

**T.C.**

**Sağlık Bakanlığı**

**Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi**

**Aile Hekimliği Koordinatörlüğü**

**Doç. Dr. Mustafa YENİGÜN**

**Tez Danışmanı: Doç Dr. Zekai KUYUBAŞI**

**METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA DİABETES MELLİTUS,  
MİKROALBÜMİNÜRİ VE BEL ÇEVRESİ İLİŞKİSİ**

**Dr. MUHAMMET GAZİ**

**(Uzmanlık Tezi)**

**İstanbul-2007**

**T.C.**

**Sağlık Bakanlığı**

**Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi**

**Aile Hekimliği Koordinatörlüğü**

**Doç. Dr. Mustafa YENİGÜN**

**Tez Danışmanı: Doç Dr. Zekai KUYUBAŞI**

**METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA DİABETES MELLİTUS,  
MİKROALBÜMİNÜRİ VE BEL ÇEVRESİ İLİŞKİSİ**

**Dr. MUHAMMET GAZİ**

**(Uzmanlık Tezi)**

**İstanbul-2007**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi, beceri ve deneyimlerimi geliştirmede katkıda bulunan Aile Hekimliği Koordinatörü Sayın Doç Dr. Mustafa YENİGÜN'e 2. Dahiliye Kliniği Şefi Sayın Doç. Dr. Zekai KUYUBAŞI'na, Çocuk Hastalıkları Kliniği Klinik Şefi Sayın Prof. Dr. Murat ELEVLİ'ye, 1. Cerrahi Klinik Şef Yardımcıları Sayın Doç. Dr. Haldun SUNAR ve Uzm. Dr. Muzaffer AKINCI'ya, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Klinik Şefi Sayın Op. Dr. Ahmet ÇETİN'e, Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Klinik Şefi Sayın Doç. Dr. Sefa SAYGILI'ya teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Tez konumun belirlenmesi ve tamamlanması sürecinde yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen 2. Dahiliye Klinik Şef Yardımcısı Sayın Uzm. Dr. Namık YİĞİT'e teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım hoşgörülü, sevgi dolu tüm uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma, hemşire ve personel olarak görev yapan tüm çalışma arkadaşlarıma en içten duygularla teşekkürlerimi sunarım.

Beni hayatımın her anında destekleyen çok sevdiğim anneme, babama, kardeşime ve eşime çok teşekkür ederim.

Muhammet GAZİ

## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ ve AMAÇ.....	5
GENEL BİLGİLER.....	7
MATERYAL ve METOD.....	28
BULGULAR.....	30
TARTIŞMA .....	37
ÖZET.....	39
KAYNAKLAR.....	40

## KISALTMALAR

ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
AKŞ	: Açlık kan şekeri
APO	: Apolipoprotein
AT 2	: Anjiyotensin 2
ATP II	: Adult Treatment Panel III (Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli 3)
ARB	: Anjiyotensin reseptör blokörü
BKO	: Bel kalça oranı
BKİ	: Beden kütle indeksi
CE	: Kolesterol ester
CETP	: Kolesterol ester transfer protein
CRP	: C-reaktif protein
EDRF	: Endotel kaynaklı gevşetici faktör
EDHF	: Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör
ELAM	: Endotel lökosit adezyon molekülü
ET 1	: Endotelin-1
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
ICAM	: İntersellüler adezyon molekülü
IGF 1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
JNC 7	: Joint National Committee VII (Birleşik Ulusal Komite 7. Raporu)
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LCAT	: Lesitin kolesterol açıl transferaz
NCEP	: National Cholesterol Education Program
NO	: Nitrik oksit
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitör 1
PDGF	: Trombosit kökenli büyüme faktörü
PGH 2	: Prostoglandin H2,
PGI 2	: Prostoglandin I2
TGF	: Transforme eden büyüme faktörü
t-PA	: Doku plazminojen aktivatörü
VCAM	: Vasküler hücre adezyon molekülü
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein

## GİRİŞ VE AMAÇ

Metabolik sendrom (MS) dünyada giderek daha fazla insanı etkileyen önemli bir morbidite nedenidir. Pandemiye doğru ilerleyen bu büyümede, hareketsiz yaşam tarzının benimsenmesi ve beslenme alışkanlığındaki değişimler gibi çevresel etkenler yanında, kalıtımla gelen bazı özelliklerde rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalar, metabolik sendrom bileşenleri içinde insülin direncinin diğerleri üzerine etkisini ve patofizyolojideki kritik rolünü açığa çıkarmaktadır. İnsülin direncinin, obezite, hipertansiyon ve hiperlipidemi ile olan karışık ilişkileri hala tam aydınlanmasa da, mevcut bilgiler ışığında, metabolik sendromun insülin direncinin boynuzları üzerinde taşıdığını söylemek yanlış olmayacaktır. Majör risk faktörlerinden; abdominal obezite, kan basıncı yüksekliği, dislipidemi ve glukoz tolerans bozukluğu veya hiperglisemiyle karakterize bir tablo olan metabolik sendromlu olgularda kardiyovasküler mortalite ve morbidite belirgin şekilde artmıştır(1). Metabolik sendrom hastalarında özellikle abdominal bölgede depolanan aşırı yağ ve fiziksel inaktivite insülin direnci gelişiminden sorumludur. Periferik yağ dokusuna kıyasla visseral veya intraabdominal yağ dokusu insülinin metabolik etkilerine daha dirençli olma eğilimindedir. Abdominal obezite ile ilişkili olarak hipertrigliseridemi, artmış apoB düzeyleri, artmış küçük yoğun LDL partikülleri ve azalmış HDL-kolesterol'den oluşan aterojenik lipoprotein profili görülür(2).

Metabolik sendromda yağ dokusunda olduğu gibi karaciğer ve kas dokusunda da insülin direnci vardır. Kaslarda insülin aracılı glukoz alımı gerçekleşemez ve karaciğerde artan glikojenoliz ve glikoneogenez ile kana glukoz verilir. Artan kan glukoz seviyelerini kompanse etmek üzere pankreas beta hücrelerinden artan insülin salgısı ile de hiperinsülinemi meydana gelir. Metabolik sendromun insülin direnciyle kuvvetli bir birlikteliği mevcuttur. Bazı bireylerde insülin direncine genetik bir yatkınlık bulunur. Bu kişilerde yaşam tarzı bozukluğu, fiziksel inaktivite, dengesiz ve aşırı beslenme insülin direncini aşırı hale getirir ve sonuçta metabolik sendrom oluşur(3,4 ).Bu sendroma karakteristik özelliğini kazandıran, genel kabul görmüş faktörler şu şekilde özetlenebilir:

- Abdominal obezite
- Aterojenik dislipidemi
- Kan basıncı artışı

- İnsülin direnci/glukoz intoleransı
- Protrombotik durum
- Proinflamatuvar durum

Metabolik sendromlu kişilerde tromboza eğilim ve fibrinolitik aktivitede bozulma olmaktadır. Metabolik sendrom, yükselmiş C-reaktif protein düzeyleri, interlökin-6 ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 ile ilişkili proinflamatuvar, protrombotik belirteçler sonradan gelişebilecek kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabet için risk artışı ile ilişkilidir.

Biz bu çalışmada metabolik sendromlu hastalarda Diabetes Mellitus, Mikroalbüminüri ve bel çevresi arasındaki ilişkiyi araştırdık.

## GENEL BİLGİLER

### **METABOLİK SENDROM ( İNSÜLİN DİRENCİ SENDROMU ):**

Gerald M Reaven, 1988 yılında insülinle uyarılmış glukoz uptake'ine direnç, glukoz intoleransı, hiperinsülinemi, artmış VLDL, azalmış HDL-kolesterol düzeyleri ve hipertansiyondan oluşan, beraberinde iskemik kalp hastalığı riskinin yükseldiği bulgular bütününe "Sendrom X" adını vermiştir. O dönemde bu tablo içine şişmanlık ve şişmanlık tipleri alınmamıştı(17).

Bu tanımlamadan sonra değişik çalışmacılar iskemik kalp hastalığına yol açan semptomlar serisini geliştirerek adeta bir salgına yol açmışlar ve bu ilişki değişik zamanlarda çeşitli yazarlar tarafından değişik isimler ile belirtilmiştir. Sendrom X tablosu içine sonraları üst vücut şişmanlığı eklenerek Sendrom X Plus adı verilmiştir. Vücut üst yarısı şişmanlığı, hipertrigliseridemi, glukoz intoleransı ve hipertansiyon birlikteliği, kardiyovasküler riski artırması nedeniyle "deadly quartet" ( ölümcül dördü ) olarak adlandırılırken, insülin direnci buzdağının yüzeyde görünen kısmı olan şişmanlık, diyabet, hipertrigliseridemi, HDL kolesterol düşüklüğü, hipertansiyon ve ateroskleroz birlikteliği "deadly pentat" ( ölümcül beşli ); bunlara ilave olarak yine kardiyovasküler risk faktörü olması sebebiyle eritrositoz ve ürik asit yüksekliğinin eklenmesi deadly sextet hatta deadly orchestra ( ölümcül orkestra ) olarak isimlendirilmiştir(17).

Tanımlanan bu tablolar içinde insülin direnci ortak sorumlu olarak yer almaktadır. Çeşitli risk faktörleri içinde insülin direnci, bozulmuş glukoz intoleransı, hipertansiyon, VLDL artışı, HDL azalması ile birlikte abdominal şişmanlığın yanısıra postprandial lipemi ve küçük-yoğun LDL partikülleri hakimiyeti de sayılabilir. Bu tablolar günümüzde metabolik sendrom, insülin direnci sendromu, pluri-metabolik sendrom gibi isimler ile anılmaktadır(17).

Aşık diyabet olmaksızın, metabolik sendroma sahip kişilerde kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığı artmıştır(18,19). Eşlik eden patolojiler tanımlanmış olmasına rağmen, tanı kriterleri açısından tam bir standart oluşturulamamıştır(20). Bugün itibarıyla en çok kabul gören tanı kriterleri Dünya Sağlık Örgütü ( WHO ) ve NCEP ATP III kriterleridir(21)( NCEP: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı – Yetişkin Tedavi Paneli III - National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel ) 2005'de Uluslararası Diyabet vakfı (IDF, International Diabets Foundation) ATP III

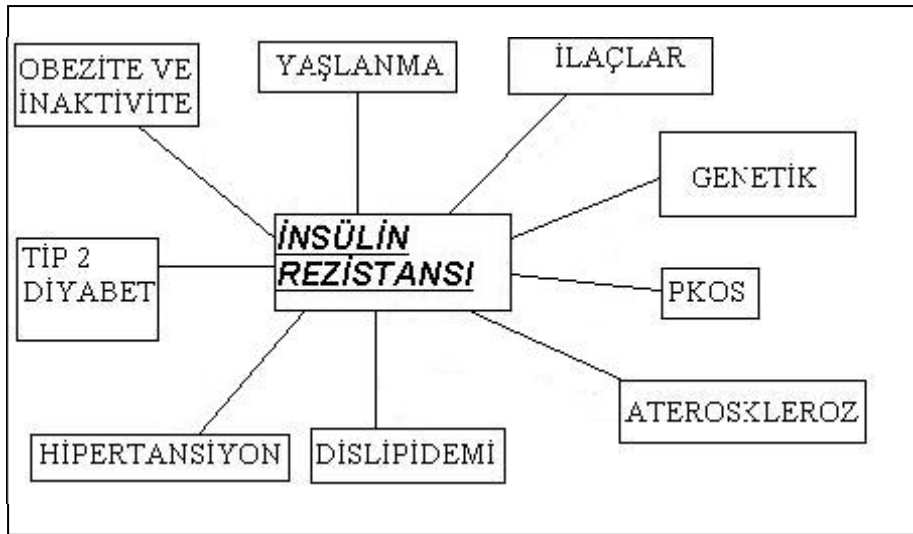
tanımını değiştiren yeni kriterler yayınlamıştır(22). ATP III tanımını klinik basitliği nedeni ile beğenmişlerdir. Dahası, abdominal obesitenin insülin direnci ile çok iyi korelasyon gösterdiğini ve bu nedenle zahmetli insülin direnci ölçümlerinin gerekli olmadığını düşünmüşlerdir. IDF klinik tanımı, abdominal obesiteyi tanı için gerekli kılmaktadır. Bu olduğunda, ATP III tanımında daha önce sıralanmış olan ek 2 faktör tanı için yeterli olmaktadır. IDF, abdominal obezite ile diğer metabolik sendrom risk faktörleri arasındaki korelasyonda, etnik farklar bulunduğunu vurgulamıştır. Bu nedenle, abdominal obezite kriterleri eldeki en iyi popülasyon tahminlerine dayanarak ulusal ve etnik olarak belirlenmiştir. Avrupa orijinli kişiler için IDF, abdominal obezite eşik değerlerini erkeklerde  $\geq 94$  cm ve kadınlarda  $\geq 80$  cm bel çevresi olarak belirlemiştir. Asyalı popülasyonlarda, Japonlar dışında eşik değerleri erkeklere  $\geq 90$  cm ve kadınlarda  $\geq 80$  cm.dir. Japonlar için bu değerler erkeklerde  $\geq 85$  cm ve kadınlarda  $\geq 90$  cm dir. IDF ayrıca bozulmuş açlık glukozu eşik değerini 110mg/dL den 100 mg/dL'ye düşürmektedir. Bu değişiklik yakın zamanda değiştirilmiş olan bozulmuş açlık glukozu için Amerikan Diyabet Topluluğu (ADA) kriterlerine karşılık gelmektedir. ATP III kriterlerinin klinik koşullarda kullanımının kolay ve tek bir nedeni vurgulamaktan kaçınma avantajı vardır. Bir değişiklik yapılması için hiçbir zorlayıcı neden bulunmamaktadır. Ayrıca metabolik sendrom için ATP III kriterlerini değerlendirmek üzere çok sayıda çalışma yapılmıştır. Aksi yönde yeni kanıtlar olmadığından orijinal ATP III tanımı metabolik sendrom tanısı için geçerliliğini korumaktadır(23).

**Tablo 1: WHO ve NCEP ATP III'e göre Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri**

Kriterler	WHO	NCEP ATP III
Hipertansiyon	Mevcut antihipertansif ilaç kullanımı ve/veya KB > 140/90	Hipertansiyon tedavisi veya KB >130/85
Dislipidemi	Plazma trigliserid düzeyinin 1.7 mmol/L (150 mg/dL) den yüksek olması ve/veya erkeklerde HDL-K düzeyinin 0.9 mmol/L (35 mg/dL) kadınlarda ise 1.0 mmol/L (< 40 mg/dL) den düşük olması	Plazma trigliseridlerinin 150 mg/dL den fazla olması veya erkeklerde HDL kolesterol 40 mg/dL, kadınlarda 50 mg/dL den az olması
Obezite	BMI > 30 ve/veya bel/kalça oranının erkeklerde 0.90, kadınlarda 0.85 ten büyük olması	Bel çevresinin erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm den geniş olması
Glukoz	Tip 2 diyabet veya ( IGT )bozulmuş glukoz Toleransı	Açlık kan şekerinin 110 mg/dL den fazla olması
Diğerleri	Mikroalbüminüri	
Tanı için gerekenler	Tip 2 diyabet veya IGT ve yukarıdaki kriterlerden herhangi 2 tanesi. Eğer glukoz toleransı normalse en az 3 diğer kriter gereklidir.	Yukarıdaki kriterlerden herhangi 3 tanesi tanı için yeterlidir.

Mevcut kriterlere göre Amerika Birleşik Devletleri'nde metabolik sendrom görülme sıklığı %23,7 olarak bulunmuştur. (24). Onat ve arkadaşlarının yapmış olduğu TEKHARF çalışmasında yeni NCEP kılavuzunun önerdiği kriterlerin uygulanması yoluyla Türkiye'de metabolik sendromun 30 yaş ve üstü nüfusun %37'sinde yani 9.1 milyon yetişkinde bulunduğu tahmin edilmektedir. Aynı çalışmada metabolik sendromun Türkiye'deki koroner kalp hastası olgularının yarısından sorumlu olduğu, bu oranın erkeklerde %42, kadınlarda %64 olduğunu da belirtilmiştir(25). METSAR araştırmacıları tarafından 2004 yılında tamamlanan ve 2005 yılında İstanbul'da yapılan 2. Metabolik Sendrom Sempozyumunda sonuçları açıklanan 4264 kişinin tarandığı METSAR çalışmasının sonuçlarına göre ülkemizde erişkinlerde metabolik sendrom görülme sıklığı %33,9 olarak tespit edilmiş ve yaşın artmasıyla her iki cinsiyette metabolik sendrom görülme oranının arttığı görülmüştür (26)

#### İNSÜLİN REZİSTANSININ SEBEPLERİ VE EŞLİK EDEN PATOLOJİLER



Şekil-1: İnsülin rezistansı ve eşlik eden diğer patolojiler

#### METABOLİK SENDROMUN KOMPONENTLERİ

##### OBEZİTE

Artmış vücut kitle indeksi metabolik sendrom için bir risk faktörü kabul edilmekte ve VKİ( vücut kitle indeksi ) 30'un üzerinde olanlar obez olarak değerlendirilmektedir. Obezite direk olarak insülin direncine yol açarak kan insülin

seviyelerini yükseltir. Gerek visceral gerekse subkütan yağ dokusu artışı obeziteye yol açarken özellikle visceral ve santral obezite daha fazla direnç gelişimine yol açmaktadır(27,28). Öyle ki normal vücut kitle indexine sahip ancak visceral yağ depolanması olanlarda bile metabolik sendrom ve insülin direnci görülebilmektedir(29).

Önceki yıllarda vücutta yağ birikiminin sadece fazla enerjiyi depolamak için olduğu sanılırdı ancak sonraları yağ hücrelerinin birçok madde sekrete ettiği ve bu nedenle metabolik açıdan aktif bir organ gibi davrandığı farkedildi. Yağ hücreleri santral sinir sistemine affarent yollarla bağlıdır ve  $\beta$  hücre fonksiyonu, hepatik glukoz üretimi, kas dokusuna glukoz girişi, iştah, leptin, rezistin, TNF- $\alpha$  ve adinopektin gibi çeşitli adipositokinler vasıtasıyla arteriel enflamasyon üzerine etkilidirler(30,31). Visceral yağlanmada daha fazla lipoliz ve bunun neticesinde karaciğere daha fazla serbest yağ asidi salınımı olur.

Bu sayede insülin direnci ve anormal yapıda ( trigliserid zengin ) lipid partikülleri meydana gelir. Ayrıca visceral yağlar subkutan yağlara göre insülinin lipoliz üzerindeki supresör etkisine daha dirençlidir.

Son dönemlerde yapılan çalışmalarda, farklılaşmış yağ dokusundan salınan ve kollagen benzeri bir protein olan adinopektinin insülin direnci olan vakalarda azalmış olduğu gösterilmiştir. Bu sebeple adinopektinin insülin sensitize edici etkisi olduğu ve yüksek seviyelerin kardiyoprotektif olabileceği ifade edilmektedir. Obesite venöz tromboembolizm riskini yaklaşık 2 kat artırır. Bu protrombotik durum visceral yağ birikiminden, inflamatuvar aktivite artışından ve koagülasyon sisteminin çeşitli seviyelerdeki değişikliklerden olur. Bunlarda trombin yapımında artmaya, fibrinolizde azalmaya ve trombosit hiperkoagülabilitesine neden olur(32) Visceral obeziteyi değerlendirirken BT veya MRI kullanılırken santral obezite için mezuro kullanılabilir ya da sadece klinik gözlem yapılabilir. Kadınlarda bel çevresinin 88 cm, erkeklerde 102 cm den büyük olması visceral obezite olarak değerlendirilir(33).

## **DISLİPIDEMİ**

İnsülin direncinde spesifik lipid metabolizması anomalileri görülmesine rağmen bu durum pratikte iyi anlaşılabilir. İnsülin direncine bağlı dislipidemide kan trigliserid düzeyi 150 mg/dl nin üzerinde iken, HDL-K erkekler için 40 mg/dl, kadınlar için 50 mg/dl nin altındadır(34). Bu sendromda total non-HDL kolesterol yükselmesine rağmen gerçek LDL-K seviyeleri anlamlı derecede yükselmez. Bununla

birlikte eğer partikül büyüklüğü ölçülürse LDL partiküllerinin daha küçük ve yoğun olduğu görülür ki bu aterojenik potansiyeli arttırmaktadır(35).

İnsülin direncinde meydana gelen lipid değişikliklerini anlamak için öncelikle, insülinin serbest yağ asidi ve trigliseridden zengin VLDL partiküllerinin metabolizması üzerindeki düzenleyici etkisini bilmek gerekir. İnsülin direncinde adipositler tarafından salınan serbest yağ asidi ( FFA ) miktarında artış vardır. Bu artış dolaşımdaki FFA miktarını arttırarak, karaciğerin trigliseridden zengin VLDL partiküllerinin salınımını arttırmasına ve bu da kolesterol ester transfer protein adlı enzimin katalizlediği trigliseridden zengin HDL ve LDL partiküllerinin oluşumuna neden olur. Lipid partiküllerinde trigliserid miktarının artması metabolizmayı değiştirmektedir. Trigliseridden zengin HDL partikülleri daha hızlı hidroliz olurlar ve seviyeleri düşer. Trigliseridden zengin LDL partikülleri ise daha ileri lipolize uğrayarak küçük-yoğun LDL partiküllerine dönüşürler. Oluşan bu dislipidemi oldukça aterojenik olup, insülin direnci olan bireylerde artmış kardiyovasküler hastalık riskini açıklayabilir(36,37).

## **HİPERTANSİYON**

Metabolik sendromlu hastaların yaklaşık 1/3 ünde hipertansiyon görülmektedir. İnsülin direnci hipertansiyon ve vasküler hastalıkların gelişimi ile ilişkili olup endotel fonksiyonu ve vasküler sinyalizasyon üzerine nitrik oksit ( NO ) gibi mediatörler vasıtasıyla direk etki gösterebilir. Dahası, artmış insülin seviyeleri sempatik sistem aktivitesini ve sodyum tutulumunu arttırabilir. Primer olarak insülin direncini tedavi etmenin kan basıncını düşürmede yararlı olması mümkün olup Pioglitazone ve Rosiglitazone gibi Glitazone grubuna ait insülin sensitize edicilerin kan basıncını kontrol etmede yararlı olduklarına ilişkin kanıtlar bulunmaktadır(38,39). Bununla birlikte hedef kan basıncı değeri olan 130-135/85 mmHg seviyelerine ulaşmak için ACE-i, B bloker, KKB gibi standart antihipertansifler ilk sırada tercih edilmelidir(40). Diabet ya da kronik böbrek hastalığı olmaksızın açık hipertansiyon bulunduğu, antihipertansif tedavinin hedefi <140/90 mmHg kan basıncı elde etmektir. Diyabet ya da kronik böbrek hastalığı varlığında kan basıncı hedefi <130/80 mmHg'dır(41). Bu özgün tedavi hedefleri dışında metabolik sendromu olan kişilerde yaşam tarzı değişikliklerine özellikle dikkat edilmelidir. Buradaki hedefler kan basıncını aşikar hipertansiyon yokken bile olabildiğince düşürmek ve yaşam tarzı değişikliklerinin diğer metabolik yararlarını elde etmektir. Kan basıncındaki hafif yükselmeler, yaşam tarzı değişiklikleri ile sıklıkla etkin şekilde kontrol edilebilmektedir. Kilo kontrolü,

artmış fiziksel aktivite, alkolde aşırıya kaçmamak, sodyumun azaltılması ve Hipertansiyonu Durdurmak için Diyet Yaklaşımları (DASH, Dietary Approaches to Stop Hypertension) diyeti ile uyumlu şekilde artmış taze meyve ve sebze ve düşük yağlı günlük ürünler alınması bunu sağlamaktadır. Eğer hipertansiyon yaşam tarzı terapileri ile yeterince kontrol edilemezse uzun dönemdeki miyokard infarktüsü, felç ve kronik böbrek hastalığını önlemek için antihipertansif ilaçlar kullanılmalıdır. Tedavinin yararları, kan basıncı düzeyleri hedef düzeyin üstünde olan tip 2 diabetlilerde ve metabolik sendromlu hipertansif hastalarda görülmektedir.

## **İNSÜLİN DİRENCİ**

Normal biyolojik yanıtın oluşması için daha fazla insüline gerek duyulduğu durumlara insülin direnci denmektedir. Hemen hemen tüm tip 2 diyabet hastalarında insülin direnci olmasına rağmen, henüz diyabetin gelişmediği ancak metabolik sendroma sahip olduğu çok daha fazla sayıda hastada insülin direnci gösterilmiştir(42). Aşırı diyabetin oluşmasından önce normal plazma glukozunu sağlayabilmek için hastalar daha fazla insülin salgılayabilme kapasitesine sahiptirler. Bir noktada , tip 2 diyabet gelişen bireylerde B hücre disfonksiyonu olmakta, insülin seviyeleri düşmekte ve bunların neticesinde plazma glukozu yükselmektedir. Maalesef ancak açlık glukozu bozulduğunda prediabet tespit edilebilmektedir. Klinik olarak diyabetin olmadığı ancak hiperinsülineminin bulunduğu metabolik sendrom hastalarında günlük pratikte kan insülin seviyelerinin ölçümü önerilememektedir; çünkü piyasadaki kitler arasında çeşitli farklılıklar bulunmaktadır. Bu yüzden ki insülin rezistansı metabolik sendromda temel patoloji olmakla birlikte aslında en son teşhis edilen parametredir.

Her ne kadar bozulmuş açlık glukozu Amerikan Diyabet Birliği ( ADA ) tarafından, açlık plazma glukozunun 110 ile 126 mg/dl arasında olması olarak tanımlanmış olsa da, bu değerler aslında çok yüksek olabilir(43). Yüksek popülasyonlu bir çalışma olan Framingham Cohort çalışmasında normal plazma glukoz değerlerinde bile ( 90-125 mg/dl ) artan glukoz seviyeleri ile koroner arter hastalığının metabolik risk faktörlerinden olan hipertansiyon, dislipidemi, obezite, düşük HDL-K, yüksek trigliserid ve hiperinsülineminin daha fazla kardiyovasküler hastalık insidansı ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Bu risk en düşük normal plazma glukoz seviyelerinde dahi belirgindir. Yine benzer bir çalışma olan EPIC çalışmasında ( European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition ) diyabeti olmayan

erkek bireyler incelendiğinde %5,0-5,4 değerleri arasındaki HbA1c seviyesine sahip bireylerin, %5 ten düşük HbA1c seviyelerine sahip bireylere göre daha fazla kardiyovasküler risk taşıdığı bulunmuştur(44).

Bu yüzden açlık plazma glukozu 90 mg/dl nin üzerinde olan ve tedrici olarak artan bireylerde, beraberinde artan bir insülin direnci olması muhtemeldir. İnsülinle baskılanmış hücre sel duyarlılığı ifade eden insülin direnci, metabolik sendromun ana özelliğidir. İnsülin duyarlılığı organa, hücre tipine, incelenen metabolik yolağa göre değişir. İnsülin direnci klinik ölçümü genellikle dolaşımdaki insüline yanıt olarak tüm vücut glukoz alımına odaklanır. Sonuçta elde edilen ölçüm kompleks homeostatik sistemin toplam yanıtıdır. İnsülin duyarlılığını ölçmek için çeşitli teknikler önerilmiş ve kullanılmıştır. İnsülin direnci ölçümü için altın standart insülinin intravenöz olarak sabit bir hızda infüze edildiği ve kan glukozunun sık aralıklarla ölçüldüğü ve böylece glukozun sabit bir glukoz düzeyi sağlamak için değişken hızda infüze edilebileceği öglisemik klemp tekniğidir. Glukoz infüzyonunun plato hızı insülin duyarlılığı için kritik ölçümdür. Bazı çalışmalarda bu teknik, endojen insülin ve glukagon salınımını inhibe etmek amacıyla somatostatin infüzyonu yapılarak modifiye edilmiştir (45).

İnsülin duyarlılığı sabit glukoz yüklemesinden sonra glukoz ve insülin eğrilerinin analizi ile de tahmin edilebilir. Glukoz dağılımı, pankreatik insülin yanıtı, insülin salınımı ve glukoz alımının insüline duyarlı ve bağımsız bileşenleri ile ilgili parametreleri saptamak için matematik modelleme gerekir. Bergman'ın intravenöz glukoz tolerans testinin sık örneklenmesi temeline dayanan "minimal modeli" en sık kullanılan modeldir (45). İnsülin duyarlılığının en basit ölçümü diyabetik olmayan bireylerde açlık durumunda veya oral glukoz yüklemesinden 1-2 saat sonra plazma insülin düzeylerinin spot ölçümleridir. Fakat tek başına plazma insülini, insülin duyarlılığı ve direnci ile ilgili yalnızca kabaca bir ölçüm sağlar. Bu büyük epidemiyolojik çalışmalar için yeterli olsa da bireylerin klinik değerlendirmesi için önerilmez. Bu yaklaşımın düzeltilmiş bir formu Matthews ve arkadaşları tarafından önerildiği üzere açlık insülin ve glukozunun ürünlerini insülin direncinin değerlendirildiği homeostatik modellerinin (HOMAIR) bir parçası olarak kullanılır (46). Tamformül şöyledir:

$$\text{HOMAIR} = \text{açlık insülin (mU/L)} \times \text{açlık glukoz (mmol/L)} / 22.5$$

HOMAIR belirlenmesi kolay ve taramalarda ve boylamsal çalışmalarda sıklıkla kullanılırken, insülinle uyarılmış durumda glukoz metabolizmasını tahmin etmek için insülin ve glukozun açlık durumunda ölçümlerine dayanma dezavantajına sahiptir.

Epidemiyolojik çalışmalarda insülin direncinin bireyin yüksek kardiyovasküler orbidite ve mortalite açısından yüksek riskte olup olmadığını tahmin etmeye yardımcı olabilecek tek değişken olup olmadığı sorgulanmaya başlanmıştır. 147 sağlıklı obez olmayan birey insülin direnci açısından incelenmiş ve 5 yılı aşkın bir süre kardiyovasküler sonuçlarını belirlemek amacıyla takip edilmişlerdir. Olgular insülin aracılı glukoz atılımını belirlemek amacıyla kullanılan kararlı durum plazma glukoz ölçümlerine dayanarak 3 ayrı insülin direnci grubuna ayrılmışlardır. En fazla insülin duyarlılığına sahip grupta hiç kardiyovasküler olay görülmezken, en fazla insülin direncine sahip grupta % 27 (47,48) kardiyovasküler olay izlenmiştir (45).

*İNSÜLİN REZİSTANSININ GENETİK TEMELİ:* İnsülin rezistansının çevresel faktörleri belirlenmiş olmakla birlikte genetik yatkınlık üzerinde de durulmaktadır. Halen araştırma aşamasında olmakla birlikte, PPAR- $\gamma$  2 ( Peroksizom Proliferatör Activated Reseptör Gamma ) geninin Pro12Ala polimorfizmi, artmış insülin sensitivitesiyle ilişkili bulunmuştur. RAGE ( Receptor for Advanced Glycation End Products ) geni ise diyabetik komplikasyonlardaki proinflamatuvar olaylarla ilişkili bulunmuştur. Daha sonraları İngiltere’de yürütülen Leeds Family çalışmasında bu genin insülin direnciyle ilişkisi ortaya konmuştur. Yine İtalya’da yapılan bir çalışmada Adinopektin geninin 11391. pozisyonundaki A alelinin varlığı artmış obezite, açlık plazma glukozu ve düşük HDL-K ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle obezite ve obezite ile ilişkili hastalıklar açısından Adinopektin geninin anahtar rol oynayabileceği düşünülmektedir.

### **İNSÜLİN DİRENCİ VE DİYABETES MELLİTUS:**

Diabetes mellitus, insülin salgısının mutlak veya göreceli olarak eksikliği ya da insülin direnci ile oluşan hiperglisemi ile kendini belli eden, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları ile karakterize bir hastalıktır.

Tanı olarak en son ADA kriterlerine göre;

Açlık plazma glukozu > 126 mg/dl

Semptomlar eşliğinde tokluk plazma glukozu > 200 mg/dl

Oral glukoz tolerans testinde 2. saat plazma glukozu > 200 mg/dl olması

diyabet tanısı için yeterlidir.

Diyabet tüm dünyada yaygın olarak görülmekte olup obezite ve tip 2 diyabetin insidansında süregelen global artışlar ile epidemik oranlara erişmektedir. Dünya çapında 200 milyon kişi diyabetiktir ve bu sayı önümüzdeki 30 yıl içinde büyük olasılıkla iki katına çıkacaktır. Ek olarak diyabetik olmayanlar ile karşılaştırıldığında, diyabetiklerde başlıca koroner kalp hastalığının ( KKH ) sonucunda olmak üzere morbidite ve mortalite oranları önemli derecede artmıştır. Bu nedenle topluma potansiyel maliyetleri çok yüksektir. Semptomatik aterosklerotik hastalığı olmayan diyabetikler, koroner arter hastalığı olup diyabetik olmayanlara benzer oranda önemli kardiyovasküler olaylar geçirirler. Gerçekten de, diyabetin kötü prognozu olan bir kardiyovasküler hastalığın olağandışı bir şiddetli formu sayılabileceği gerçeği giderek belirginleşmektedir. Bu durumun farkına varılmasıyla, yakın dönemdeki kılavuzlar diyabetik hastalardaki kardiyovasüler risk faktörlerinin ilaç tedavisini, bilinen koroner arter hastalığı olan bireylerdeki gibi değerlendirmesini önermektedir. Sağlık giderlerinin en azından %10'u doğrudan veya dolaylı olarak diyabet ile ilişkilidir ve arteriyel hastalıkların obezite ve insülin direncinin etkisi altında sıklıkla diyabetin başlangıcından önce görülmesi nedeniyle bu oran muhtemelen olduğundan düşüktür(49). Diabetli kişilerde diğer metabolik sendrom faktörlerinin bir arada bulunması gelecekte aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişimi için daha yüksek bir risk ifade etmektedir(50). Diğer metabolik risk faktörleri ile karşılaştırıldığında, bozulmuş açlık glukozu (açlık glukozu 100 ile 125 mg/dL) diyabet açısından en yüksek prediktif gücü taşımaktadır. Yakın ilişkili bir ölçüt bozulmuş glukoz toleransı olup standart oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında gözlenen 2. saat plazma glukozunun  $\geq 140$  mg/dL ve  $< 200$  mg/dL olarak tanımlanmaktadır.

ADA, bozulmuş açlık glukozu ya da bozulmuş glukoz toleransı olan kişilere uygulanmak üzere "prediabet" terimini kullanıma sunmuştur. Bazı araştırmacılar OGTT'yi, bozulmuş glukoz toleransını ya da gizli diyabeti saptamak için metabolik sendromu bulunan normoglisemik kişiler için önermektedir. Rutin uygulamada OGTT gereksinimini kısmen azaltmak üzere ADA son zamanlarda bozulmuş açlık glukozu eşik değerini 110 mg/dL'den 100 mg/dL'ye düşürmüştür. Açlık glukoz değeri 100 ile 110 mg/dL aralığında olan kişilerde artık bozulmuş açlık glukozu bulunduğu söylenmektedir. Bu durumda ki kişiler OGTT ile incelenirse bozulmuş glukoz toleransı bulunduğu görülecektir. Yine de OGTT diabet gelişimi için yükselmiş risk taşıyor gibi görünen normoglisemik kişilerde bir seçenek gibi görünmektedir. Aslında, bozulmuş

açlık glukozu olan kişilerde OGTT yapılması tip 2 DM olan bazı kişileri erken ayırt edecektir. Bozulmuş açlık glukozu bulunan kişilerde yoğun yaşam tarzı değişiklikleri tip 2 DM gelişimini geciktirecektir(51).

### **İnsülin direncinin hücresel sınıflaması**

#### **A. Prereseptör düzeyde insülin direnci:**

1. Anormal beta hücre salgı ürünleri : İnsülin geninde yapısal mutasyonlar sonucu, anormal defektif insülin molekülleri oluşur. Ayrıca proinsülin molekülünde proteolitik parçalanma bölgesindeki yapısal anormaliye 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 kapiler endotel hücrelerde bozukluklar

#### **B. Reseptör düzeyinde insülin direnci :**

1. Reseptör sayısının azalması: Tip 2 diyabetiklerde reseptör afinitesinde herhangi bir değişiklik olmaksızın insülin reseptör sayısında azalma sözkonusudur.

2. Reseptör mutasyonları

#### **C. Postreseptör düzeyinde insülin direnci :**

Son yıllarda insülin direncinin oluşmasında en önemli katkıyı postreseptör düzeydeki defektlerin sağladığı ileri sürülmektedir(34). Bunlar ;

1. İnsülin reseptör trozinkinaz aktivitesinin azalması

2. İnsülin reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler

3. Glukoz transportunda azalma

4. Glukoz fosforilasyonunda azalma

5. Glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma

6. Glikolizis / glikoz oksidasyonunda defektler

### **İnsülin direncinin anatomo-patalojik sınıflaması**

**A. İskelet kasında insülin direnci :** Kas gibi periferik dokular insülin direncinin primer yeridir. Yapılan bir çok çalışmada da tip 2 DM li hastalarda insülin ile uyarılmış glikoz kullanımında defektin en fazla olduğu yerin iskelet kası olduğu

gösterilmiştir(35). İskelet kasında insüline bağlı glikoz kullanımında defekt tip 2 diyabetikler dışında non-diyabetiklerde de görülmektedir.

**B. Yağ dokusunda insülin direnci :** Yağ dokusundaki hormon sensitif lipaz, trigliseridleri esterleşmemiş yağ asidi (NEFA) ve gliserola parçalar. Bu işlem normalde insülin tarafından inhibe edilir. Bu yüzden yağ dokusundaki lipolizis insüline çok hassastır. Tip 2 DM ve şişmanlıkta ise insülinin antilipolitik bu etkisine karşı direnç gelişmektedir. Bundan dolayı insülin direnci veya insülin eksikliği hormon sensitif lipazın aktivitesinde artışa yol açarak NEFA salınmasını artırır.

**C. Karaciğerde insülin direnci :** Genel olarak, tip 2 DM de, karaciğerin de insülin etkisine dirençli olduğu kabul edilmektedir. Bu hastalarda açlık hiperglisemisinin tamamının karaciğer glukoz yapımındaki artışa bağlı olduğu kabul edilmektedir. Karaciğerden glikoz yapımı glikojenolizis ve glikoneogenez yolu ile olur. Hepatik glukoneogenezdeki artışın kesin mekanizması bilinmemekle beraber hiperglukagonemi ve laktat, alanin ve gliserol gibi glikoneojenik prekürsörlerin artışı sözkonusudur.

## İNSÜLİN DİRENCİ ÖLÇÜM METODLARI

İlk defa 1930' lu yıllarda Himsworth ve Kerr, insulin duyarlılığını in vivo olarak ölçmek için, oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile standart bir yöntem geliştirmeye çalışmışlar, sonuçta bu günkü sınıflama ile Tip1 diyabetik bireyleri ekzojen insuline daha duyarlı, Tip 2 diyabetikleri ekzojen insuline daha dirençli bulmuşlardır. İlerleyen yıllarda radioimmunoassay (RIA) yönteminin gelişmesiyle C-peptid ve insulin düzeylerinin daha hassas bir biçimde ölçülebilmesi, klinikte periferik insülin direncinin kantitatif olarak belirlenebilmesine olanak sağlamıştır.

Günümüzde periferik insülin direncini değerlendirme metodlarını şu şekilde sınıflayabiliriz.

1. İnsulin duyarlılık indeksleri
2. İnsülin- glukoz - C-peptid oranları
3. Oral glukoz tolerans testi (OGTT)
4. Glukozun Sürekli İnfüzyon Modeli(Continuous Infusion of Glucose with Model Assessment (CIGMA))
5. Minimal Model ile FSIVGTT
6. İnsülin tolerans testi
7. Hiperinsulinemik Öglisemik Klemp Testi (HECT)

## 8. Homeostasis Model Assesment (HOMA)

### **İnsulin duyarlılık indeksleri**

Günlük uygulamalarda, nispeten büyük hasta gruplarında gerek bazal, gerekse OGTT sonuçlarından insulin duyarlılığını kolay, çabuk ve ucuz bir şekilde değerlendirebilmek mümkündür. Bu amaçla birçok araştırmacı tarafından çeşitli testler tanımlanmış, bu yöntemlerin büyük bir çoğunluğu HECT, bazıları Bergman'ın Minimal Modeli ile karşılaştırılıp insulin direncini değerlendirmede güçlü korelasyon gösterdikleri saptanmıştır.

### **İnsulin, glukoz, C-peptid oranları**

Periferik insulin direncini değerlendirmede her zaman komplike testler yapılamayabilir. Bu gibi durumlarda veya geniş vaka gruplarını taramak gerektiğinde, açlık insulin, glukoz ve Cpeptid oranları kolay, ucuz ve pratik bir seçenektir. Oranlar hiperinsulinemik öglisemik klemp testi ile karşılaştırıldığında güçlü bir korelasyon göstermektedir. Son yıllarda yapılan gözlemler açlık insülin düzeyinin de tek başına insülin direncini doğruya yakın olarak yansıtabileceğini göstermektedir. Normal glukoz toleranslı bireylerde açlık insülin düzeyi  $\geq 13$  IU/ml olanların %74'ünde,  $\geq 18$  IU/ml olanların da tümünde insülin direnci saptanmıştır (34).

### **Oral Glukoz Tolerans Testi**

İnsülin direnci olan bireylerde, oral glukoz tolerans testi sırasında, insulin düzeylerinin normalin üzerinde bulunduğu 1960 lı yıllarından beri bilinmektedir. Özellikle glisemileri normal veya hafif glukoz intoleransı olan bireylerde, 75 gr glukoz sonrası 2 saat içinde alınan değerlerde insulin değerlerinin 100 IU/ml'nin üzerinde bulunması insulin direnci varlığını düşündürmelidir(34). Bu hiperinsulinemik yanıt, insulin sekresyonu bozulmaya başlayıp hiperinsulinemi ön plana geçince kaybolur.

### **Glukozun sürekli infüzyon modeli-Continuous Infusion of Glucose with Model Assessment (CIGMA)**

Glukoz intoleransı, insülin rezistansı ve beta hücre fonksiyonu hakkında bilgi veren bir testtir. Kan örneklerinin alınacağı ven kanı arteriyalize edilir (600°C sıcaklıkta- sıvı olmayan ortamda 30 dakika bekletilerek). Diğer koldan 5mg/ ideal kilo dozunda glukoz infüzyonu başlanır. Düşük doz glukoz infüzyonu başlanması 0. dakika kabul edilir. 50, 55 ve 60. dakikalarda kan örneği alınır. Bu örneklerde glikoz,

RIA ve spesifik insülin ile C-peptid düzeyi ölçülür. Üç değerin ortalamalarından b hücre fonksiyonu ve insülin direnci değerlendirilir(36).

### **Minimal Model ile Frequently sampled intravenous glucose tolerance test(FSIVGTT)**

İntravenöz glukoz tolerans testi yapılarak elde edilen glukoz ve insülin değerlerinden glukoz duyarlılığını saptayabilen bir testtir. Test sabah 08.00 de 10 saatlik açlık sonrasında başlatılır. -15, -10, -5, -1 ve 0. dakikalarda kan örnekleri alındıktan sonra 0.5gr/kg intravenöz glukoz hızlı olarak verilir. Sonrasında 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 19, 22, 25, 27, 30, 33, 40, 50, 60, 70, 80, 100, 120, 140, 160 ve 180. dakikalarda kan örneği alınır Bergman tarafından geliştirilen bir bilgisayar programı (MiniMod) yardımıyla glukoz duyarlılığı ve b hücre fonksiyonları hakkında bilgi edinilir. Daha az invaziv oluşu, yapılması için kompleks donanım ve özel eğitim görmüş kişi gerektirmemesi, test sonuçlarının oldukça duyarlı olması nedeniyle bilimsel çalışmalarda yoğun olarak kullanılır(36).

### **İnsülin Tolerans Testi**

İnsülinin İV verilmesini izleyerek lineer olarak azalan glisemi düzeyi insülin sensitivitesini yansıtır. 12 saatlik açlık sonrası bazal kan örneği alınıp, 0.05-0.1 IU/kg dozunda kısa etkili insülin İV verildikten sonra 0, 3, 6, 9, 12 ve 15. dakikalarda alınan glukoz değerlerinden glukoz yarılanma zamanı ( $T_{1/2}$ ) Least Square Analysis yöntemi ile bulunur(36).

### **Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi**

Periferik insülin direncini belirlemede “gold standart” olarak kabul edilir. Testin temel prensibi hiperinsülinemik bir ortam yaratarak, bu ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glukozun kullanım hızını saptamaya dayanır. Diğer testlerde olduğu gibi 10 saatlik açlık sonrası teste başlanır. Eğer hasta insülin kullanıyorsa 24 saat öncesinden orta etkili insülinler kesilir, normoglisemi insülin infüzyonu ile sağlanır, testten 2 saat önce infüzyona son verilir. Kan örneklerinin alınacağı ven, o kolun 60 C de 30 dakika tutulmasıyla arteriyalize edilir. Diğer koldan testin ilk 10 dakikası 127.6 mU/m<sup>2</sup> den başlayıp 1 dakikalık azalan periyotlar halinde 40mU/ml dozunda sabit kalacak şekilde insülin infüzyonu başlanır. Testin 4. dakikasında glukoz infüzyonu 2 mg/kg/dk hızında başlatılır. 10. dakikadan sonra test

bitimine kadar insülin infüzyon hızı sabit kalır. Ancak 5-10 dakikalık aralıklarla glukoz ölçümü yapılarak normoglisemi sağlanacak şekilde glukoz infüzyon miktarı artırılır. Test süresi 120-180 dakikadır. Normal bireylerde glukoz kullanım hızı (GKH) 4.7-8.8 mg/kg/dk olarak bulunmuştur. İnsülin resistansı olan bireylerde GKH azalmış olarak bulunur. İnvaziv, özel ekipman ve bu konuda deneyimli kişilerin varlığı gerektiğinden, rutinde değil, araştırma amacıyla kullanılan çok değerli bir testtir(36).

### **Homeostasis Model Assesment ( HOMA)**

b-hücre fonksiyonu ve insülin resistansı (IR) nın homeostatik model değerlendirmesi (Homeostatic Model Assessment-HOMA) ilk defa 1985 yılında tanımlanmıştır(37). Bu teknik bazal glukoz, insülin veya C-peptid konsantrasyonundan b-hücre fonksiyonu ve IR değerlendirme metodudur. Bu modelde normal b-hücre fonksiyonu %100 ve normal IR 1(bir) olarak düzenlenmiştir(38).

### **HOMA modelinin fizyolojik temelleri**

Glukoz ve insülin arasındaki ilişki bazal durumda karaciğer ve  $\beta$ -hücreleri arasında feedback mekanizmalarla sağlanan hepatik glukoz üretimi ve insülin sekresyonu arasındaki dengeyi gösterir. b-hücre yanıt eğrisi (Şekil 2A) plazma glukoz seviyesinin 4 mmol/l, insülin yarılanma ömrünün 4 dakika olduğu durumda bazal insülin üretim hızınının 10 mU/dk (74 pmol/dk) olması temelinde oluşmuştur. Hepatik glukoz salınımı ve alınımı plazma glukozu ve insülin konsantrasyonuna bağımlı olarak örneklenmiştir( Şekil 2B). İnsülin konsantrasyonu yağ ve kaslarda glukoz alınımı kontrol eder (Şekil 2C ve 2D). Normal insanlarda bazal glukoz turnoverının %50 si sinir sistemindedir ve bu glukozu bağımlı bir işlemdir (Şekil 2E). Geri kalan glukoz alınımı glukoz ve insülinin ikiside bağımlı olarak kas ve yağ tarafından yapılır (Şekil 2C ve 2D).

b-hücre fonksiyonunda azalma plazma glukoz konsantrasyonuna karşı b-hücre yanıtındaki değişikliğe göre modellendirilmiştir. İnsülin sensitivitesi, karaciğer ve periferde plazma insülin konsantrasyonun azalmış etkisiyle orantılı olarak örneklendirilmiştir. Hepatik insülin sensitivitesi ile periferik insülin sensitivitesi arasında ayırım yapılmamıştır.

HOMA1: orijinal HOMA modeli

HOMA1, Mathews ve arkadaşlarının orijinal modelidir (Şekil 3A) (37). Basit olarak:

$$\text{HOMA1-IR} = (\text{FPI} \times \text{FPG}) / 22.5$$

$$\text{HOMA1-\%B} = (20 \times \text{FPI}) / (\text{FPG} - 3.5)$$

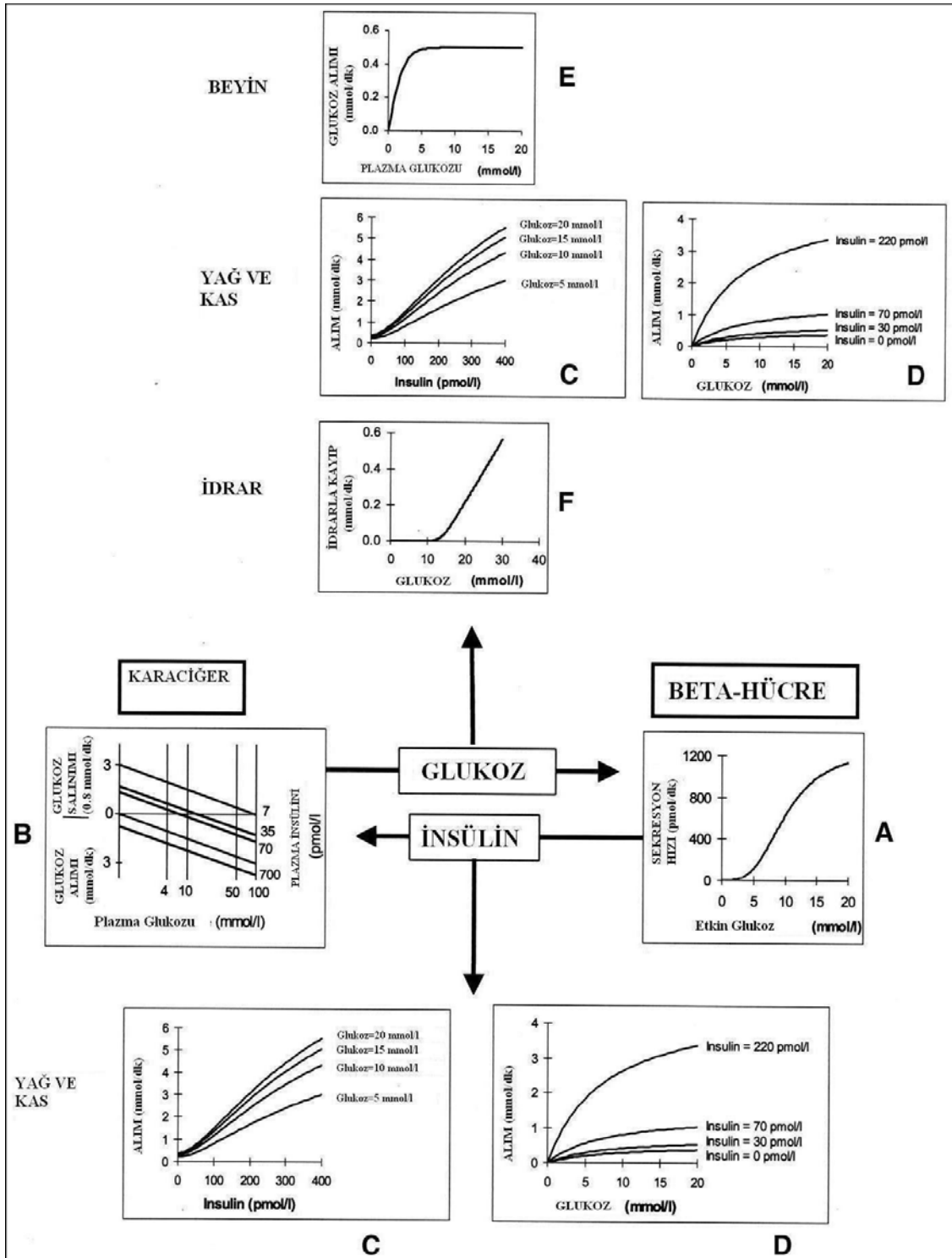
denklemleri IR ve b hücre fonksiyonunu gösterir. FPI (Fasting plasma insulin, mU/l) açlık plazma insülin konsantrasyonunu ve FPG (Fasting plasma glukoz, mmol/l) açlık plazma glukoz konsantrasyonunu gösterir.

HOMA2: yenilenmiş HOMA modeli (bilgisayar modeli)

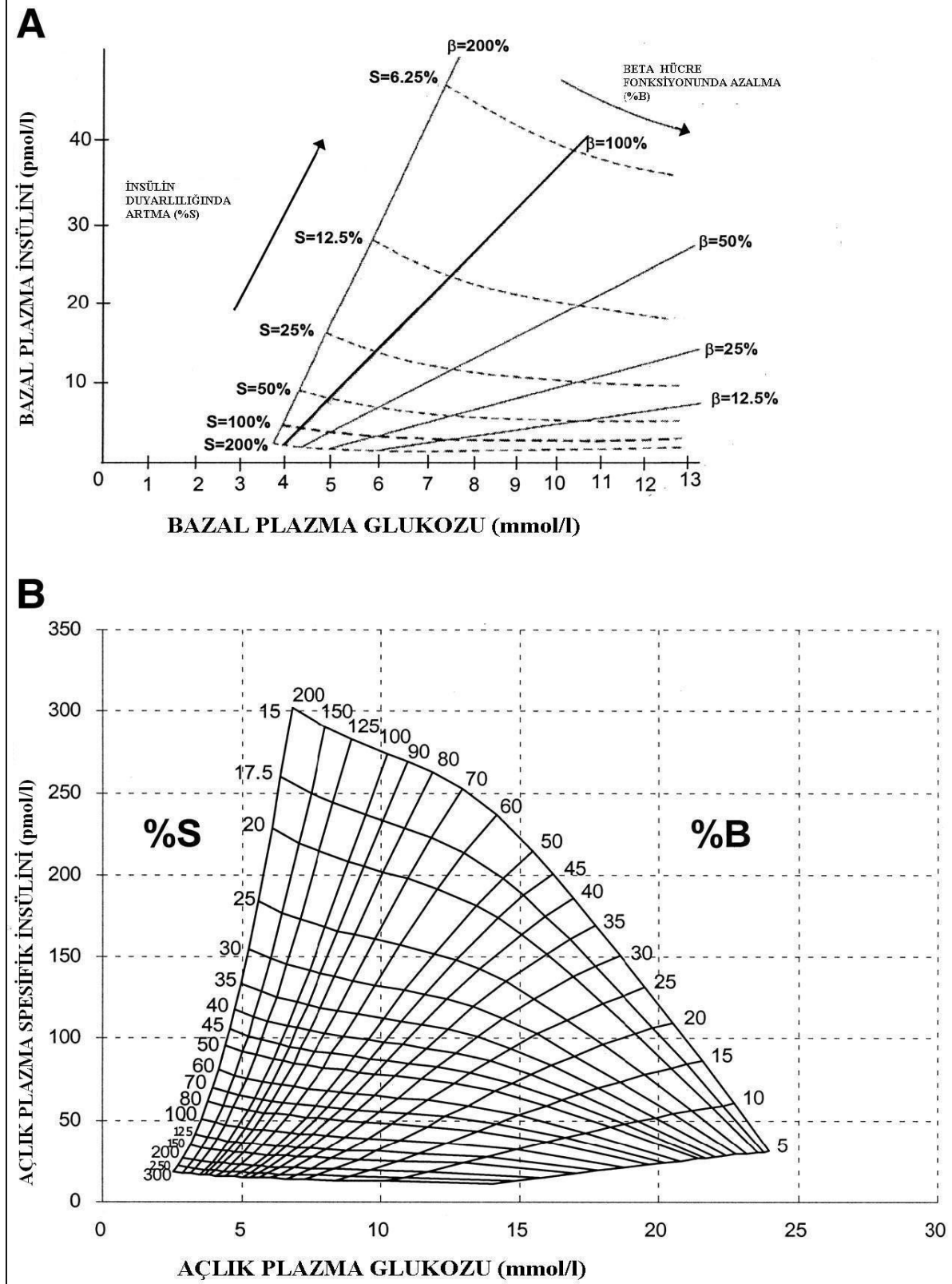
Yenilenmiş HOMA modeli 1996 yılında tanımlanmıştır (Şekil 3B). Yeni model hepatik ve periferel glukoz rezistansındaki değişimi tanımlar. İnsülin sekresyon eğrisi plazma glukoz konsantrasyonu > 10 mmol/l olduğunda yanıt olarak insülin sekresyonunda ki artışı ayırt edecek şekilde değiştirilmiştir. Renal glukoz kaybı da modele eklenerek, hiperglisemik kişilerde de kullanılabilmesi sağlanmıştır(Şekil 2F).

HOMA2 de insülin sensitivitesi (%S) ve b-hücre fonksiyonunu (%B) tanımlamada açlık plazma glukozuyla birlikte RIA insülin, spesifik insülin veya C-peptid konsantrasyonlarından birisi kullanılarak belirlenir. İnsülin için 1-2,200 pmol/l aralığında ve glukoz için 1-25 mmol/l aralığında değer girilebilir. Değerler girilirken klinik değerlendirme gereklidir. Örneğin, plazma glukozu <2.5 mmol/l olduğu bir durumda hipoglisemi olabilir veya ölçümde hata vardır. Bu durumda bu değer kullanılmamalıdır. C-peptid ve insülin birlikte bakılabiliyorsa C-peptid sekresyonunun göstergesi olduğu için b-hücre fonksiyonunu (%B) hesaplamada C-peptid kullanılması daha mantıklıdır. İnsülin sensitivitesi (%S) , insülin konsantrasyonun fonksiyonu olarak glukoz kullanımından elde edildiği için %S hesaplanmasında insülin düzeyinin kullanılması daha doğru olacaktır. Yine de klinik pratikte C-peptid ölçümü maliyeti artırması ve deneyimli ölçüm gerektirdiği için her iki fonksiyonun ölçümünde insülin ve glukoz kullanılmaktadır(38).

Test, 10 saat açlık sonrası sabah glukoz, insulin veya C-peptid için 3'er kan örneği alınarak yapılır. Her parametre için matematiksel işlemde kullanılmak üzere (glukoz için mmol/l, insulin için pmol/l, C-peptid için mmol/l birimleri olacak şekilde) alınan bu 3 örneğin ortalaması alınır(38).



ŞEKİL 2— HOMA modelinin fizyolojik temeli. Karaciğer ve  $\beta$  hücresi arasındaki feedback modelin merkezidir. Plazma glukoz konsantrasyonu bazal durumda insüline bağımlı hepatik glukoz salınımı ile düzenlenir(B). İnsülin konsantrasyonu  $\beta$  hücresinin glukozu yanıtına bağlıdır (A). İnsülin yağ ve kasta glukoz alımını sağlar (C ve D). Glukoz kullanımı beyin (E) ve böbrekte (F) sadece glukozu bağlıdır. Buna karşın yağ ve kasta glukoz ve insülin konsantrasyonuna bağlıdır (C ve D)( Matthews ve ark.: Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care* 27:1487-1495, 2004 den alınmıştır)(38)



ŞEKİL 3— 1985 HOMA modeli (A) ve 1996 HOMA modeli(B) ,( Matthews ve ark.: Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care* 27:1487-1495, 2004 den alınmıştır)(38).

## **AÇLIK KAN ŞEKERİ YÜKSEKLİĞİ**

Metabolik sendrom tanısında yükselmiş açlık glukozu ( $\geq 100$  mg/dL) hem bozulmuş açlık glukozu hem de tip 2 DM yi içermektedir. Bozulmuş açlık glukozu (ya da eğer değerlendirilmişse bozulmuş glukoz toleransı) bulunan metabolik sendrom hastalarında, kilo verilmesi ve artmış fiziksel aktivite tip 2 DM nin ortaya çıkmasını geciktirecek veya önleyecektir(52). Metformin, thiazolidinediyonlar ve akarboz bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı bulunan kişilerde tip 2 DM riskini azaltmaktadır. Akarbozla yapılan bir öncü çalışma dışında şu ana kadar oral hipoglisemik ajanların kardiyovasküler olayların riskini azaltacağını gösteren hiçbir klinik çalışma bulgusu yoktur(51,53). Dahası, ne metformin ne de thiazolidinediyonlar yalnızca diabetesin önlenmesi amacıyla önerilmemektedirler. Çünkü maliyet yönünden etkinlikleri ve uzun dönemdeki güvenilirlikleri ortaya konmamıştır(51). Aşırı tip 2 diabetes mellitusu olan hastalarda, klinik çalışmalar etkin dislipidemi ve hipertansiyon tedavileri ile kardiyovasküler riskte azalmayı göstermiştir. Hemoglobin A1C de  $< 7\%$  düzeyinde glisemik kontrol, mikrovasküler komplikasyonları azaltmakta ve buna ek olarak makrovasküler hastalık riskini de hafifletebilmektedir(51).

## **PROTROMBOTİK DURUM**

Metabolik sendromlu kişilerde fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitörü-1(PAI-1) ve diğer koagülasyon faktörleri yükselmektedir. Koroner aterosklerozlu hastalarda fibrinolitik aktivitenin azaldığı birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir. Fibrinolitik aktivitenin azalması plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeylerinin yükselmesine bağlı olabilir. Genç yaşta miyokard infarktüsü geçirmiş olan kişilerde plazma PAI-1 düzeylerinin sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğu ve PAI-1 düzeylerinin plazma trigliserid düzeyi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (54). Ancak bu anormallikler, klinik uygulamada rutin olarak saptanmamaktadır. Metabolik sendrom, faktör VII, fibrinojen, PAI-1 düzeylerinde artma ve doku plazminojen aktivatöründe (t-PA) azalma ile karakterizedir. Aynı zamanda endotel disfonksiyonu ve dislipideminin varlığı trombosit agregasyonunu tetiklemektedir, dolayısıyla hem arteriyel hemde venöz sistemde trombotik olay riski daha da artmaktadır. Koagülasyonun aktivasyon mekanizmaları diğer hastalıklarda iyi tanımlanmış olmakla birlikte, metabolik sendromda kesin etiyoloji bilinmemektedir. Ayrıca obesitenin venöz tromboembolik olaylar için orta derecede risk faktörü olduğu gösterilmiş olmasına rağmen metabolik sendrom hastaları için doğru veriler mevcut değildir.

## **BOZULMUŞ FİBRİNOLİZ**

Anormal fibrinoliz metabolik sendromun en iyi bilinen özelliklerinden biridir. Fibrinolizis t-PA ve PAI-1 arasındaki denge sonucu sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. PAI-1'in fizyolojik rolü t-PA gibi plazminojen aktivatörlerini inhibe ederek fibrin degradasyon oranını kontrol etmektir. VKİ (Vücut Kitle İndeksi) büyük kohort çalışmalarında artmış fibrin yıkımı ile ilişkili bulunmuştur (55). Epidemiyolojik çalışmalarda yüksek PAI-1 düzeyleri ve artmış kardiyovasküler risk arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Fizyolojik şartlarda PAI-1 salınımı insülin, serbest yağ asitleri ve kronik inflamasyon ile uyarılmaktadır.

Metabolik sendrom artmış insülin direnciyle birlikte dir. Bu birliktelik tip 2 DM için güçlü bir risk faktörüdür. Metabolik sendromlu hastalarda tromboza eğilim ve fibrinolitik sistemde bozulma olmaktadır. Bu da koagülasyona ve yine artmış bir fibrinolitik inhibisyona sebep olmaktadır. Bu süreçte çeşitli hemostatik faktörlerin rolü vardır. Bugün için üzerinde en çok durulan fibrinogen ve PAI-1'dir. Her ikisinde yüksek düzeyleri artmış koroner kalp hastalığı riski ile ilişkilidir. Yine son yıllarda metabolik sendromla hemostaz parametreleri arasındaki ilişki fibrinolitik aktiviteyi azaltan TAFİ üzerine yoğunlaşmıştır. (9)

## **MİKROALBÜMİNÜRİ**

Tanımı ve tespiti: Sağlıklı toplumda idrarda protein atılımı 1,5-20mg/dk (ortalama 6,5mg/dk) arasındadır. Ağır egzersiz, fazla protein alımı, sıvı yüklenmesi, idrar yolları enfeksiyonu ve gebelik idrarla atılan protein miktarını artırır. Gün boyunca idrara çıkan protein miktarı geceki protein miktarından %25 daha fazladır. Aynı zamanda aynı hastada günden güne %40 varan farklılıklar gösterebilir. Bu nedenle tek örnekle tanı koymak yanıltıcı sonuçlara yol açabilir. 3 ay içinde ardışık 3 ölçümün en az 2'sinde pozitif sonuç elde edilmesi "mikroalbuminüri" varlığını kanıtlar. İdrar albümin atılımı ile ilgili kavramlar aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Albüminüri	İdrarla Albümin 24saat(mg/gün)	Atılım miktarı Gece boyunca (mg/dk)
Normoalbüminüri	<30	<20
Mikroalbüminüri	30-300	20-200
Aşıkaf Nefropati	>300	>200

Tablo 2 : İdrarda albümin atılımı(93)

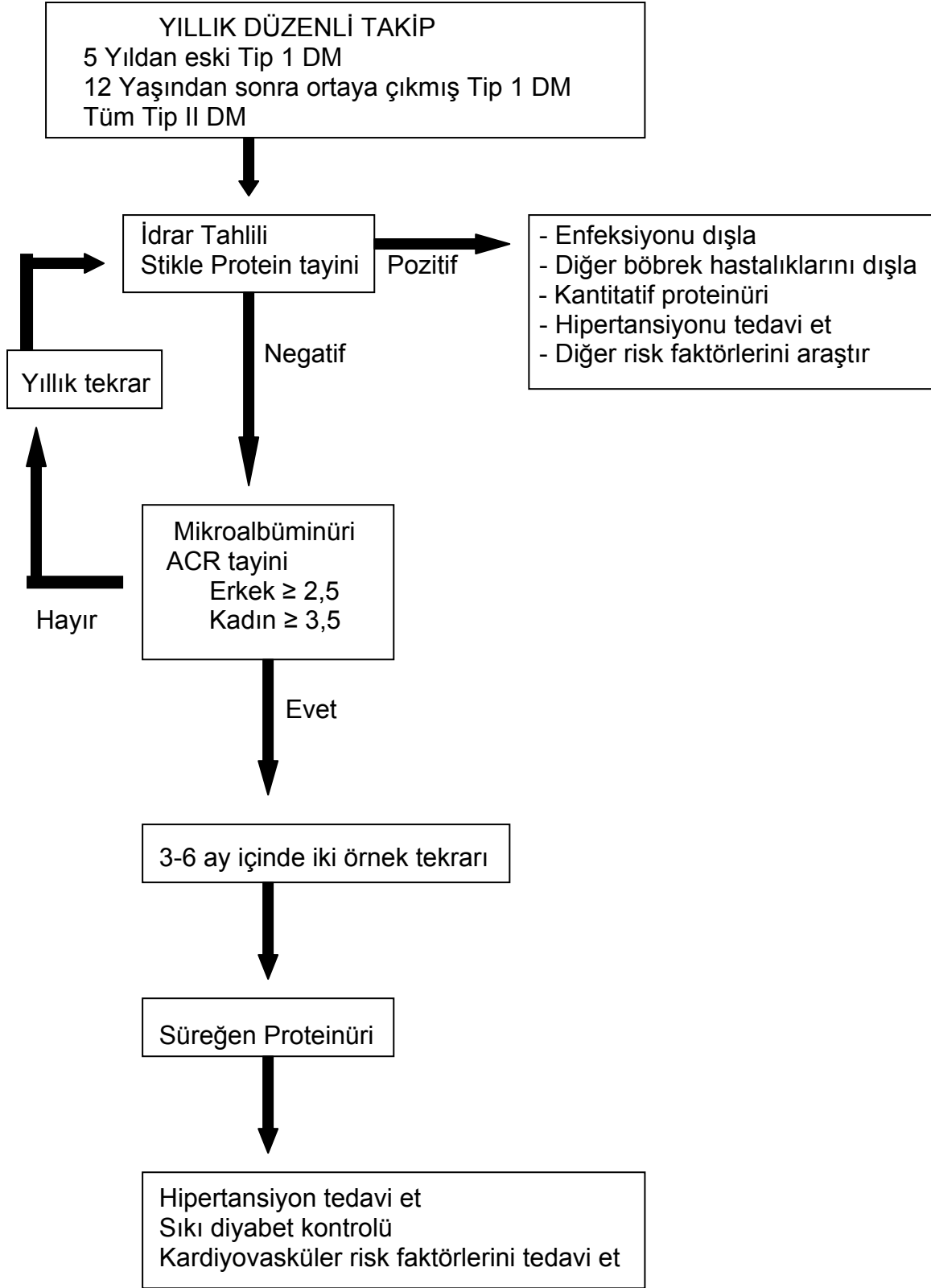
Seçilmemiş geniş serilerde diabetli hasta gruplarında sabah ilk idrarda albümin/creatinin oranının(ACR:mg albümin/mmol kreatinin) tayini 24 saat boyunca idrar toplamaktan daha pratik bulunmuştur. Hem tip1 hem de tip 2 diabet'li hastalarda ACR'nin 2 nin üzerinde olması idrarla atılan albümin oranının 30mg/dk nın üzerinde olduğunu %96 duyarlılık ve ve %99,7 özgüllükle gösterir. Genellikle ACR sınır değeri kadınlarda 3,5 , erkeklerde 2,5 olarak kabul edilir.

İdrarda mikroalbüminüri tayini için üretilen test çubukları idrar albümin atılımı 15mg/lt'nin üzerindeki olgularda nefelometrik yöntemle karşılaştırıldığında %95 doğru sonuç verir. Nefropatinin erken tanısı, tedavi ve takibte önemli olduğu için mikroalbüminürinin araştırılması diabetik hasta için yaşamsal önem taşır.

Mikroalbüminüri ve böbrek yapısı,işlevi:Mikroalbüminürisi olan hastalarda böbrek hacmi, mezangium ve matriks genişliği, bazal membran kalınlığı normoalbüminüriklere göre artmıştır. Aşağıdaki tabloda albüminüri ile böbrek fonksiyonlarının kaybı arasındaki ilişki gösterilmiştir.

	GFD de Azalma Hızı ml/dk(yıllık)	
	Tip 1	Tip 2
Normoalbüminüri	1,2-3,6	0,96
Mikroalbüminüri	1,2-3,6	2,4
Aşıkaf Nefropati	9,6-12	5,4-7,2

Tablo 3 : Diabetik nefropatide albüminüri ve GFD'de azalma(93)



Şekil 4 : Mikroalbüminüri için tanısal akış şeması(93)

## MATERYAL VE METOD

Çalışma; Mayıs 2006-Temmuz 2006 tarihleri arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 80 kişide (46 DM hasta, 34 non DM hasta) yapıldı. Hastalar İç Hastalıkları Polikliniklerine başvuran kişiler arasından seçildi.

Hasta seçiminde aşağıdaki kriterler uygulandı:

A-Çalışmaya alınma kriterleri:

- 20-70 yaş arasında olması
- Metabolik sendrom kriterlerinden en az 3'nün bulunması
- Bilinen bir koroner arter hastalığı olmaması

B-Çalışmaya alınmama kriterleri:

- Daha önce bilinen bir koroner kalp hastalığının olması
- Kronik hava yolu hastalığı
- Hepatik fonksiyonlarında bozukluk
- Gebelik
- Herhangi bir akut hastalık

Çalışma tarihleri arasında İç Hastalıkları Polikliniklerine başvuran ve alınma kriterlerine uygun tüm hastalar değerlendirmeye alındı. Bu hastalar arasında yukarıda belirtilen çalışmaya alınmama kriterlerinin hiçbirisini taşımayan toplam 80 hasta vardı.

Metabolik sendrom tanısı için Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin III Tedavi Panelinin (80) önerdiği tanı kriterlerinden en az üçünün bulunması yeterli kabul edildi. Kan basıncı  $\geq 130/85$  mmHg (veya antihipertansif ilaç kullanımı); açlık plazma glukozu  $\geq 110$  mg/dl (veya antidiyabetik ilaç kullanımı); açlık trigliserit  $\geq 150$  mg/dl; HDL kolesterol  $< 40$  mg/dl (erkek) veya  $< 50$  mg/dl (kadın); ve bel çevresi  $> 102$  cm (erkek) veya  $> 88$  cm (kadın) (Tablo 1)

Hastalara gruplar halinde randevu tarihi verilerek randevuya 12 saat açlık sonrası sabah gelmeleri söylendi. Bütün hastalar çalışma için oluşturulan hasta bilgi formuna kaydedildi.

Çalışmaya alınan kişilerden ayrıntılı öykü alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık ve izlem süreleri sigara ve alkol alışkanlıkları, kullandıkları ilaçlar, özgeçmiş ve soygeçmişleri ile ilgili verileri kaydedildi. Antropometrik ölçümleri (beden ağırlığı, boy ve bel çevresi) oda giysileri ile, açken ve

ayakta standart ölçüm aletleri kullanılarak aynı kişi tarafından ölçüldü. Bel çevresi hasta ayakta iken, spina iliaca anterior superior ve alt kosta arasından geçen düzlemde belin en dar yerinden ve hafif ekspiryum yaptırılarak ölçüldü. Vücut kütle indeksi (VKİ), Quetlet indeksi kullanılarak hastaların kilosunun boylarının karesine bölünmesi ile (ağırlık/boy<sup>2</sup>-kg/m<sup>2</sup>) hesaplandı (81).

Kan basıncı en az 10 dakikalık istirahat sonrası ve oturur pozisyonda, iki koldan uygun civalı tansiyon aleti ile Korotkoff faz I ve faz V sesleri baz alınarak ölçüldü. Kan basıncı yüksek olan koldan ikinci ölçüm yapıldı. İki ölçüm arasında en az 3 dakika olacak şekilde sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamaları alındı. Sistolik 130 mmHg ve üzeri, diyastolik 85 mmHg ve üzeri hipertansiyon olarak kabul edildi. Rutin olarak hastalara AKŞ, HbA1c, lipid profili, 24 saatlik idrarda mikroalbüminüri, ALT, AST, gibi biyokimyasal parametreler bakıldı. Mevcut parametrelere Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvar'larında rutin tekniklerle bakıldı. Mikroalbüminüri 24 saatlik idrarda değerlendirildi. Tüm sonuçlar hasta bilgi formuna kaydedildi.

## **İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda student's t, Mann whitney u, Fisher exact test ve ki-kare testleri kullanıldı.p<0.05 anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

	GENEL dağılım	
	n	%
<b>Cinsiyeti</b>		
Kadın	66	82,5
Erkek	14	17,5
<b>HT</b>		
Yok	41	51,3
Var	39	48,8
<b>HL</b>		
Yok	58	72,5
Var	22	27,5
<b>TKOL</b>		
Normal	37	46,3
Yüksek	43	53,8
<b>LDLN</b>		
Normal	54	67,5
Yüksek	26	32,5
<b>HDLN</b>		
Yok	22	27,5
Var	58	72,5
<b>Bel çevresi</b>		
<100	19	23,8
101-110	17	21,3
111-120	27	33,8
120+	17	21,3
<b>SIGARA</b>		
Yok	60	75,0
Var	20	25,0
<b>ALKOL</b>		
Yok	76	95,0
Var	4	5,0

Tablo 4 : Hastaların genel dağılımı

	DM YOK		DM VAR		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
<b>Cinsiyeti</b>						
Kadın	30	88,2	36	78,3		
Erkek	4	11,8	10	21,7	1,34	0,246

Tablo 5 : Diabeti olan ve olmayan olgular arasında cinsiyet dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.p>0.05

	DM YOK		DM VAR		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
<b>HT</b>						
Yok	15	44,1	26	56,5		
Var	19	55,9	20	43,5	1,20	0,273
<b>HL</b>						
Yok	29	85,3	29	63,0		
Var	5	14,7	17	37,0	4,85	0,028

Tablo 6 : Diabeti olan ve olmayan olgular arasında hipertansiyon ve hiperlipemi sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.p>0.05

	DM YOK		DM VAR		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
<b>TKOL</b>						
Normal	12	35,3	25	54,3		
Yüksek	22	64,7	21	45,7	2,85	0,091
<b>LDL</b>						
Normal	19	55,9	35	76,1		
Yüksek	15	44,1	11	23,9	3,63	0,056
<b>HDL</b>						
Yok	6	17,6	16	34,8		
Düşük	28	82,4	30	65,2	2,87	0,090

Tablo 7 :Diabeti olan ve olmayan olgular arasında t.kolesterol, LDL ve HDL düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.p>0.05

	DM YOK		DM VAR		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
<b>Bel çevresi</b>						
<100	7	20,6	12	26,1		
101-110	12	35,3	5	10,9		
111-120	11	32,4	16	34,8		
120+	4	11,8	<b>13</b>	<b>28,3</b>	8,27	0,041*
	DM YOK		DM VAR		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
<b>SIGARA</b>						
Yok	27	79,4	33	71,7		
Var	7	20,6	13	28,3	0,61	0,433
<b>ALKOL</b>						
Yok	34	100,0	42	91,3		
Var			4	8,7		0,133

Tablo 8 : Diabeti olan ve olmayan olgular arasında sigara ve alkol kullanımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.p>0.05

	DM YOK		DM VAR		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
T_KOL	<b>221,29</b>	<b>44,96</b>	202,33	34,84	,037*
LDL	135,26	39,28	121,39	30,86	,081
HDL	44,24	6,43	44,07	10,65	,934
TG	231,29	143,55	224,98	218,92	,884

Tablo 9 :Diabeti olan ve olmayan olgular arasında trigliserid, LDL ve HDL ortalama değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.p>0.05

Diabeti olmayan olguların T.Kolesterol değerleri, Dm si olan olgulara göre anlamlı derecede daha yüksektir.p<0.05

	DM YOK		DM VAR		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
BEL_Ç	107,53	11,14	110,30	14,70	,360
BMI	32,41	5,39	32,95	5,23	,655
YAŞI	46,62	8,45	49,43	10,37	,199

Tablo 10 : Diabeti olan ve olmayan olgular arasında bel çevresi, BMI ve yaş ortalama değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.p>0.05

	DM YOK		DM VAR		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
CRP	7,02	6,34	8,03	6,10	,472
ALT	23,41	12,11	23,41	13,27	1,000
AST	22,44	11,53	20,09	10,14	,336
Ürik Asit	4,776	1,327	4,565	1,332	,490

Tablo 11 : Diabeti olan ve olmayan olgular arasında CRP, ALT, AST ve ürik asit ortalama değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.p>0.05

	DM YOK		DM VAR		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Mikroalbüminüri	,24	,43	<b>,59</b>	<b>,62</b>	<b>,006**</b>
GFR	72,67	35,06	85,57	24,18	,222

Tablo 12 : Diabeti olan ve olmayan olgular arasında GFR ortalama değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.p>0.05

Diabeti olan olguların mikroalbüminüri değerleri, Dm si olmayan olgulara göre anlamlı derecede daha yüksektir.p<0.01

	DM YOK		DM VAR		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
STA	145,59	22,05	143,37	25,39	,684
DTA	92,35	15,39	88,91	13,37	,289

Tablo 13 : Diabeti olan ve olmayan olgular arasında sistolik ve diastolik arter basıncı ortalama değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.p>0.05

	DM YOK		DM VAR		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
AKŞ	104,09	11,47	<b>169,83</b>	<b>62,98</b>	,000***
HGBA1C	6,660	1,053	<b>8,455</b>	<b>1,951</b>	,045*

Tablo 14 : Diabeti olan olguların AKŞ değerleri, Dm si olmayan olgulara göre anlamlı derecede daha yüksektir.p<0.001

Diabeti olan olguların HbA1c değerleri, Dm si olmayan olgulara göre anlamlı derecede daha yüksektir.p<0.05

	DM YOK		DM VAR		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
HDL	44,63	5,95	45,92	9,84	,534
BEL_Ç	107,80	11,83	113,33	13,43	,084
BMI	32,63	5,71	34,26	4,90	,222

Tablo 15 : Kadınlarda Diabeti olan ve olmayan olgular arasında HDL, Bel çevresi ve BMI ortalama değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.p>0.05

	DM YOK		DM VAR		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
HDL	41,25	9,98	37,40	11,32	,565
BEL_Ç	105,50	2,52	99,40	14,49	,429
BMI	30,75	,96	27,89	2,93	,089

Tablo 16 : Erkeklerde Diabeti olan ve olmayan olgular arasında HDL, Bel çevresi ve BMI ortalama değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

DM YOK mikroalbüminüri	N	Ortalama	SS	p
Yok	26	107,27	10,51	
Var	8	108,38	13,79	0,839

Tablo 17: Diabeti olmayan olgularda mikroalbüminürisi olan ve olmayan olgular arasında bel çevresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

DM VAR mikroalbüminüri	N	Ortalama	SS	p
Yok	22	110,09	16,49	
Var	24	110,50	13,20	0,927

Tablo 18: Diabeti olan olgularda mikroalbüminürisi olan ve olmayan olgular arasında bel çevresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

DM YOK KADIN mikroalbüminüri	N	Ortalama	SS	p
Yok	23	107,48	11,14	
Var	7	108,86	14,83	0,826

Tablo 19: Diabeti olmayan ve kadın olgularda mikroalbüminürisi olan ve olmayan olgular arasında bel çevresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

<b>DM YOK ERKEK mikroalbüminüri</b>	N	Ortalama	SS	p
Yok	3	105,67	3,06	
Var	1	105,00	,	

Tablo 20 : Diabeti olmayan ve erkek olgularda mikroalbüminürisi olan ve olmayan olgular arasında bel çevresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

<b>DM VAR KADIN mikroalbüminüri</b>	N	Ortalama	SS	p
Yok	19	112,16	14,61	
Var	17	114,65	12,29	0,583

Tablo 21: Diabeti olan ve kadın olgularda mikroalbüminürisi olan ve olmayan olgular arasında bel çevresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

<b>DM VAR ERKEK mikroalbüminüri</b>	N	Ortalama	SS	p
Yok	3	97,00	25,24	
Var	7	100,43	9,91	0,839

Tablo 22: Diabeti olan ve erkek olgularda mikroalbüminürisi olan ve olmayan olgular arasında bel çevresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

## TARTIŞMA

Abdominal obesite, lipid metabolizması bozuklukları, hipertansiyon, diyabet veya glukoz intoleransı ile birlikte olan veya olmayan insülin direnci, mikroalbüminüri, tromboz ve inflamasyona yatkınlık gibi çeşitli bozuklukların bir arada bulunduğu metabolik sendromda ,koroner kalp hastalığı(KKH) mortalite ve morbiditesi artmıştır.İnsülin direnci,dislipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik sendrom bulgularına yatkınlık oluşturur, ayrıca tip 2 diyabet gelişmesine de yol açan santral metabolik bozukluktur.Protrombotik ve fibrinolitik faktörler arasında ki dengenin istenmeyen yöne kayması da,metabolik sendromun bir özelliğidir.Metabolik sendrom ülkemizde adeta bir epidemidir.Nitekim metabolik sendromun her 8 yetişkinimizden üçünde varolduğu,koroner hastalarımızın %53'ünde de bu hastalığa neden olduğu tahmin edilmiştir.TEKHARF çalışmasına göre son 10 yılda %38 oranında artmış,30 yaşın üzerinde erkeklerde %38,kadınlarda %43 oranında bulunmaktadır.Bu da 30 yaş üzeri halkımızda metabolik sendromun 5.3 milyonu kadın olmak üzere ,yaklaşık 9.2 milyon yetişkinde bulunduğu anlamını taşır.Özellikle kadınlarda daha fazla yer alarak Türkiye'de koroner kalp hastalığının yarısından sorumlu tutulmaktadır(82). Metabolik sendromda insülin direnci merkezi rol oynamakta olup, tromboz ve fibrinolitik sistem arasındaki ince ayarda önemli rol oynamaktadır. MS'un yaygınlığı ve KKH ile ilişkisi her geçen gün daha çok netlik kazanmaya başlamasıyla birlikte metabolik sendromda koagülasyon ve fibrinolitik sistem araştırmaların odağını oluşturmaya başlamıştır.Bununla ilgili olarak daha çok CRP,PAI-1,plazmin-antiplazmin kompleksi, FVII, FVIII, doku faktörü, fibrinojen, vWF gibi parametreler çalışılmıştır.

Ankara Üniversitesi'ne bağlı bir sağlık ocağında 2001'de yapılan bir çalışmada BKI<25 olan hastalarda mikroalbüminüri %16 iken, BKI≥25 olanlarda %39 bulunmuştur (p<0.584).(94)

Trakya Üniversitesi Nefroloji Anabilim Dalı'nın 1999'da yaptığı bir çalışmada BKI≥25 olan kişilerde mikroalbüminüri düzeyi %32 iken, kontrol grunda %3,4 olarak bulunmuştur.(95)

Bizim çalışmamızda Diabetes Mellitus'u olan ve olmayan metabolik sendromlu hastalarda cinsiyet, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara ve alkol kullanımı, bel çevresi,

beden kitle indeksi, arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamışken Diabetes Mellitus'u olan hastalarda Hba1c ve mikroalbüminüri değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Daha önce yapılan çalışmalarda da diabet ile mikroalbüminüri arasında korelasyon olduğu ispatlanmıştır. Ancak mikroalbüminüride hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara, alkol, tuz alımı ve çevresel faktörlerinde etkili olduğu düşünülmektedir. (45,47,48,50)

## ÖZET

Metabolik sendrom, insülin direnci, visseral obezite, hiperglisemi, aterosjenik dislipidemi ve kan basıncı yüksekliği, vasküler inflamasyon, mikroalbüminüri, hiperürisemi ve aterotromboza eğilim gibi özellikleri ile metabolik, kardiyovasküler ve renal komplikasyonların en önemli ve en sık görülen nedenleri arasındadır. Metabolik sendromun önlenmesinde ve tedavisinde yaşam tarzının düzenlenmesi etkili ve öncelikli bir yaklaşımdır.

Çalışmamızda Mayıs 2006-Temmuz 2006 tarihleri arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 80 metabolik sendromlu hastada (46 DM hasta, 34 non DM hasta) diabet, bel çevresi ve mikroalbüminüri arasındaki ilişkiyi araştırdık. Hastalar İç Hastalıkları Polikliniklerine başvuran kişiler arasından seçildi.

Çalışmamızın sonucunda diabet ve mikroalbüminüri arasında anlamlı bir ilişki varken bel çevresi ve mikroalbüminüri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak obesitenin çağımızın hastalığı olduğu yapılan tüm çalışmalarda kanıtlanmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 81: 18-25.
2. Tchernof A, Lamarche B, Prud'home D, et al: The dense LDL Phenotype: association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity and hyperinsulinemia in men. *Diab Care* 1996; 19: 629-37.
3. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
4. Meigs JB. Epidemiology of the metabolic syndrome, 2002. *Am J Manag Care* 2002;8(Suppl 11):283-292.
5. Bajzar L, Manuel R, Nesheim ME. Purification and characterization of TAFI, a thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1995; 270: 14477-84.
6. van Hinsbergh VWM, Bertina RM, van Wijngaarden A, van Tilburg NH, Emeis JJ, Haverkate F. Activated protein C decreases plasminogen activatorinhibitor activity in endothelial cell-conditioned medium. *Blood* 1985; 65: 444-51.
7. Wang W, Boffa PB, Bajzar L, Walker JB, Nesheim ME. A study of the mechanism of inhibition of fibrinolysis by activated thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1998; 273: 27176-81.
8. Amparo Santamaria, Antonio Martinez-Rubio, Montserrat Borrell, Jose ateo,Rosa Ortin, Jordi Fontcuberta. Risk of acute Coronary Artery Disease associated with functional Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor plasma level. *Haematologica* 2004; 89: 880-881
9. Yoshimasa Aso.MD, Sadao Wakabayashi, MD, Ruriko Yamamoto, MD, Rika

- Matsutomo, MD, Kohzo Takebayashi, MD and Toshihi Inukai, MD. Metabolic Syndrome accompanied by hypercholesterolemia is strongly associated with proinflammatory state and impairment of fibrinolysis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28: 2211-2216
10. A. Santamaria, MD. A. Oliver, MD. M. Borrell., PhD; J. Mateo, MD. PhD; R. Belvis, MD; J. Mart-Fabregas, MD. PhD; R. Ortin; I. Tirado, PharmD; J.C. Souto, MD, PhD ; J. Fontcuberta, MD, Risk of Ischemic Stroke Associated With Functional Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor Plasma Levels PhD. *American Heart Association*. 2003; 34: 2387
  11. Hideo Wada, Tsutomu Nobori, Rica Watanabe, Hiroshi Shku, Nobuo Sakurogawa. Plasma Levels of Plasminogen Activator Inhibitor-1( PAI-1) and Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor ( TAFI) in Patients with Disseminated Intravascular Coagulation DIC. *Turk J. Haematol* 2002; 19(2):235-237
  12. Juhan-Vague, J.F. Renucci, M. Grimaux, P.E. Morange, J. Gouvernet, Y. Gourmelin, M.C. Alessi. Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor Antigen Levels and Cardiovascular Risk Factors. *Atheroscler Thromb. Vasc. Biol*. 2000; 20: 2156-2161
  13. Amparo Santamaria, Montserrat Bornell, Arturo Oliver, Rosa, Ortin, Ruth Forner, nmaculada Coll, Jose Manteo, Juan Carlos Souto, Jordi Fontcuberta. Association of functional Thrombin-Activatable fibrinolysis inhibitor ( TAFI) with conventional cardiovascular risk factors and its correlation with other hemostatic factors in a Spanish Population. *American Journal of Hematology*. 2004; 76: 348-352
  14. Ayhan Dönmez, Kenan Aksu, Handan Ak Çelik, Gökhan Keser, Seçkin Çargan, Serdar Bedii Omay, Vedat İnal, Hikmet Hakan Aydın, Murat Tombuloğlu. Behçet Hastalığında TAFİ (THROMBIN ACTIVATABLE FIBRINOLYSIS INHIBITOR) Düzeyleri *Turkish Journal of Haematology*. 2004; 21: 3
  15. Herbert K Lau, Amit Segev, Robert A. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) a novel predictor of angiographic coronary restenosis. *Thrombosis and Haemostasis* 90
  16. Schroeder V, Chatterjee T, Mehta H, Windecker S, Pham T, Devanty N, Meier B, Kohler HP, TAFI Levels in Patients with Coronary Artery Disease Investigated by angiography. *Thromb. Haemost.* 2002; 88: 1020-1025

17. Neşe Özbey, Yusuf Orhan. Diabetes Mellitus. 2003; 69-70.
18. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001; 24:683-689.
19. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288:2709-2716.
20. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*. 2002;156:1070-1077.
21. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486- 2497.
22. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Metasyndrome\\_definition.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf). Accessed August 24, 2005.
23. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106: 3143–3421
24. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, et al. 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;163:427-436. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287:356-359.
25. Onat A, Sansoy V. Halkımızda Koroner Hastalığın Başşuçlusu Metabolik

- sendrom: Sıklığı, Unsurları, Koroner Risk ile İlişkisi ve Yüksek Risk Kriterleri. Türk Kardiyoloji Dern Araş 2002;30:8-15
26. Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A, ve ark. Türkiye Metabolik Sendrom Prevalans Çalışması (METSAR) Sonuçları. II. Metabolik Sendrom Sempozyumu. İstanbul Mart 2005
27. Hayashi T, Boyko EJ, Leonetti DL, et al. Visceral adiposity and the risk of impaired glucose tolerance: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care*. 2003; 26:650-655.
28. Tracy RP. Is visceral adiposity the "enemy within"? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:881-883.
29. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003;52:1210-1214.
30. Xu H, Uysal KT, Becherer JD, Arner P, Hotamisligil GS. Altered tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) processing in adipocytes and increased expression of transmembrane TNF-alpha in obesity. *Diabetes*. 2002;51:1876-1883.
31. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care*. 2003; 26:2442-2450.
32. Nieuwdorp M, Stroes ESG, Meyers JCM, Büller H. Hypercoagulability in the metabolic syndrome. *Current Opinion in Pharmacology* 2005;5:155-9.
33. Ito H, Nakasuga K, Ohshima A, et al. Detection of cardiovascular risk factors by indices of obesity obtained from anthropometry and dual-energy x-ray absorptiometry in Japanese individuals. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27:232-237.
34. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 1999;83:25F-29F.
35. Lamarche B, Tchernof A, Mauriege P, et al. Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease. *JAMA*. 1998; 279:1955-1961.
36. Kendall DM, Harmel AP. The metabolic syndrome, type 2 diabetes, and

- cardiovascular disease: understanding the role of insulin resistance. *Am J Managed Care*. 8(20 Suppl):S635-S653.
37. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 2000;106:453-458.
  38. Raji A, Seely EW, Bekins SA, Williams GH, Simonson DC. Rosiglitazone improves insulin sensitivity and lowers blood pressure in hypertensive patients. *Diabetes Care*. 2003; 26:172-178.
  39. Fullert S, Schneider F, Haak E, et al. Effects of pioglitazone in nondiabetic patients with arterial hypertension: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:5503-5506.
  40. Vijan S, Hayward RA. Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. *Ann Intern Med*. 2003;138:593-602.
  41. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; 289: 2560–2572.
  42. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*. 1991;34:416-422.
  43. Meigs JB, Nathan DM, Wilson PW, Cupples LA, Singer DE. Metabolic risk factors worsen continuously across the spectrum of nondiabetic glucose tolerance: the Framingham Offspring Study. *Ann Intern Med*. 1998;128:524-533.
  44. Khaw KT, Wareham N, Luben R, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ*. 2001;32215-32218.
  45. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J*. 2005; 149 (1): 33-45.
  46. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28

- (7): 412-9.
47. Ford ES; Giles WH; Mokdad AH Increasing prevalence of the metabolic Syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care* 2004; 27 (10): 2444-9.
  48. Venugopal SK; Devaraj S; Yuhanna I; Shaul P; Jialal I Demonstration that Creactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002; 106 (12): 1439-41.
  49. Michael Khan BSc, MBBS, MRCP, PhD, Stella Pelengaris BSc, PhD. Lipids and Diabetes, *Current Medical literature* 2004; 1-5.
  
  50. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM; Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence Of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003; 52: 1210–1214.
  51. Scott M. Grundy, MD, PhD, Chair; James I. Cleeman, MD, Co-Chair; Stephen R. Daniels, MD, PhD; Karen A. Donato, MS, RD; Robert H. Eckel, MD; Barry A. Franklin, PhD; David J. Gordon, MD, PhD, MPH; Ronald M. Krauss, MD; Peter J. Savage, MD; Sidney C. Smith, Jr, MD; John A. Spertus, MD; Fernando Costa, MD. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *Circulation*. 2005;112:2735-2752.
  52. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1343–1350.
  53. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOPNIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOPNIDDM trial. *JAMA*. 2003; 290: 486–494.
  54. Hamsten A, Wilman B, de Faire U, et al. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *NEJM* 1985;313:1557-60.
  55. Andreescu AC, Cushman M, Rosendaal FR, D-Dimer as a risk factor for deep vein

- thrombosis: The Leiden Thrombophilia Study, *Thromb Haemost* 87;2002.p. 47-48.
- McCarty MF. De novo synthesis of diacylglycerol in endothelium may mediate the association between PAI-1 and the insulin resistance syndrome. *Med Hypotheses* 2005;64:388-93.
56. Bajzar L, Nesheim M. The effect of activated protein C on fibrinolysis in cell-free plasma can be attributed specifically to attenuation of prothrombin activation. *J Biol Chem* 1993; 268: 8608-16.
57. Eaton DL, Malloy BE, Tsai SP, Henzel W, Drayna D. Isolation, molecular cloning, and partial characterization of a novel carboxypeptidase B from human plasma. *J Biol Chem* 1991; 266: 21833-8.
58. Bajzar L, Nesheim ME, Tracy PB. The profibrinolytic effect of activated protein C in clots formed from plasma is TAFI-dependent. *Blood* 1996; 88: 2093-100.
59. Mosnier LO, Von dem Borne PAK, Meijers JCM, Bouma BN. Plasma TAFI levels influence the clot lysis time in healthy individuals in the presence of an intact pathway of coagulation. *Thromb Haemost* 1998; 80: 829-35, see chapter 2.
60. Delk AS, Durie PR, Flether TS. Radioimmunoassay of active pancreatic enzymes in sera from patients with acute pancreatitis. *Clin.Chem.* 1985; 31: 1294-1033
61. Valnickova Z, Thogersen IB, Christensen S, Chu CT, Pizzo SV, Enghild JJ. Activated human plasma carboxypeptidase B is retained in the blood by binding to alpha2-macroglobulin and pregnancy zone protein. *J Biol Chem* 1996; 271: 12937-43.
62. Eaton DL, Malloy BE, Tsai SP, Henzel W, Drayna D. Isolation, molecular cloning, and partial characterization of a novel carboxypeptidase B from human plasma. *J Biol Chem* 1991; 266: 21833-8.
63. Vanhoof G, Wauters J, Schatteman K, Hendriks D, Goossens F, Bossuyt P, Scharpe S. The gene for human carboxypeptidase U (CPU) - a proposed novel regulator of plasminogen activation - maps to 13q14.11. *Genomics* 1996; 38: 454-58
64. Boffa MB, Reid TS, Joo E, Nesheim ME, Koschinsky ML. Characterization of the gene encoding human TAFI (thrombin-activable fibrinolysis inhibitor; plasma procarboxypeptidase B). *Biochemistry* 1999; 38: 6547-58
65. Marx PF, Wagenaar GT, Reijerkerk A, Tiekstra MJ, Van Rossum AG, Gebbink MF, Meijers JC. Characterization of mouse thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *Thromb Haemost* 2000; 83: 297-303.
66. Mosnier LO, Buijtenhuijs P, Marx PF, Meijers JCM, Bouma BN. Identification of

- thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in human platelets. (submitted for publication) 2000; see chapter 6.
67. Schatteman KA, Goossens FJ, Scharpé SS, Hendriks DF. Activation of plasma procarboxypeptidase U in different mammalian species points to a conserved pathway of inhibition of fibrinolysis. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1718-21.
  68. Bajzar L, Taylor FB Jr., Tracy PB. A baboon model can be used to assess the physiological function of TAFI. *Thromb Haemost* 1997; Suppl 1: 596 (Abstract).
  69. Fibrinolitik İlaçların Klinik Kullanımı. Dr. M.Akif Düzenli, Dr. Kurtuluş Özdemir, Dr.Abdullah Sökmen, Dr.Turgut Karadağ. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2000
  70. Christensen U. C-terminal lysine residues of fibrinogen fragments essential for binding to plasminogen. *FEBS Lett* 1985; 182: 43-6.
  71. Fleury V, Angles Cano E. Characterization of the binding of plasminogen to fibrin surfaces: the role of carboxy-terminal lysines. *Biochemistry* 1991; 30:7630-8.
  72. Redlitz A, Tan AK, Eaton DL, Plow EF. Plasma carboxypeptidases as regulators of the plasminogen system. *J Clin Invest* 1995; 96: 2534-8.
  73. Sakharov DV, Plow EF, Rijken DC. On the mechanism of the antifibrinolytic activity of plasma carboxypeptidase B. *J.Biol.Chem.* 1997; 272: 14477-82
  74. Bouma BN, Von dem Borne PAK, Meijers JCM. Factor XI and protection of the fibrin clot against lysis. A role for the intrinsic pathway of coagulation in fibrinolysis. *Thromb Haemost* 1998; 80: 24-7.
  75. Koagülasyon Sistemi. Sema Karaku, Semra Dünder. *Türk Hemotoloji Onkoloji Dergisi* 2004; 14:3
  76. Sakata Y, Loskutoff DJ, Gladson CL, Hekman CM, Griffin JH. Mechanism of protein C-dependent clot lysis: role of plasminogenactivator inhibitor. *Blood* 1986; 86: 1218-23.
  77. Kurosawa S, Stearns DJ, Jackson KW, Esmon CT. A 10-kDa cyanogen bromide fragment from the epidermal growth factor homology domain of rabbit thrombomodulin contains the primary thrombin binding site. *J Biol Chem* 1988; 263: 5993-6.
  78. Kokame K, Zheng XL, Sadler JE. Activation of thrombin-activable fibrinolysis inhibitor requires epidermal growth factor-like domain 3 of thrombomodulin and is inhibited competitively by protein C. *J Biol Chem* 1998; 273: 12135-9.
  79. Hall SW, Nagashima M, Zhao L, Morser J, Leung LL. Thrombin interacts with

- thrombomodulin, protein C, and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor via specific and distinct domains. *J Biol Chem* 1999; 274: 25510-6.
80. Festa A, d'Agostino R Jr, Williams K, et al. The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25: 1407-1415.
  81. Maggio CA, Pi-Sunyer FX. The prevention and treatment of obesity: application to type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20: 1744-1766.
  82. Koroner kalp hastalığından korunma kılavuzu. *Türk Kardiyoloji Derneği* 2002.
  83. Cusman M. Hemostatic risk factor for cardiovascular disease. *Haematology*. 1999; 4: 236-242
  84. William B. Plasminogen activator inhibitor 1 ( PAI-1 ) in plasma: Its role in thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1995; 74:71-76
  85. Juhan-Vague I, Alessi MC. Plasminogen activator inhibitor 1 ( PAI-1 ) and atherothrombosis. *Thromb Haemost* 1993; 70: 138-143
  86. Mosnier LO, von dem Borne PA, Meijersic, Bouma BN. Plasma TAFI levels influence the clot time in healthy individuals in the presence of an intact intrinsic pathway of coagulation. *Thromb Haemost*. 1998; 80: 829-835
  87. Jolanta Malyszko, Jacek S. Malyszko .TAFI and markers of endothelial cell injury in dialyzed patients with diabetic nephropathy. *Thrombosis and Haemostasis* . 2004; 91: 480-486
  88. Yasuko Hori, Esteban C. Gabazza, Yukata Yano, Akira Katsuki, Koji Suzuki, Yukihiko Adachi and Yasuhiro Sumida. Insulin Resistance Is Associated with Increased Circulating Level of Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor in Type 2 Diabetic Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002;87:660-665
  89. Nico H. ,van Tilburg, Frits R. Rosendaal, and Rogier M. Bertina. Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor and the risk for deep Vein Thrombosis. *J. Of American Society of Hematology*. 2000; 95: 2855-2859
  90. Falsom AR. Hemostatic risk factors for atherothrombotic disease: an epidemiologic view. *Thromb Haemost*. 2001; 86: 366-373
  91. İbrahim Şahin, Muzaffer Demir, Armağan Tuğrul, Hülya Kurtuluş, Özden Vural. Hipertansiyon-Ateroskleroz ilişkisi. *Klinik Gelişim Dergisi* 1997; Cilt 10 /No: ¾
  92. Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor( TAFI, plasma procarboxypeptidase B, procarboxypeptidase R, procarboxypeptidase U). Bonno N. Bouma, Pauline F.

- Marx, Lourent O. Mosnier, Joost C.M. Meijers. Thombosis Research 2001.
- 93.Doç.Dr.Mustafa Yenigün, Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2001;387-389
- 94.Esin Ocaktan,Aslan Tunçbilek, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı  
Anabilim dalı. 2000-2001
- 95.Saniye Şen, Gülay Durmuş Altun, Şükran Çiftçi, Trakya Üniversitesi Nefroloji Bilim  
Dalı, Nükleer Tıp Bilim Dalı,2000