

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ŞİŞLİ ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ KOORDİNATÖRLÜĞÜ
DOÇ. DR. YÜKSEL ALTUNTAŞ

**HİPERTANSİYON VE LİPİD POLİKLİNİĞİ'NE BAŞVURAN
HASTALARDA METABOLİK SENDROMUN HEDEF ORGAN
HASARLARINA ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Yıldıray DEMİRCİ

İSTANBUL – 2006

TEŞEKKÜR

Aile Hekimliği dalında aldığım ihtisas eğitimim süresince Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yaptığım rotasyonlarda kliniklerinde asistan olarak çalışmaktan ve eğitim almaktan gurur duyduğum saygıdeğer hocalarım Aile Hekimliği Koordinatörü ve 2.Dahiliye Klinik Şefi Doç. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ, 1.Çocuk Kliniği Emekli Şefi Uzm. Dr. Nimet KAYAALP, 2.Çocuk ve Yenidoğan Klinik Şefi Prof. Dr. Asiye NUHOĞLU, 3.Çocuk Klinik Şefi Doç. Dr. Feyzullah ÇETİNKAYA, 4.Çocuk Kliniği Emekli Şefi Uzm. Dr. Tülay OLGUN, 2.Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik Şefi Op. Dr. İnci DAVAS, 1.Genel Cerrahi Klinik Şefi Prof. Dr. Adil BAYKAN ve Psikiyatri Klinik Şefi Doç. Dr. Oğuz KARAMUSTAFALIOĞLU'na, bu bölümlerde birlikte zevkle çalıştığım ve tecrübelerinden faydalandığım tüm meslektaşlarıma ve yardımcı sağlık personeline teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarımı yaptığım Hipertansiyon ve Lipid Polikliniği'nde çok kıymetli yardımlarını ve sürekli desteğini gördüğüm Aile Hekimliği Koordinatör Yardımcısı Uzm. Dr. Levent N. AYDIN'a ve bu üitedeki değerli dostlarıma, istatistikleri hazırlamamda desteklerini aldığım Dr.Levent ALTINTAŞ ve Dr.Ahmet KOZAN'a, bir aile gibi kaynaştığımız değerli Aile Hekimliği asistanı arkadaşlarıma, hayatım boyunca sevgi ve desteklerini hep arkamda bulduğum aileme, asistanlığım boyunca sevgi ve sabırla yanımda olan sevgili eşime ve oğlum Yusuf'a sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

I-	KISALTMALAR.....	3
II-	GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
III-	GENEL BİLGİLER.....	5
IV-	MATERYAL VE METOD.....	26
V-	BULGULAR.....	28
VI-	TARTIŞMA.....	33
VII-	SONUÇ.....	36
VIII-	ÖZET.....	37
IX-	KAYNAKLAR.....	38

KISALTMALAR

MetS	: Metabolik Sendrom
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
NGT	: Normal Glukoz Toleransı
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assesment- Insulin Resistance
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
NCEP/ATP-III	: US National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel-III (Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kolesterol Eğitim Programı– Yetişkin Tedavi Paneli-III)
ADA	: American Diabet Association
IDF	: International Diabetes Federation
LV	: Sol ventrikül
LVH	: Sol ventrikül hipertrofisi
HTRP	: Hipertansif retinopati
FFA	: Serbest yağ asitleri
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoproteinlerin
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
LDL	: Düşük dansiteli lipoproteinlerin
TG	: Trigliserid
RAAS	: Renin-Angiotensin-Aldesteron sistemi
ACE-İ	: Angiotensin Converting Enzim İnhibitörleri
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
KAH	: Koroner arter hastalıkları
KMP	: Kardiyomiyopati
CRP	: C-reaktif protein
TNF-α	: Tümör nekroz faktör alfa
PAI-1	: Platelet activator inhibitör-1
PPAR-γ	: Peroksizom Proliferatör Activated Reseptör Gamma-2
IL-6	: İnterlökin-6

GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyadaki ölümlerin yarısı kardiyovasküler hastalıklar nedeniyledir(1,2). Yapılan kapsamlı çalışmalarda diyabetin kardiyovasküler hastalıklar için majör bir risk faktörü olduğu gösterilmiş, ancak yakın geçmişte metaanalizler ve randomize klinik çalışmalar Diabetes Mellitus'u koroner arter hastalığı (KAH) eşdeğeri olarak gösterilmiştir(3). Özellikle yetişkinlerde görülen tip 2 diyabetin, insülin salgılanmasındaki yetersizlik ile, periferik dokuların yetersiz insülin cevabına bağlı geliştiği ve bu nedenle asıl patolojinin insülin direnci olduğu kabul edilmiştir(4). Tip 2 diyabetin prelinik dönemlerinde, plazma glukoz seviyeleri normal sınırlarda iken insülin seviyelerinin yüksek seyrettiği ispatlanmıştır(5). Periferik dokularda insülin cevabının azalmasıyla başlayan ve hipertansiyon, hiperlipidemi ve santral obezitenin birlikte görüldüğü bulgular bütününe Metabolik Sendrom (MetS) (insülin direnci sendromu) denmektedir. İnsülin direnci bu sendromun temel patolojisidir. Benzer şekilde araştırmaların bu yöne yoğunlaştırılmasıyla birlikte henüz aşikar diyabetin gözlenmediği ancak yapılan klinik çalışmalarda insülin direnci bulunan olgularda da kardiyovasküler hastalık mortalite ve morbiditelerinin anlamlı olarak fazla görüldüğü tespit edilmiştir(6). Genetik yatkınlık zemininde, çevresel faktörler tarafından modifiye edilen MetS ve Diyabet, damar duvarında aterosklerotik proçesi hızlandırarak başta KAH olmak üzere serebrovasküler ve periferik damar hastalıkları gibi makrovasküler komplikasyonları ortaya çıkarmakta, diğer taraftan retinopati ve nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonlara yol açmaktadır(7).

İnsülin direnci ve klinik diyabetin kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz etkileri arasında ateroskleroza bağlı hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, sol ventrikül hipertrofisi (LVH), inme görülmesi ile sonuçlanabilmektedir(8). Çalışmamızda, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hipertansiyon Polikliniğine başvuran hastalardan MetS kriterlerini (NCEP/ATP-III) bulunduran bireylerle MetS olmayan bireyler hedef organ hasarları açısından karşılaştırılmıştır.

Diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların epidemiyolojisi şeklinde artış göstermesinin beklendiği ülkemizde gerek maliyet gerekse bu hastalıkların oluşturacağı hasarlardan korunma yönüyle de halk sağlığı alanında koruyucu - önleyici politikaların ne denli önemli olduğu açıktır. Kısıtlı kaynakların daha akılcı kullanılması açısından bu tip araştırmalara ağırlık verilmesi gerekmektedir.

GENEL BİLGİLER

METABOLİK SENDROM (İNSÜLİN DİRENCİ SENDROMU)

Gerald M Reaven, 1988 yılında insülinle uyarılmış glukoz uptake'ine direnç, glukoz intoleransı, hiperinsülinemi, azalmış HDL kolesterol, artmış VLDL kolesterol düzeyleri ve hipertansiyondan oluşan, birlikteliğinde iskemik kalp hastalığı riskinin yükseldiği bulgular bütününe “Sendrom X” adını vermiştir. O dönemde bu tablo içine şişmanlık ve şişmanlık tipleri alınmamıştı(9).

Sendrom X tablosu içine sonraları üst vücut şişmanlığı eklenerek Sendrom X Plus olarak adlandırılmıştır. Vücut üst yarısı şişmanlığı, glukoz intoleransı, hipertansiyon ve hipertrigliseridemi birlikteliği, kardiyovasküler riski arttırması nedeniyle “deadly quartet” (ölümcül dördlü) olarak adlandırılırken, insülin direnci buzdağının yüzeyde görünen kısmı olan şişmanlık, diyabet, hipertansiyon, HDL kolesterol düşüklüğü, hipertrigliseridemi ve ateroskleroz birlikteliği “deadly pentat” (ölümcül beşli); bunlara ek olarak yine kardiyovasküler risk faktörü olması sebebiyle eritrositoz ve ürik asit yüksekliğinin eklenmesi deadly sextet (ölümcül altılı) hatta deadly orchestra (ölümcül orkestra) olarak isimlendirilmiştir(9). Tanımlanan bu tablolarda insülin direnci ortak sorumlu olarak yer almaktadır.

Günümüzde metabolik sendrom(MetS) için en çok kabul gören tanı kriterleri World Health Organization (WHO-Dünya Sağlık Örgütü) ve US National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III [NCEP/ATP III (Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kolesterol Eğitim Programı/Yetişkin Tedavi Paneli III)] kriterleridir(10). Ancak Nisan 2005'te IDF (International Diabetes Federation) kriterleri üzerinde konsensüs sağlanmıştır (Tablo-I).

Tablo-I: WHO, NCEP ATP III, ADA-2004, IDF-2005'e göre MetS Tanı Kriterleri.

Kriterler	WHO- 1999 (Diabet Med 1998;15:539-553)	NCEP ATP III -2001 (JAMA 2001;285:2486-2497)	AACE/ADA - 2004 (American Assoc.Of CI Endocrinologists)	IDF-2005 Konsensus (International Diabetes Federation)
Hipertansiyon	Mevcut antihipertansif ilaç kullanımı ve/veya KB > 140/90 mmHg	Hipertansiyon tedavisi veya KB \geq 130/85 mmHg	NCEP ATP III ile aynı	\geq 130/85 mmHg
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.	NCEP ATP III ile aynı	NCEP ATP III ile aynı
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	ATPIII risk faktör tanımlamasına BMI>25kg/m2 olarak alınmış	Bel Çevresi E > 94 cm K > 80 cm
Glukoz	Tip 2 diyabet veya bozulmuş açlık glukozu veya toleransı, (BGT/IGT)	Açlık kan glukozu \geq 110 mg/dL den fazla olması	Açlık kan glukozu> 100 mg/dl	Açlık kan glukozu> 100 mg/dl
Diğerleri	Mikroalbüminüri (>20 μ g/min) spot idrar veya (300> MAU> 30 mg/24h)		PCOS (Polikistik over Sendromu)	
Tanı için gerekenler	Tip 2 diyabet veya IGT/BGT ve yanında yukarıdaki kriterlerden herhangi 2 tanesi. Eğer glukoz toleransı normalse en az 3 diğer kriter gereklidir.	Yukarıdaki kriterlerden herhangi \geq 3 tanesi tanı için yeterlidir.	Abominal obezite ile birlikte diğer iki kriterin birlikte bulunması gereklidir	Abominal obezite ile birlikte diğer iki kriterin birlikte bulunması gereklidir

Mevcut kriterlere göre Amerika Birleşik Devletleri'nde Metabolik Sendrom görülme sıklığı %23,7 olarak bulunmuştur. Bu oran erkeklerle kadınlar için aynı olup yaş ile artma eğilimindedir(11). Ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalarda; TEKHARF epidemiyolojik çalışmasında erişkinlerdeki Metabolik Sendrom oranı % 37, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) metabolik sendrom taramasında %41,3 ve son olarak Türkiye Metabolik Sendrom araştırmasında (METSAR) ise oran %33,9 olarak bulunmuştur. NCEP kriterlerine göre MetS sıklığı TEKHARF çalışmasında 1990 yılında %24,4 iken, 2000 yılı verilerinde %36,2 ye yükselmiştir. On yıllık süre içindeki %38'lik bu artış çok ciddi bir epidemiyeye işaret etmektedir(12).

Metabolik Sendromun patofizyolojisi (insülin direnci)

Genişlemiş adipoz doku kütesinden aşırı miktarda serbest yağ asitleri (FFA) salgılanır. Karaciğerde FFA artmış glukoz, trigliserid yapımı ve çok düşük dansiteli lipoproteinlerin (VLDL) sekresyonuna yol açar. İlişkili lipid/lipoprotein anormallikleri yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterolde azalmaları ve düşük dansiteli

lipoproteinlerin (LDL) dansitesinde artışı içerir. FFA insülin aracılı glukoz alımını inhibe ederek kaslardaki insülin duyarlılığını azaltır. Bununla ilişkili defektler, glukozun glikojene dönüşümünde azalma ve trigliserid (TG) içerisinde lipid birikiminde artıştır. Dolaşımdaki glukoz ve bir ölçüde FFA'daki artışlar pankreasta insülin sekresyonunu arttırarak hiperinsülinemiye neden olur. Hiperinsülinemi sodyum geri emiliminde artışa ve sempatik sinir sistemi (SSS) aktivitesinde artışa yol açabilir ve dolaşımdaki FFA düzeylerinde artışta olduğu gibi hipertansiyona katkıda bulunur. İnsülin direnci üzerinde aşırı FFA düzeylerinden kaynaklanan artmış ve katkısız etki, proenflamatuar durumunun parakrin ve endokrin etkisidir. Adipositler ve monosit kökenli makrofajlar gibi adipoz dokuda bulunan çeşitli hücreler ile ortaya çıkan, artmış interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) sekresyonu, diğer etkilerinin yanı sıra daha fazla insülin direncine ve yağ dokusundaki trigliserid depolarının dolaşıma çıkan FFA'ya lipolizine yol açar. IL-6 ve diğer sitokinler dolaşımda da artar ve karaciğerde glukoz üretimini, karaciğerde VLDL üretimini ve kaslarda insülin direncini arttırabilir. Sitokinler ve FFA karaciğer tarafından fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör -1 (PAI-1) üretimini de arttırır ve bu, yağ dokusunda PAI-1'in aşırı üretimine katkıda bulunur. Bu, protrombotik duruma yol açar. Anti-enflamatuar ve insüline duyarlılaştırıcı sitokin adiponektinin üretimindeki azalmalar da Metabolik Sendrom ile ilişkilidir ve sendromun patofizyolojisine katkıda bulunabilir(13).

METABOLİK SENDROMUN KOMPONENTLERİ

OBEZİTE: Obeziteyi değerlendirmenin en iyi iki yolu vücut kitle indeksi (VKİ) ve bel çevresi ölçümüdür. VKİ kg cinsinden vücut ağırlığının boyun karesine bölünmesiyle hesaplanır. VKİ 30 kg/m²'nin üzerinde olanlar obez olarak tanımlanmaktadır. Vücut kitle indeksinin artmış olması Metabolik Sendrom için bir risk faktörüdür. Obezite direkt olarak insülin direncine neden olur. Viseral ve subkütan yağ dokusunun artması obeziteye yol açarken, özellikle viseral ve santral obezite daha fazla insülin direnci gelişimine neden olmaktadır(14,15). Viseral yağ depolanması olan, normal vücut kitle indeksine sahip bireylerin dahi Metabolik Sendrom ve insülin direncinin var olduğu gösterilmiştir(16).

Yağ hücrelerinin birçok madde sekrete etme özelliği vardır ve metabolik açıdan aktif bir organ gibi davranır. Yağ hücreleri santral sinir sistemine afferent yollarla bağlıdır ve hepatik glukoz üretimi, β -hücre fonksiyonu, kas dokusuna glukoz girişi, rezistin, leptin, TNF- α ve adiponektin gibi çeşitli adipositokinler aracılığıyla arteriel enflamasyon üzerine etkilidirler (17,18). Viseral yağlanmada lipoliz artar ve bunun neticesinde karaciğere daha

fazla serbest yağ asidi salınır. Böylece insülin direnci ve trigliseridden zengin lipid partikülleri meydana gelir. Ayrıca viseral yağlar subkutan yağlara göre insülinin lipoliz üzerindeki supresör etkisine daha dirençlidir.

Viseral obeziteyi BT veya MRI ile değerlendirebiliriz, santral obezite için mezuro kullanılabilir ya da sadece klinik gözlem yapılabilir. Kadınlarda bel çevresinin 88 cm, erkeklerde 102 cm den büyük olması viseral obezite olarak değerlendirilir(19).

HİPERTANSİYON: Metabolik Sendromlu hastaların 1/3'üne hipertansiyon eşlik eder. İnsülin direnci hipertansiyon ve vasküler hastalıkların gelişimi ile ilişkilidir. Endotel fonksiyonu üzerinde nitrik oksit (NO) gibi mediatörler etki gösterebilir. İnsülin seviyelerinin artması sempatik sistem aktivitesini ve sodyum tutulumunu arttırabilir. Primer olarak insülin direncini tedavi etmenin kan basıncını düşürmede yararlı olması mümkün olur. Ayrıca hedef kan basıncı değeri olan $\leq 130/85$ mmHg seviyelerine ulaşmak için Anjiotensin Converting Enzim İnhibitörü (ACE-İ) / Anjiotensin Reseptör Blokeri, Beta bloker, Kalsiyum Kanal Blokeri gibi standart antihipertansifler ilk sırada tercih edilmelidir(15).

Sol Ventrikül Hipertrofisi (LVH): Her birinin farklı prognozu ve tedavisi olan birçok farklı alt tipleri olmasına rağmen LVH'nin bütün şekillerinin ortak özelliği artmış sol ventrikül kitlesidir(20). LVH alt sınıfları genelde nisbi duvar kalınlığı, azalmış kontraktilite varlığı ya da yokluğu ve diyastol sonu sol ventrikül boyutu ile karakterizedir. LVH uzun mesafe koşucularında normal veya normalin üstünde sistolik fonksiyon, geniş diyastol sonu hacim ve myofibrillerin uzaması (egzentrik hipertrofi) ile birlikte olabilir. Hipertansiyona bağlı LVH genellikle myofibrillerin çevresel hipertrofisi, normal veya artmış kontraktilite, artmış nisbi duvar kalınlığı, normal veya düşük diastol sonu hacim ve bazen de bozulmuş relaksasyonun (diyastolik. Disfonksiyon) olduğu konsantrik hipertrofi ile karakterizedir. Populasyon temelli örneklerde Evre-1 ve 2 hipertansiyonu olan bireylerin %30-50'sinde bozulmuş sol ventrikül relaksasyonu ve hipertansiyonun daha şiddetli formlarının yaklaşık 2/3'ünde anormal sol ventrikül relaksasyonu vardır. Tedavi edilmemiş ya da yetersiz tedavi almış kişilerde LVH dilate kardiyomyopati ve kalp yetersizliği için başlıca bir risk faktörü olur(21).

Tespit ve Risk: Elektrokardiyografi LVH durumunun oldukça özgül bir belirteci olmasına rağmen Ekokardiyografi LVH'nin saptanmasında EKG'den çok daha fazla hassastır. LVH'li kişiler erken kardiyovasküler olaylara ya da ölüme 2 kat daha yatkındır. LVH'ni tanımlayan güncel EKG algoritmaları Afrikan-amerikanlarda yüksek bir yanlış pozitif oran oluşturur ve bu popülasyonda LVH prevalansını fazla hesaplar(22-23). Herhangi bir nedenden mortalite için LVH'ne atfedilebilir risk tek ya da çok damar KAH veya düşük ejeksiyon fraksiyonunununkinden daha fazladır.

Tedavi: Çeşitli çalışmalar LVH'nin gerilemesinin daha düşük bir toplam KVH riski ile ilişkili olduğunu öne sürmektedirler. Kilo verilmesi, tuz kısıtlaması ve çoğu antihipertansif ilaçla kan basıncının düşürülmesi LVH'nin gerilemesini sağlar. Bireysel olarak ilaçların seçimi daha az önemli görünmektedir fakat belirli eğilimler oluşmuştur. 1996'dan önce yapılan 50 LVH gerilemesi çalışması metaanalize tabi tutulmuştur(24). Bu çalışmalarda, tedavi esnasında sol ventrikül (LV) kitlesindeki azalmanın öngördürücüleri; daha yüksek tedavi öncesi LV kitlesi, sistolik kan basıncı veya diastolik kan basıncında daha fazla düşüş ve daha uzun tedavi süresidir. LV kitlesindeki en tutarlı azalma ACE-İ ile, en düşük azalma Beta-blokerler ile, orta derecede yararlar ise Diüretik ve Kalsiyum kanal blokerleri ile sağlanmıştır. Bununla birlikte 2 klinik denemede ise Diüretik tedavisi LV kitle azalmasında en büyük faydayı sağlamıştır(25-26). LIFE çalışması EKG ile tanımlanan LVH'nde eşit kan basıncı düşüşüne rağmen Losartan temelli bir tedavi rejimi ile Atenolol temelli bir düzenlemeden anlamlı şekilde daha fazla gerileme sağladığını göstermiştir(27).

DİSLİPIDEMİ: Hipertrigliseridemi insülin direnci koşulunun mükemmel bir yansımasıdır ve Metabolik Sendrom tanısında önemli kriterlerden biridir. İnsülin direncinde lipid metabolizması anomalileri görülmektedir. 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(28). Bu sendromda total non-HDL kolesterol yükselmesine rağmen gerçek LDL-K seviyeleri anlamlı derecede yükselmez. Ve eğer partikül büyüklüğü ölçülürse LDL partiküllerinin daha küçük ve yoğun olduğu görülür ki bu aterojenik potansiyeli arttırmaktadır(29).

İnsülin direncinde varolan 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 ileri lipolize uğrayarak küçük-yoğun LDL partiküllerine dönüşürler. Varolan dislipidemi aterojenik olup, insülin dirençli bireylerde artmış kardiyovasküler hastalık riskini açıklayabilir(30,31).

İNSÜLİN DİRENCİ: Pankreas adacıklarındaki beta hücrelerinde insülin direnci, glukoza bağımlı insülin sekresyonunu gerçekleştiren sinyallerin olumsuz biçimde değiştiğini ve yağ asitlerinin birincil adaylar olduğunu akla getirir. Serbest yağ asitleri insülin sekresyonunu stimüle etse de aşırı yüksek konsantrasyonlara uzun süreli ve artan biçimde maruz kalım insülin sekresyonunda düşüşe yol açar(32). Bu değişikliğin mekanizması birçok farklı potansiyel mekanizma yoluyla ortaya çıkan lipotoksisiteye bağlanmıştır(33-35). İnsülin kendi sekresyonu üzerinde de feedback mekanizmasına sahiptir. İskelet kasında insülin reseptörü inaktive edildiğinde, hiperglisemi ortaya çıkmaz(36); ancak insülin reseptörünün beta hücrelerine spesifik tam delesyonu (knockout) progresif glukoz intoleransı ve diyabete yol açar(37). Diyabet gelişimi için genetik yatkınlığı olan kişilerde, insüline dirençli ortamın beta hücre fonksiyonu üzerindeki varsayılan baskısı glukoz intoleransına ve sonunda da artmış diyabet riskine neden olur.

Vücudun biyolojik yanıtının oluşması için daha fazla insüline ihtiyacının olmasına insülin direnci denmektedir. Çoğu tip 2 diyabet hastalarında insülin direnci mevcuttur. Henüz diyabet gelişmemiştir, ancak MetS sahip çok daha fazla sayıda hastada insülin direnci gösterilmiştir(38). Diyabetin aşık olmasından önce normal plazma glukozunu sağlayabilmek için organizma fazla insülin salgılayabilme kapasitesine sahiptir. Tip 2 diyabet gelişen bireylerde beta hücre disfonksiyonu mevcuttur, insülin seviyeleri düşerken buna cevap olarak plazma glukozu yükselmektedir. Ancak açlık glukozu bozulduğunda prediyabet tespit edilebilmektedir. Klinikte diyabetin olmadığı ancak hiperinsülineminin bulunduğu MetS hastalarında günlük pratikte kan insülin seviyelerinin ölçümü önerilmez, piyasadaki kitler arasında çeşitli farklılıklar bulunmaktadır. Bu nedenle insülin rezistansı Metabolik Sendromda temel patolojidir, ancak en son teşhis edilen parametre olmaktadır.

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(39). 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 %5-5,4 değerleri arasındaki HbA1c seviyesine sahip bireylerin, %5'ten düşük HbA1c seviyelerine sahip bireylere göre daha fazla kardiyovasküler risk taşıdığı bulunmuştur(40). Bu yüzden açlık plazma glukozu 90 mg/dl'nin üzerinde olan ve tedrici olarak artan bireylerde, beraberinde artan bir insülin direnci olması beklenmektedir.

İnsülin Direnci ile ilişkili değişiklikler:

1. Yaşam biçimi: -Sigara kullanımı
 -Sedanter davranış
2. Lipoproteinler: -Artmış apo-B, azalmış apo A-I
 -Küçük yoğun LDL ve HDL, artmış apo-C-III
3. Protrombotik: -Artmış fibrinojen
 -Artmış plazminojen aktivatör inhibitör-I
 -Artmış viskozite
4. Enflamasyon markerleri: -Artmış beyaz kan hücresi, artmış interlökin 6
 -Artmış tümör nekroz faktör
 -Artmış rezistin
 -Artmış C-reaktif protein
 -Azalmış adiponektin
5. Vasküler: -mikroalbuminüri(13)

İnsülin Direncinde Genetik: İnsülin rezistansında çevresel faktörler belirlenmiştir. Ama beraberinde genetik yatkınlık üzerinde de durulmaktadır. 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.

Halen araştırma aşamasında olmakla birlikte, Peroksizom Proliferatör Activated Reseptör Gamma 2 (PPAR- γ) geninin Pro12A1a 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.

İnsülin Direnci Sendromu – Diyabetes Mellitus:

İnsülin salgısının mutlak, göreceli olarak eksikliği ya da insülin direnci ile oluşan hiperglisemi ile kendini belli eden, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmaktadır.

Açlık plazma glukozu >126 mg/dl

Semptomlar eşliğinde tokluk plazma glukozu >200 mg/dl

75 g oral glukoz tolerans testinde 2. saat plazma glukozu >200 mg/dl

diyabet tanısı için yeterlidir. 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. Diyabetik olmayanlar ile karşılaştırıldığında, diyabetiklerde başlıca koroner kalp hastalığı ile morbidite ve mortalite oranları önemli derecede artmıştır. 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. Yakın dönemdeki kılavuzlar diyabetik hastalardaki kardiyovasküler 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(41).

İnsülin Direnci Ve Kardiyovasküler Hastalıklar:

Diyabet aterosklerozun doğal seyrini hızlandırmakta ve daha yaygın aterosklerotik lezyonla birlikte daha fazla sayıda koroner arter tutulumuna neden olmaktadır(42,43). Kardiak kateterizasyon yapılan diyabetik hastalarda anlamlı derecede daha ciddi proksimal ve distal koroner arter hastalığı görülmüştür(44,45). Plak ülserasyonu ve trombozunun da diyabetik hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur(46,47). Kardiyovasküler

komplasyonlar koroner arter hastalıkları, periferik arter hastalığı, nefropati, retinopati, kardiyomyopati ve olasılıkla nöropatiyi içermektedir. Bu gözlemler diyabetik bir hastanın vasküler hastalık gelişimine dair artmış riskinin altını çizmektedir.

DİYABET VE KLİNİK

Koroner Arter Hastalığı: Koroner arter hastalığı tip 2 diyabetle bağlantılıdır ve en sık ölüm sebebidir. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında tip 2 diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık için göreceli risk 2-4 kat artmıştır(48,49). Bu artış diyabetik kadınlarda diyabetik erkeklerde olduğundan belirgin olarak daha orantısızdır(50). Menopoz öncesi kadınların KAH'a karşı sahip oldukları koruyucu etki, eğer diyabetiklerse görülmez(51).

Hipergliseminin derecesi ve süresi mikrovasküler komplasyonların gelişimi için kuvvetli risk faktörüdürler(52). Ancak tip 2 diyabette makrovasküler komplasyonların hastanın diyabetinin süresi veya şiddeti ile bağlantılı olduğu gösterilememiştir(49,53). Bozulmuş glukoz toleransı bile, hiperglisemi minimal olmasına rağmen kardiyovasküler riski artırır(54,55).

Hipergliseminin tek başına ateroskerozu hızlandırdığı bilinmektedir ve bu muhtemelen BAG düzeylerinden itibaren başlamaktadır. Bununla beraber eşlik eden hiperinsülineminin aterosklerotik süreci hızlandırıp hızlandırmadığı bir tartışma konusudur ve çelişkili çalışma sonuçları bildirilmektedir.

İnme: Diyabetik hastalarda inme oranı normal bireylere oranla 3 kat daha fazladır(1). Diyabet karotiste ciddi aterosklerotik hastalık ihtimalini de artırır(56,57).

Renal Hastalık: Diyabetik hastaların ortalama % 40'ında nefropati görülür. Risk faktörleri arasında zayıf glisemik kontrol, hipertansiyon ve etnik köken sayılabilir(58). Diyabetik böbrek hastalığının en erken klinik bulgusu mikroalbuminüridir ve renal histolojinin tamamen normal olduğu bir dönemde görülebilir(59,60). Yapılan büyük çalışmalarda (DCCT–UKPDS) mikroalbuminürinin sıkı glisemik kontrol ile önlenileceği gösterilmiştir. Beraberinde ACE-İ kullanımı ile hem uygun tansiyon değerlerine ulaşmak hem de direkt olarak mikroalbuminüriyi azaltmak mümkündür(61).

DİYABET VE KARDİYOVASKÜLER RİSKLER

Endotel Disfonksiyonu Ve Ateroskleroz: Endotel hücreleri sadece damarın iç yüzeyini döşeyip kayganlaştıran hücreler olmayıp, ciddi endokrin fonksiyonları olan özelleşmiş bir grup hücredir. Bir endokrin organdır da denilebilir. Aslında vücuttaki en büyük organdır. 70 kg'lık bir insanda; kütle olarak düşünüldüğünde 5 kalp büyüklüğündedir ve yüzey alanı olarak düşünüldüğünde 6 tenis kortu büyüklüğündedir. Çeşitli hormonları ve vazoaaktif maddeleri salgılar (vazodilatatörler, vazokonstrüktörler, GI, GP), damar duvarında başta düz kas hücreleri olmak üzere birtakım hücreleri korur, damar duvarı ve kan arasında yarıgeçirgen bariyer görevi görür, pıhtılaşmayı önlemek için nontrombojenik bir yüzey oluşturur, koagülasyon ve fibrinolitik yollara etki eder, düz kas hücrelerinin büyümesini modüle eder(62). Normalde endotel ateroskleroza karşı koruyucu özellikler taşıırken hasarlanmış endotelin ateroskleroz gelişimi için ilk adım olduğu düşünülmektedir. Bu olayın ise baştan sona enflamatuvar bir süreç olduğu sanılmaktadır.

Nitrik Oksit (NO eski adıyla endotel kökenli gevşetici faktör), endotel tarafından salınan bir çok vazodilatatör madde içerisinde en önemlilerinden biridir (diğerleri arasında endotel kökenli hiperpolarize edici faktör, prostasiklin ve bradikinin sayılabilir. Angiotensin ve endotelin, endotelden salınan güçlü vazokonstrüktör maddelerdendir. Bu ve bunun gibi birçok mediatör sayesinde hemostaz ve tromboz dengeli bir şekilde tutulur ve ateroskerozdan korunulur(63).

NO'nun damar yatağını koruyucu özelliği: Yarı esansiyel bir aminoasit olan L-Arginin'den oluşan NO, damar yatağında cGMP yolunu kullanarak vazodilatasyon yaptığı gibi trombositler üzerine de antiagregan etki gösterir. Gerek en güçlü vazodilatatör olması gerekse antiagregan ve antioksidan özelliklerinden dolayı bilinen en iyi vasküloprotektif moleküldür(62).

Endotel disfonksiyonunda ve vasküler hastalıklarda oksidatif stresin rolü: Vasküler hastalıkların seyri endotel fonksiyonlarıyla yakından ilişkilidir. Normal şartlarda bazal NO sayesinde oluşan vazodilatasyon, antiagregasyon ve antitrombotik etkiler ile normal yaşam sürdürülürken, hasarlanmış endotel, uyumsuz vazokonstrüksiyon ve beraberinde proenflamatuvar, protrombotik ve prooksidan durum oluşmaktadır. Bunun neticesinde aterosklerotik plak gelişimi için zemin hazırlanmaktadır(62).

Yüksek kolesterol, hipertansiyon, sigara kullanımı, kalp yetmezliği, ve özellikle diyabet, endotel üzerine oksidatif stres oluşturarak serbest oksijen radikallerinin oluşumuna ve endotel hasarına yol açmaktadır(62).

Damar duvarında, superoksit anyonu ve NO miktarının dengede olması durumuna redoks hali denir ki bu normal bir oksidatif metabolizmanın sonucudur. Ancak oksidatif stres arttığında daha fazla superoksit anyonu oluşmakta ve NO miktarı azalmaktadır. Bu durum adhezyon moleküllerinin ekspresyonuna, lökosit adhezyonunun indüklenmesine ve nihayetinde enflamatuar sürecin ve dolayısıyla aterosklerozun başlamasına neden olmaktadır.

Sonuç: NO'nun inaktivasyonu→hücre bölünmesinin başlaması→kinaz aktivitesinin bozulması→lipid peroksidasyonunun başlaması→PLAK GELİŞİMİ

Plak Patolojisi: Endotel disfonksiyonu ile oluşan aterom plakları; içinde lipid çekirdeği bulunan, üzeri endotel ve fibröz yapıyla kaplı, lümeni daraltıcı vasıfta vasküler lezyonlardır. Plak rüptürü sonucu ilgili damarın tıkanması neticesinde infarktüs, inme gibi klinik hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Vasküler biyolojinin gelişmesiyle birlikte plakların yapıları hakkında da değişik yönler keşfedilmiştir. Plakların akut koroner sendroma yol açmaları darlık derecelerinden daha ziyade, plak üzerindeki endotel ve fibröz kapsülün fragilitesi ile ilgilidir. Araştırmalarda akut koroner sendromlardan sorumlu lezyonların % 50 veya daha az darlık yapan lezyonlar olduğu anlaşılmıştır. Diğer taraftan IVUS'un kullanıma girmesiyle "pozitif" remodelling kavramı ortaya atılmıştır. Bu da; aterosklerotik plakların damar dışına büyüdüğü, kompensasyon dönemi bitince lümenin içerisine doğru büyüdüğünü ifade etmektedir. Koroner angiografisi normal bireylerde neden iskemi ve Myokard infarktüsü olabileceği bu yolla açıklanabilir(62).

Endotel fonksiyonlarında Renin-Angiotensin-Aldosteron Sisteminin rolü: Son yıllarda RAAS'nin de endotel üzerinde önemli rolleri olduğu anlaşılmıştır. Angiotensin konverting enzim, angiotensin-I'i potent bir vazokonstrüktör olan angiotensin-II'ye çevirmektedir. Angiotensin-II de PAI-1 (platelet activator inhibitör -1; pıhtı eritici sistemin karşıtıdır), endotel kökenli konstrüktör faktör, endotelin gibi maddelere dönüşmektedir. Vasküler biyolojideki devrimlerden biri de bradikininin inaktif peptidlere yıkan enzimlerden olan kinazlar ile ACE benzerliğinin bulunmasıdır. Bradikinin ise NO üretimini arttırarak vazodilatasyona yol açması, pıhtı üzerinde fibrinolitik etki göstermesi ve t-PA özelliğinden dolayı vasküler koruyucu bir özellik göstermektedir. Bu sebeple ACE-İ kullanımı ile ACE ve kinazlar inhibe edilirken angiotensin-II miktarı azalır, bradikinin miktarı artar ve vazodilatatör etkiler meydana gelir. Diğer önemli bir faktör de son 10 yıl içerisinde ortaya çıkan doku ACE

kavramıdır. Sanıldığı aksine ACE sadece damar içerisinde olmayıp %90 oranında dokularda bulunmaktadır. Bu keşif ile doku ACE-inhibisyonu kavramı doğmuştur(56). Vasküler disfonksiyonun tanımlanması ve aterosklerotik proçesin enflamatuvar bir olay olduğunun anlaşılmasıyla birlikte sürecin ne zaman başladığı araştırılmaya başlandı. Yapılan otopsilerin patobiyolojik incelemelerinde yağlı çizgilenmenin daha çocukluk döneminde ortaya çıktığı ve yaşam boyu giderek artarak ilerlediği gösterildi. Bu sürecin önlenebileceği ve hatta geri çevrilebileceği konusunda birtakım deliller bulunmaktadır(62).

Endotel Disfonksiyonu için risk faktörleri:

- 1.Diabetes Mellitus
- 2.,Ateroskleroz
- 3.Sigara
- 4.Endotel hücre rejenerasyonu
- 5.Hipertansiyon
- 6.Hiperkolesterolemi
- 7.Östrojen eksikliği
- 8.Yaşlanma

Risk faktörleri içinde en önemlisi diyabet olarak kabul edilmektedir. Yaşlanma ile birlikte endotel disfonksiyonu beklenmesine rağmen, düzenli egzersiz yapanlarda bu süreç geciktirilebilir. Bunların dışında iskemi, hipoksemi, infeksiyöz ajanlar (Helikobakter pylori, Klamidyalar, CMV, hepatit.) endotel disfonksiyonundan sorumlu tutulmaktadır. Burada belirtilmesi gereken önemli bir nokta, hiperglisemi yanında henüz aşık diyabetin gelişmediği hiperinsülinemi dönemlerinde de endotel hasarının oluşabildiğidir. Endotel disfonksiyonunun temel patolojik mekanizma olduğunun anlaşılmasıyla birlikte bunu tersine çevirebilecek birçok ajan denenmiştir. Bugün için etkisi ispatlanmış iki ajan ACE-İ ve statinlerdir. Thiazolidinedionların da benzer etkileri olduğu bildirilmektedir(62).

LİPOPROTEİN BOZUKLUKLARI

Diyabet ve lipid anormallikleri sadece hiperglisemiyle değil aynı zamanda insülin direnci bulunan ortamla karşılıklı etkileşimle ilişkilidir. Tip 2 diyabetik hastaların LDL seviyeleri normal olabilir ancak VLDL, TG seviyesi artmıştır ve HDL seviyesi düşmüştür. VLDL, TG düzeyindeki beklenen artış genellikle %100 den fazla değildir.

VLDL: Diyabetiklerde serbest yağ asidi mobilizasyonu ve glukoz düzeyleri artmış olması nedeniyle VLDL seviyeleri yüksek düzeydedir. Karaciğer tarafından artmış TG üretimi gerçekleşir ve bu da büyük, TG'den zengin VLDL parçacıkları ile sonuçlanır(63). Bu VLDL parçacıklarının büyüklüğü, ki birincil olarak eldeki TG miktarına bağlıdır, nihai akıbetlerinin belirlenmesinde önemli bir faktördür. Büyük VLDL parçacıklarının LDL'ye dönüşümü verimli değildir, dolayısıyla dolaşımdan diğer yollarla temizlenirler. VLDL'nin lipoprotein lipaz tarafından temizlenmesi de etkilendiğinden VLDL TG seviyeleri yükselir. Bununla birlikte, TG'den zengin büyük VLDL'nin çokluğu küçük-yoğun aterojenik LDL parçacıklarında artış ile ilişkilidir. Birçok çalışma diyabetik hastalarda yüksek TG seviyelerinin artmış KAH riski ile birlikte olduğunu göstermiştir(64). Buna karşın artmış TG seviyeleri diyabetik olmayan kişilerde KAH riski ile ilişkili değildir.

HDL: Düşük HDL seviyesi hem diyabetiklerde hem de diyabetik olmayanlarda KAH gelişimi için önemli, bağımsız bir risk faktörüdür. Diyabette HDL'nin azalmış üretimi ve artmış yıkımı söz konusudur. Azalmış HDL üretimi lipoprotein aktivitesindeki azalmanın sonucudur(65).

LDL: Diyabetiklerde LDL düzeyi normal olsa da LDL'nin aterojenik özellikleri mevcuttur. Apoprotein B ve LDL'nin fosfolipid bileşenlerinin glukozilasyonu olur, bu da LDL'nin temizlenmesini ve oksidatif değişikliklere yatkınlığını değişikliğe uğratar(66). Apoprotein B glukozilasyonu asıl olarak LDL reseptör bağlanma bölgesinden olur ve glukoz seviyesi ile direk olarak ilişkilidir(66). LDL'nin reseptör aracılıklı hücre içi alımında ve dolayısıyla temizlenmesine bozulma vardır(67).

Glukozilasyon LDL'yi oksidatif değişikliklere daha hassas hale getirir. LDL'nin glukozilasyon ve oksidasyonundan oluşan ortak ürün, tek başına sadece glukozile edilmiş veya oksidize edilmiş LDL'den daha aterojeniktir(68). Bu şekildeki LDL molekülleri aortik intimal hücreler ve makrofajlar tarafından daha kolaylıkla alınır ve köpük hücrelerin oluşumuyla sonuçlanır(69).

İnsülin direnci ile birlikte tip 2 diyabetik hastaların küçük ve TG'den zengin fakat içerisinde çok az kolesterol olan LDL parçacıkları vardır (küçük – yoğun LDL) (70). Bu şekildeki LDL parçacıkları, muhtemelen oksidatif değişikliklere artmış hassasiyetlerine bağlı olarak, KAH riskini toplam LDL seviyesinden bağımsız olarak arttırır. Dolayısıyla bu hastalarda her ne kadar LDL seviyeleri normal olabilse de, yüksek seviyedeki küçük-yoğun LDL düzeyi artmış KAH riskine katkıda bulunabilir(71).

DİYABETES MELLİTUS VE KALP

Diyabet varlığında vasküler hastalıklarla ilişki, başta KAH olmak üzere makrovasküler komplikasyonlara bağlı ölümler tüm dünyada ilk sırada yer almaktadır. Son dönemlerde giderek daha fazla ilgi çeken ve üzerinde çeşitli araştırmalar yapılmaya başlanan diyabetik kardiyomiopati ve kalp yetmezliğinin de ciddi bir mortalite sebebi olduğu anlaşılmıştır. Kalp yetmezliği çalışmalarına alınan hastaların çoğunluğu diyabetik olup kalp yetmezliği olmayanlar da uzun süreli takibe alındığında kalp yetmezliği bulguları göstermeye başlarlar(72). Yapılan diyabet çalışmalarında; ekokardiyografik incelemeler sonucunda sınırdan sol ventrikül sistolik fonksiyonlarına eşlik eden konsantrik sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik disfonksiyona oldukça sık rastlanmıştır. Yine de diyabet ve kalp yetmezliği arasındaki patofizyolojik mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır.

Sebepleri: Kan glukoz ve insülin seviyeleri, miyokard enerji metabolizması, miyosit büyümesi, gen transkripsiyonu, vasküler ve miyokardial kompliance, endotel fonksiyonu ve tromboz gibi kardiyak fonksiyonlar üzerine önemli etkiler gösteren birçok biyolojik süreçle ilişkilidir.

Yapılmış tip 2 diyabetik hayvan modelleri en iyi şartlarda bile, genetik yatkınlık zemininde uzun yıllar boyunca çevresel faktörlere maruz kalma sonucunda oluşan kronik dejeneratif bir süreci taklit edememektedir. Bu nedenle hayvan modellerinde tarif edilmiş birçok patolojik değişimin insanlardaki karşılığı ancak tip 2 diyabet patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla olacaktır.

Gerek insan gerekse hayvan modellerindeki kardiyomiopatinin fonksiyonel ve morfolojik özelliklerini hipertansiyon gibi diyabetle sıklıkla birliktelik gösteren benzer hastalıkların oluşturduğu patolojilerden ayırmak güçtür.

Sadece birkaç çalışmada diyabetin kalp yetmezliği gelişimi üzerindeki olumsuz etkisinin tedavi ile yavaşlatılabileceği ya da önlenebileceğine ilişkin araştırma yapılmıştır.

Hiperglisemi Ve Metabolik Regülasyon:

Kardiyomiyositi geçen ve fosforillenen glukoz çeşitli metabolik yollara girebilir. Normal glukoz miktarının olduğu durumlarda, glukoliz ve glikojen sentezi sayesinde glukoz tama yakın kullanılır. Dolaşımdaki glukoz ve FFA'nın kronik olarak yükseldiği durumlarda ise (iyi kontrol edilmeyen tip 2 diyabetik hastalarda olduğu gibi) hem fazla glukoz-6-fosfat intrasellüler ortamda birikir hem de glukoz metabolizmasının alternatif yollarından pentoz fosfat yolu aktive olarak ilgili spesifik protein fosfatazlar ve kinazlar aktive veya inaktive olur. Karaciğer üzerine yapılan çalışmalardan elde edilen kanıtlar, bu olayların, nonenzimatik glukolizasyon ya da fosforilasyondaki değişiklikler yoluyla glukoz tarafından regüle edilen nükleer transkripsiyon faktörlerinin kovalent modifikasyonuna ve aktivitesinin değişimine neden olabileceğini göstermektedir(73). Mevcut bulgular değişen glukoz miktarına yanıt olarak glukoz oksidasyon kapasitesinin değiştiğini göstermektedir. Kalpte ise glukoz tarafından regüle edilen transkripsiyon faktörlerinin potansiyel hedefleri arasında sarkoplazmik retikulum, kalsiyum ATPase ve miyozin ağır zincirleri vardır. Bu yüzden, tip 2 diyabetik hastalarda glukoz seviyelerinin kronik olarak yüksek seyretmesi kalbin intrinsik sistolik ve diyastolik performansı ile ilgili genlerin transkripsiyonun etkileyebilir. Bu noktada diyabet ve hipertansiyon arasındaki sinerji de etkili olabilir. Sıçan kalbinde, kalbin basınç yükünde meydana gelen artış, FFA metabolizmasında görevli genlerin transkripsiyonundan sorumlu PPAR- γ 'nın ekspresyonunu azaltarak miyokardın enerji substratı olarak glukozu bağımlılığını arttırır. Kompanse basınç artışı hipertrofisi olan sıçanlarda diyabetin ortaya çıkarılması; PPAR- γ ekspresyonunu reaktive eder, FFA oksidasyonunu arttırır ve glukoz metabolitlerinin akümüülasyonuna yol açarak nihayetinde kalp yetmezliği yapar(74). Bu nedenle miyokardial gen transkripsiyonundaki hiperglisemi aracılıklı değişiklikler, artmış basınç yükünün miyokard fonksiyonu üzerindeki potansiyel mekanizmaları açıklayabilir.

Glukotoksisite Ve Kalp:

Yapılan çalışmalarda, asemptomatik hipergliseminin de diyabete benzer şekilde artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(75). Kalp yetmezliğinin ortaya çıkması ve ilerlemesinde glukozun tek başına üstlendiği patolojik rol; hipergliseminin, koroner kan akımı, miyokard redox durumu, gen transkripsiyonu ve hücre siklus regülasyonu üzerindeki potansiyel etkisine bağlanmıştır.

Substrat Toksisitesi Ve Kalp:

Miyokard disfonksiyonu ve diyabet birlikteliğini açıklamaya çalışan klasik görüş; glukoliz ve glukoz oksidasyonu yoluyla yeterli ATP sentezlenememesi neticesinde gelişen “enerji açlığı” üzerinde dururken son dönemde ortaya atılan teoriler ise substrat toksisitesi ve substrat aracılı hücre içi sinyal iletimi üzerine yoğunlaşmıştır. Bu yeni bakış açısı, diyabetik bir kalpte enerji yükünün çoğu zaman normal olmasına karşın, hastaların kronik olarak yüksek konsantrasyonlarda glukoz, FFA ve diğer substratlara maruz kalmasından doğmuştur. Diğer moleküllerde olduğu gibi intrasellüler glukoz ve FFA konsantrasyonları normalde dar bir fizyolojik aralık içinde tutulmaktadır. Son dönemlerdeki bulgulara göre bu tür substratlara kronik olarak yüksek oranda maruz kalmanın, koroner kan rezervi, vasküler ve miyokardial kompliyans ve miyokardial gen transkripsiyonu gibi değişik faktörlere etkisi olabilir. Yine aynı şekilde fazla glukoz ve FFA'nın miyokard üzerindeki toksik etkisi (lipotoksisite, glukotoksisite) diyabetle sıkı birliktelik içindeki diğer patolojilerin ortaya çıkmasını kolaylaştırabilir.

Hiperglisemi Ve Koroner Kan Akımı:

Koroner kan akımı, koroner endotel tarafından üretilip salınan vazokonstrüktör ve vazodilatatör faktörler tarafından regüle edilir(52). Bu sistem sağlıklı bir kalpte iş yükü ve metabolik ihtiyaca cevaben koroner kan akımını 3-4 kat arttırabilir. Kalp yetmezliğinde koroner arter rezervi denen bu fizyolojik özellik bozulur ve hiperglisemi de buna katkıda bulunur. Kronik hiperglisemi varlığında, koroner endotel hücrelerinde hızlanmış olan glukolitik akış (flux) gliseraldehit-3-fosfattan diaçilgliserol sentezini arttırır. Artan diaçilgliserol tarafından aktive edilen endotel kökenli protein kinaz C'nin NO sentezinin hız kısıtlayıcı enzimini bloke ettiği ve vazokonstrüktör bir madde olan Endotelin-1'in salınımını arttırdığı bildirilmiştir. Dahası, hiperglisemi koroner endotel tarafından salınmış olan NO'ı parçalayıp inaktive etme yeteneğine sahip Reaktif Oksijen Türleri'nin (ROS) intravasküler oluşumunu arttırır(76).

Hiperglisemi Ve Oksidatif Miyokard Hasarı:

ROS aynı zamanda miyokardda meydana gelen enerji metabolizmasının ürünü olarak oluşur ve temizlenir. Hiperglisemi varlığında, intrasellüler proteinlerin ve membranların nonenzimatik glukolizasyonu yoluyla fazla miktarlarda miyokardial ROS oluşabilir.

Miyokardın temizleme kapasitesinden daha fazla miktarlardaki ROS; kardiyomiyosit membran transportu, mitokondrial elektron transportu ve nükleer transkripsiyon ile etkileşime girerek kontraktıl disfonksiyona yol açabilir(77). Daha da önemlisi, bu mekanizma kalp yetmezliğinde diyabet ve hipertansiyon birlikteliğinin yarattığı sinerjiyi açıklayabilir. Gerek hipertansiyon gerekse diyabet, hayvan modellerinde fetal gen programı reaktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Sonuçta sistolik ve diyastolik fonksiyonlar bozulmaktadır. Hipertansif bir kalpte, RAAS aktivasyonu da glukozdan ROS oluşumunu katalizleyen angiotensin-II üretimini artırır. Kronik olarak hiperglisemiye maruz kalmanın diyabeti ve hipertansiyonu olan hastalarda miyokardın oksidatif hasarını artırarak kompanse hipertansif kardiyomiyopatiden dekompanse kardiyomiyopatiye gidişi hızlandırması beklenebilir. Hem diyabeti hem de hipertansiyonu olan hastalardan alınan endomiyokardial biyopsilerde ciddi boyutta kardiyomiyosit nekrozu saptanırken, sadece diyabeti ya da hipertansiyonu olanlarda patolojik bulguların daha hafif seyretmesi bu hipotezi destekleyecek en önemli kanıtlardan biri olarak gösterilebilir(78).

LİPOTOKSİSİTE VE KALP

Kontrolsüz diyabeti olan hastalarda artmış kan glukozu yanında tipik olarak FFA seviyeleri de artmıştır. Bu eğilim hipoksi, açlık, yağdan zengin beslenme, sempatik aktivasyon, katekolamin ve heparin kullanımı (hepsi kalp yetmezliğinde ortak stimulustur) durumlarında daha da belirginleşmektedir. Tip 2 diyabetik Zucker tipi sıçanlarda yapılan gözlemlerde; yüksek miktarlarda FFA'ya kronik olarak maruz kalmanın, uzun zincirli Açıl Koenzim-A'nın kardiyomiyositlerde birikimine, glukoliz ve piruvat oksidasyonunun inhibisyonuna ve seramid sentezinin artmasına yol açtığı gözlenmiştir. Progresif seramid birikimi kardiyomiyosit apoptozuna, miyosit yıkımına ve nihayetinde kalp yetmezliğine yol açmaktadır. Apoptozis ve kardiyak yetmezlik bu modele göre Thiazolidinedione grubu ilaçların kullanımıyla önlenbilir(79). Bu mekanizmanın insan kalbinde geçerli olup olmadığı ise bilinmemektedir. Öte yandan uzun süreli hiperglisemisi ve kalp yetmezliği olan tip 2 diyabetik hastaların endomiyokardial biyopsi örneklerinde hem kardiyomiyosit hem de endotelial apoptozun, non-diyabetik kalp yetmezliği hastalarındakine göre daha fazla olduğu görülmüştür(78).

Özet olarak; tip 2 diyabeti olan hastalarda yaşlılarına göre daha fazla kalp yetmezliği, kardiyak ölüm görülür ve klinik olarak asemptomatik olsalar bile bozulmuş sistolik ve diyastolik fonksiyon görülme sıklığı da daha fazladır. Yapılan geniş çaplı epidemiyolojik, klinik, ve deneysel çalışmalar göstermiştir ki diyabetle birliktelik gösteren hipertansiyon, obezite, fazla yağ ve kalori tüketimi bir şekilde miyokard metabolizmasını, yapısını ve fonksiyonunu bozarak spesifik bir kardiyomiyopati olan diyabetik kardiyomiyopatiyi oluşturmaktadır. Diyabet ve kalp yetmezliği birlikteliğinin olası patofizyolojik mekanizmalarını araştıran çalışmalar, miyokard enerji metabolizmasının ötesinde, fazla glukoz ve yağ varlığının intrasellüler iletim, gen transkripsiyonu ve hücre siklus regülasyonu üzerindeki etkilerini araştırmak üzere genişletilmiştir.

AKUT FAZ PROTEİNLERİ

Proenflamatuar sitokinler: Metabolik Sendrom ile enflamasyon arasındaki ilişki iyi bir şekilde belgelenmiştir(80). IL-6, rezistin, tümör nekroz faktör (TNF) ve C-reaktif protein(81) gibi proenflamatuar sitokinlerde artışlar genişlemiş yağ dokusu kütlesi tarafından aşırı üretimi yansıtır (82). Bulgular, monosit kökenli makrofajların adipoz dokuda yerleştiğini ve lokal olarak ve sistemik dolaşımda proenflamatuar sitokinlerin üretimine en azından kısmen kaynaklık edebileceğini akla getirmektedir(83,84). Karaciğer, kas ve yağ dokusundaki insülin direncinin sadece proenflamatuar sitokinlerin fazlalığı (anti-enflamatuar sitokin adiponektinin görece eksikliği) ile ilişkili olmakla kalmayıp, aynı zamanda bu yükün doğrudan bir sonucu olduğu yönünde giderek artan kanıtlar vardır(85).

Adiponektin: Enflamatuar sitokindir. Adiponektin hem insülin duyarlılığını artırır hem de enflamasyon sürecindeki birçok basamağı inhibe eder(86). Karaciğerde hepatik glukoneojenik enzimlerin ekspresyonunu ve endojen glukoz üretim hızını inhibe eder(87). Kaslarda glukoz transportunu artırır ve yağ asidi oksidasyonunu artırır; bu etkiler kısmen, AMP-kinazın aktivasyonuna bağlıdır(84).

İnflamasyonda savunma mekanizması olarak rol oynayan plazma proteinleridir. Akut faz cevabı enfeksiyon veya travma bölgesinden başlayarak soluble mediatörler yardımı ile organizmanın metabolik yanıtı şeklinde başlar. Bu kaskatı başlatan hücreler genellikle doku makrofajlarıdır. Makrofajlardan salınan çok miktarda mediatörlerden en önemlileri interlökin ve TNF ailesi olup hem lokal hem sistemik etki gösterirler. Lokal etkileri ile stromal hücreleri (fibroblast ve endotel gibi) etkileyerek ikincil mediatör salgısına neden olurlar ve bu ikinci

sitokin dalgası homeostatik sinyali güçlendirir ve akut fazın kompleks projesini içeren hücre ve mediatör kaskatını başlatır. Bu sistemik inflamatuvar mediatörlerin en önemli hedefi karaciğer olup, homeostazisin devamı için gereken metaboliklerin sentezi sağlanmış olur. Bu metabolitlerin en önemlileri akut faz proteinleridir. Her bir akut faz proteininin plazma düzeyleri farklı hızlarda yükselir. İlk olarak CRP ve alfa-1 antikomotripsin, daha sonra alfa-1 asit glikoprotein, alfa –1 antitripsin, haptoglobin, C4, fibrinojen ve son olarak C3 ve seruloplazmin yükselir. Akut faz proteinlerinin sentezindeki yükselme prealbümin, albümin ve transferrin sentezindeki azalma ile birlikte olur (negatif akut faz reaktanları). Böylece total plazma proteininde hafifçe yükselme görülür(88). Sitokinler akut faz proteinleri gen ekspresyonunu uyarırken, glikokortikoidler ve büyüme faktörleri sitokin etkisini modüle ederler. Glikokortikoidler hepatosit düzeyinde akut faz proteini üretimini arttırırken, inflamatuvar sitokin sentezini inhibe ederler. Bu negatif feedback en önemli reglaturan mekanizmadır.

METABOLİK SENDROMDA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Altta Yatan Risk Faktörlerine Müdahale: MetS genetik yatkınlığı olan kişilerde daha yaygın gibi görünse de edinsel altta yatan risk faktörleri—aşırı kilolu veya obez olmak, fiziksel inaktivite ve aterojenik diyet— sıklıkla klinik bulgular doğurmaktadır. Klinik tedavi bireyin risk durumundan bağımsız olarak, ilk önce bu altta yatan risk faktörlerine müdahaleye odaklanmalıdır(13).

Kilo kaybı enerji alımını azaltma yönündeki davranış değişikliği ve enerji harcamasını artırma yönünde fiziksel aktivite ile en iyi şekilde başarılır(89). Haftada 0,5–1 kg düzeyinde kilo vermek için kalori alımı günde 500–1000 kalori azaltılmalıdır. Hedef 6-12 ayda yaklaşık %7-10 oranında kilo vermektir; bunu uzun süreli davranış değişikliği ve artmış fiziksel aktivite düzeyinin korunması izlemelidir(13).

Fiziksel inaktivite: Güncel kılavuzlar(90) pratik, düzenli ve orta düzeyde fiziksel aktivite (örn, günde 30 dakika orta yoğunlukta egzersiz) önermektedir. Düzenli ve devamlı fiziksel aktivite MetS'un tüm risk faktörlerini iyileştirir(91,92). Boş zamanlarda sedanter aktivitelerin yerini hızlı yürüme, koşu, yüzme, bisiklet, golf ve takım sporları gibi daha aktif davranışlar almalıdır. Glukoz intoleransı olan hastalarda tip 2 diyabet insidansını azaltmak için kilo kaybı ile egzersiz kombinasyonu gözden uzak tutulmamalıdır(93).

Aterojenik ve diyabetojenik diyetler: MetS'lu hastaların bir dizi beslenme prensibine bağlı kalmaları gerektiği konusunda genel bir uzlaşma vardır: doymuş yağlar, trans yağlar ve kolesterolün düşük düzeyde alımı, basit şeker alımının azaltılması ve sebze, meyve ve tam tahıllı besinlerin alımının artırılması(94). Karbohidrat ve doymamış yağların relatif miktarları konusunda tartışmalar vardır. Bazı araştırmacılar düşük yağ alımını savunurken, diğerleri yüksek yağlı diyetler önermektedir(95). Düşük yağlı diyetlerin kilo kaybını hızlandırdığı savunulmuştur(96), buna karşılık mono doymamış yağların daha yüksek oranda alımı postpirandiyal glisemiye azaltır, serum trigliseridlerini düşürür ve HDL kolesterol konsantrasyonlarını yükseltir(95).

Terapötik Hedefler Ve Öneriler

1. Abdominal Obezite:

Hedef: İlk yılda %10 kilo kaybı, daha sonra devamlı kilo kaybı veya kilo korunumu.
Önerisi: Kalori kısıtlaması, düzenli egzersiz, davranış değişikliği.

2. Fiziksel İnaktivite:

Hedef: Düzenli orta yoğunlukta fiziksel aktivite.
Önerisi: Hergün 30-60 dakika orta yoğunlukta egzersiz.

3. Aterojenik Diyet:

Hedef: Doymuş yağlar, trans yağlar ve kolesterol alımının azaltılması
Önerisi: Doymuş yağ, total kaloringin %7'si, trans yağın azaltımı ve besinsel kolesterolün <200 mg/gün alımı; alınan yağların total kaloringin %25-35'i olması.

4. Sigara Kullanımı: Hedef ve önerisi sigaranın tamamen bırakılmasıdır.

5. LDL-Kolesterol:

Hedef:

Yüksek riskli hastalar: LDL-K < 100mg/dl (2,6 mmol/L)

Terapötik seçenek; < 70mg/dl (1,8 mmol/L)

Orta- yüksek riskli hastalar: LDL-K < 130 mg/dl (3,4 mmol/L)

Terapötik seçenek; <100mg/dl (2,6 mmol/L)

Orta riskli hastalar: LDL-K < 130 mg/dl (3,4 mmol/L)

Öneri: Yüksek riskli hastalar: Yaşam tarzı değişikliği ve LDL-K düşürücü ilaçlar.

Orta- yüksek riskli hast: Yaşam tarzı değişikliği; başlangıçtaki LDL-K ≥ 130 mg/dl (3,4 mmol/L) olduğunda önerilen hedefe erişmek için gerekirse lipid düşürücü ilaç ekleyin.

Orta riskli hast: Yaşam tarzı değişikliği; başlangıçtaki LDL-K ≥ 160 mg/dl (4,1 mmol/L) hedefine erişmek için gerekirse lipid düşürücü ilaç ekleyin.

6. Yüksek Trigliserit Veya Düşük HDL-Kolesterol:

Hedef: Hedefi belirlemek için veriler yetersiz.

Öneri: Yüksek riskli hastalar: LDL-K düşürücü ilaç tedavisine Fibrat (tercihen Fenofibrat) veya Nikotinik asit eklemeyi düşünün.

7. Yüksek Kan Basıncı:

Hedef: Kan basıncı $< 135/ < 85$ mmHg, Diyabet veya Kronik böbrek Hastalığında kan basıncı $< 130/80$ mmHg

Öneri: Yaşam tarzı değişikliği; tedavi hedefine ulaşmak için gerekirse Antihipertansif ilaç(lar) ekleyin.

8. Yüksek Glukoz:

Hedef: > 1 mg/dl (5,5 mmol/L) ise açlık kan glukozunun korunması veya azaltılması. Diyabetli hastalarda HbA1C $< \% 7$ tutulması.

Öneri: tarzı değişikliği; tedavi hedefine ulaşmak için gerekirse antidiyabetik ajanlar ekleyin.

9. Protrombotik Durum:

Hedef: Protrombotik durumun azaltılmasıdır.

Öneri: Yüksek riskli hastalar: Düşük doz Aspirin tedavisi başlayın; kontrendike değilse Klopidoğreli düşünün.

Orta-yüksek riskli hastalar: Düşük doz Aspirin tedavisi düşünün(13).

MATERYAL VE METOD

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hipertansiyon Polikliniğine 2002-2005 yılları arasında başvuran 1768 hasta retrospektif olarak incelendi. Çalışmada NCEP/ATP-III (US National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel-III) kriterlerine (Tablo-I) göre 1044 Metabolik Sendromlu birey ile 724 non-Metabolik Sendromlu birey incelendi.

Çalışmaya alınan hastaların dosyalarından detaylı öyküleri alındı. Hastaların ilk başvurularındaki yaş, cinsiyet, boy, kilo, bel çevresi, VKİ (Vücut Kitle İndeksi), eğitim düzeyi, sigara içip içmediği, lipid profili, açlık kan şekeri, kreatinin, 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri, lipid tedavisi alıp almadığı, kullandığı antihipertansif ilaç sayısı, geliş kan basıncı ve nabız, takip süresi(ay olarak), vizit sayısı, hipertansiyon süresi(yıl) , insülin değeri, fundoskopi bulgularına bakıldı.

Kan Basıncı (KB) indirekt metotla, standart civalı sfingomanometre (Erkameter 3000) yardımıyla hasta 5 dakika oturur halde dinlendirilerek, son 1 saat içinde kafein ve tütün kullanımı olmaksızın, her iki koldan sırtı destekli dik şekilde oturur pozisyonda, 2 dakika aralarla alınan 3 ölçümün son ikisinin ortalaması alınarak ölçüldü. Bel çevresi spina iliaca anterior superior üzerinden mezuro ile ölçüldü. Vücut Kitle İndeksi (VKİ);

$$\text{BMI (VKİ)} = \frac{\text{Ağırlık (kg)}}{[\text{Boy (m)}]^2}$$
 formülü ile hesaplandı.

ADA 2004 ÖNERİLERİ:

Açlık Kan Şekeri (AKS) ; < 100 mg / dl Normal Glukoz Toleransı (NGT)
100-125 mg /dl Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG)
126 mg / dl ve üzeri Diabetes Mellitus (DM)

Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) 75 gr
< 140 mg / dl Normal Glukoz Toleransı (NGT)
140-199 mg /dl Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT)
200 mg /dl ve üzeri Diabetes Mellitus (DM)

Kan örnekleri en az 12 saatlik gece açlığı sonrası alındı. Biyokimyasal (glukoz, total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, VLDL, mikroalbuminüri, kreatinin), hormonal (insülin) parametreleri belirlenmiştir. Açlık kan glukozu (heksokinaz metodu ile), total kolesterol (kolesterol esteraz metodu ile) Trigliserit, HDL-kolesterol (enzimatik kolorimetrik metod

ile) , VLDL-kolesterol ve LDL-kolesterol (Friedewal formülü ile) değerleri Abbott Aeroset Otoanalizörde çalışılarak saptandı. Açlık insülin düzeyi ölçümleri ise Diagnostic Products Corporation (DPC) kiti kullanılarak (Kemülimünesan Immunoassay yöntemi ile) Immulite-1000 cihazında yapıldı. Hipertansif retinopati değerlendirmesi Keith-Wagener-Barker evrelemesine göre yapıldı, evre 2 ve üzeri hipertansif retinopati varlığı olarak değerlendirildi.

Keith-Wagener-Barker Evrelemesi:

Evre-1: Toplar damar çapının ≤ 50 'si düzeyindeki atardamarlar.

Evre-2: Papilladan bir papilla çapından daha büyük bir mesafede yer alan arterio-venöz geçiş değişikliği (kopma).

Evre-3: Retina kanamaları veya kılcac damar sızıntısı.

Evre-4: Papilar ödem, retina kanaması ve/veya kılcac damar sızıntısı.

Sol ventrikül hipertrofisi (LVH) değerlendirmesi ekokardiyografi ve/veya teknik yetersizlikler nedeniyle EKG'de Sokolof-Lyon Kriterine göre yapıldı.

Sokolof-Lyon Kriteri: Aşağıdailerden herhangi biri LVH ile uyumludur.

1.Horizontal planda V1'deki S dalgası ile V5 veya V6'daki R dalgasının voltajları toplamının 35 mm üzerinde olması.

2.V5 veya V6'da > 26 mm R dalgasının olması.

3.I'de > 14 mm, aVL'de > 11 mm R dalgasının olması.

İnsülin direnci, HOMA-IR (Homeostasis Model Assesment- Insulin Resistance) formülü ile hesaplandı.

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Açlık Kan İnsülini (} \mu\text{U/ml)} \times \text{Açlık Kan Glukozu (mmol/L)}}{22,5}$$

24 saatlik idrarda mikroalbuminüri >30 mg/gün pozitif kabul edildi.

Elde edilen verilerin istatistikî analizleri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13,0 programında değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin sonuçları ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında student-t testi ve Ki-kare, multiple regresyon analizi yapıldı. İstatistik karşılaştırmalarda p değeri $< 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastalarımızın 1253 (% 70,9)'u kadın, 515 (% 29,1)'u erkek olup (Tablo-II), hastalarımız 17-89 yaşları (ortalama $55,2 \pm 11,5$) arasında idi. Hastalarımızın başlangıç VKİ değerleri 17-63 (ortalama $32,0 \pm 5,5$) kg/m^2 , bel çevresi 60-150 (ortalama $99,6 \pm 11,3$) cm, hipertansiyon süreleri 0-42 (ortalama $7,3 \pm 6,6$) yıl, ağırlıkları 41-154 (ortalama $79,4 \pm 14,0$) kg, kullandıkları antihipertansif sayısı 0-4 (ortalama $1,5 \pm 1,1$) idi. Hastalar polikliniğimizde 1-45 (ortalama $7,8 \pm 8,1$) ay takip edildi. Bu süre içerisinde hastalara 1-15 (ortalama $3,9 \pm 2,7$) ziyaret yapıldı. Bu ziyaretler sonrasında son VKİ değerleri 16-60 (ortalama $31,9 \pm 5,4$) kg/m^2 , bel çevresi 58-123 (ortalama $95,6 \pm 10,6$) cm, ağırlıkları 38-143 (ortalama $79,3 \pm 13,9$) kg, kullandıkları antihipertansif sayısı 0-5 (ortalama $2,4 \pm 1,0$) idi (Tablo-III).

Tablo-II: Hastaların cinsiyet durumu ve oranları.

Cinsiyet	N	%	Toplam (%)
Kadın	1253	70,9	70,9
Erkek	515	29,1	100,0
Toplam	1768	100,0	

Tablo-III: Hastaların genel verileri.

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma
Yaş (yıl)	1767	17	89	55,19	11,511
BMI (kg/m^2)	1671	16,77	62,98	31,9908	5,49268
Bel Çevresi (cm)	1613	60	150	99,56	11,349
Hipertansiyon süresi (yıl)	1741	0	42	7,32	6,659
Ağırlık (kg)	1678	41	154	79,39	14,021
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	1730	49	448	108,16	27,763
İnsulin ($\mu\text{U/ml}$)	651	1,0	67,6	11,396	8,0424
Total kolesterol (mg/dl)	1720	97	477	215,08	44,548
Trigliserid (mg/dl)	1713	31	1610	152,53	93,631
HDL-kolesterol (mg/dl)	1712	19	106	47,39	11,295
LDL-kolesterol (mg/dl)	1703	46	351	137,04	37,620
Kreatinin (mg/dl)	1695	0,5	3,1	0,959	0,2325
Mikroalbuminüri (mg/gün)	1431	0	1372	41,29	95,778
Takip süresi (ay)	1747	1	45	7,79	8,142
Vizit sayısı	1754	1	15	3,94	2,730
Başlangıç ilaç sayısı	1756	0	4	1,54	1,115
Son ilaç sayısı	1729	0	5	2,37	1,054

Tablo-IV: Hastaların yaş gruplarına göre sayı ve oranları.

Yaş grupları (yıl)	N	%	Toplam (%)
<30	28	1,6	1,6
30-40	143	8,1	9,7
41-50	428	24,2	33,9
51-60	604	34,2	68,0
61-70	389	22,0	90,0
>70	176	10,0	100,0
Toplam	1768	100,0	

Hastaların 1115'i (%64,8) sigara içmeyen, 381'i (%22,1) sigara içen, ve 226'sı (%22,1) sigarayı bırakmış kişilerden oluşmaktadır (Tablo-V).

Tablo-V: Hastaların tütün kullanma öyküsü.

Tütün içme öyküsü	N	Geçerli (%)	Toplam (%)
İçmez	1115	64,8	64,8
İçer	381	22,1	86,9
Bırakmış	226	13,1	100,0
Toplam	1722	100,0	

Hastaların 375'i (%22,9) okur-yazar değildi. İlkokul mezunu 739 (%45,2), ortaokul mezunu 146 (%8,9), lise mezunu 208 (%12,7), üniversite mezunu 105 (%6,4) ve sadece okur-yazar olanlar 62 (%3,8) kişi idi (Tablo-VI).

Tablo-VI: Hastaların eğitim durumları.

Eğitim düzeyi	N	Geçerli (%)	Toplam (%)
Okur-yazar değil	375	22,9	22,9
Okur-yazar	62	3,8	26,7
İlkokul	739	45,2	71,9
Ortaokul	146	8,9	80,9
Lise	208	12,7	93,6
Üniversite	105	6,4	100,0
Toplam	1635	100,0	

Hastaların 356'sı (%20,5) Diyabetik, 1378'i (%79,5) nondiyabetik idi (Tablo-VII). Hastalar arasında diyabetik olanların görece az olma nedeni hastanemizde Diyabet ünitesinin bulunması ve birçok hastanın buradan takip ve tedavilerinin yürütülüyor olmasıdır.

Tablo-VII: Hastaların diyabet öyküleri.

Diyabet öyküsü	N	%	Toplam (%)
Diabet yok	1378	79,5	79,5
Diabet var	356	20,5	100,0
Toplam	1734	100,0	

Hastaların %58,9'u herhangi bir lipid düşürücü ilaç kullanmıyordu. Sadece statin grubu ilaç kullananların oranı %36,1 idi. Hastaların %4,5'i fibrat, %0,5'i de statin ve fibrat grubu ilaçlarla birlikte kullanıyordu.

Hastaların 1420 (%82,2)'sinin özgeçmişinde herhangi bir özellik yoktu (diyabet, koroner arter hastalıkları, serebrovasküler olay). 179 (%10,4) hastada sadece diyabet, 47 (%2,7) hastada serebrovasküler olay, 37 (%2,1) hastada koroner arter hastalıkları özgeçmişini vardı. Hastaların 44 (%2,5) ise herhangi iki veya üç hastalığa ait özgeçmiş tespit edildi.

Hastaların soygeçmişleri incelendiğinde sadece hipertansiyon 358 (%20,9), sadece diyabet 160 (%9,3), sadece serebrovasküler olay 90 (%5,2) hastada tespit edildi. Soygeçmişlerinde hipertansiyon - diyabet ve hipertansiyon - koroner arter hastalıkları birlikteliği sırasıyla 344 (%20) ve 101 (%5,9) idi. Hastaların 225 'inde (%9,3) ise hipertansiyon, koroner arter hastalıkları, serebrovasküler olay ve diyabet öyküsü birlikte bulunmakta idi.

Her iki gruptaki hastalar incelendiğinde; hastaların yaşlarının benzer olduğu, Kadın / Erkek (K/E) oranının metabolik sendromlularda kadınlar lehine 7/2 olduğu tespit edildi ($p<0.0001$). Mikroalbuminüri düzeyleri açısından anlamlı bir fark gözlenmez iken mikroalbuminürisi >30 mg/gün olan hastalar değerlendirildiğinde her iki grup arasında ileri derecede anlamlı bir fark gözlemlendi ($p= 0.007$). HOMA-IR değerleri incelendiğinde Metabolik Sendrom grubunun ortalaması $3,58\pm 2,6$ iken, non-metabolik sendromlularda $2.32\pm 1,9$ bulundu ve aradaki fark ileri derecede anlamlı olup Metabolik Sendrom grubunda daha yüksek HOMA-IR düzeyleri tespit edilmiştir ($p<0.0001$). Sol ventrikül hipertrofisi (LVH) ve hipertansif retinopati açısından farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo-VIII).

Tablo-VIII: Non-Metabolik Sendrom-Metabolik Sendromlu hastaların (metabolik–renal–kardiak–retinal) uç organ hasarları açısından incelenmesi (NCEP/ATP-III).

HEDEF ORGAN HASARLARI	NCEP/ATP-III		*p
	Non-MetS*	MetS*	
N (tüm hastalar içindeki %)	724(40.9)	1044(59.1)	-
Yaş±SD (yıl)	55.9±12.1	54.6±11.1	AD
Kadın(%)	442(35.4)	811(64.6)	0.0001
Erkek(%)	282(53.6)	233(46.4)	0.0001
HOMA-IR değeri	2.32±1.9	3.58 ±2.6	0.0001
MAU (mg/24h) Mean+/-SD	38.4	43.4	AD
MAU>30mg/gün hastalar N(%)	125(22.6)	250(28.9)	0.007
LVH (Sokolof-Lyon Kriteri) var (%)	77(6.2)	112(9)	AD
HTRP (KWB) Prevalansı Evre 0-1 N(%)	362(63,2)	515(61,8)	AD
Evre 2-4 N(%)	211(36,8)	318(38,2)	AD

NCEP/ATP-III Metabolik Sendrom tanı kriterlerine göre vaka grubumuzdaki cinsiyet dağılımı K/E(%): 77,7/22,3 (p<0,0001) bulunmuştur. En sık gözlenen Metabolik Sendrom bileşenleri vaka grubumuzda sırasıyla hipertansiyon %92,3 sıklıkta ve hipertansif bireylerde cinsiyet farkı gözlenmezken, bel çevresi %58,7 sıklıkta (K/E(%): 75,7/36,7) (p<0,0001), HDL-kolesterol düşüklüğü %52 (K/E(%): 57,7/38,3) (p<0,001), Trigliserit yüksekliği %39,2 (K/E(%): 38/42,1) ve Bozulmuş Açlık Glukozu ise %31,7 (K=E) oranında bulunmuştur (Tablo-IX).

Tablo-IX: Metabolik Sendrom bileşenlerinin cinsiyetlere göre sıklığı ve dağılımı (NCEP/ATP-III)

NCEP ATP-III MetS	BAG 110=<AKŞ<126 mg/dl		HT >=130/85mmH g		TG >150 mg/dl		HDL-K K<50 mg/dl E<40 mg/dl		Bel Çevre K>88cm E>102cm		MetS	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	Tüm hastalardaki	
											n	%
Kadın	398	31.8	1156	92.3	476	38	723	57.7	949	75.7	811/1253	64.6
Erkek	163	32.5	476	92.4	217	42.1	197	38.3	189	36.7	233/515	46.4
Tüm	561/ 1768	31.7	1632/ 1768	92.3	693/ 1768	39.2	920/ 1768	52	1038/ 1768	58.7	1044/1768	59

BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu, HT : Primer hipertansiyon, TG :Trigliserid, HDL-K :HDL kolesterol, MetS :Metabolik sendrom

Tablo-X: Hipertansif retinopati evrelerinin (Keith-Wagener-Barker) sıklık dağılımı

Retinopati Evre	Non MetS	MetS	Toplam
Evre 0	190	253	443
Evre 1	172	262	434
Evre 2	200	291	491
Evre 3	9	25	34
Evre 4	2	2	4
Toplam	573	833	1406

Hipertansif retinopati varlığını etkileyen en önemli faktörün yapılan multiple regresyon analizi sonucunda hipertansiyonun süresi olduğu tespit edilmiştir. Hipertansiyon süresi ≤ 5 yıl, 6–10 yıl ve >10 yıl olarak incelendiğinde 6 yıl ve sonrası gruplarla 5 yıla kadar olan grup arasındaki ilişki için Ki-kare testinde fark ileri derecede anlamlı bulundu ($p < 0,0001$).

TARTIŞMA

Bugün artık çok iyi bilinmektedir ki MetS ile kardiyovasküler hastalıklar arasında yakın bir ilişki vardır. MetS komponentleri belirginleştikçe morbidite ve mortalite de artmaktadır. Diyabetin koroner arter hastalığı eşdeğeri olduğunun anlaşılmasıyla birlikte henüz aşikâr diyabetin gelişmediği erken evrelerde müdahale yolları aranmaya başlamıştır. MetS ve aterosklerozun enflamatuvar bir süreç olduğu ortaya konduktan sonra bu sürecin ağırlığını ve dolayısıyla prognozun öngörülmesine yönelik çeşitli biyokimyasal ve klinik bulgular araştırılmıştır.

İnsülin direnci bu sendromun temel patolojisidir. Benzer şekilde araştırmaların bu yöne yoğunlaştırılmasıyla birlikte henüz aşikâr diyabetin gözlenmediği ancak yapılan klinik çalışmalarda insülin direnci bulunan olgularda da kardiyovasküler hastalık mortalite ve morbiditelerinin anlamlı olarak fazla görüldüğü tespit edilmiştir(6). Genetik yatkınlık zemininde, çevresel faktörler tarafından modifiye edilen MetS ve Diyabet, damar duvarında aterosklerotik proçesi hızlandırarak başta KAH olmak üzere serebrovasküler ve periferik damar hastalıkları gibi makrovasküler komplikasyonları ortaya çıkarmakta, diğer taraftan retinopati ve nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonlara yol açmaktadır(7).

MetS grubunun daha fazla sayıda kadından oluşması (%78), esas olarak kadınlarda erkeklere kıyasla daha fazla visseral obezite (%76'ya kıyasla %37) ve daha düşük HDL değerleri (%58'e kıyasla %38) ile açıklanmaktadır.

NCEP/ATP-III MetS tanı kriterlerine göre MetS sıklığı ABD'de erişkinlerde %24, Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk faktörleri (TEKHARF) çalışmasına göre erkeklerde %31, kadınlarda %43 (genel 36,2); Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) taraması sonuçlarına göre erkeklerde %31,4, kadınlarda %46,4 (genel %41,3); Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması (Metsar) sonuçlarına göre erkeklerde %28, kadınlarda %39,6 (genel %34) ve bizim çalışmamızda ise erkeklerde %46,4, kadınlarda %64,6 (genel %59) bulunmuştur. Bizdeki nisbi yüksekliğin nedenleri irdelendiğinde ünitemiz hastalarının zaten hipertansiyon ve/veya dislipidemi tanıları ile takip ediliyor olması, kadın popülasyonumuzun ağırlıkta oluşu ise bu yaş grubu erkeklerin daha çoğunlukla çalışıyor, kadınların ise genellikle herhangi bir işte çalışmıyor oldukları için daha

fazla başvuru ve takibe geldiklerini düşündürmektedir. Nitekim ileri yaş başvurularında cinsiyetler arası oranın birbirine yaklaştığı izlenmektedir. Geriatrik yaş grubundaki başvuru oranının yine kadınlar lehine bir artış gösterdiği izlenmiş olup, ortalama kadın ömrünün erkeklere kıyasla daha fazla olması durumuyla açıklanabileceğini düşündürmektedir.

MetS bileşenlerinin sıklığı TEKHARF ve TEMD çalışmalarında hipertansiyon için sırasıyla %89 ve %89,4 bulunmuş olup çalışmamızda da %92,3 ile benzerlik göstermektedir. MetS grubumuzdaki Hipertansiyon oranının ülke ortalamalarından çok farklı olmaması, hatta hasta popülasyonumuzun istenmemesine rağmen HT ağırlıklı bir 'bayes' ile seçimi bile bu oranları farklı kılmadığı göz önüne alındığında normotansif MetS'lu kişilerin sıklığının oldukça nadir olacağını düşünmekteyiz.

HDL-kolesterol düşüklüğü sırasıyla %92, %71,6 ve çalışmamızda %52 bulunmuştur. Bu farklılığın sebebi olarak hastalarımızın %41,1'inin lipid düzenleyici tedavi alıyor olması olabilir. Çünkü aksine trigliserit yüksekliği sırasıyla %68, %69,4'e karşılık çalışmamızda %39,2 bulundu. Abdominal obezite sıklığı sırasıyla %74, %82,7 bulunurken çalışmamızda %58,7 bulundu. Abdominal obezite sıklığının ünitemiz hastalarında ülkemiz ortalamalarının altında kalıyor olması ise hastalarımızın çoğunun bilinen hipertansiyon ve/veya dislipidemi tanıları nedeniyle ayrılmış hasta grubu olarak ağırlık, diyet ve egzersizden oluşan yaşam tarzı değişikliklerini uygulamakta ve/veya medikal tedavi almalarına bağlı olabilir.

Hiperglisemi sıklığı TEKHARF çalışmasında %17, TEMD çalışmasında %48,8 iken çalışmamızda %31,7 bulunmuştur.

G. Mule ve arkadaşlarının İtalya Di Palermo Üniversitesi'nde yaptıkları Yüksek tansiyon bağlantılı organ hasarı üzerinde Metabolik Sendrom etkisi konulu araştırmada MetS olmayan deneklerle karşılaştırıldığında, MetS'li yüksek tansiyon hastalarında LVH oranı %57,7'ye karşılık %25,1 ($p < 0,00001$) çalışmamızda ise %9'a karşılık %6,2 bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hastalarımızda LVH tanısı için sadece EKG kriteri kullanıldığından özgüllüğü düşük olup, referans çalışmada ise ekokardiografi gibi çok daha özgül bir yöntem kullanılması aradaki farkı açıklamaktadır.

Hipertansif retinopati %87,7'ye karşılık %48,4 ($p<0,00001$) bulunurken çalışmamızda ise hipertansiyona ilaveten MetS olan ve olmayan gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla %38,2'ye %36,8). Avrupa Hipertansiyon Derneği Keith - Wagener sınıflamasına göre Evre-3 ve 4 kategorilerini HTRP'nin kesin göstergeleri olduğunu kabul etmiştir. Olgularımızın başvurularındaki fundoskopik incelemelerinde tespit edilen Evre-3 ve 4 düzeyde HTRP bulunan hasta sayıları toplam 38 (%2,7) olarak bulundu (Tablo- X). Olgularımızdaki görece düşük sayılabilecek HTRP sıklığının genellikle hastalarımızın merkezimize başvuru öncesinde çoğunluğunun antihipertansif bir tedavi görmekte olması, yeterince uzun bir süre ve yüksek bir kan basıncı yüküne maruz kalmadıklarını düşündürmektedir. Bu sebeple çalışmamızda daha erken evrede HTRP olan yani evre 2 ve üzerini aldığımızda ise gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$). Gruplar arasındaki HTRP düzeyleri açısından farkın belirgin olmama nedenin hastaların Metabolik Sendrom etkilerine ne kadar bir süre maruz kalmalarının gerektiği gibi birçok konu henüz tartışmalıdır. Bazı yayınlarda yinelendiği gibi pre-diyabetik bir dönem olarak da adlandırabileceğimiz bu dönemdeki hastaların uç organ hasarları açılarından değerlendirilirken ya hasarların henüz oluşumu için gereken sürelerde maruziyetin olmadığı veya aşık hasarlardan ziyade latent hücresel ve(ya) doku düzeyindeki hasarlar olabileceği için çok daha hassas ölçme yöntemlerinin kullanılarak hasarların gösterilebileceği açıktır. Ancak bu konu ile ilgili olarak maliyet-etkin bir tanı tedavi ilkesinin göz önüne alınarak yüksek riskli bu popülasyonun daha morbid safhalara geçişinin önlenebileceği ve(ya) geciktirilebileceğini kanıtlayan DPP (Diabetes Prevention Program) çalışması yaşam stili değişiklikleri uygulanan hastaların %58'inin iki yıl sürede diabet gelişimlerini engellemektedir.

Mikroalbuminürik olma oranları %36,2'ye karşılık %19,3 ($p=0,0002$) bulunurken çalışmamızda %28,9'a karşılık %22,6 bulunmuş olup fark istatistiksel olarak benzer şekilde bizim çalışmamızda da anlamlı bulunmuştur ($p=0,007$)(97).

SONUÇ

1. Çalışmamızda Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hipertansiyon Polikliniğine başvuran hastalardan Metabolik Sendrom kriterlerini (NCEP/ATP-III) bulunduran bireyler, Metabolik Sendromu olmayan bireylerle hedef organ hasarları açısından karşılaştırılmıştır.
2. Hastaların ilk başvurularındaki yaş, cinsiyet, boy, kilo, bel çevresi, VKİ (Vücut Kitle İndeksi), lipid profili, açlık kan şekeri, kreatinin değerleri, lipid tedavisi alıp almadığı, kan basıncı ve nabızı, takip süresi, ziyaret sayısı, hipertansiyon süresi, insülin değeri, 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri değeri, funduskopi bulguları ve LVH'nin mevcudiyetine bakıldı.
3. Metabolik Sendromlularda Kadın/Erkek oranı kadınlar lehine belirgin olarak yüksek bulundu (7/2).
4. Metabolik Sendrom grubunda insulin direncini gösteren HOMA-IR değeri daha yüksek tespit edilmiş olup aradaki fark ileri derecede anlamlı bulunmuştur.
5. Mikroalbuminüri düzeyleri açısından anlamlı bir fark gözlenmez iken mikroalbuminürik (>30 mg/gün) olan hastalar değerlendirildiğinde her iki grup arasında ileri derecede anlamlı bir fark gözlemlendi.
6. Hipertansif retinopati açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
7. Hipertansif retinopati evresini belirleyen en önemli faktörün çalışmamız kapsamındaki hastalarda hipertansiyonun süresi olduğu tespit edilmiştir. Hastalığın süresi arttıkça özellikle 6 yıl ve sonrası kişilerde HTRP'nin hastalık yaşı ile lineer bir korelasyon gösterdiği bulundu.
8. Sol ventrikül hipertrofisi açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
9. Diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların epidemi şeklinde artış göstermesinin beklendiği ülkemizde gerek maliyet gerekse bu hastalıkların oluşturacağı hasarlardan korunma yönüyle de halk sağlığı alanında koruyucu - önleyici politikaların ne denli önemli olduğu açıktır. Kısıtlı kaynakların daha akılcı kullanılması açısından bu tip araştırmalara ağırlık verilmesi gerekmektedir.

ÖZET

Amaç: İnsülin direnci ve klinik diyabetin kardiovasküler sistem üzerindeki olumsuz etkileri sonucunda ateroskleroza bağlı hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, sol ventrikül hipertrofisi (LVH), inme, kronik böbrek yetmezliği görülmektedir(8). Çalışmamızda, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hipertansiyon Polikliniğine başvuran hastalardan MetS kriterlerini (NCEP/ATP-III) bulunduran bireylerle, MetS olmayan bireyler hedef organ hasarları açısından karşılaştırılmıştır.

Materyal- Metod: Şişli Etfal E. A. Hastanesi Hipertansiyon Polikliniğine 2002-2005 yılları arasında başvuran 1768 hasta retrospektif olarak incelendi. Çalışmada NCEP/ATP-III kriterlerine göre 1044 Metabolik Sendromlu birey ile 724 non-Metabolik Sendromlu birey hedef organ hasarları yönünden incelendi.

Bulgular: Her iki gruptaki hastalar incelendiğinde; yaşlarının benzer olduğu, Kadın / Erkek (K/E) oranının MetS'lularda kadınlar lehine olduğu tespit edildi (%77,7'ye %22,3 p<0.0001). HOMA-IR değerleri incelendiğinde MetS grubunda daha yüksek HOMA-IR tespit edilmiş olup (sırasıyla 3,58±2,6 ve 2.32± 1,9) aradaki fark ileri derecede anlamlı (p<0.0001) bulunmuştur. Mikroalbuminüri düzeyleri açısından anlamlı bir fark gözlenmezken (sırasıyla 43,4'e 38,4mg/gün) mikroalbuminürisi >30 mg/gün olan hastalarda her iki grup arasında ileri derecede anlamlı bir fark gözlemlendi (sırasıyla %28,9'a %22,6 p= 0.007). Sol ventrikül hipertrofisi (%9'a %6,2) ve hipertansif retinopati (%38,2'ye %36,8) açısından farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Sonuç: Diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların epidemi şeklinde artış göstermesinin beklendiği ülkemizde gerek maliyet gerekse bu hastalıkların oluşturacağı hasarlardan korunma yönüyle de halk sağlığı alanında koruyucu - önleyici politikaların ne denli önemli olduğu açıktır. Kısıtlı kaynakların daha akılcı kullanılması açısından bu tip araştırmalara ağırlık verilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Metabolik Sendrom, hedef organ hasarları, mikroalbuminüri, hipertansif retinopati, sol ventrikül hipertrofisi, HOMA-IR.

KAYNAKLAR

1. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12 year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Diabetes Care* 1993;16:434-444.
2. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, et al. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen-year follow-up study. *Diabetes*. 1974;23:105-111.
3. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type-2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229-234.
4. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991;14:173-942.
5. 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.
6. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24:683-689.
7. Donahue RP, Orchard TG,. Diabetes mellitus and macrovascular complications; An epidemiological perspective. *Diabetes Care* 1992;15:1141-1155.
8. Raev DC: Which left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1994;17:633-639.
9. Neşe Özbey, Yusuf Orhan. *Diabetes Mellitus*. 2003;69-70.
10. 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.
11. 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.
12. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner arter hastalığının başsuçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002;39:9-15.
13. Robert H Eckel, Scott M Grundy, Paul Z Zimmet. Metabolic Syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-1428.
14. 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.
15. Tracy RP. Is visceral adiposity the "enemy within"? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:881-883.

16. 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.
17. 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.
18. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care*. 2003;26:2442-2450.
19. 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. 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.
20. Devereux R. Management of hypertensive patients with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction. In: Izzo J Jr, Black H (eds): *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure: Basic Science, Population Science, and Clinical Management*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. pp. 460-463.
21. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990;322:1561-1566.
22. Okin PM, Wright JT, Nieminen MS, Jern S, Taylor AL, Phillips R, et al. Ethnic differences in electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the LIFE study. For the LIFE Study Investigators. *Am J Hypertens*. 2002;15:663-671.
23. Koren MJ, Mensah GA, Blake J, Laragh JH, Devereux RB. Comparison of left ventricular mass and geometry in black and white patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1993;6:815-823.
24. Schmieder R, Schlaich MP, Klingbeil AU, Martus P. Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double-blind studies until December 1996). *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:564-569.
25. Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S, Prineas RJ, Grimm RH Jr, Neaton JD, et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation*. 1995;91:698-706.
26. Gottdiener JS, Reda DJ, Massie BM, Materson BJ, Williams DW, Anderson RJ. Effect of single drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension: comparison of six antihypertensive agents. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Circulation*. 1997;95:2007-2014.
27. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE). *Lancet*. 2002;359:995-1003.

28. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 1999;83:25F-29F.
29. 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.
30. 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.
31. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest.* 2000;106:453-458.
32. Lee Y, Hirose H, Ohneda M, Johnson JH, McGarry JD, Unger RH. Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte-beta-cell relationships. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:10878-10882.
33. Yaney GC, Corkey B E. Fatty acid metabolism and insulin secretion in pancreatic beta cells. *Diabetologia* 2003;46:1297-1312.
34. Boucher A, Lu D, Burgess SC, et al. Biochemical mechanism of lipid-induced impairment of glucose-stimulated insulin secretion and reversal with a malate analogue. *J Biol Chem* 2004;279:27263-27271.
35. Joseph JW, Koshkin V, Saleh MC, et al. Free fatty acid induced beta-cell defects are dependent on uncoupling protein 2 expression. *J Biol Chem* 2004;279:15049-15056.
36. Bruning JC, Michael MD, Winay JN, et al. A muscle-specific insulin receptor knockout exhibits features of the metabolic syndrome of NIDDM without altering glucose tolerance. *Mol Cell* 1998;2:559-569.
37. Kulkarni RN, Bruning JC, Winnay JN, Postic C, Magnuson MA, Kahn CR. Tissue-specific knockout of the insulin receptor in pancreatic beta cells creates and insulin secretory defects similar to that in type 2 diabetes. *Cell* 1999;96:329-339.
38. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia.* 1991;34:416-422.
39. 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.
40. 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;322:15-22.
41. Michael Khan BSc, MBBS, MRCP, PhD, Stella Pelengaris BSc, PhD. Lipids and Diabetes, *Current Medical literature.* 2004;1-5.
42. Kawate R, Yamakido M, Nishimoto Y, et al. Diabetes Mellitus and its vascular complications in Japanese migrants on the island of Hawaii. *Diabetes Care.* 1979;2:161-170.
43. Head J, Fuller JH. International variations in mortality among diabetic patients: the WHO Multinational Study of Vascular Disease of Diabetics. *Diabetologia.* 1990;33:447-481.

44. Granger CB, Califf RM, Young S, et al. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:920-925.
45. Barzilay JI, Kronmal RA, Bittner V, et al. Coronary artery disease and coronary artery bypass grafting in diabetic patients aged >65 years. *Am J Cardiol.* 1994;74:334-339.
46. Davis M, Bland J, Hangartner J, et al. Factors influencing the presence or absence of acute coronary artery thrombi in sudden ischemic death. *Eur Heart J.* 1989;10:203-208.
47. Silva JA, Escobar A, Collins TJ, et al. Unstable Angina. A comparison between diabetic and non diabetic patients. *Circulation.* 1995;92:1731-1736.
48. Kannel W, McGee D. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham Study. *Diabetes Care.* 1979;2:120-126.
49. Donahue RP, Orchard TG. Diabetes mellitus and macrovascular complications; An epidemiological perspective. *Diabetes Care.* 1992;15:1141-1155.
50. Jarrett RJ, McCarthy P, Keen H. The Bedford Study; Tenyear mortality rates in newly diagnosed diabetics, borderline diabetics and normoglycemic controls and the risk indices for coronary heart disease in borderline diabetics. *Diabetologia.* 1982;22:79-84.
51. Barrett-Connor E, Cohn B, Wingard D, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a strong risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *JAMA.* 1991;266:627-631.
52. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329:977-986.
53. American Diabetes Association. Consensus Statement: Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care.* 1993;16:72-78.
54. Yamasaki Y, Kawamori R, Matsushima H, et al. Asymptomatic hyperglycemia is associated with increased intimal plus medial thickness of the carotid artery. *Diabetologia.* 1995;38:585-591.
55. Crub JD, Rodriguez BL, Burchfiel Cm et al. Sudden Death, impaired glucose tolerance and diabetes in Japanese American men. *Circulation.* 1995;91:2591-2595.
56. Folsom AR, Eckfeldt JH, Weitzman S, et al. Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. Relation of carotid artery wall thickness in diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size and physical activity. *Stroke.* 1994;25:66-73.
57. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. *Stroke.* 1992;23:1752-1760.
58. Cooper ME. Pathogenesis, prevention and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet.* 1998; 352:213-219.
59. Chavers BM, Bilous RW, Ellis EN, et al. Glomerular lesions and urinary albumin excretion in type 1 diabetes without overt proteinuria. *N Engl J Med.* 1989;320:966-970.

60. Ismail N, Becker B, Strzelczyk P, Ritz E. Renal disease and hypertension in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int.* 1999;55:1-28.
61. Lebovitz HE, Wiegman TB, Cnaan A, et al. Renal protective effects of enalapril in hypertensive NIDDM: Role of baseline albuminuria. *Kidney Int.* 1994;45:S150-155.
62. Enrique Caballero MD, Howard R, Horn MD. Diabetes and macrovascular disease: risk factor management, CME activity, www.medscape.com.
63. Howard BV, Abbott WF, Beltz WF, et al. The effect of non-insulin dependent diabetes on very low density lipoprotein and low density lipoprotein metabolism in men. *Metabolism.* 1987;36:870-877.
64. West KM, Ahuja MMS, Bennett PH, et al. The role of circulation glucose and triglyceride concentration and their interaction with other "risk factors" as determinants of arterial disease in nine diabetic population samples from the WHO multinational study. *Diabetes Care.* 1983;6:361-369.
65. Ginsberg HN. Diabetic dyslipidemia: Basic mechanisms underlying the common hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol levels. *Diabetes.* 1996;45(suppl):27S-30S.
66. Bucala R, Mitchell R, Arnold K, et al. Identification of the major site of apolipoprotein B modification by advanced glycosylation end products blocking uptake by the low density lipoprotein receptor. *J Biol Chem.* 1995;270:10828-10832.
67. Bucala R, Makita Z, Vega G, et al. Modification of low density lipoprotein by advanced glycosylation end products contributes to the dyslipidemia of renal diabetes and renal insufficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:9441-9445.
68. Lyons TJ. Glycation and oxidation: A role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 1993; 71:26B-31B.
69. Sobenin IA, Tertov VV, Koschinsky T, et al. Modified low density lipoprotein from diabetic patients causes cholesterol accumulation in human intimal aortic cells. *Atherosclerosis.* 1993;100:41-54.
70. Fiengold KR, Grunfeld C, Pang M, et al. LDL subclass phenotype and triglyceride metabolism in noninsulin dependent diabetes. *Arterioscler Trom.* 1992;12:1496-1502.
71. Austin MA, Mykkanen L, Kuusisto J, et al. Prospective study of small LDLs as a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus in elderly men and women. *Circulation.* 1995;92:1770-1778.
72. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, et al. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen-year follow-up study. *Diabetes.* 1974;23:105-111.
73. Wells L, Vosseller K, Hart GW. Glycosylation of nucleocytoplasmic proteins: signal transduction and O-GlcNAc. *Science.* 2001;291:2376-2378.
74. Factor SM, Bhan R, Minase T, et al. Hypertensive-diabetic cardiomyopathy in the rat: an experimental model of human disease. *Am J Pathol.* 1981;102:219-228.
75. Eschwege E, Richard JL, Thibault N, et al. Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels. The Paris Prospective Study, 10 years later. *Horm Metab Res Suppl.* 1985;15:41-46.

76. Ting HH, Timimi FK, Boles KS, et al. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilatation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1996;97:22-28.
77. Singh R, Barden A, Mori T, et al. Advanced glycation end products: a review. *Diabetologia.* 2001;44:129-146.
78. Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, et al. Myocardial cell death in human diabetes. *Circ Res.* 2000;87:1123-1132.
79. Zhou Y, Grayburn P, Karim A, et al. Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:1794-1789.
80. Sutherland J, McKinnley B, Eckel RH. The Metabolic Syndrome and Inflammation. *Metabolic Syndr Rel Disord.* 2004;2:82-104.
81. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev.* 2003;24:278-301.
82. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr.* 2004;92:347-55.
83. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;112:1796-1808.
84. Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 2003;112:1821-1830.
85. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology.* 2003;37:1202-1219.
86. Nawrocki AR, Scherer PE. The delicate balance between fat and muscle: adipokines in metabolic disease and musculoskeletal inflammation. *Curr Opin Pharmacol.* 2004;4:281-289.
87. Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest.* 2001;108:1875-1881.
88. Weiss RG, Chacko V, Glickson J, et al. Comparative ¹³C and ³¹P NMR assessment of altered metabolism during graded reductions in coronary flow in intact rat hearts. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86:6426-6430.
89. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults—The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res.* 1998;6(suppl 2):51S-209S.
90. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation.* 2003;107:3109-3116.
91. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157:821-827.

92. Lakka TA, Laaksonen DE, Lakka HM, et al. Sedentary lifestyle, poor cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35:1279–1286.
93. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344:1343–1350.
94. 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;106:3143–3121.
95. Grundy SM, Abate N, Chandalia M. Diet composition and the metabolic syndrome: what is the optimal fat intake? *Am J Med.* 2002;113(suppl 9B):25S–29S.
96. Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, et al. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies. A statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:257–263.
97. Mule G, Nardi E, Cottone S, Cusimano p, Volpe V, et al. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *J. Intern Med.* 2005 Jun; 257(6):503-513.