, Del Prato S, et al. Effect of insulin on oxidative and nonoxidative pathways of free fatty acid metabolism in human obesity. *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* 1992;263: E79-84.
67. Korugan U, Altuntas Y, Hekim N. Can insulin mediated suppression of FFA and glycerol be used to evaluate the lipolytic activity during iv insulin tolerance test? *Diabetologia* 1997;40: A245.
68. Consultation, WHO Obesity: preventing and managing the global epidemic. World Health Organization technical report series 2000;894.
69. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. *Obes Res* 1998;6:51-209.
70. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003;289: 76-79.
71. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, et al. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes care* 2002;25: 1551-1556.
72. Arıkan E. Obezite ve Metabolik Sendrom. *Turk Clin J Intern Med Sciences* 2005;37: 18-23.

73. Jensen MD, Haymond MW, Rizza RA, Cryer PE, Miles JIM. Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. *J Clin Invest.* 1989;83: 973-988.
74. Onat A. Türkiye'de Obezitenin Kardiyovasküler Hastalıklara Etkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2003;31: 279-289.
75. Lewis GF, Steiner G. Acute effects of insulin in the control of VLDL production in human. Implication for the insulin resistant state. *Diabetes Care* 1996;19: 390-393.
76. Taghibiglou C, Rashid-Kolvear F, Vanlanderstine SC. Hepatic very low density lipoprotein-Apo B overproduction is associated with attenuated hepatic insulin signaling and overexpression of protein tyrosine phosphatase-1B in a fructose-fed hamster model of insulin resistance. *J Biol Chem.* 2002;277: 793-803.
77. Foufelle F, Fere P. New perspectives in the regulation of hepatic glycolytic and lipogenic genes by insulin and glucose a role for the transcription factor sterol regulatory element binding protein1c. *Biochem J.* 2002;366: 377-391.
78. Eckel RH, Yost TJ, Jensen DR. Alterations in lipoprotein lipase in insulin resistance. *Int Obes Relat Metab Disord.* 1995;19: 16-21.
79. Brinton EA, Eisenberg S, Breslow JL. Increased Apo A-I and Apo-A-II fractional catabolic rate in patients with low high density lipoprotein cholesterol levels with or without hypertriglyceridemia. *J Clin Invest.* 1991;87: 536-544.
80. Franklin SS, Barboza MG, Pio JR, Wong ND. Blood pressure categories, hypertensive subtypes, and the metabolic syndrome. *J Hypertens.* 2006;24: 2009-2016.
81. Kabakci G, Koylan K, Kozan O, Buyukozturk K, Ilerigelen B;ICEBERG Investigators. Evaluation of the metabolic syndrome in hypertensive patients: results from the ICEBERG Study. *J Cardiometab Syndr.* 2007;3: 168-173.
82. Yanai H, Tomono Y, Ito K, Furutani N, Yoshida H, et al. The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome. *Nutr J.* 2008;7: 1-6.
83. Rahmouni K, Correia MLG, Haynes WG, Mark AL. Obesity-associated hypertension new insights into mechanisms. *Hypertension* 2005;45: 9-14.
84. Weidmann P, De Courten M, Boehlen L, Shaw S. The pathogenesis of hypertension in obese subjects. *Drugs* 1993;46: 197-209.
85. Pollare T, Hans L, Christian B. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metab* 1990;39: 167-174.
86. Lind L, Berne C, Lithell H. Prevalence of insulin resistance in essential hypertension. *J Hypertens.* 1995;13: 1457-1462.

87. Wagenknecht LE, Mayer EJ, Rewers M, Haffner S, Selby J, Borok GM, et al. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS): objectives, design, and recruitment results. *Ann Epidemiol.* 1995;5: 464-472.
88. Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL, Esler M, Grassi G, Julius S, et al. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome *J Hypertens.* 2007;25: 909-920.
89. Grassi G, Dell'Oro R, Facchini A, Trevano FQ, Bolla GB, Mancia G. Effect of central and peripheral body fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives. *J Hypertens.* 2004;22: 2363-2369.
90. Sarafidis PA, George LB. The antinatriuretic effect of insulin: an unappreciated mechanism for hypertension associated with insulin resistance? *Am J Nephrol.* 2007;27: 44-54.
91. Weisber SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;112: 1796-1808.
92. Jansson JH, Nilsson TK, Olofsson BO. Tissue plasminogen activator and other risk factors as predictors of cardiovascular events in patients with severe angina pectoris. *European H J.* 1991;12: 157-161.
93. 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: 3125-3142.
94. Rosenson RS. New Approaches in the intensive management of cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *Curr Probl Cardiol.* 2005;30: 241-280.
95. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH. American college of endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract.* 2003;9: 237-252.
96. Grundy SM, Cleeman JI, Bairey Merz C. For the coordinating committee of the national cholesterol education program. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. American College of Cardiology Foundation and American Heart Association. *Circulation* 2004;110: 227-239.
97. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346: 393-403.
98. Gómez-Pérez FJ, Aguilar-Salinas CA, López-Alvarenga JC, Perez-Jauregui J, Guillen-Pineda LE, Rull JA. Lack of agreement between the World Health Organization

- Category of impaired glucose tolerance and the American Diabetes Association category of impaired fasting glucose. *Diabetes Care*. 1998;21: 1886-8.
99. The Expert Committee on the Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160-3167.
 100. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27(Suppl 1), S5-S10.
 101. Williams DE, Cadwell BL, Cheng YJ, Cowie CC, Gregg EW, Geiss LS, Engelgau MM, Narayan KM, Imperatore G. Prevalence of impaired fasting glucose and its relationship with cardiovascular disease risk factors in US adolescents, 1999-2000. *Pediatrics*. 2005;116(5): 1122-1126.
 102. Bloomgarden ZT. American College Of Endocrinology Pre-Diabetes Consensus Conference: part one. *Diabetes Care*. 2008;3: 2062-2069.
 103. Gungor N, Bacha F, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Youth type 2 diabetes: insulin resistance, beta-cell failure, or both? *Diabetes Care*. 2005;28: 638-644.
 104. De Vegt F, Dekker JM, Jager A, Hienkens E, Kostense PJ, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ. Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population: The Hoorn Study. *JAMA*. 2001;285: 2109-13.
 105. Genuth S, Kahn R. A step backward or is it forward? *Diabetes Care*. 2008;31: 1093-6.
 106. Alexander CM, Landsman PB, Grundy SM. Metabolic syndrome and hyperglycemia: congruence and divergence. *Am J Cardiol*. 2006;98: 982-5.
 107. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and WorldHealth Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30: 8-13.
 108. Steiner G. Lipid lowering in the patients with prediabetes/metabolic syndrome: what is the evidence? *Curr Opin Lipidol*. 2008;19: 585-91.
 109. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, Jacobs DR Jr, Bangdiwala S, Tyroler HA. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. *Circulation*. 1989;79: 8-15.

110. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res.* 2002;43: 1363-1379.
111. Hulley SB, Rosenman RH, Bawol RD, Brand RJ. Epidemiology as a guide to clinical decisions: the association between triglyceride and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1980;302: 1383-9.
112. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular riskfactor. *Am J Cardiol* 1998;81: 7B-12B.
113. Assmann G, Schulte H, Funke H, von Eckardstein A. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998;19 (suppl M): M8-M14.
114. Prof. Dr. Hüsniye Yüksel, Prof. Dr. Ayşe Özdemir; Hipertrigliseridemi Koroner Kalp Hastalığı İçin Bağımsız Risk Faktörüdür? *Türk Kardiyoloji Derneği Arş* 2001; 29: 313-320
115. Mahley RW, Huang Y, Rall SC Jr. Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia(dysbetalipoproteinemia). Questions, quandaries, and paradoxes. *J Lipid Res* 1999;40: 1933-1949
116. Simons LA, Dwyer T, Simons J, Bernstein L, Mock P, Poonia Balasubramaniam S, Baron D, Branson J, Morgan J. Chylomicrons and chylomicron remnants in coronary artery disease: a case-control study. *Atherosclerosis* 1987;65: 181-189.
117. Karpe F. Postprandial lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *J Intern Med* 1999;246: 341-355.
118. Ginsberg HN, Jones J, Blamer WS, Thomas A, Karmally W, Fields L, Blood D, Begg MD. Association of postprandial triglyceride and retinyl palmitate response with newly diagnosed exercise-induced myocardial ischemia in middle-aged men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15: 1829-1838.
119. Patsch JR, Miesenböck G, Hopferwieser T, Mühlberger V, Knapp E, Dunn JK, Gotto AM Jr, Patsch W. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb.* 1992;12: 1336-1345.
120. Cohn JS. Postprandial lipemia: emerging evidence for atherogenicity of remnant lipoproteins. *Can J Cardiol.* 1998;14: 18B-27B.
121. World Health Organization. Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Technical Report Series 727. Geneva: WHO, 1985

122. Rubin D. , Helwig U. , Nothnagel M., Fölsch UR. , Schreiber S. , Schrezenmeir J. Association of postprandial and fasting triglycerides with traits of the metabolic syndrome in the Metabolic Intervention Cohort Kiel. Eur. J Endocrinol. 2010;162(4): 719-727.
123. Van Wijk Jeroen PH, et al. Rosiglitazone improves postprandial triglyceride and free fatty acid metabolism in type 2 diabetes. Diabetes Care 2005;28: 844-849.
124. Mittendorfer B. , Sidossis L. S. Mechanism for the increase in plasma triacylglycerol concentrations after consumption of short-term, high-carbohydrate diets. Am J Clin Nutr. 2001;73(5): 892-899.
125. Park KH. , Kim KJ. , Lee BW. , Kang ES. , Cha BS. , Lee HC. The effect of insulin resistance on postprandial triglycerides in Korean type 2 diabetic patients. Acta diabetologica,2012;72: 1-8.
126. Gumbiner B, Van Cauter E, Beltz WF. et al. Abnormalities of insulin pulsatility and glucose oscillations during meals in obese non-insulin-dependent diabetic patients: effects of weight reduction. J Clin. Endocrinol Metab. 1996;81: 2061-2068.

EK-1

BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA OLUR FORMU:

Sayın katılımcımız;

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları kliniğince yürütülmesi planlanan bu çalışmada yer almanız isteğinize bağlıdır. Çalışmaya

katılmayı reddetme ve çalışmanın herhangi bir aşamasında ayrılma hakkına sahipsiniz. Bu durum cezai bir yükümlülüğe veya daha sonraki tedaviniz için herhangi bir olumsuzluğa ve engele yol açmayacaktır. Araştırmada yapılacak görüşmelerin ve ölçüklerin tüm masrafları araştırmacı tarafından karşılanacaktır.

Çalışmamızda prediyabetik (şeker hastalığına yatkın) kişilerde oral glukoz yükleme testine (şeker yükleme testine) trigliserid cevabı (kan yağlarına etkisi) ve bunun tansiyon, bel çevresi insülin direnci ile ilişkisine bakılması amaçlanmıştır. Çalışmamıza katılımınız halinde size randevu saati verilecek ve 12 saat açlık sonrası sabah poliklinikte bulunmanız istenecektir. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalarımızın kimlik ve iletişim bilgilerinin, bilinen hastalıklarının, madde kullanım alışkanlıklarının, kullanmakta olduğu ilaçların ve yapılmış olan biyokimyasal analizlerinin öğrenilmesi gerekmektedir. Fizik muayenede ise kan basıncı, boy, kilo ve bel çevresi ölçülecektir. Glukoz (75 gr) ile hazırlanmış solüsyonu (şekerli suyu) içmeden önce açlık kan şekeri, açlık kan trigliseridi, açlık kan insülini için kan alınacak ve bu işlem solüsyonu içtikten sonraki 1. ve 2. saatte tekrarlanacaktır.

Çalışmamızda hayatı tehdit edecek herhangi bir tehlike bulunmamaktadır. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, kimliğiniz açıklanmadan sadece bilimsel amaçlarla yayınlanacaktır. Elde edilen test sonuçları hakkında bilgilendirileceksiniz. Bu olur formunun bir örneği size verildikten sonra çalışmaya başlanacaktır.

Çalışmamız, hastane etik kurulundan izin alınarak gerçekleştirilecektir. Çalışma Prof. Dr.

Aytekin Oğuz gözetiminde, Asist. Dr. Orçun Can tarafından yürütülecektir.

Çalışma araştırmacısı Asist. Dr. Orçun Can'a ulaşılabilir telefon numarası: 0505 457 37 28

Çalışmaya kendi rızamla katılmayı, gerekli işlemlerin uygulanmasını kabul ediyorum.

Adı Soyadı:

Tanık Adı Soyadı:

Tarih:

Tarih:

İmza:

İmza:

EK-2

HASTA BİLGİ FORMU

Adı-Soyadı:

Protokol no:

Yaş:

Cinsiyet:

Telefon:

1) Hastanın risk profili:

- Kr. Karaciğer hastalığı var yok
- Kr. Böbrek Yetmezliği var yok
- Hipertansiyon var yok
- Diyabet var yok
- Hipotiroidi var yok
- Hipertiroidi var yok
- Nefrotik sendrom var yok
- Malabsorbsiyon veya Enteropati var yok
- Bel çevresi ölçümünü etkileyecek hastalık veya durum var yok
- Sigara içiyor içmiyor bırakmış
- Alkol kullanıyor kullanmıyor bırakmış

Diğer:

2)Kullandığı İlaçlar:

Açıklama

- Antihipertansif var yok
- Lipid düşürücü var yok
- Oral antidiyabetik var yok
- İnsülin var yok

- Steroid var yok
- Diğer var yok

3) Antropometrik ölçümler:

Kan basıncı: / mmHg

Boy: cm Kilo: kg Bel çevresi: cm

VKI: kg/m²

4) Biyokimyasal analizler:

Total kolesterol (mg/dl)

HDL kolesterol (mg/dl)

LDL kolesterol (mg/dl)

Glukoz (mg/dl) 0.saat 1.saat 2.saat

Trigliserid (mg/dl) 0.saat 1.saat 2.saat

İnsülin (mg/dl) 0.saat 1.saat 2.saat

HbA1c (%) HOMA

