

**T.C.  
Sağlık Bakanlığı  
Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Aile Hekimliği  
Koordinatör: Uzm. Dr. İsmail EKİZOĞLU**

**AVRUPA YAKASI POSTA İŞLEME BAŞMÜDÜRLÜĞÜNDE  
ÇALIŞAN POSTA DAĞITICISI VE MEMURLARDA  
METABOLİK SENDROM PREVALANSININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**(Uzmanlık Tezi)**

**Dr. Yalçın HACIOĞLU**

**İstanbul – 2006**

## TEŞEKKÜR

Aile hekimliği ihtisas sürem boyunca ilgi ve desteklerini gördüğüm hastanemiz Başhekimimiz Uz. Dr. Cengiz YUMRU ve başhekim yardımcılara, klinik deneyim ve tecrübeleri ile yetişmemde katkısı olan değerli hocalarım;

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Dahiliye Klinik Şefi Sayın Uz. Dr. İsmail EKİZOĞLU'na,

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi Sayın Prof. Dr. Murat ELEVLİ'ye ,

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Doğumhane Klinik Şefi Sayın Op. Dr. Vedat DAYICIOĞLU'na,

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Cerrahi Servisi Klinik Şefi Sayın Prof. Dr. Tayfun Yücel'e,

Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Psikiyatri Klinik Şefi Doç. Dr. Emin CEYLAN'na,

Asistanlık eğitimim sırasında her konuda anlayış ve desteklerini esirgemeyen Sayın Uz. Dr. Erhan SAYALI'ya,

Tez çalışmamda yardımcı olan Sayın Uz. Dr. Yaşar SERTBAŞ'a ve Sayın Dr. Fethi YÜKSEL'e ,

Birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma,

Desteğini hiçbir zaman esirgemeyen eşime ve kızıma,

Bugüne gelmemde büyük katkı ve emekleri olan sevgili aileme,

Teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Yalçın HACIOĞLU

## KISALTMALAR

AACE	Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği
ADA	Amerikan Diyabet Birliği
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
A II	Anjiotensin II
CRP	C - Reaktif Protein
DM	Diabetes Mellitus
EGIR	Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IL 1	İnterlökin 1
METSAR	Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
NAYKH, NAFLD	Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NASH	Nonalkolik Steatohepatit
NCEP-ATP III	Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli
NHANES III	Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Paketi
NO	Nitrik Oksit
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
PAI	Plasminojen Aktivatör İnhibitörü
PPAR	Peroxisome Proliferator Activated Reseptör
TEKHARF	Türkiye Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı
TNF $\alpha$	Tümör Nekrotizan Faktör $\alpha$
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

## **İÇİNDEKİLER**

<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>GENEL BİLGİLER</b>	<b>2</b>
<b>YÖNTEM VE GEREÇ</b>	<b>31</b>
<b>BULGULAR</b>	<b>34</b>
<b>TARTIŞMA VE SONUÇ</b>	<b>38</b>
<b>ÖZET</b>	<b>42</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>43</b>

## GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyadaki tüm ölümlerin yarısı kardiyovasküler hastalık nedeniyledir. Metabolik sendrom ve insülin direnci sendromunun belki de en önemli özelliği, hem kardiyovasküler hastalıklar (KVH) hem de tip 2 diyabet açısından anlamlı risk altındaki hastaların tanımlanmasına hizmet etmesidir. Yaygınlığı son dönemlerde çok hızlı bir artış göstermekle birlikte, içerdiği komponentler nedeniyle koroner kalp hastalığı yönünden önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. İnsülin direnci bu sendromun temel patolojisidir. Özellikle üstünde durulan faktörler insülin, obezite, hayat tarzı değişiklikleri ve egzersizdir. Tüm kılavuzlar hayat tarzı değişikliğini metabolik sendrom tedavisinin birinci basamağı olarak görmektedirler. Fiziksel aktiviteyi arttırmak (günde 30 dakika hızlı yürüyüş), düşük enerjili (500-1000 kal/gün daha az enerjili diyet), düşük yağ ve düşük kompleks karbonhidratlı diyet, kilo vermek ve stresi azaltmak metabolik sendromlu hastalara yapılacak ilk öneriler olmalıdır (5).

Bu bilgiler ışığında bizde toplumumuzda fiziksel aktif bir meslek sayılan posta dağıtıcıları ile aynı kurumda masa başında görev yapan memurlar arasındaki metabolik sendrom prevalansını araştırdık.

## GENEL BİLGİLER

### METABOLİK SENDROM

#### TANIM

Kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde rol alan ve ortak etyopatogenezi paylaştıkları düşünülen çeşitli risk faktörlerinin birarada bulunması metabolik sendrom olarak adlandırılmaktadır. İnsülin direnci sendromu olarak da bilinen metabolik sendrom, aterosklerotik hastalıklar ve tip 2 diyabetin en önemli ve en sık görülen nedenleri arasında yer alır.

Gerald M Reaven, 1988 yılında insülinle uyarılmış glukoz uptake'ine direnç, glukoz intoleransı, hiperinsülinemi, artmış VLDL - kolesterol, azalmış HDL - kolesterol düzeyleri ve hipertansiyondan oluşan, beraberinde iskemik kalp hastalığı riskinin yükseldiği bulguların tümüne "Sendrom X" adını vermiştir (1). Sendrom X tablosu içine sonraları üst vücut şişmanlığı eklenerek Sendrom X Plus adı verilmiştir. Vücut üst yarısı şişmanlığı, hipertrigliseridemi, glukoz intoleransı ve hipertansiyon birlikteliği kardiyovasküler riski arttırması nedeniyle ölümcül dördü olarak adlandırılırken; insülin direnci buzdağının yüzeyde görünen kısmı olan şişmanlık, diyabet, hipertrigliseridemi, HDL - kolesterol düşüklüğü, hipertansiyon ve ateroskleroz birlikteliği ölümcül beşli; bunlara ilaveten yine kardiyovasküler risk faktörü olması sebebiyle eritrositoz ve ürik asit yüksekliğinin eklenmesi ölümcül orkestra olarak isimlendirilmiştir (2).

Bu tanımlar içerisinde insülin direnci ortak sorumlu olarak yer almaktadır. Çeşitli risk faktörleri içinde insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı, hipertansiyon, VLDL - kolesterol artışı, HDL - kolesterol azalışı ile birlikte abdominal şişmanlığın yanı sıra postprandiyal lipemi ve küçük yoğun LDL - kolesterol partikülleri hakimiyeti de sayılabilir. Bunların hepsi

metabolik sendrom, insülin direnci sendromu, pluri-metabolik sendrom gibi çeşitli isimler ile adlandırılmaktadır (2).

En yaygın kullanılan beş tanımlamadan biri 1998 de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılmıştır (3). Burada oral glukoz tolerans testi (OGTT) esas alınmıştır ve normal OGTT varlığında insülin direnci ölçümü gerekmektedir. Buna göre mutlaka bulunması gereken insülin direncini gösteren tip 2 diyabet veya glukoz tolerans bozukluğuna ek olarak abdominal obezite, hipertrigliseridemi / HDL - kolesterol düşüklüğü, albuminüri veya hipertansiyon kriterlerinden en az ikisinin daha bulunması gereklidir (4). Bu tanımlama hem diyabeti olan hem de diyabeti olmayan bireyleri birarada kapsamaktadır ve kriterler arasında mikroalbuminüri de yer almaktadır.

**Tablo 1.** Metabolik Sendrom için WHO Tanı Kriterleri

<b>Aşağıdakilerden biri ile insülin direnci tanısı</b>	<b>Aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin insülin direncine eşlik etmesi</b>
-Tip 2 diyabet	-Antihipertansif tedavi veya kan basıncı sistolik $\geq 140$ mmHg, diyastolik $\geq 90$ mmHg
-Bozulmuş açlık glukozu	-Trigliserid 150 mg/dl
-Bozulmuş glukoz toleransı	-HDL erkekte $< 35$ , kadında $< 39$ mg/dl
-Glukoz uptake'in incelenen popülasyonun en düşük yüzdenin altında olması	-Vücut Kitle İndeksi (VKİ) $> 30$ kg/m <sup>2</sup> veya bel/kalça oranı erkekte $> 0.9$ , kadında $> 0.85$
	-Üriner albumin atılımı 20 mcg/dk veya albumin/kreatinin oranı 30 mg/g

Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (NCEP-ATP III) metabolik sendrom tanısı için beş kriter belirlemiştir (5). Bu kriterleri abdominal obezite, hipertrigliseridemi, HDL - kolesterol düşüklüğü, hipertansiyon ve serum glukozunun  $\geq 110$  mg/dl olması oluşturmaktadır. Bunlardan herhangi üçünün birlikte bulunması metabolik sendrom olarak tanımlanmıştır. Tanı kriterleri arasında yer almamakla birlikte, proinflamatuvar ve protrombotik durum da metabolik sendrom başlığı altına alınmıştır. NCEP-ATP III'de, metabolik sendrom tanısı için insülin direncinin gösterilmesi gerekmemektedir.

**Tablo 2.** NCEP - ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

<b>Risk Faktörleri</b>		<b>Değerler</b>
Abdominal Obezite	Erkek	>102 cm.
	Kadın	>88 cm.
Trigliserid düzeyi		150 mg/dl
Düşük HDL- kolesterol düzeyi	Erkek	< 40 mg/dl
	Kadın	< 50 mg/dl
Artmış kan basıncı		sistolik >130 mmHg veya diyastolik >85 mmHg
Artmış açlık kan şekeri		> 110 mg/dl

Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE)'nin "İnsülin Direnci Sendromu" tanımlamasında ise insülin direnci temel kabul edilmektedir. Buna göre, insülin direncinin görüldüğü çeşitli durumlardan en az birinin varlığına ek olarak hipertrigliseridemi, HDL- kolesterol düşüklüğü, hipertansiyon veya bozulmuş açlık glukozu / bozulmuş glukoz toleransın kriterlerinden en az ikisinin bulunması insülin direnci sendromu olarak tanımlanmaktadır (6).

**Tablo 3.** İnsülin Rezistansı Sendromu için AACE Tanı Kriterleri:

Risk Faktörleri		Değerler
Fazla kilo / obezite		VKI $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup>
Trigliserid		150 mg/dl
Düşük HDL- kolesterol	Erkek	< 40 mg/dl
	Kadın	< 50 mg/dl
Kan basıncı		130/85 mmHg
2 saatlik OGTT		140 - 200 mg/dl
Diğer risk faktörleri		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ailede Tip 2 diyabet, hipertansiyon, kardiovasküler hastalık öyküsü-</li> <li>• Polikistik over sendromu</li> <li>• Sedanter hayat tarzı</li> <li>• İleri yaş</li> <li>• Tip 2 diyabet veya kardiovasküler hastalık için yüksek riskli etnik gruba dahil olmak</li> </ul>

Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR) kılavuzunda da ‘insülin direnci sendromu’ isminin kullanılması önerilmekte, WHO kılavuzuna benzer şekilde glukoz tolerans testine ağırlık verilirken, diyabetli kişiler sendrom dışı kabul edilmektedir. Açlık hiperinsülinemisine ek olarak bozulmuş açlık glukozu, hipertansiyon, hipertrigliseridemi / HDL-kolesterol düşüklüğü veya abdominal obezite kriterlerinden en az ikisinin bulunması gerekmektedir (7).

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) Nisan 2005’ de metabolik sendrom ile ilgili yeni bir tanımlama yapmıştır. Buna göre, bir kişide santral obezitenin yanı sıra; trigliserid yüksekliği ( $\geq 150$ mg/dl) veya lipid bozukluğuna yönelik spesifik tedavi uygulanması; HDL - kolesterol düzeyinde azalma; erkeklerde  $<40$  mg/dl ve kadınlarda  $<50$  mg/dl veya bu lipid bozukluğuna yönelik spesifik tedavi uygulanması; kan basıncında artış; sistolik kan basıncı  $\geq 130$  mmHg veya diyastolik kan basıncı  $\geq 85$  mmHg veya tanısı önceden konmuş hipertansiyona yönelik tedavi ve açlık plazma glukoz konsantrasyonunda artış  $\geq 100$  mg/dl veya önceden tanısı konmuş tip 2 diyabet varlığı kriterlerinden iki ya da daha fazlası bulunduğunda metabolik sendromun olduğu kabul edilmektedir. Santral obezite tanımlamasında IDF, bel çevresine ait etnik gruba spesifik şu eşik değerleri bildirmektedir :

Avrupalı, Sahra-altı Afrikalı erkekler, Doğu ve Orta doğulu erkekler  $\geq 94$  cm; Güney Asyalı, Çinli, etnik Güney ve Orta Amerikalı erkekler  $\geq 90$  cm; Japon erkekler  $\geq 85$  cm; Japon kadınlar dışında kadınlar  $\geq 80$  cm ; Japon kadınlar  $\geq 90$  cm (8).

**Tablo 4. 2005 IDF kriterleri**

<b>Bel çevresi</b> <b>Erkek <math>\geq 94</math> cm.</b> <b>Kadın <math>\geq 80</math> cm.</b>	<b>Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı</b>	
	Kan basıncı $\geq 130 / \geq 85$ mmHg	
	Açlık kan şekeri $\geq 100$ mg/dL	
	Trigliserid $\geq 150$ mg/dL	
	HDL- kolesterol	Erkek $> 40$ mg/dL
Kadın $> 50$ mg/dL		

Bu beş tanımlama arasında görülen farklılıklar sadece kriterlerde olmayıp, kriterlerin tanımlanmasında da görülmektedir. Hipertansiyonu WHO ve EGIR kan basıncının  $\geq 140/90$  mmHg olması olarak kabul ederken, NCEP-ATP III ve AACE'ye göre kan basıncı  $\geq 130/85$  mmHg olmalıdır. Benzer farklılıklar abdominal obezite tanımlamasında ve HDL - kolesterolün değerlendirilmesinde de görülmektedir.

Bütün bu tanımlamadaki farklılıklara rağmen, amaç ortak olup, kardiyovasküler hastalık gelişme riski yüksek olan bireylerin belirlenmesi, belirli risk faktörleri saptanan kişilerde bulunabilecek diğer risk faktörlerinin sorgulanması ve erken dönemde gerekli ve etkin önlemlerin alınmasıdır.

## EPİDEMİYOLOJİ

Metabolik sendrom tüm dünyada giderek yaygınlaşmaktadır. Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması Anketi NHANES – III’de yer alan raporda, NCEP-ATP III klavuzlarını kullanarak metabolik sendromun, Amerika Birleşik Devletleri nüfusundaki prevalansını değerlendirmiştir. Bu kriterler, metabolik sendromun Amerika Birleşik Devletleri’ndeki yetişkinler arasındaki yaşa göre prevalansını %23,7 olarak bulmuştur (9). Erkek ve kadın oranları benzer olup yaşla birlikte artmaktadır. Spesifik topluluklar arasında, yaşa göre ayarlanmış prevalansının en yüksek olduğu grup ise Meksika kökenli Amerikalılar olmuştur.

Ülkemizde ise; 2004 yılında yapılan METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı %35 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada kadınlarımızda metabolik sendrom sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (kadınlarda % 41,1, erkeklerde % 28,8) (10). Geniş kapsamlı diğer bir çalışma olan TEKHARF (Türkiye’de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı) çalışmasında ise metabolik sendrom sıklığı 30 yaş ve üstü erkeklerde %28, kadınlarda %45 olarak tespit edilmiştir (11). TEKHARF ve Türk Kalp Çalışması’nda metabolik sendrom bileşenlerinden biri olan HDL- kolesterol düzeylerinin Türk halkında düşük olduğuna dair veriler elde edildiği bildirilmiştir (12). METSAR’da ise erişkin toplumumuzda HDL- kolesterol ortalaması 49 mg/dl bulunmuştur. TURDEP (Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi) çalışmasında erişkinlerimizin %7,2’sinde diyabet, %6,8’inde glukoz tolerans bozukluğu, %22’sinde obezite saptanmıştır (13). TEKHARF çalışmasında obezite sıklığı erkeklerde %21,1 , kadınlarda %43 oranında bulunmuş, insülin direnci göstergesi olarak açlık insülin konsantrasyonlarının  $\geq 10$  mIU/l olma sıklığı her beş kişiden ikisinde saptanmıştır (14,15). Türk Hipertansiyon ve Böbrek

Hastalıkları Derneği tarafından yapılan Hipertansiyon Prevalansı Çalışması'nda, ülkemizde 18 yaş ve üzerinde hipertansiyon görülme sıklığı % 31,8 olduğu saptanmış, bu oran erkeklerde % 27,5 kadınlarda % 36,1 olarak bulunmuştur (16).

## ETYOLOJİ

Metabolik sendromun etiyojisi tam olarak bilinmemekle beraber insülin direncinin anahtar rolü oynadığı düşünülmektedir.

İnsülin duyarlılığı, insülinin iskelet kası başta olmak üzere insüline bağımlı çeşitli dokulardaki glukoz alımına cevaplılığını, adipoz dokuda lipolizi ve karaciğerde glukoneogenezi baskılama yeterliliğini gösterir. Tip 2 diyabette sıklıkla görülen insülin direnci, normal glukoz toleransı olan ve diyabetli olmayan bireylerde de görülebilir. Tip 2 diyabetlilerin obez olmayan ve diyabeti bulunmayan yakınlarında da insülin direncinin saptanması genetik yatkınlığın rolünü desteklemektedir. Obezite, sedanter yaşam tarzı, sigara içimi, düşük doğum ağırlığı ve perinatal malnutrisyon da insülin direnci gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (17).

Adipoz doku ve bu dokudan salgılanan hormonlar, hipotalamus-hipofiz-adrenal aks bozuklukları, ilerleyen yaş, genetik (CD36 da dahil olmak üzere) ve çevresel nedenler de rol alan diğer faktörler arasındadır.

Tanımlamadaki kavram kargaşasına rağmen insülin direncinin metabolik sendrom ile eş anlamlı olmadığını unutmamak gerekir. Ancak, insüline bağımlı glukoz kullanımına direncin bulunması, diğer metabolik bozuklukların da bulunma olasılığını arttırmaktadır. Aterojenik dislipidemi olarak da adlandırılan trigliserid yüksekliği, HDL- kolesterol düşüklüğü, küçük yoğun LDL- kolesterol oranının artışı, renal ürik asit klirensinde azalma ve plazma ürik asit seviyelerinde artış insülin direnci ile birlikte

bulunabilir. İnsülin direncinin sempatik sinir sistemi aktivasyonunu artırması, renal sodyum tutulumunda artma ve kan basıncı yükselmesi gibi hemodinamik bozukluklara yol açar. Hipertansif hastaların yaklaşık %50'sinde insülin direnci bulunmaktadır. İnsülin direncinin endotel fonksiyonlarını da etkilemesi mononükleer hücre adezyonunda artışa, hücrel adhezyon moleküllerinin plazma seviyelerinin artmasına ve endotele bağımlı vazodilatasyonun azalmasına yol açar. Polikistik over sendromu da insülin direnci ile seyreden klinik tablolardan birini oluşturmaktadır. Bunlara ek olarak nonalkolik steatohepatit ve bazı kanserlere de insülin direnci / hiperinsülinemi tablosunun eşlik ettiği görülebilir (18). Bu normoglisemik bireylerde pankreas beta hücrelerinin hiperfonksiyonu ile (hiperinsülinemi) kan glukozu normal seviyelerde tutulmaya çalışır. Zaman içinde beta hücrelerinin bu kompensasyonu sağlayamaması durumunda iskelet kası glukoz alımı azalır, serbest yağ asitleri artar, hepatik glukoz üretimi baskılanamayarak sonuçta hiperglisemi ortaya çıkar.

## **METABOLİK SENDROMUN KOMPONENTLERİ**

### **OBEZİTE**

Artmış vücut kitle indeksi (VKİ) metabolik sendrom için bir risk faktörü kabul edilmektedir ve vücut kitle indeksi 30' un üzerinde olanlar obez olarak kabul edilmektedir. Yağ, gluteofemoral veya intraabdominal bölgede bulunabilir. Gluteofemoral bölgede lokalize ise kadın tipi şişmanlık (jinekoid, armut tipi), intraabdominal bölgede lokalize ise erkek tip şişmanlık (android, santral tip) ifadesi kullanılır. Gluteofemoral bölgede lokalize olan yağ oldukça inaktif olup, kadınlarda gebelik sırasında fetusun ihtiyaçları için kullanılır. İntraabdominal yağ ise metabolik olarak oldukça aktif olup, serbest yağ asitleri üretimi ile portal sistem aracılığı ile karaciğerde insülin rezistansı ve feed back mekanizmayla da hiperinsülinemiye neden olur.

Vücut yağ dokusu oranının fazlalığı, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Obezite gelişiminde genetik yatkınlık, beslenme ve fiziksel aktivite ile metabolizmanın karşılıklı etkileşimi söz konusudur. Öte yandan, obezitenin de düşük dereceli bir inflamasyon durumu olduğu kabul edilmektedir.

Obez kişilerde vücuttaki yağ dağılımı ile obeziteye bağlı komplikasyonlar arasında ilişki vardır. İntraabdominal yağ dokusunun artması (visseral obezite) kardiyovasküler riski daha çok artırır. Visseral obezitenin klinik belirtisi olan bel çevresi genişliği (abdominal obezite) insülin direncinin şaşmaz bir göstergesi olmamakla beraber, insülin direncinin varlığı ve derecesi ile ilişkili bir antropometrik değişkendir. Obez kişilerin tümünde insülin direnci olmadığı gibi insülin direnci sadece obezlerde görülmemektedir. EGIR obez kişilerin yaklaşık %25'inde insülin direnci olduğunu bildirmiştir (19).

Önceki yıllarda vücutta yağ birikiminin sadece fazla enerjiyi depolamak için olduğu sanılırdı. Yapılan araştırmalar sonucunda yağ hücrelerinin birçok madde sekrete ettiği ve bu nedenle metabolik açıdan aktif olduğu gözlenmiştir. Yağ hücreleri santral sinir sistemine afferent yollarla bağlıdır ve  $\beta$  hücre fonksiyonu, hepatik glukoz üretimi, kas dokusuna glukoz girişi, iştah, leptin, rezistin, TNF- $\alpha$  ve adinopektin gibi çeşitli adipositokinler vasıtasıyla arteriyel inflamasyona neden olurlar (20,21). Bu gelişimde hiperinsülinemi, hiperleptinemi, hiperkortizolemi, renal değişiklikler, damar yapısı ve fonksiyonundaki değişiklikler, sempatik ve renin-anjiyotensin sistemlerindeki aktivite artışları ve natriüretik peptid aktivitesinin cevapsızlığı da etkilidir.

İnsülin direnci ile ilişkili obezitenin değerlendirilmesi ile ilgili farklı yaklaşımlar vardır. Amerikan ve Avrupa kılavuzlarında metabolik sendrom tanımlamasında obezite değil abdominal obezite kriter olarak alınmış ve abdominal obeziteyi gösteren bel çevresi genişliği NCEP-ATP III'de kadınlarda >88 cm, erkeklerde >102 cm, EGIR'de kadınlarda >80 cm, erkeklerde >94 cm olarak tanımlanmıştır (3). WHO tarafından belirlenen metabolik sendrom kriterlerinde ise vücut kütle indeksinin >30 kg/m<sup>2</sup> ve/veya bel/kalça oranının erkeklerde >0,9, kadınlarda >0,85 olması gerekmektedir (4). AACE kriterlerinde ise VKİ  $\geq$ 25 kg/m<sup>2</sup> kullanılmaktadır.

### ***Adipositokinler:***

**Leptin:** Tokluktan sorumlu olan bu protein adipositler tarafından salgılanır. Besin alımındaki değişiklikler ve insülin seviyeleri leptin sentezini etkiler. Obezitede ve insülin direnci varlığında leptin seviyeleri artar, bu artış kadınlarda daha belirgindir. Leptin eksikliğinde hiperfaji (iştah artışı) görülür. Leptin beyinde IL-1 salınımını artırır, santral sinir sisteminde IL-1 etkilerini taklit eder (22). Plazma leptin seviyelerinin,

ayrıca, geleneksel risk faktörleri, vücut kitle indeksi ve C-reaktif protein seviyelerinden bağımsız olarak kardiyovasküler olayların gelişme riskini gösterdiği yönünde bulgular mevcuttur (23). Leptin eksikliği olan farelerde aşırı obeziteye bağlı ateroskleroz gelişmediği gözlenmiştir (24).

Leptinin gıda alımı ve vücut ısısı üzerine olan etkileri IL-1 aracılığıyla olmaktadır. Leptin IL-6 ve TNF- $\alpha$  üretimini artırır. TNF- $\alpha$  adipositler tarafından sentez edilir ve diğer dokularda insülin direncine yol açar.

**Adinopektin:** Adinopektin, yağ dokusundan salgılanan, anti-aterosklerotik özellikleri bulunan bir plazma proteindir. Adinopektin, plazmadan glukoz, trigliserid ve serbest yağ asitlerinin temizlenmesini kolaylaştırır, ayrıca karaciğerde de glukoz sentezini azaltır (25). Hasarlı damar duvarında birikerek aterogeneze yol açan inflamasyon mediyatörlerinin etkilerini bloke ederek anti-aterosklerotik etki gösterir (26). Regülasyonu özellikle abdominal yağ dokusunda gerçekleşen adinopektinin plazma düzeyleri obezitede ve tip 2 diyabette azalır. Gastrik bypass cerrahisi sonrası kilo kaybında ve tiazolidindion grubu antidiyabetik kullanımı ile adinopektin seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (27,28).

**Resistin:** Yakın zamanda tanımlanmış olan ve adipositlerce sentez edilen bu madde de insülin direnci oluşumunda etkilidir. Aynı zamanda PPAR- $\gamma$  sisteminin de bir parçası olması dikkat çekicidir.

## İNSÜLİN DİRENCİ, GLUKOZ TOLERANS BOZUKLUĞU VE DİYABET

İnsülin direnci normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması ya da glukoz kullanımını uyarma etkisinin azalmasıdır. Tip 2 diyabetin tüm durumlarında insülin direnci olmasına rağmen, metabolik sendrom tanısı konmuş ancak henüz hiperglisemisi olmayan ve tip 2 diyabet gelişimi açısından risk altında olan birçok kişide insülin direnci gözlenmektedir.

Bozulmuş açlık glukozu tanımlamasında açlık glukoz seviyelerinin 110 ile 126 mg/dl arasında olması kabul edilirken, yakın zamanda alt sınır daha da aşağıya çekilerek 100 ile 126 mg/dl arası olması önerilmiştir (29). Bozulmuş glukoz toleransı ise, OGTT'nin 2. saat değerlerinin 140 ile 200mg/dl bulunmasıdır. Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı birarada olabileceği gibi birbirinden bağımsız olarak da bulunabilir. Bu hastalarda Diabetes Mellitus ve makrovasküler komplikasyonların gelişme riski yüksektir. Hastaların yaklaşık üçte birinde 10 sene içinde aşikar diyabet gelişebilir.

“European Prospective Investigation in to Cancer and Nutrition” Çalışmasına (EPIC) göre, diyabeti olmayan erkeklerde, hemoglobin A1c düzeylerinin yüksek (%5,0 - %5,4) ve düşük (<%5) olan bireylerde yapılan karşılaştırmada, kardiyovasküler riskteki artış gösterilmiştir (30). Bu yüzden açlık kan şekeri 90 mg/dl'nin çok üzerinde olan ve devamlı olarak artması insülin direncini geliştirmektedir.

HbA1c düzeylerinin düşürülmesinin tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda mikrovasküler komplikasyonları (retinopati ve nefropati) ve nöropati riskini azalttığı açık olarak gösterilmiştir. Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin çok faktörlü doğasından ötürü, hipergliseminin bu risk üzerindeki etkisinin gösterilmesi güç olmuştur. ADA'da sunulan çeşitli

çalışmalarda HbA1c düzeyleri ve kardiyovasküler hastalık riski arasında bir ilişki bulunduğunu ileri srlmştir. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Trial (EDIC), çalışmasında 7 ila 9 yıllık takip sonrasında 1150 hastada koroner kalsifikasyon llmştir. Diabetes Control and Complications çalışması (DCCT) sırasında yoğun tedavi gören hastalarda koroner kalsifikasyon klasik tedavi alan grupta yer alan hastalara göre azalma göstermiştir. Bundan dolayı, yoğun glisemi kontrolünün koroner kalsifikasyonun azaltılmasında kalıcı yararlar sağladığı görünmektedir (31).

Android obez kişilerde insülin tayini ile beraber yapılan oral glukoz tolerans testinde (OGTT), kontroller ile karşılaştırıldığında glisemi düzeyleri aynı olmasına rağmen yüksek insülin düzeyleri saptanmıştır. Yani obez kişinin kan şekerini belli bir düzeyde tutmak için nonobez kişiye nazaran daha fazla inslinemiye gereksinim vardır. Diyabet gelişiminin ilk safhalarında hastalarda normal glukoz düzeyinin sağlanabilmesi için sürekli insülin üretimini yüksek düzeyde tutmak zorunda kalan pankreas beta hücreleri, zaman içinde insülin sentez ve sekresyon kapasitesini yitirmekte ve daha fazla yükselen kan şekeri beta hücre desensitizasyonu yapmaktadır. Bunun sonucunda insülin düzeyi azalmakta kan glukoz düzeyleri artmaktadır. Kan glukoz düzeyinin yükselmesinin hızlandığı durumda tanı prediyabet olarak konmakla birlikte azalmış karbonhidrat toleransı, tip 2 diyabet gelişimine neden olmaktadır (32).

Diyabette görülen kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde hiperglisemi, hiperinsülinemi, ve insülin direncinin tetiklediği çeşitli hücresel ve metabolik mekanizmalar rol almaktadır. Diyabetli bir hastada miyokard infarktüsü riski, diyabeti olmayan, miyokard infarktüsü geçirmiş bir hastanın tekrar miyokard infarktüsü geçirme riski ile benzer bulunmuştur (33). Bu nedenle NCEP-ATP III kılavuzunda Diabetes Mellituslu hastalardaki kardiyovasküler risk, koroner arter hastalarındaki ile eşit kabul

edilmiş ve Diabetes Mellitus bir koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak tanımlanmıştır. Bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde kardiyovasküler olaylara bağlı ölüm gelişme riski normal glukoz toleransı olanlara göre daha yüksek bulunmuştur, bozulmuş açlık glukozu ise riski arttırmamıştır (34). Ailesinde tip 2 diyabet bulunanlarda glukoz tolerans testinin 2. saat değerlerinin karotis intima-media kalınlığı ile açlık glukoz değerlerinden daha fazla ilişkili olduğu gösterilmiştir (35).

## HİPERTANSİYON

Hipertansiyon metabolik sendromlu hastaların 1/3'ünde görülür. İnsülin direnci direkt olarak hipertansiyon gelişimine ve diğer anormal vasküler davranışa bağlı olup (35), endotelyal hücre fonksiyonunu ile vasküler sinyalleşmesini (nitrik oksit gibi mediatörler ile) direkt olarak etkiler. Amerikan Ulusal Yüksek Kan Basıncı Önleme, Tanıma, Değerlendirme ve Tedavi Komitesi VII. raporuna (JNV VII) göre normal kan basıncı olarak <120/80 mmHg olarak kabul edilmiş, önceki kılavuzdaki normal tansiyon sınırları içinde bulunan sistolik 120-139 mmHg ve diyastolik 80-89 mmHg kan basınçları hipertansiyon öncesi dönem olarak sınıflandırılmıştır (36). Metabolik sendrom kriteri olarak kan basıncı sınırlarında kılavuzlar arasında da farklılık gözlenmektedir. NCEP- ATP III ve AACE kılavuzlarında kan basıncı kriteri 130/85 mmHg ve üzeri olarak alınırken WHO ve EGIR sınıflamalarında 140/90 mmHg alt sınır olarak belirtilmiştir (4,5). Hipertansiyon sıklıkla dislipidemi, glukoz intoleransı ve abdominal obezite ile birlikte dir. Obez olmayan hipertansiyon hastalarında da insülin direnci gözlenmektedir (37). İnsülin direnci ve hiperinsülineminin etkisi ile renal sodyum atılımında azalma, sempatik sinir sistemi

aktivasyonu ve vasküler fonksiyonlarda bozulma hipertansiyon gelişiminde etkili olur (38).

**Renin – Anjiyotensin Sistemi (RAS)** : Anjiyotensinojen, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ve anjiyotensin (AT) reseptörleri gibi Renin - anjiotensin sisteminin çeşitli elemanları adipoz dokuda bulunmaktadır. Adipoz dokudaki Renin-anjiotensin sistemi hormonal ve besinsel faktörlerle regüle edilmektedir ve obezite derecesi ile ilişkilidir. Anjiotensin II (A II) adipoz dokunun kan akımını, büyümesini ve metabolizmasını etkileyebilir. Renin-anjiotensin sisteminin en etkin peptidi olan A II, büyük oranda G-proteinine bağlı anjiotensin 1 reseptörü aktivasyonu aracılığıyla vazomotor tonusu, kan basıncını ve kardiyovasküler yapıyı düzenleyebilir (39). Renin-anjiotensin sisteminin plak yırtılmasında ve ileri glikasyon son ürünleri (AGE) oluşumunda da etkileri olduğu düşünülmektedir. Hem hiperglisemi ve hem de insülin Renin-anjiotensin sistemini aktive edebilir ve böylece insülin direnci olan hastalarda hipertansiyon gelişimine yol açabilir (40,41) Diyabetli hastalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibisyonu ile insülin duyarlılığı ve glisemi kontrolünde düzelme olduğu gösterilmiştir (42) . Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile yeni tip 2 diyabet gelişme riskinde de azalma gözlenmiştir (43,44). Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) de anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri kadar etkili gözükmektedir (45).

## **LİPİD BOZUKLUKLARI**

Metabolik sendromlu hastalarda visseral obezite ve insülin direnci etkisi ile gelişen dislipidemi, HDL- kolesterol düşüklüğü ve trigliserid yüksekliği ile karakterizedir. LDL- kolesterol genellikle normal düzeylerde olmasına rağmen, apolipoprotein B partikülleri artmıştır. Bunun sebebi daha

kolay okside olan ve dolayısıyla daha fazla aterojenik özelliği olan küçük ve yoğun LDL- kolesterol alt grubundaki artıştır (46,47). Omentumda ve barsak çevresinde biriken viseral yağ dokusu periferik yağ dokusuna göre insülinin metabolik etkilerine karşı daha dirençli, glukokortikoidler ve katekolaminler gibi lipolitik hormonların etkisine daha duyarlıdır. Çizgili kaslarda insülin direnci, serbest yağ asitlerinin kas hücrelerine girişini engeller. Bu etkilerin sonucunda fazla miktarda ortaya çıkan serbest yağ asitleri, portal sistem yoluyla karaciğere ulaşarak trigliserid sentezinde kullanılır. Metabolik sendromda görülen hipertrigliseridemide başka faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir. Trigliseridden zengin lipoproteinlerin artışı, HDL- kolesterolde kolesterolün ayrılmasını sağlayan kolesterol ester transferaz enzimine substrat sağlayarak HDL- kolesterol seviyelerinin düşmesine yol açtığı kabul edilmekle beraber, insülin direnci saptanmış bazı kişilerde normal trigliserid seviyeleri olmasına rağmen HDL- kolesterol seviyelerinde düşüklük bulunmuş olması yine tam bilinmeyen başka mekanizmalarında olduğunu akla getirmektedir.

Diğer parametrelerde de olduğu gibi dislipideminin değerlendirilmesinde kılavuzlar arasında farklılıklar bulunmaktadır; NCEP-ATP III ve AACE kılavuzlarında benzer şekilde HDL- kolesterolün erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl olması ile trigliseridlerin >150 mg/dl olması ayrı birer kriter olarak alınırken, WHO ve EGIR tanımlamalarında dislipidemi başlığı altında tek bir parametre olarak yer almaktadır. WHO tanımlamasında sınırlar trigliserid için >150 mg/dl ve HDL-kolesterol için erkeklerde <35 mg/dl, kadınlarda <39 mg/dl olarak kabul edilirken, EGIR tanımlamasında ise trigliserid > 200 mg/dl ve/veya HDL-kolesterol <39 mg/dl veya “dislipidemi tedavisi altında olmak” ifadesi yer almaktadır (3).

Burada metabolik sendrom, diyabet ve dislipidemide anahtar rol oynayan Peroxisome Proliferator-Activated Receptor'ler (PPAR) değişik

genler tarafından kodlanan ve  $\alpha$ ,  $\beta/\delta$  ve  $\gamma$  adlı üç izoformdan oluşan nükleer hormon reseptör ailesi üyeleridirler. Adipogenez, lipid metabolizması, insülin duyarlılığı, inflamasyon ve kan basıncı üzerinde düzenleyici rolleri vardır. Yağ asitleri ve eikosanoidler doğal ligandlarıdır.

Yakın zamanda elde edilen bulgular insülin direnci, glukoz intoleransı, tip 2 diyabet, obezite, dislipidemi, hipertansiyon, ateroskleroz ve albuminüri de dahil olmak üzere metabolik sendrom bileşenleri ile PPAR aktivitesi arasında nedensel bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Hem lipid düşürücülerden fibrik asid gibi PPAR-  $\alpha$  agonistlerinin hem de tiazolidindionlar gibi PPAR- $\gamma$  agonistlerinin metabolik sendrom bileşenleri üzerinde etkili oldukları gösterilmiştir (48). PPAR-  $\gamma$  1 subtipi dokularda daha yaygın bulunurken PPAR-  $\gamma$  2 subtipi adipoz dokuya daha spesifiktir. Tiazolidindionların anahtar etkileri adipositlerde oluşmaktadır. Yapısal olarak PPAR-  $\gamma$ 'a çok benzeyen PPAR-  $\alpha$  yüksek oranda karaciğerde eksprese edilir. Tiazolidindionların iki temel etkileri vardır: Birincisi; vücudun en büyük endokrin organı olan adipoz dokunun salgıladığı TNF-  $\alpha$ , IL-6 ve rezistini azaltırlar. İkincisi; karaciğer, yağ ve kas dokusu üzerine olan etkileri ile adipositlere yağ asiti transferine yol açarlar (49). Sonuçta karaciğerden glukoz çıkışını azaltır, periferik dokulara glukoz girişini ve yağ depolanmasını arttırırlar.

## **POLİKİSTİK OVER SENDROMU**

İlk defa 1935'de Dr. Stein ve Dr. Leventhal tarafından, polikistik overler, amenore, hirsutizm ve obezitenin birlikteliği olarak tanımlanan polikistik over sendromu, yaklaşık %5-10 prevalansı ile reproduktif çağdaki kadınlarda en sık görülen endokrinopatidir. Amerikan Ulusal Sağlık

Enstitüsü, 1990 yılında polikistik over sendromun tanı kriterlerini standartlaştırmıştır. Bu kriterler:

- Hiperandrojenizm (akne ve hirsutizm olsun ya da olmasın)
- Oligo-anovulatuvar infertilitedir

Kesin tanı için bunlara neden olabilecek sekonder nedenler (hipotiroidi, hiperprolaktinemi, kongenital adrenal hiperplazi, over ve adrenallerin hormon salgılayan tümörleri) ekarte edilmelidir. Polikistik over sendromunun patogenezinde anahtar rolü, hiperinsülinemiyle beraber olan insülin direnci ve overlerde luteinizan hormona bağımlı androjen yapımının artışı oynuyor görünmektedir. Hiperinsülinizmin de ovariyen androjen sekresyonu stimülasyonuna yol açtığı gösterilmiştir (50).

İnsülin direnci ile ilişkili bu sendromda tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişme riski artmıştır. Kırklı yaşlardaki polikistik over sendromlu kadınların yaklaşık %40'ında bozulmuş glukoz tolerans testi bulunduğu bildirilmiştir (51). İnsülin direnci ile ilişkili diğer sendromlarda olduğu gibi yaşam tarzı değişiklikleri ve insülin duyarlılığını artıran ajanlar tedavide olumlu sonuçlar vermektedir.

## **NON ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI**

Anlamlı alkol kullanımı olmayan (20 gr./gün altında) hastalarda, alkole bağlı karaciğer hastalığında gözlenen morfolojik özelliklerle karakterize, klinikopatolojik bir durumu tarif eder. İlk kez Ludwig ve arkadaşları tarafından, alkol kullanımı olmayan veya karaciğer hasarı oluşturacak diğer etyolojik faktörlerin bulunmadığı 20 hastada tarif edilmiştir (52, 53, 54). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (Nonalcoholic fatty liver disease = NAYKH = NAFLD) önceden idiyopatik steatohepatit, steatofibroz, steatonekroz, yalancı alkolik karaciğer hastalığı ve diyabetik hepatit olarak isimlendirilmiştir (52, 53, 54).

NAFLD, alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması (nonalkolik yağlı karaciğer) ve alkole bağlı olmayan steatohepatiti (NASH) iğerir (52).

Vakaların çoğu asemptomatik olduğundan geręek prevalans bilinmemektedir. 5. ve 6. dekatlarda, kadın hastalarda (%65-83) daha sık görölmektedir (52,55). Prevalans tip 2 diyabette (%28-55), obezlerde (VKİ>30, %60-95) ve hiperlipidemide (%20-92) bulunmuştur (52,54). Visseral obezite (trunkal, santral), insülin direnci, hiperlipidemi ve hipertansiyon birlikteliğini tanımlayan metabolik sendrom başlığı altında NAFLD ve polikistik over sendromundan bahsedilmektedir. Diyabetik obezlerde NAFLD %100, NASH %19 oranında bulunurken diyabetik olmayan obezlerde NASH %19, morbid obezlerde ise %50 ve obez olmayanlarda %3 oranında bulunmuştur (22).

## İNFLAMASYON

Metabolik sendromun düşük dereceli sistemik bir inflamatuvar süreç olduğuna ve immün sistemin aktivasyonuna dair ipuçları bulunmaktadır. İnflamasyon, doku hasarına karşı bölgesel koruyucu bir cevaptır. İnflamasyonun bölgesel etkilerine ek olarak gelişen, dolaşımda belirli proteinlerin artışı ile seyreden sistemik reaksiyon 'akut faz cevabı' olarak bilinmektedir. C-reaktif protein (CRP), kompleman, serum amiloid A,  $\alpha$ 1-asid glikoprotein, haptoglobin ve fibrinojen bu proteinlerden bazılarıdır. Akut faz proteinlerinin sentezleri interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi sitokinlerin uyarısı altında geręekleşir. Amaç hasarı sınırlandırmak ve iyileşme sürecini başlatmaktır. İnflamatuvar süreçte endotel aktivasyonunun da önemli yeri vardır. Endotel aktive olunca veya başka bir deyişle endotel disfonksiyonu başlayınca, hücre adhezyon molekülü ekspresyonunu artar, endotelial nitrik oksit (NO) sentezi azalır, plasminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1) seviyesi azalır, monositlerin

kemoatraksiyonu, adezyonu ve subendotelyal bölgeye geçişi artar. Bir inflamasyon belirteci olan C-reaktif protein düzeyleri ile kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diyabet arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (56,57). Obezite, sigara içimi, östrojen tedavisi, kronik bronşiyal veya periodontal inflamasyon C-reaktif protein seviyelerini arttırmaktadır.

## **PROİNFLAMATUVAR VE PROTROMBOTİK DURUMLAR**

Metabolik sendromlu hastalarda hızlanmış aterosklerozun muhtemel mekanizmalarından birini de koagülasyon artışı oluşturmaktadır. Fizyolojik koşullarda fibrinolitik sistem vasküler trombozu sınırlandırır ve damar hasarı tamir edildikten sonra trombusün çözülmesini sağlar. İnsülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon gibi durumlarda endotel fonksiyonlarının bozulması ile normalde plazminojen aktivatörleri ve inhibitörleri arasında bulunan denge inhibitörler lehine bozulur ve buna bağlı olarak fibrinolizde göreceli olarak azalma gözlenir. Doku plazminojen aktivatörü (t-PA) salınımı azalır, fibrinolitik sistemin temel düzenleyicilerinden biri olan ve doku plazminojen aktivatörü ve urokinaz plazminojen aktivatörü (u-PA)'nü inhibe eden plasminojen aktivatör inhibitör 1 seviyeleri ise artar. Plasminojen aktivatör inhibitör 1 artışı düz kas hücrelerinin fibröz kapsülü oluşturmak üzere neointimaya göçünü engeller. Bunun sonucunda aterom plağında yumuşak lipid çekirdeği saran fibröz kapsül zayıf kalacağından, plağın yırtılması kolaylaşır (58).

Proinflamatuvar ve protrombotik durum kardiyovasküler riski arttırmaktadır. C-reaktif protein inflamasyonun bir göstergesidir ve özellikle akut koroner sendrom riski ile birliktelik gösterir. Insulin Resistance Atherosclerosis (59) çalışmasının diyabetik olmayan populasyonunda C-reaktif protein düzeyleri, çeşitli metabolik bozuklukların direkt sonucu olarak değişken

seviyelerde bulunmuştur. C-reaktif proteinin akut koroner sendrom ile ilişkisi aterosklerotik plağı destabilize edebilmesi ve rüptürüne neden olabilmesinden kaynaklanmaktadır (60,61). Obez kadınlarla yapılan bir çalışmada Tip 2 diyabeti olan deneklerde visseral yağ oranı ve Plasminojen aktivatör inhibitör 1 düzeyleri diyabetik olmayanlara oranla daha yüksek bulunurken, visseral yağ kitlesi de bağımsız olarak, artmış Plasminojen aktivatör inhibitör 1 aktivitesi ve azalmış fibrinolizis ile orantılı olarak bulunmuştur (62).

Makrovasküler hastalık riski yüksek olan 592 hastanın 5 yıl boyunca takip edildiği bir alman araştırmasında, C-reaktif protein, kardiyovasküler ölümlerde, diyabetli alt grup ve genel kohorttaki klasik risk faktörleri ile karşılaştırıldığında bile en güçlü risk faktörü olarak tespit edilmiştir (63). Amerika'da yapılan osteoporoz araştırmalarında, 65 yaş üstü kadınlarda metabolik sendromun varlığı ve ölüme etkileri değerlendirilmiştir. Sonuçlar; metabolik sendromlu hastalarda 2-3 katı ölüm artışı ve 3 katı kardiyovasküler hastalık ölümü ortaya koymuştur (64). Görünen odur ki; insülin direncine erken aşamalarda müdahale, kardiyovasküler komplikasyonların azaltılmasında hayati önem taşımaktadır.

## **ENDOTEL DİSFONKSİYONU**

Son yıllarda kardiyovasküler biyoloji ve patobiyolojide endotel fonksiyonlarının merkezi bir rol üstlendiği anlaşılmıştır. Endotel, endokrin, parakrin ve otokrin fonksiyonları ile vücudun en aktif ve en yaygın dokularından biridir. Endotelin başlıca fonksiyonları damar tonusunun, geçirgenliğinin düzenlenmesi, lökositlerin ve trombositlerin damar duvarına adezyonu ve trombosit agregasyonunun ayarlanması ve damar duvarının biçimlenmesidir. Çeşitli vazodilatör ve vazokonstriktör ajanlar damar endoteli üzerine olan etkileri ile damar tonusunu düzenlerler. Nitrik oksit

(NO), prostasiklin ve bradikinin damar duvarını dilate ederken endotelin, superoksit anyonu, anjiyotensin II (A II) ve tromboksan ise konstriksiyona yol açarlar. Bu ajanlar sadece arter tonusunu düzenlemekle kalmayıp ateroskleroza yol açan diğer parametreleri de etkilemektedirler.

Dislipidemi, hipertansiyon, diyabet ve sigara içimi gibi risk faktörleri ile oluşan oksidatif stres, endotel disfonksiyonuna ve damarda inflamasyona yol açar, vazodilatör etkili nitrik oksit (NO) düzeyi düşer, oksidatif stres daha da artar, diğer biyolojik mediyatörler aktifleşir ve böylece vasküler komplikasyonlara yol açan çeşitli patobiyolojik olaylar başlatılmış olur (65).

Bu inflamasyonu takiben damar düz kas hücreleri intima tabakasına göç ederler, çoğalırlar ve hücre dışı matriks proteinlerinin yapımını arttıırırlar. Tüm bu olaylar aterosklerotik plakların oluşumu ile sonuçlanır(58).

İnsülin, bir yandan fizyolojik konsantrasyonlarında nitrik oksit salınımını arttırarak vazodilatör ve anti-inflamatuvar etki gösterirken öte yandan hiperinsülinemi, endotel ve damar düz kas hücrelerine direkt etki ile aterosklerozun ortaya çıkmasına katkıda bulunur. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi endotel fonksiyonları bozarak vasküler hasar gelişmesine yol açar. İnsülin direnci, nitrik oksit aracılı vazodilatasyonu bozar. Metabolik sendromda ve diyabette superoksit dismutaz gibi reaktif oksijen radikallerinin aşırı üretimine bağlı olarak nitrik oksit miktarları azalır. İnsülin direnci aynı zamanda adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin salınımını uyararak reaktif oksijen radikallerinin artışına yol açar. Nitrik oksit ve diğer vazodilatörlerin azalmasına, endotelin ve anjiyotensin II artışı eşlik eder. Oksidatif stres, nitrik oksit azalması ve dislipidemi beraberliği transkripsiyon faktörlerinin regülasyonunu arttırarak TNF-  $\alpha$  ve IL-1 gibi inflamatuvar mediyatörlerin sentezini arttırır. Diyabet gelişimi için yüksek risk altında bulunan tip 2 diyabetli kişilerin birinci dereceden akrabalarında endotel fonksiyon bozukluğu olduğu gösterilmiştir.

Mikroalbuminüri de güçlü bir kardiyovasküler morbidite göstergesidir ve transkapiller albumin kaçağı ile ilişkili olup, endotel fonksiyon bozukluğunun bir sonucu olarak gelişir.

Bütün bu klinik ve fizyopatolojik değişiklikler metabolik sendromlu hastalarda aterosklerotik kalp damar hastalıklarının gelişimine yol açan faktörlerdir.

## **KLİNİK DEĞERLENDİRME**

Hastaların özgeçmiş ve soygeçmişlerinin sorgulanması kardiyovasküler hastalık ve diyabet için riskli kişilerin belirlenmesinde yardımcı olacaktır. Fizik muayenenin vazgeçilmez bir parçası olarak bel çevresi de ölçülmelidir. Bel çevresi değerleri bel kalça oranından daha değerli kabul edilmektedir (60). Metabolik sendrom şüphesi olanlarda açlık plazma glukozu ve lipid profili, ürik asit ve transaminaz düzeyleri ölçülmelidir. Açlık glukoz ve insülin düzeyleri ile insülin direncinin tayini oldukça değerli bilgi vermesine rağmen, günlük klinik uygulamada önerilmemektedir. Oral glukoz tolerans testi, seçilmiş olgularda uygulanmalıdır. Yüksek duyarlılıklı C- reaktif protein ölçümü, yaygın kabul görmemiş olmakla birlikte, bazı kaynaklarca kardiyovasküler hastalık riski yüksek olanlarda önerilmektedir. Metabolik sendrom saptanan hastalar kardiyovasküler hastalık açısından dikkatle değerlendirilmeli ve izlenmelidir.

## TEDAVİ

Temel bozukluk olarak görülen insülin direncinin düzeltilmesi amaçlanmalıdır. Ayrıca, metabolik sendromun her bir bileşeninin ayrı ayrı kontrolü ile diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi veya geciktirilmesi sağlanmalıdır.

Genetik özellik yanında, çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıkan bir hastalık olan metabolik sendromda öncelikli yaklaşım, yaşam tarzının düzenlenmesi olmalıdır. Uygun bir beslenme ve egzersiz programı ile sağlanan kilo kaybı, metabolik sendromda gözlenen tüm bozuklukları düzeltici yönde etki sağlar. Bu yaklaşımla, genel ve kardiyovasküler mortalitenin azaltılabileceği gösterilmiştir (67).

## YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİKLERİ

**Beslenme:** Beslenmenin düzenlenmesi yalnızca obezitenin tedavisinde değil, kan basıncı, glisemi ve lipid profilinin düzeltilmesinde, diyabetin ve kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesinde de etkilidir. Doymuş yağlardan kısıtlı, kompleks karbonhidratlardan zengin diyet uygulanan kişilerde kilo kaybından bağımsız olarak kan basıncında anlamlı azalmalar gözlenmiştir (68). Karbonhidrattan zengin beslenme LDL-kolesterolü düşürürken, beraberinde HDL-kolesterolü de düşürmektedir. Hipertrigliseridemi veya HDL-kolesterol düşüklüğü durumunda, diyetin karbonhidrat içeriği azaltılmalı, tekli doymamış yağ oranı artırılmalıdır. Hipertansiyonu olan hastalarda tuz kısıtlanması önerilir.

**Egzersiz:** İskelet kası dolaşımdaki glukozun büyük kısmını tüketir. İnsülin direnci varlığında iskelet kasının non-oksidatif glukoz metabolizması

azalır. Fiziksel aktivite iskelet kasının lipid içeriğini ve insülin direncini vücut kitle indeksinden bağımsız olarak azaltır. Düzenli egzersiz vücut ağırlığını ve yağ oranını azaltır, HbA1c, LDL- kolesterol ve trigliseridleri düşürür, HDL- kolesterolü artırır (69). Önerilen egzersizler arasında yüzme, bisiklet kullanma, tempolu yürüyüş ve koşu yer almaktadır. Egzersizin insülin direnci üzerine olan olumlu etkisi kısa süreli olup, bırakıldıktan 3-5 gün sonra tamamen kalkmaktadır. Bu nedenle, orta yoğunluktaki bu egzersizlerin günde 30 dakikadan az olmamak üzere, haftanın çoğu günü, ideali hergün yapılması önerilmektedir (38).

Yaşam tarzı değişikliklerinin etkin bir şekilde uygulanması birçok hasta için tek başına bile yeterli olacaktır. Haftada iki buçuk saatlik egzersiz ve vücut ağırlığının %7' sinin kaybını sağlayan bir yaşam tarzı düzenlemesi ile, bozulmuş glukoz toleransı olan obez kişilerde tip 2 diyabet gelişimi riskinin %58 oranında azaltılabildiği görülmüştür (70).

Metabolik sendromlu hastaların sigara ve alkol kullanmalarının kardiyovasküler, metabolik ve hepatik komplikasyonları artıracığı aşikardır. Bu nedenle, yaşam tarzı değişiklikleri anlatılırken sigara ve alkol konusu da önemle vurgulanmalıdır.

## **FARMAKOLOJİK TEDAVİ**

Yaşam tarzı değişikliklerinin yetersiz kaldığı durumlarda farmakolojik tedavi gerekmektedir. Dislipidemiye yönelik tedavide LDL- kolesterolü düşürmek birincil hedeftir. Bu amaçla statinler kullanılır. LDL- kolesterolü 100 mg/dl nin üzerinde olan ve çok yüksek riskli grupta bulunan hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri ile farmakolojik tedavinin eş zamanlı başlanması önerilir (71). Trigliserid yüksekliği ve HDL- kolesterol düşüklüğü için fibrat

tedavisi düşünülebilir (72). Ağır kombine hiperlipidemisi olanlarda gerekirse statin-fenofibrat kombinasyonu yapılabilir.

Bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı olanlarda yaşam tarzı değişiklikleri tedavinin temelini oluşturur. Yetersiz kaldığı durumlarda insülin duyarlılığını arttıran ajanların kullanımı düşünülebilir. Metformin ve tiazolidindionların insülin direncini azaltıcı etkileri vardır. Glukoz tolerans bozukluğu olan obez kişilerde metformin ile, gestasyonel diyabet anamnezi olan kadınlarda troglitazon ile tip 2 diyabet gelişimi riskinde azalma sağlandığı gösterilmiştir (73). Ancak, hiperglisemisi olmayan bireylerde yalnızca insülin direncini azaltmak amacıyla farmakolojik tedavi henüz önerilmemektedir. Çift yönlü peroksizom proliferatör aktive edici reseptör agonistleriyle (PPAR) ilgili çalışmalar halen devam etmektedir. Hem PPAR  $\gamma$  hem de PPAR  $\alpha$  üzerinde etkili olan bu ajanların insülin direnci, glukoz intoleransı, hipertrigliseridemi ve HDL-kolesterol düşüklüğü üzerine etkili olacağı düşünülmektedir. Akarboz kullanımının da hem tip 2 diyabet, hem de hipertansiyon ve kardiyovasküler olayların gelişiminin önlenmesinde etkili olduğuna dair sonuçlar bulunmaktadır (74, 75).

Obezite tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri yetersiz kaldığında farmakolojik olarak iki grup ilaç kullanılabilir: bir iştah baskılayıcı ajan olan sibutramin ve yağ emilimini engelleyerek etki gösteren orlistat. Bu ajanlarla başlangıç ağırlığın %5- 10'u gibi ılımlı bir kilo kaybı sağlamak mümkündür. Ancak, metabolik sendromlu hastalarda sibutramin kullanımının hipertansiyonu olan hastalarda uygun olmadığı, orlistat tedavisinin de HDL-kolesterolü düşürücü etkisi olduğu hatırlanmalıdır. Endojen kannabinoid reseptörlerine yönelik olan ve faz 3 çalışmaları yapılmakta olan ilaçlarla ilgili olumlu sonuçlar gelmektedir. Morbid obez kişilerde mide bandı veya gastrik bypass gibi cerrahi yaklaşımlar denenebilir.

Antihipertansif tedavinin kan basıncını kontrol etmesi, hedef organ hasarını önleyebilmesi, metabolik parametreleri olumlu etkilemesi veya en azından olumsuz etkilememesi beklenir. Metabolik etkilerde çeşitli antihipertansif ilaç sınıfları arasında belirgin farklar vardır. Hatta aynı gruptan farklı ilaçların, ya da aynı ilacın farklı dozlarının metabolik etkileri farklıdır. Bunun en güzel örneklerini beta blokerler ve diüretikler oluşturur. Beta blokerler genel olarak glukoz ve lipid metabolizmasını olumsuz etkileyen ilaçlar olarak bilinir. Gerçekten de selektif olmayan ve intrinsek semptomimetik aktivitesi (İSA) bulunmayan bir beta bloker olan propranolol, insülin direncini artıran, trigliserid düzeylerini yükselten bir antihipertansiftir. Halbuki kardiyoselektif bir beta bloker olan atenolol, UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) çalışmasında diyabetli hastalarda başarıyla ve güvenle kullanılmıştır. Kardiyoselektivite yanında, intrinsek semptomimetik aktivitesinin de pozitif olması insülin direnci ve plazma lipidleri üzerine olumlu sayılabilecek etkileri getirirse de kardiyovasküler koruma amacıyla intrinsek semptomimetik aktivitesi bulunmayan ajanlar tercih edilmektedir. Tiyazid grubu diüretiklerin kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azalttığı çok merkezli randomize çalışmalarla gösterilmiştir. Diüretiklerin dezavantajı; dislipidemi, karbonhidrat metabolizmasında bozulma, hipokalemi, hipomagnezemi ve hiperürisemiye yolaçabilmeleridir. Ancak düşük dozda (12.5-25 mg hidroklorotiazid) kullanıldıklarında bu yan etkiler minimale iner. Hidroklorotiazidin 25mg/gün dozunu geçmediği çalışmalarda, insülin duyarlılığını önemli ölçüde azaltmadığı görülmüştür. Metabolik parametreleri olumlu etkileyen antihipertansif grubu alfa blokerlerdir. Alfa1 reseptör blokerleri total kolesterol ve trigliseridleri düşürür, HDL- kolesterolü yükseltir ve insülin duyarlılığını artırır. Alfa 1 blokerler hipertansiyonun başlangıç monoterapisinde tercih edilmemelerine rağmen, 2003 Avrupa Hipertansiyon Kılavuzunda hiperlipidemili hastalarda önerilen

antihipertansiflerdir. Kalsiyum kanal blokerleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri lipidlere etki bakımından nötral kabul edilir. Antihipertansiflerin sıklıkla kombine kullanımlarına ihtiyaç olduğunda, birlikte verildiklerinde oluşturacakları metabolik etkiler de önemlidir. Tiyazidlerin beta blokerlerle kombinasyonu insülin direncini ve dislipidemiği artırır.

Aterotrombotik komplikasyonları önlemek amacıyla düşük doz aspirin kullanımı hem birincil hem de ikincil korumada önerilmektedir. Bu amaçla günlük 75-100 mg aspirin yeterlidir.

## YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmaya Avrupa Yakası Posta İşleme Başmüdürlüğü'nde çalışan 10 yıllık memuriyetini tamamlamış posta dağıtıcısı ve masa başında görev yapan 35- 45 yaş arası erkek bireyler alındı. Masa başında görev yapan memurların hiçbir sportif faaliyette bulunmamaları ve sedanter yaşam sürmeleri, postacıların ise işleri esnasında günlük en az 10 kilogram yük ile 10 kilometre yol almaları şartı arandı.

Bu amaçla PTT Sirkeci Polikliniğine Ocak – Mart 2006 tarihleri arasında başvuran 62 posta dağıtıcısı ve 60 masa başı görevi olan memura çalışmanın amaçları açıklandıktan sonra sözlü onamları alındı.

Çalışmaya dahil edilecek hastaların; yaş, cinsiyet, özgeçmiş ve soygeçmişleri sorgulanıp boy, kilo, beden kitle indeksi, bel çevresi, bel kalça oranı, sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri ile sistemik muayeneleri yapıldı.

Tüm sorgulama ve ölçümler aynı doktor tarafından yapıldı. Deneklerde ölçümler oda giysileri içinde, aç karnına, ayakkabısız ve normal bir ekspiryum yapıldıktan sonra elde edildi.

Ağırlık ölçümü klasik baskül ile tayin edildi. Bel, kalça ve boy ölçümü ise elastik olmayan bir mezura ile ayakta belirlendi. Ağırlık tayini için ölçüme en yakın 100 gram ve boy için ölçüme en yakın santimetre kullanıldı.

Bel çevresi olarak arkus kostarum ile prosesus spina iliaca anterior süperior arasındaki en dar çap ve kalça çevresi olarak da arkada gluteus maksimusun en çıkıntılı yerinden ve önden simfisis pubis üzerinden geçen en geniş çap kabul edildi.

Elde edilen bulgulardan Vücut Kitle İndeksi:

$$VKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy}^2 (\text{m}^2)$$

$$\text{Bel Kalça Oran (BKO)} = \text{Bel çevresi (cm.)} / \text{Kalça çevresi (cm.)}$$

formülü ile hesaplandı.

Çalışma grubundaki hastaların hepsi erkek olduğundan bel çevresi normal üst sınırı 102 cm, bel kalça oranı ise 0,95 olarak alındı.

Sistolik ve diyastolik kan basıncı, civalı sfingomanometre ile hasta oturur durumda ve ölçüm öncesi kahve, sigara içmeden en az 20 dakika istirahat sonrası ölçüldü.

Biyokimyasal tetkik olarak ise metabolik sendromun kriterleri olarak bilinen açlık kan şekeri, trigliserid, HDL- kolesterol yaklaşık 10 saatlik bir açlık sonrası sabah 08 - 09 arasında alınan kan örneğinde bakıldı.

Çalışma sonuçları NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program, Adult treatment Panel III)' e göre değerlendirildi:

1. Açlık kan şekeri 110 mg/dl üzerinde olması
2. Trigliserid düzeyinin 150 mg/dl üzerinde olması
3. HDL–kolesterol düzeyinin 40 mg/dl (erkek) 'in altında olması
4. Sistolik kan basıncının 130 mmHg, diyastolik kan basıncının 85 mmHg 'nin üzerinde olması
5. Bel çevresinin 102 cm. üzerinde olması

Üç veya daha fazla kriterin birlikte olması metabolik sendrom tanısı konuldu.

## İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11 programı kullanıldı. Olgulara ait tüm parametrelerin sonuçları ortalama +/- standart sapma olarak verildi. Sayımla elde edilen nitel değişkenlerin analizlerinde  $X^2$  (ki-kare) testi uygulandı. Grupların dağılımları Kolmogorov-Smirnov testi ile sınınmıştır.  $P > 0,05$  değerleri bulunan veriler parametrik ve bunun altındaki değerler ise nonparametrik dağılımlı değerler olarak kabul edildi. Parametreler arasındaki farkların incelenmesinde düzenli dağılım gösteren parametreler için student T testi, düzensiz dağılımlı parametreler için ise Mann-Whitney U testi uygulandı. Birden fazla grubun birbiri ile karşılaştırılması, nonparametrik değerlerinden dolayı Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Elde edilen sonuçların anlamlılık düzeyi “p” değeri ile yorumlandı.  $P < 0,05$  değerleri istatistiksel olarak farklı yorumlandı.

## BULGULAR

Çalışma Ocak - Mart 2006 tarihleri arasında Avrupa Posta İşleme Başmüdürlüğünde çalışan en az 10 yıllık memuriyetini tamamlamış posta dağıtıcı ve masa başı görevi yapan memur; 35-45 yaş grubunda toplam 122 erkek birey üzerinde yapılmıştır.

Posta dağıtıcıları 62 kişi olup yaş ortalaması  $43,54 \pm 2,13$ , memurlar ise 60 kişi olup yaş ortalaması  $43,06 \pm 3,26$  dır.

**Tablo 5.** Posta dağıtıcılarının demografik olarak değerlendirilmesi

Posta dağıtıcısı	Ortalama	Standart Sapma
Yaş	43,54	2,13
Sistolik kan basıncı	127,09	18,05
Diyastolik kan basıncı	83,87	11,35
Sigara	0,54	0,50
Alkol	0,06	0,24
BKİ	28	3,58
Bel	93,32	9,36
Bel / Kalça	0,92	0,06
AKŞ	88,61	10,40
Trigliserid	148,35	89,59
Total kolesterol	199	38,90
LDL- kolesterol	132,02	32,78
HDL- kolesterol	36,15	7,54

**Tablo 6.** Memurların demografik olarak değerlendirilmesi

Memurlar	Ortalama	Standart Sapma
Yaş	43,06	3,26
Sistolik kan basıncı	136,16	18,76
Diyastolik kan basıncı	88,16	9,15
Sigara	0,46	0,56
Alkol	0,3	0,46
BKİ	29,23	3,94
Bel	96,7	11,07
Bel / Kalça	0,94	0,05
AKŞ	93,76	9,16
Trigliserid	142,83	65,33
Total kolesterol	216,26	48,71
LDL- kolesterol	156,82	65,31
HDL- kolesterol	39,36	8,01

Olguları NECP – ATP III kriterlerine göre değerlendirdiğimizde ;

**Tablo 7.** Posta dağıtıcılarının NECP–ATP III kriterlerine göre değerlendirilmesi

Posta dağıtıcıları (n=62)	AKŞ ≥110 mg/dl	TG ≥150mg/dl	HDL <40 mg/dl	SB ≥130mgHg	DB ≥85mgHg	BEL ÇEVRESİ >102 cm.
Kişi	2	22	46	26	22	12
%	3,22	35,48	74,19	41,93	35,48	19,35

**Tablo 8.** Memurların NECP – ATP III kriterlerine göre değerlendirilmesi

Memurlar (n=60)	AKŞ ≥110 mg/dl	TG ≥150mg/dl	HDL <40 mg/dl	SB ≥130mgHg	DB ≥85mgHg	BEL ÇEVRESİ >102 cm.
Kişi	4	32	34	40	36	20
%	6,66	53,33	56,66	66,66	60	33,33

Tablo 5’ deki istatistiksel analizde p değerleri açıklanmıştır. Metabolik Sendrom kriterlerine göre iki grubu tek tek karşılaştırdığımızda ise; açlık kan şekeri, HDL–kolesterol, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve bel çevresi memurlarda posta dağıtıcılarına oranla daha yüksek olduğu istatistiksel olarak gözlenmiştir (  $p<0,05$  ).

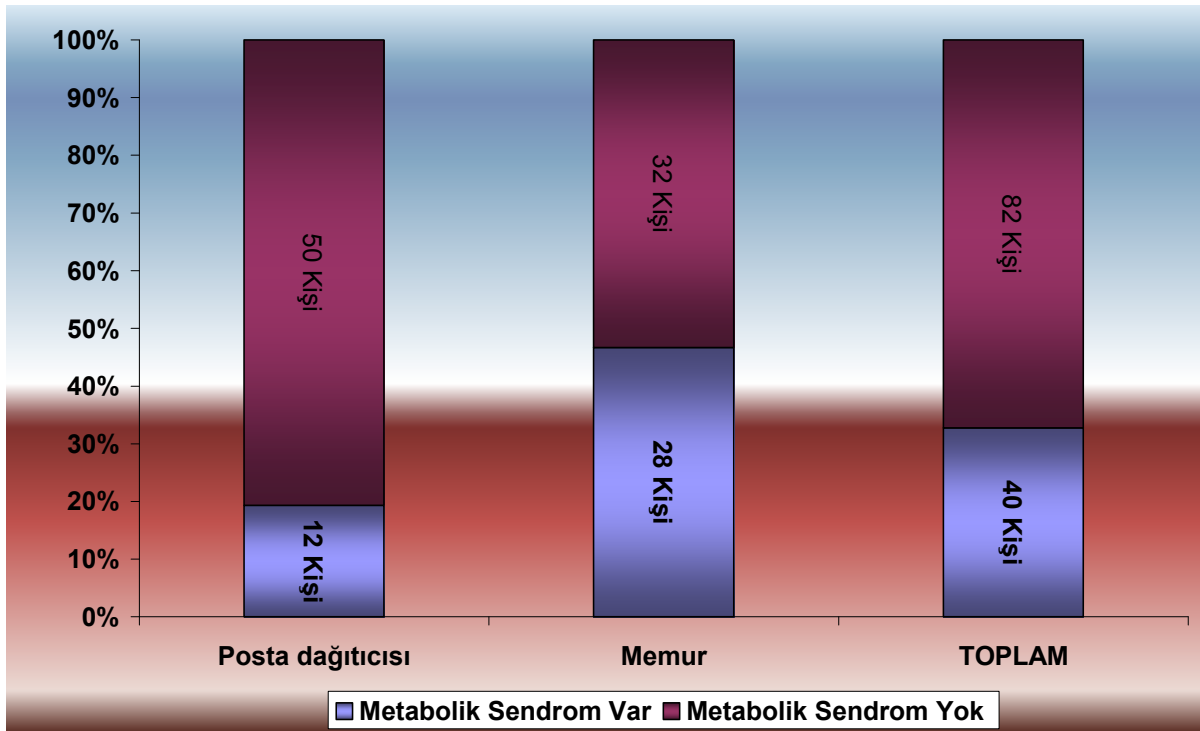
**Tablo 9.** Metabolik sendrom kriterlerine göre değerlendirme

	Postacı ( n = 62 )	Memur ( n = 60 )	p
Açlık kan şekeri (mg/dl)	88,61 ± 10,40	93,76 ± 9,16	0,003
Trigliserid (mg/dl)	148,35 ± 89,59	142,83 ± 65,33	0,7430
HDL – kolesterol (mg/dl)	36,15 ± 7,54	39,36 ± 8,01	0,013
Sistolik kan basıncı (mmHg)	127,09 ± 18,05	136,16 ± 18,76	0,0085
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	83,87 ± 11,35	88,16 ± 9,15	0,019
Bel çevresi (cm)	93,32 ± 9,36	96,7 ± 11,04	0,017

Çalışma grubundaki 122 hastanın 62'si posta dağıtıcısı, 60'ı memur idi. Bu çalışmada NECP ATP III kriterleri esas alınmak üzere posta dağıtıcılarının 12 'sinde ( %20) ve memurların 28 'inde (%47) metabolik sendrom saptandı.

**Tablo 10.** Posta dağıtıcısı ve memurlarda metabolik sendrom insidansı

Metabolik Sendrom	Var	Yok
Posta dağıtıcısı	12 kişi (%20)	50 kişi (%80)
Memur	28 kişi (%47)	32 kişi (%53)
TOPLAM	40 kişi p= 0,001315	82 kişi



**Şekil 1.** Posta dağıtıcısı ve memurlarda metabolik sendrom dağılımı

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Metabolik sendrom, temel araştırma ve klinik bakım çerçevesinde gittikçe önem kazanan ve üzerinde pek çok araştırmanın yapıldığı konulardan birisidir.

Esas patogenetik faktör; insülin rezistansı ve buna bağlı olarak gelişen hiperinsülinemidir. WHO, AACE, NCEP-ATP III gibi çeşitli örgütler resmi metabolik sendrom tanımları önermişlerdir. En yaygın olarak kullanılan tanım, yüksek risk altındaki kişileri tanımlayan kliniğe yönelik bir kriterler bütünü sunan NCEP ATP-III'de önerilenlerdir. Bu kriterler metabolik sendromu, metabolik kökenli lipid ve nonlipid kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin bir kümesi olarak tanımlamaktadır (76, 77).

2000 yılında Türkiye'de yapılan TEKHARF çalışmasında da NCEP ATP-III'ün 5 kriterinden 3'ünün pozitif olması koşulu kullanılmıştır. Çalışmada Türk halkındaki metabolik sendromun yaygınlığı incelenmiş. 30 yaş ve üzerindeki erkeklerimizin %28'inde, kadınlarımızın %45'inde metabolik sendrom tespit edilmiştir (11). Metabolik sendromun 30 yaş üzerindeki nüfusumuzun %37'sinde (5,7 milyonu kadın olmak üzere, yaklaşık 9,1 milyon yetişkinde) bulunduğu ve başka ülkelere kıyasla daha yaygın olduğu belirtilmiştir (78, 79, 80).

Metabolik Sendrom Araştırma Grubunun Temmuz-Ekim 2004 tarihleri arasında Türkiye Metabolik Sendrom Çalışmasında 47 ilde toplam 4264 kişi ile yapılan araştırmasında metabolik sendrom sıklığı tarandı. Türkiye genelinde metabolik sendrom görülme sıklığı %35, kırsal bölgede %35,3 ve kentsel bölgede %34,8 olarak bulundu. Aralarında metabolik sendrom görülme sıklığı açısından fark bulunmadı. Metabolik sendromun en sık gözlemlendiği yaş grubu 60-69 olup; bu gruptaki hastaların %62'sinde metabolik sendrom gözlemlendi. 20-29 yaş 20-29 yaş arası nüfusta kadın ve erkek arasında anlamlı bir fark saptanamazken, 40-49 yaş arası nüfustaki

kadınlarda oranın 5 kat arttığı tespit edildi. Bu yaş grubundaki kadınların yarısından fazlasında hastalık belirlendi. Araştırmada, nüfusun yüzde 36'sında abdominal obezite tespit edilirken, bu oranın kadınlarda %54,8 di. Nüfusun %35,8'inde trigliserid ve %27,6'sında kan şekeri yüksek, %44,1'inde de HDL- kolesterol düşük saptandı. Araştırmada ayrıca, nüfusun %31'inin sigara içtiği ortaya çıktı (9).

1986-1992 yılları arasında Brien E.S. ve Katzmarzyk P.T., Kanada'daki metabolik sendrom ve fiziksel aktivite ilişkisini araştırmak amacı ile yaptıkları çalışmada; 18-64 yaşları arasında 6406'sı erkek ve 6475'i kadın olmak üzere toplam 12881 kişi katılmıştır. Katılımcılarda haftada en az bir kez minimum 30 dakika olacak şekilde ve aktivite sonucunda terleme ve nefes sıklaşması tarzda egzersiz yapanlar fiziksel aktif sayıldı. Buna göre; %14,4 'ü metabolik sendrom ve %33,6'sı fiziksel aktif bulunmuştur. Fiziksel aktif ve inaktif metabolik sendromluların oranı %73 olarak bulunmuştur ( $p<0,005$ ). Erkek bireylerde metabolik sendromu olup fiziksel aktif olanlar %9,4 , fiziksel inaktiflerde ise %22,6 olarak gözlenmiştir (81).

Mikurube H ve ark. tarafından bir otomobil fabrikasında 36 erkek işçide yapılan çalışmada işçiler ilk önce iki yıl üretim departmanında çalışmış, sonraki iki yıl satış departmanı ve ardından tekrar iki yıl üretim departmanında çalışmışlardır. Çalışmada varılan sonuç iş yeri değişikliği ve çalışma şekli arasında metabolik sendrom gelişme riskinin varolduğu gözlenmiştir (82).

Miyaki K. ve ark. yaptığı diğer bir çalışmada Kanagawa'daki bir kimya fabrikasında 20-64 yaş arasındaki aktif çalışan 377 erkek bireyde yapılan çalışmada metabolik sendrom prevalansı NCEP ATP-III kriterlerine göre değerlendirilmiş ve sonuç %17 olarak bulunmuştur ( $p<0,001$ ) (83).

Drygas W. ve ark. yaptığı fiziksel aktivitenin uzun süreli (ortalama 17,5 yıl) etkilerinin incelendiği çalışmaya; yaşları 30 ile 59 arasında değişen

305 erkek katılmıştır. Katılımcılar yaptıkları fiziksel aktivitelere göre 3 gruba ayrılmışlardır. Sedanter grup (boş zaman fiziksel aktivitesi <1000 kcal/hafta), orta aktiviteli grup (boş zaman fiziksel aktivitesi <1000–2000kcal/hafta ), yüksek aktiviteli grup (boş zaman fiziksel aktivitesi >2000 kcal/hafta). Bu grupların uzun süreli takipleri sonucunda NCEP ATP- III ‘e göre metabolik sendrom; sedanter grupta %26,6 , orta aktiviteli grupta %23,1 , yüksek aktiviteli grupta ise %8,4 olarak bulunmuştur (84).

Dunstan DW ve ark.ları Avusturalya’da yaptıkları bir çalışmada televizyon seyretmek ve fiziksel aktivitenin metabolik sendrom ile ilişkisini değerlendirmişlerdir. Çalışmaya 6241 kişi katılmıştır. Haftada 14 saatten fazla televizyon karşısında vakit geçirenlerde metabolik prevalansının artmış olduğu, haftada 2,5 saatten fazla fiziksel aktivitede bulunanlarda ise metabolik sendrom prevalansının azalmış olduğunu gözlemlemişlerdir (85).

Bizim çalışmamızda; Avrupa Yakası Posta İşleme Baş Başmüdürlüğü’nde çalışan 10 yıllık memuriyetini tamamlamış postacı ve masa başında görev yapan 35- 45 yaş arası erkek bireyler üzerinde yapıldı. Masa başında görev yapan memurların hiçbir sportif faaliyette bulunmamaları ve sedanter yaşam sürmeleri amaçlandı. Posta dağıtıcılarında ise işleri esnasında günlük en az 10 kilogram yük ile 10 kilometre yol almaları şartı aranarak fiziksel aktif olma koşulu sağlandı.

Yapılan diğer çalışmalarda olduğu gibi metabolik sendrom kriterleri NCEP-ATP III ‘e göre değerlendirme yapıldı.

Posta dağıtıcılarında; açlık kan şekeri 2 kişinin (%3,22), trigliserid 22 kişi (%35,48), HDL-kolesterol 46 kişi (%74,19), sistolik kan basıncında 26 kişi (%41,93), diyastolik kan basıncında 22 kişi (%35,48) ve bel çevresinde ise 12 kişide (%19,35) yükseklik saptandı.

Masa başı iş yapan memurlarda; açlık kan şekeri 4 kişinin (%6,66), trigliserid 32 kişi (%53,33), HDL-kolesterol 34 kişi (%56,66), sistolik

basıncı 40 kişi (%66,66), diyastolik kan basıncı 36 kişi (%60) ve bel çevresinde ise 20 kişide (%33,33) yükseklik olduğu gözlemlendi.

Metabolik sendrom kriterlerini her iki grupta karşılaştırdığımızda ise; açlık kan şekeri ( $p=0,03$ ), HDL-kolesterol ( $p=0,013$ ), sistolik kan basıncı ( $p=0,0085$ ), diyastolik kan basıncı ( $p=0,019$ ), ve bel çevresi ( $p=0,017$ ) istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi.

Metabolik sendrom insidansları ise; posta dağıtıcılarında 12 kişi (%20), masa başı iş yapan memurlarda 28 kişi (%48),  $p=0,0013$  ile anlamlı sonuca ulaşıldı.

Genel toplum içerisinde fiziksel olarak aktif saydığımız posta dağıtıcıları ile sedanter hayat süren masa başı iş yapan memur grubumuz arasında metabolik sendrom insidansının posta dağıtıcıları lehine azalmış bulundu. Yapılan diğer çalışmalarla korele olarak bizim çalışmamızda da fiziksel aktivitenin metabolik sendromun prevalansında azalmaya neden olduğunu gösterdi (81, 82, 83, 84, 85).

Diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar için predispozan rol oynayan metabolik sendromun hem kendisi hem de tek başlarına kriterlerin her birisi komplikasyonlar için artmış riske işaret eder. Sendromun tedavisi ve korunmasında arttırılmış fiziksel aktivitenin de içine dahil edilebileceği terapatik yaşam tarzı değişiklikleri önerilir.

## ÖZET

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

Çalışmamızı bu nedenle fiziksel aktif ve aktif olmayan iki grup üzerinde yaptık. Posta dağıtıcılarında fiziksel aktif olarak kabul edilip günlük en az 10 kilogram yük ile 10 kilometre yol almaları şartı arandı. Masa başı görev yapan memurlar ise aktif olmayan grup olup hiçbir sportif faaliyette bulunmayan ve sedanter yaşam sürenlerden seçildi.

62 posta dağıtıcısı ve 60 memur olmak üzere toplam 122 kişi üzerinde yapılan çalışmamızda; metabolik sendrom tanısı için NCEP-ATP III kriterleri kullanıldı. Buna göre; posta dağıtıcılarında 12 (%20), masa başı görev yapan memurların 28'inde (%48) metabolik sendrom varlığı tespit edilmiştir.

Fiziksel aktif grup olan posta dağıtıcılarında metabolik sendrom insidansı diğer gruba oranla anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p=0,0013$ ). Bu da bize yapılan diğer çalışmalarda da görüldüğü gibi fiziksel aktivite ve yaşam tarzının metabolik sendrom üzerinde olumlu etkisi olduğunu göstermektedir.

## KAYNAKLAR

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607.
2. Özbey N., Orhan Y. *Diabetes Mellitus*.2003;69-70.
3. Bloomgarden ZT. Definitions of the Insulin resistance syndrome: The 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care* 2004; 27: 824-830.
4. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications; Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: WHO Department of Noncommunicable Disease Surveillance; 1999.
5. 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.
6. American College of Endocrinology: Insulin resistance syndrome (Position Statement). *Endocr* 2003; Pract 9 (Suppl. 2):9–21.
7. Balkau B, Charles MA, the European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR): Comment on the provisional report from the WHO consultation. *Diabet Med* 1999;16:442–443.
8. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalance of the matebolic syndrome among US adults:findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287:356-359.
9. Metabolik Sendrom Araştırma Grubu. METSAR sonuçları. XX.Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya, 2004.

10. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın başsuçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002;30:8-15.
11. Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z, et al: Turkish Heart Study:lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *Lipid Res Clin* 1995;36:839-859.
12. Satman I, Yılmaz T, Sengül A et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey. *Diabetes Care* 2002;4:1551-1556.
13. Onat A, Sansoy V, Uyarel H et al. Türklere HDL-kolesterol düzeyleri, çevresel etkenler ve metabolik sendrom kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2004;32:273-278.
14. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın başsuçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş*; 30:8-15.
15. Turgan Ç. Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği adına. Hipertansiyon Prevalansı Çalışması. Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi. Antalya 2004.
16. Dunder K.Clinical manifestations of coronary heart disease and the metabolic syndrome. A population-based study in middle-aged men in Upsala. *Acta Universitatis Upsaliensis. Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine* 1354. 73.
17. Reaven G. Metabolic Syndrome: Pathophysiology and Implications for Management of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2002;106:286-288.
18. Ferrannini E, Natali A, Bell P, et al. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *J Clin Invest.* 1997;100:1166–1173.
19. 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.

20. Chandran M, Philips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care*. 2003;26:2442-2450.
21. Luheshi GN, Gardner JD, Rushforth DA, et al. Leptin actions on food intake and body temperature are mediated by IL-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:7047–7052.
22. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the West Of Scotland COronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation*. 2001;104:3052–3056.
23. Hasty AH, Shimano H, Osuga J, et al. Severe hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, and atherosclerosis in mice lacking both leptin and the low density lipoprotein receptor. *J Biol Chem*. 2001;276:37402–37408.
24. Berg AH, Coombs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13:84-89.
25. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2002;106: 2767–2770.
26. Faraj M, Havel PJ, Phelis S, Blank D, Sniderman AD, Cianflone K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1594-1602.
27. Hirose H, Kawai T, Yamamoto Y, et al. Effects of pioglitazone on metabolic parameters, body fat distribution, and serum adiponectin levels in Japanese male patients with type 2 diabetes. *Metabolism*. 2002;51:314-317.
28. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160–3167.

29. 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 (EPICNorfolk). *BMJ*. 2001;322:15-32218.
30. Cleary P, Orchard T, Zinman B, et al. Coronary calcification in the DCCT/EDIC cohort. Program and abstracts of the 63rd Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 13-17, 2003; New Orleans, Louisiana. Abstract 652-P.
31. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*. 1991;34:416-422.
32. 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.
33. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22(6):920 – 924.
34. Hanefeld M, Koehler C, Henkel E, et al. Post-challenge hyperglycaemia relates more strongly than fasting hyperglycaemia with carotid intima-media thickness: the RIAD Study. Risk Factors in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes. *Diabet Med* 2000;17(12):835-840.
35. Reaven GM. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2399-2403.

36. Chobanian AV et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* May 21 2003;289:2560-2572.
37. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2000;13:112S–122S.
38. Prasad A, Quyyumi AA. Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome. *Circulation* 110,2004; 1507-1512.
39. Velloso LA, Folli F, Sun XJ, et al. Cross-talk between the insulin and angiotensin signaling systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:12490–12495.
40. Malhotra A, Kang BP, Cheung S, et al. Angiotensin II promotes glucose-induced activation of cardiac protein kinase C isozymes and phosphorylation of troponin I. *Diabetes* 2001;50:1918–1926.
41. Forbes JM, Cooper ME, Thallas V, et al. Reduction of the accumulation of advanced glycation end products by ACE inhibition in experimental diabetic nephropathy. *Diabetes* 2002;51:3274–3282.
42. Pollare T, Lithell H, Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1989;321:868–873.
43. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611–616.
44. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, et al. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001;286:1882–1885.
45. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high risk of cardiovascular risk treated with regimens based on

- valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*.2004;363: 2022–2031.
46. Brunzell JD, Hokanson JE. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. *Diabetes Care* 1999;22(suppl 3):C10–C13.
  47. Ginsberg HN, Huang LS. The insulin resistance syndrome: impact on lipoprotein metabolism and atherothrombosis. *J Cardiovasc Risk*. 2000;7:325–331.
  48. Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annual Review of Medicine* 2002;53:409-435.
  49. Motoshima H, Wu XD, Sinha MK, et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5662-5667.
  50. Erçin Ö, Oğuz A. Polikistik over sendromu ve insülin direnci. *Folia*.2003.
  51. Legro RS. Diabetes prevalence and risk factors in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28(1):99-109
  52. Demir K. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı: Etyoloji ve patogenezi. *Çapa Gastroenteroloji Günleri 2004*. Ed: Beşışık F.. İstanbul Medikal Yayıncılık 2004;90-94.
  53. Tözün N. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı. *Çapa Gastroenteroloji Günleri 2003*. Ed: Kaymakoğlu S.. Arset Matbaacılık İstanbul 2003;241-246.
  54. Şentürk Ö. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH). *Folia* 2004;1:12-17
  55. Beyler A.R, Aytaç Ş. Nonalkolik Steatohepatitis. *Gastroenteroloji* . Ed: Özden A., Şahin B., Yılmaz U., Soykan İ. Türk Gastroenteroloji Vakfı. Fersa Matbaacılık 2002;593-600.

56. Ridker PM. Evaluating novel cardiovascular risk factors: can we better predict heart attacks? *Ann Intern Med.* 1999;130:933-937.
57. Klufft C, de Maat MP. Determination of the habitual low blood level of C-reactive protein in individuals. *Ital Heart J.* 2001;2:172-180.
58. Cefalu W. Minireview: Insulin resistance: cellular and clinical concepts. *Experimental Biology and Medicine* 2001;226:13-26.
59. Festa A , D'Agostino R Jr , Howard G , Mykannen L , Tracy RP , Haffner SM. Chronic Subclinical Inflammation as Part of The Insulin Resistance Syndrom: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation.* 2000;102:42-47.
60. Grundy SM. Obesity, Metabolic Syndrom and Coronary Atherosclerosis *Circulation.* 2002;105:2696-2698.
61. Morrow DA , Ridker PM. C-reactive Protein, Inflammation and Coronary Risk. *Med Clin North Am.* 2000;84:149-161.
62. Mertens I , Van Der PM , Corthouts B , et al. Visceral Fat is a Determinant of PAI-1 Activity in Diabetic and Non-diabetic Overweight and Obese Women. *Horm Metab Res.* 2001;33:602-607.
63. Linnemann B, Voigt W, Nobel W, Mathies R, Janka HU. C-reactive protein is a strong independent predictor of death: association with multiple facets of the metabolic syndrome. Presented at the 18th International Diabetes Federation Congress; August 24-29, 2003; Paris, France. Abstract 63.
64. Hillier TA, Rizzo J, Pedula KL. Increased mortality associated with the metabolic syndrome in post-menopausal women: the study of osteoporotic fractures. Presented at the 18th International Diabetes Federation Congress; August 24-29, 2003; Paris, France. Abstract 402.
65. Oğuz A. Kardiyovasküler Hastalıkların Patogenezinde, Önlenmesinde ve Tedavisinde Doku Renin Anjiyotensin Sistemi, Mas Matbaacılık, İstanbul, 2002.

66. Maffeis C, Corciulo N, Livieri C, et al. Waist circumference as a predictor of cardiovascular and metabolic risk factors in obese girls. *European Journal of Clinical Nutrition* 2003;57:566-572.
67. Gregg EW, Cauley JA, Stone K, Thompson TJ, Bauer DC, Cummings SR, et al., for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Relationship of changes in physical activity and mortality among older women. *JAMA* 2003;289:2379-2386.
68. Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, Appel LJ, Bray GA, Simons-Morton DG, et al., for the DASH-Sodium Trial Collaborative Research Group. Effects of diet and sodium intake on blood pressure: subgroup analysis of the DASH-sodium trial. *Ann Intern Med* 2001;135:1019-1028.
69. Das UN. Minireview: Is metabolic syndrome X an inflammatory condition? *Exp Biol Med* 2002;227:989-997.
70. Toumilehto J, Lindström 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.
71. Grundy SM et al. for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* Jul 13 2004;110:227-239.
72. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341:410–418.
73. Azen SP, Berkowitz K, Kjos S et al. TRIPOD: a randomised placebo-controlled trial of troglitazone in women with prior gestational diabetes mellitus. *Control Clin Trials* 1998;19:217-231.

74. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al. Acarbose for the prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-2077.
75. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al. Acarbose treatment and risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486-494.
76. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24:683-689.
77. Yip P, Facchini FS, Reaven GM. Resistance to insulin mediated glucose disposal as a predictor of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2773-2776.
78. Onat A: Kombine hiperlipideminin halkımızdaki sıklığı, eşlik eden risk faktörleri ve koroner nisbi riski. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1998;26:425-431.
79. Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, Keleş İ, Erer B, Uysal O: Erişkinlerimizin yarısında bulunan dislipidemi ve metabolik sendromun özellikleri ve kombine hiperlipidemi ile ilişkisi: aynı zamanda plazma trigliserid düzeyi üst sınırı konusunda bir katkı. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001;29:274-285.
80. Onat A, Sansoy V: Systolic and diastolic blood pressure related to six other risk parameters in Turkish adults: strong correlation with relative weight. *Int J Cardiol* 1998;63:295-303.
81. Brien S.E, Katzmarzyk P.T. Physical activity and the metabolic syndrome in Canada: *Appl. Physiol. Nutr. Metab*. 2006; Vol. 31.
82. Mikurube H, Kaneko M, Murata C, Komaki Y, İshikawa N, Higashiyama R, Fukasawa K, Watanabe T. Association of change in the type of job with prevalence of components of the metabolic syndrome-

special reference to job stress. *Nippon Koshu Eisei Zasshi*. Nov 2005;52(11):987-993.

83. Miyaki K, Hara A, Naito M, Naito T, Nakayama T. Two new criteria of the metabolic syndrome: prevalence and the association with brachial-ankle pulse wave velocity in Japanese male workers. *J Occup Health*. 2006 Mar;48(2):134-140.
84. Drygas W, Jegier A, Bednarek-Gejo A, Kwasniewska M, Dzionkowska-Zaborszczyk E, Kostka T.: Physical activity volume as a key factor influencing obesity and metabolic syndrome prevalence in middle-aged men. Long-term prospective study. *Przegl Lek* 2005;62 Suppl 30:8-13.
85. Dunstan DW, Salmon J, Owen N, Armstrong T, Zimmet PZ, Welborn TA, Cameron AJ, Dwyer T, Jolley D, Shaw JE. Associations of TV viewing and physical activity with the metabolic syndrome in Australian adults. *Diabetologia* Nov 2005;48(11):2254-2261.