



**METABOLİK SENDROMDA PREPTİN DÜZEYİNİN
KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİYLE İLİŞKİSİ**

TUBA GÖKKUŞ ÇELİK
1138203152

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL

Tez no:2020/94
2020-TEKİRDAĞ

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**METABOLİK SENDROMDA PREPTİN DÜZEYİNİN
KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİYLE
İLİŞKİSİ**

TUBA GÖKKUŞ ÇELİK
1138203152

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİMDALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL

Tez No: 2020/94

2020-TEKİRDAĞ

KABUL VE ONAY

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde Dr.Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL danışmanlığında yürütülmüş
bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi

26/06/2020

Prof.Dr. Savaş GÜZEL
Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi
Jüri Başkanı

Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL
Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Gülben SAYILAN ÖZGÜN
Trakya Üniversitesi
Üye

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Tuba GÖKKUŞ ÇELİK'in 'Metabolik Sendromda Preptin Düzeyinin Kardiyovasküler Risk Faktörleriyle İlişkisi' başlıklı tezi 26/06/2020 günü saat 17.30'da Namık Kemal Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof.Dr.Nilda TURGUT
Enstitü Müdür

TEŞEKKÜR

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimim süresince deneyimleriyle bana yol gösteren, her konuda destek olan ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL'a, değerli bilgi ve katkılarıyla destek veren Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Savaş GÜZEL'e, emekleri için TNKÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalından Sayın Dr. Öğr. Üyesi Bülent BİLİR'e, tez çalışmam sırasında desteklerini esirgemeyen biyokimya laboratuvarındaki çalışma arkadaşlarıma, her zaman her koşulda yanımda olan ve tez yazımım süresince desteklerini esirgemeyen, maddi manevi hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan başta eşim Serkan ÇELİK olmak üzere aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarm.

ÖZET

GÖKKUŞ ÇELİK, T. Metabolik sendromda preptin düzeyinin kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkisi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Tekirdağ, 2020.

Metabolik sendrom başlangıçta insülin direnci varlığı ile meydana gelen bunu takiben obezite, diyabet, lipid profili bozukluğu olan dislipidemi ve çeşitli kardiyovasküler rahatsızlıkların metabolik bozukluklarını bir çatı altında birleştiren bir endokrin bozukluktur. Dünya üzerinde ciddi bir problem olarak karşımıza çıkan metabolik sendromda, görülme sıklığının nedeni deneklerin bireysel özellikleri ve hayat tarzları ile araştırmanın yapıldığı zaman aralığı ileri sürülmüştür. Metabolik sendromlu kişilerde görülen subklinik kardiyovasküler hastalıkların varlığının da kardiyovasküler hastalık riskinin artmasında etkili olduğu ileri sürülmüştür. Dünyada hızlıca yayılan diyabet ve metabolik sendrom, araştırmacıları bu hastalıkların tanı, tedavi ve patogenezinde görev alan ayıraçlar hususunda araştırmaya yönlendirmiştir. Bu araştırmaların sonucunda da kardiyovasküler hastalıkların önüne geçilebileceği umut edilmektedir. Çalışmamızdaki amacımız yakın zamanda keşfedilen yeni bir peptid olan preptinin metabolik sendromla olan ilişkisini incelemek ve buna bağlı olarak kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkisini değerlendirebilmektir. Çalışmaya 58 metabolik sendrom hastası deney grubu ve 30 sağlıklı birey kontrol grubu olarak alındı. Metabolik sendromlu hastalarda preptin, yaş, bel çevresi, kalça çevresi, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, glukoz, insülin, LDL, HDL, total kolesterol, TG, HOMA, HbA1c, VKİ, QUICKI, SCORE risk değerlendirmesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,005$, $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,008$, $p=0,000$, $p=0,033$, $p=0,000$, $p=0,043$, $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$). Metabolik sendrom hasta grubuna uygulanan korelasyon analizinde Preptin düzeyi ile bel çevresi, sistolik kan basıncı, HOMA ve VKİ arasında pozitif korelasyon tespit edildi (sırasıyla $r=0,324$ $p<0,005$, $r=0,293$ $p<0,05$, $r=0,332$ $p<0,05$, $r=0,308$ $p<0,05$). Metabolik sendrom hasta grubu VKİ ve SCORE risk yönünden 4 farklı alt grup altında preptin seviyesi ile ilişkisi değerlendirildi. VKİ ve SCORE risk arttıkça preptin seviyelerinde de artış olduğu gözlemlendi. Sonuç olarak metabolik sendromlu hastalarda yükselen düzeyleri nedeniyle, preptinin kardiyovasküler risk faktörlerini belirlemede yardımcı olabilecek olan bir peptit olabileceği öngörülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Metabolik Sendrom, Preptin, Kardiyovasküler Risk, İnsülin Direnci, Hiperlipidemi, HOMA.

ABSTRACT

GÖKKUŞ ÇELİK, T. The relationship of preptin level with cardiovascular risk factors in metabolic syndrome, Tekirdag Namik Kemal University, Institute of Health Sciences, Department of Medical Biochemistry, Master Thesis, Tekirdag, 2020.

Metabolic syndrome is an endocrinopathy in which systemic disorders such as abdominal obesity, glucose intolerance or diabetes mellitus, hypertension, coronary artery disease (CAD) and dyslipidemia first appear with insulin resistance. In the metabolic syndrome, which is a serious problem in the world, it has been suggested that the frequency of occurrence and the individual characteristics and lifestyles of the subjects and the time interval during which the research was conducted. It has been suggested that the presence of subclinical cardiovascular diseases in people with metabolic syndrome is also effective in increasing the risk of cardiovascular disease. The rapidly spreading diabetes and metabolic syndrome in the world has directed researchers to investigate the molecules involved in the diagnosis, treatment and pathogenesis of these diseases. As a result of these studies, it is hopeful that cardiovascular diseases can be prevented. Our aim in our study is to examine the relationship of preptin, a recently discovered peptide, with metabolic syndrome and to evaluate its relation with cardiovascular risk factors. 58 metabolic syndrome patients were included in the study as experimental group and 30 healthy individuals as control group. Risk assessment of preptin, age, waist circumference, hip circumference, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, glucose, insulin, LDL, HDL, total cholesterol, triglyceride, HOMA, HbA1c, BMI, QUICKI, SCORE was significantly higher in patients with metabolic syndrome compared to the control group. (respectively $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,005$, $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,008$, $p=0,000$, $p=0,033$, $p=0,000$, $p=0,043$, $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$). In the correlation analysis applied to the metabolic syndrome patient group, a positive correlation was found between Preptin level and waist circumference, systolic blood pressure, HOMA and BMI. (respectively $r=0,324$ $p<0,005$, $r=0,293$ $p<0,05$, $r=0,332$ $p<0,05$, $r=0,308$ $p<0,05$). Metabolic syndrome patient group were evaluated for relationship between BMI and SCORE with preptin levels under 4 different subgroups. As BMI and SCORE risk increased, preptin levels also increased. As BMI and SCORE risk increased, preptin levels also increased. Consequently, it has been predicted that due to its elevated levels in patients with metabolic syndrome, preptin may be a peptide that may assist in determining cardiovascular risk factors.

Key Words: Metabolic Syndrome, Preptin, Cardiovascular Risk, Insulin Resistance, Hyperlipidemia, HOMA.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	viii
ŞEKİLLER ve GRAFİKLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ-AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. METABOLİK SENDROM	3
2.1.1. Metabolik Sendromun Tanımlanması.....	3
2.1.2. Metabolik Sendrom Tanı Ölçütleri	5
2.1.2.1. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Tanımlaması	5
2.1.2.2. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı 3. Erişkin Tedavi Paneli (NCEP ATP III) Tanımlaması.....	6
2.1.2.3. Uluslararası Diyabet Birliği (IDF) Tanımlaması	7
2.1.2.4. İnsülin Direnci Avrupa Çalışma Grubu (EGIR) Tanımlaması.....	7
2.1.2.5. Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE)Tanımlaması.....	8
2.1.2.6. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) Tanımlaması	8
2.1.3. Metabolik Sendromun Epidemiyolojisi	9
2.1.4. Metabolik Sendromun Etiyolojisi	11
2.1.4.1. Metabolik Sendrom ve Obezite.....	13
2.1.4.2. Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnci	17
2.1.4.3. Metabolik Sendrom ve Dislipidemi	22
2.1.4.4. Metabolik Sendrom ve Hipertansiyon	25
2.1.4.5. Metabolik Sendrom ve Endotel Disfonksiyonu	26
2.1.4.6. Metabolik Sendromda Vasküler İnflamasyon ve Protrombotik Durum	27
2.2. PREPTİN	27
2.2.1. Preptinin Yapısı	27
2.2.2. Preptinin Sentez Yerleri ve Etkileri	29

2.2.3. Preptinin Metabolizmadaki İşlevleri	30
2.3. KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	46
3.1. Kullanılan Araç ve Gereçler	47
3.2. Serum Preptin Düzeyi Ölçümü	48
3.3. İstatistiksel Analiz.....	49
4. BULGULAR.....	51
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	80
7. KAYNAKÇA.....	81
8. ÖZGEÇMİŞ	92
EKLER.....	93

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AACE	Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği
AH	Ailesel Hiperkolesterolemi
ApoB	Apolipoprotein B
ASKVH	Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar
Asp	Aspartat
BBO	Bel çevresinin Boya oranı
BKO	Bel-Kalça oranı
DL	Dislipidemi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECLIA	Kemiluminesans İmmün Ölçüm
EGIR	İnsülin Direnci Avrupa Çalışma Grubu
GLUT-4	Glukoz transport protein-4
HDL-K	Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
HeAH	Heterozigot AH
HL	Hiperlipidemi
HT	Hipertansiyon
IDF	Uluslararası Diyabet Birliği
IGF2R	İnsülin benzeri büyüme faktörü 2 reseptörü
IGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
IL-6	İnterlökin-6
IR	İnsülin Direnci
IRS	İnsülin Reseptör Substrat
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LDL-K	Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
Leu	Lösin
MetS	Metabolik Sendrom

METSAR	Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
NCEP ATP III	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli
NF-κB	NF kappa B
NHANES III	3.Ulusal Sağlık ve Beslenme Taraması
NO	Nitrik Oksit
NSTEMI	ST elevasyonu olmayan akut koroner sendromu
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
PAI-1	Plazminojen ve fibrinojen hareketlendirici inhibitör-1
PCOS	Polikistik over sendromu
PI-3k	Fosfatidil inozitol-3 kinaz
PIP2	Fosfatidil inozitol-3,4 bifosfat
PIP3	Fosfatidil inozitol-3,4,5-trifosfat
PKB	Protein kinaz B
PKC	Protein kinaz C
PLC	Fosfolipaz C
PPAR-γ	Peroksizom Proliferatör Hareketli Reseptör-gamma
Pro-IGF-2	Pro-insülin benzeri büyüme faktörü 2
PURE	İleriye Dönük Kentsel ve Kırsal Epidemiyoloji Çalışması
QUICKI	Quantitative insulin sensitivity check index
RR	Rölatif risk
SD	Standart Deviasyon
sICAM-1	Solubl hücrelerarası adezyon molekül-1
sVCAM-1	Solubl vasküler hücre adezyon molekül-1
SYA	Serbest Yağ Asitleri
T2DM	Tip 2 Diabetes Mellitus
TEKHARF	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri
TEMĐ	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TG	Trigliserit

TNF- α	Tümör nekrozis faktör-alfa
TRACE	Trandolapril Cardiac Evaluation
TZD	Tiazolindindion
VKİ	Vücut Kitle indeksi
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
WHF	Dünya Kalp Federasyonu



ŞEKİLLER ve GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil 2. 1.: Hücre içi insülin iletim mekanizması	19
Şekil 2. 2: Metabolik Sendromun patofizyolojik yapısı.....	21
Şekil 2. 3. : Preptin yapısı	28
Şekil 2. 4. : Preptin ve İnsülin benzeri büyüme faktörü 2 birlikteliği ile insülin salgılanmasının mekanizması.....	29
Şekil 2. 5. : Kardiyovasküler hastalık ile Metabolik Sendrom bağlantısı.....	35
Şekil 2. 6. : SCORE Risk Hesaplamasıyla Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık risk sınıflandırılması.....	43
Şekil 2. 7. : SCORE ile Kardiyovasküler Risk Belirleme Grafiği.....	44
Şekil 3. 1. : Preptin kalibrasyon eğrisi.....	50
Şekil 4.1. : Reciever operator characteristics curve (ROC) eğrisi.....	69
Şekil 4. 2. : Hasta ve kontrol gruplarına göre Preptin düzeylerinin dağılımı.....	69
Şekil 4. 3. : Vücut kitle indeksi gruplarına göre Preptin düzeylerinin dağılımı.....	70
Şekil 4. 4. : SCORE gruplarına göre Preptin düzeylerinin dağılımı.....	70
Şekil 4. 5. : Dislipidemi gruplarına göre Preptin düzeylerinin dağılımı.....	71
Şekil 4. 6. : İnsülin Direnci gruplarına göre Preptin düzeylerinin dağılımı.....	71
Şekil 4. 7. : Hipertansiyon gruplarına göre Preptin düzeylerinin dağılımı.....	72
Şekil 4. 8. : Preptin ve Vücut kitle indeksi arasında korelasyon grafiği.....	72
Şekil 4. 9. : Preptin ve HOMA arasında korelasyon grafiği.....	73

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2. 1.: Metabolik Sendrom için NCEP ATP III Tanı Ölçütleri	6
Tablo 2. 2: Metabolik Sendrom için IDF'nin Tanı Ölçütleri	7
Tablo 2. 3: Metabolik Sendrom için EGIR'in Tanı Ölçütleri	8
Tablo 2. 4: Metabolik Sendrom için AACE'nin Tanı Ölçütleri.....	8
Tablo 2. 5: Obezite Evrelerinin VKİ'ye göre Değerlendirmesi.....	14
Tablo 2. 6 : Dolaşımdaki Lipitlerin Kategorilendirilmesi.....	40
Tablo 3. 1.: Yararlanılan cihaz ve teknik ekipmanlar	49
Tablo 4. 1. : Metabolik Sendromlu hastaların kontrol grubuna göre değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi	58
Tablo 4. 2. : Metabolik Sendromlu hastalarda VKİ normal (N) ve VKİ fazla kilolu (FK) gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi.....	59
Tablo 4. 3. : Metabolik Sendromlu hastalarda VKİ (N) ve VKİ (O) gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi	59
Tablo 4. 4. : Metabolik Sendromlu hastalarda VKİ (N) ve VKİ(MO) gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi	60
Tablo 4. 5. : Metabolik Sendromlu hastalarda KVH riski açısından SCORE düşük risk ve SCORE orta risk gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi.....	61
Tablo 4. 6. : Metabolik Sendromlu hastalarda KVH riski açısından SCORE düşük risk ve SCORE yüksek risk gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi.....	62
Tablo 4. 7. :Metabolik Sendromlu hastalarda KVH riski açısından SCORE düşük risk ve SCORE çok yüksek risk gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi.....	63
Tablo 4. 8. : Metabolik Sendromlu hastalarda KVH riski açısından SCORE orta risk ve SCORE yüksek risk kontroll gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi.....	64
Tablo 4. 9. : Metabolik Sendromlu hastalarda dislipidemi olan ve dislipidemi olmayan gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi.....	64

Tablo 4. 10. : Metabolik Sendromlu hastalarda insülin direnci olan ve insülin direnci olmayan gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi.....	65
Tablo 4. 11. : Metabolik Sendromlu hastalarda hipertansiyonu olan ve hipertansiyonu olmayan gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi.....	66
Tablo 4. 12. : Metabolik Sendromlu hasta grubunda analiz edilen parametrelerin karşılıklı korelasyon katsayıları (r).....	67
Tablo 4. 13. : Kontrol grubunda analiz edilen parametrelerin karşılıklı korelasyon katsayıları(r)	68
Tablo 4. 14. : Reciever operator characteristics curve (ROC) Grafiği.....	69



1. GİRİŞ-AMAÇ

Günümüzde önüne geçilebilen ölümlerin sigaradan sonra ikinci en önemli sebebi olan obezite, sağlığımıza negatif yönde etki eden kompleks ve çok yönlü bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. İlk olarak prediyabet ve tip 2 diyabet sayılmak üzere bunların yanında, hipertansiyon (HT), kalp-damar hastalıkları, serebrovasküler hastalık, hiperlipidemi (HL), birçok farklı kanser türleri, non-alkolik karaciğer yağlanması gibi birden fazla hastalığa sebep olmaktadır (TEMD 2019).

Obezitenin en büyük destekçisi olan ve dünyada hızla yayılan metabolik sendrom (MetS), temelinde kardiyovasküler hastalıkların (KVH) ve tip 2 diabetes mellitus (T2DM) gelişiminde görevli risk faktörlerini de bir çatı altında toplayan, aynı zamanda hiperglisemi, dislipidemi (DL), HT ve özellikle obezite ile de tanımlanan bir hastalıktır (Balkan 2013).

Kişilerin genetik özelliklerine ve çevrenin etkilerine göre şekillenen KVH riskinin artmasında, metabolik bozukluk olarak tanımlanan MetS etkilidir (Laksonen 2002). Plazma glukoz seviyesini indigeme görevinin yapamadığı insülin hassasiyetindeki düşüş şeklinde ifade edilen insülin direnci (IR), MetS'un oluşmasında temel neden olarak görülmektedir (Ervin 2009).

Reaven'in 1988 yılında gerçekleştirdiği araştırmada, düşük HDL-K (yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol), yüksek trigliserit (TG) ve glukoz intoleransından meydana gelen kardiyovasküler risk etkenlerini Sendrom X şeklinde ifade etmiş, bazı risk etkenlerinin birlikte çok bulunduğunu tespit ederek bu birlikteliğin KVH'ın ilerleme riskini hızlandığını ileri sürmüştür. Dr. Reaven'in MetS hakkındaki araştırmaları sonrasında bilim insanlarının dikkati bu konuya yoğunlaşmış ve araştırma halen dahi sürmektedir. KVH riski olarak görülen MetS; kompensatuar hiperinsülinemi IR'nin varlığında ortaya çıkmaktadır (Thompson 2003).

Metabolik sendromun tip 2 diyabet ve özellikle de aterosklerotik KVH'ın var oluşunu ciddi derecede desteklediği literatürde birçok çalışma sonucunda

görülmektedir. MetS'in bu etkisinin küresel anlamda çok önemli bir mortalite ve morbiditeye sebep olduğu ifade edilmektedir (Grundy 2005). Türkiye'de çalışmasını gerçekleştiren Onat ve arkadaşları, MetS'li bireylerin MetS'i olmayan bireylere oranla yaklaşık iki kat daha fazla koroner kalp hastalığına yakalandıklarını belirtmişlerdir.

İlk kez Bucham ve arkadaşları tarafından 2001 yılında sıçanlar kullanılarak onların pankreatik beta-TC6-F7 hücre dizilerinden izole edilen Preptin, 34-aminoasitli ve 3948 Da yeni bir peptit olarak tanımlanmıştır. Preptin, glukoz üretimine karşılık olarak beta hücrelerden insülin ile birlikte salgılanıp, insülin sekresyonunu arttırarak karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasını düzenlemeye destek olmaktadır.

Bu çalışma, MetS'da serum preptin seviyesinin tespiti, dolayısıyla ileri dönemde oluşabilecek KVVH'n önüne geçilebilmesi açısından önemlidir. Çalışmanın literatüre katkısı, erken dönemde kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkisi incelenecek olan güncel preptinin araştırılmasıdır. Bu yönüyle literatürde yapılan ilk çalışma olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. METABOLİK SENDROM

2.1.1. Metabolik Sendromun Tanımlanması

Metabolik sendrom başlangıçta IR varlığı ile meydana gelen ve bunu takiben obezite, diyabet, lipid profili bozukluğu olan DL ve çeşitli kardiyovasküler rahatsızlıkların metabolik bozukluklarını bir çatı altında birleştiren endokrin bozukluktur (TEMD 2019).

Yirminci yüzyılda incelenmeye başlanan bu etkenler, gelişen tıp literatürü ve tanılama teknikleri ile 21.yy'da araştırmacıların çalışmalarında en çok yoğunlaştığı konuların başında gelmektedir MetS'in tanımlanmasında ilk tespitler 1920'lerde ortaya konulmuştur. Karl Hitzenberger ve Martin Richter Quittner tarafından yapılan klinik çalışmalar ile diyabet ve yüksek kan basıncı arasında bağlantı olduğu tespit edilmiştir (Sarafidis 2006).

Gregorio Maranon tarafından yapılan araştırma neticesinde ise yüksek kan basıncının prediyabetik bir dönem olabileceği ortaya konulmuş ve diyabet, obezite, HT arasında benzer yatkınlıkların varlığı ileri sürülmüştür (Zimmet 2005).

Himsworth yaptığı çalışmalar neticesinde ise diyabetin insüline duyarlı ve insüline duyarsız olarak iki şekilde olabileceğini iddia etmiştir. Diyabetin dokuların insülin eksikliğine gösterdikleri duyarsızlık ile ilgili olabileceğini, hatta insüline tepkisiz kalan diyabetiklerin obezlerde daha fazla olduğunu, bu kişilerde HT ve ateroskleroz ihtimalinin daha fazla olduğunu söylemiştir (Reaven 2005). Himsworth'ün sonuçları ve iddia ettiği hipotezler, günümüzde MetS'in etkenlerinden biri olan IR'nin önemini ortaya koymaktadır.

Metabolik sendromun diğer bir bileşeni olan abdominal obezite hakkında Vague tarafından yapılan çalışmalar sonucunda; android ve ginoid obezite tarif edilmiş, android obezitenin diyabet ve HT ile bağlantısı olduğunu belirtilmiştir (Garg

2004). Albrink ve Meigs (Albrink 1965), adipoz hücrelerinin çoğalması ile hipertrigliseridemi ve karbonhidrat metabolizmasındaki bozuklukların ilişkili olabileceğini göstererek obezitenin etkisini fark etmişlerdir.

Sonraki yıllarda bilim insanları, MetS bileşenlerinin birlikte olma durumuna çeşitli terimler vererek gözlemlerini yayımlamışlardır. Camus, yaptığı çalışmalar ile diyabet, HL ve gut berberliğini “metabolik trisendrom” şeklinde isimlendirmiştir (Sarafidis 2006).

Avogaro ve Crepaldi ise obezite, diyabet ve HL'nin aynı anda ortaya çıktığını tespit etmiş ve koroner arter ve HT hastalıklarının ise nadiren de olsa birlikte görüldüğünü belirtmişlerdir. Yaptıkları bu tespitleri “plurimetabolik sendrom” şeklinde isimlendirmişlerdir (Lopes 2016).

Mehnert ve Kuhlmann'ın yaptığı araştırmalarda ise yaşam tarzı ve beslenmenin metabolik bozukluklar ile bağlantısı olduğu belirtilmiş ve bu bozukluklar “zenginlik/bolluk sendromu” şeklinde isimlendirilmiştir (Sarafidis 2006).

Tıp literatürüne MetS teriminin kazandırılması ise Herman Haller aracılığıyla 1977 yılında gerçekleşmiştir. Haller (Haller 1977), MetS'in bileşenlerini diyabet, obezite, hiperürisemi, hepatik steatoz ve hiperlipoproteinemi şeklinde düzenlerken ayrıca sendromun da kardiyovasküler risk faktörünü fazlalaştırdığını ileri sürmüştür (Hanefeld 2016).

Metabolik sendromun literatüre katılmasını Haller ve ekibi sağlarken Gerald M. Reaven Amerikan Diyabet Derneği'nin 1988 yılındaki toplantısında sendromun klinik çalışmalardaki sonuçlarını ortaya konulmuştur. Reaven (Reaven 1988), IR'nin metabolik bozuklukları doğrudan etkilediğini ve glukoz toleransındaki bozukluklar, HT, DL ve hiperinsülineminin oluşturduğu bir grup oluşturmuş, ancak obeziteyi dahil etmediği bütün bu bozuklukları “Sendrom X” olarak tanımlamıştır.

Norman Kaplan (Kaplan 1989) ise daha sonra Reaven'ın çalışmalarına ek olarak abdominal obezitenin de olması gerektiğini belirtmiş ve abdominal obezite, HT, hipertrigliseridemi ve glukoz intoleransı grubunu "Ölümcül Dörtlü" şeklinde tanımlamıştır. Daha sonraki yıllarda yapılan bütün çalışmalarda MetS'in esas unsurları arasında abdominal obezite de gösterilmiştir.

Sonraki dönemlerde, metabolik bozuklukların oluşmasında IR'nin etkili olduğu belirtilerek "İnsülin Direnci Sendromu" olarak tanımlanmıştır (DeFronzo 1991). Ayrıca kardiyovasküler hastalık ihtimaline etkisi bakımından "Kardiyometabolik Sendrom" veya metabolik bozuklukların oluşmasında abdominal obezitenin etkisi nedeniyle "Visseral Adipozite Sendromu" olarak tanımlanmıştır (Matsuzawa 1997 ve Sowers 2001).

Araştırmacıların bir kısmı farklı terimler ifade etse de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Dünya ve UA. Diyabet Federasyonu (IDF) ve Amerikan Kalp Derneği (AHA)'nce ifade edilen MetS, bilim çevresinde de 7(yedi) kabul ile tercih edilmektedir. Sendromu oluşturan bozuklukların incelenmeye devam edilmesi ve bilimsel sebebinin tespit edilememesi nedeniyle MetS terimi daha çok benimsenmiştir (NCEP 2001 ve Hansen 2001).

2.1.2. Metabolik Sendrom Tanı Ölçütleri

2.1.2.1. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Tanımlaması

Metabolik sendromun evrensel tanımlaması ilk kez DSÖ tarafından 1998'de yapılmış ve bu açıklamada oral glukoz tolerans testi (OGTT) baz alınmıştır. OGTT etkisinde IR ölçümüne ihtiyaç vardır. Bu veriler ışığında mutlaka olmasına ihtiyaç duyulan IR'ye işaret eden Tip 2 diyabet ya da glukoz tolerans bozukluğunun yanında santral obezite, hipertrigliseridemi, HDL-K azlığı, albüminüri ya da HT koşullarından en az ikisinin de olması zorunludur (Onat 2002).

Dünya Sağlık Örgütü koşullarına göre IR ile aşağıda belirtilen hususlardan en az ikisinin de bulunması gerekmektedir.

- Tip 2 diyabet
- Yüksek açlık glukozu
- Artmış glukoz toleransı
- Antihipertansif tedavi veya kan basıncı sistolik ≥ 140 mmHg, diastolik ≥ 90 mmHg
- TG ≥ 150 mg/dl
- HDL-K erkek >35 mg/dl, kadın >39 mg/dl
- Vücut Kitle indeksi (VKİ) > 30 kg/m² ya da abdominal obezite (bel-kalça oranı erkek $> 0,9$ kadın $> 0,85$)
- Üriner albumin kaybı ≥ 20 ug/dk ya da albumin/kreatinin oranı ≥ 30 mg/gün

2.1.2.2. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı 3. Erişkin Tedavi Paneli (NCEP ATP III) Tanımlaması

Metabolik sendromun teşhis edilmesinde belirlenecek ölçütler hakkında NCEP tarafından hazırlanan ve ATP III olarak isimlendirilen raporda erişkinlerde yüksek kan kolesterolün varlığı, etkileri ve iyileştirilmesi konu edilmiştir. Bu raporda; Hipertrigliseridemi, HDL-K düşüklüğü, HT, serum glukozunun ≥ 100 mg/dl olması ve abdominal obezite ölçütlerinden üçünün olması halinde MetS'in teşhis edilebileceği bildirilmiştir (TEMD 2019).

Tablo 2. 1: Metabolik Sendrom için NCEP ATP III Tanı Ölçütleri (TEMD 2019).

Açlık kan şekeri	>100 mg/dl
Kan basıncı	$\geq 135/85$ mmHg ya da hipertansiyon
Bel çevresi	Kadın ≥ 88 cm, Erkek ≥ 102 cm
Trigliserit	≥ 150 m g/dl
HDL-K	Kadın ≤ 50 m g/dl, Erkek ≤ 40 m g/dl

2.1.2.3. Uluslararası Diyabet Birliği (IDF) Tanımlaması

Uluslararası Diyabet Birliğine göre MetS teğhisinde abdominal obezite en iyi belirteçtir. Abdominal obeziteyi belirlemek için bel çevresinin ölçülmesi gerektiğini ileri sürmüştür. Bel çevresi etnik ülkelere göre ayrıldığında Avrupa'daki erkeklerde 94 cm'den büyük bel çevresi, kadınlarda 80 cm'den büyük bel çevresi olduğu saptanmıştır. Tablo-3'te var olan ölçütlerden en az ikisi ile birlikte bel çevresinin varlığında MetS teğhis edilebilir (Sanısoğlu 2006).

Tablo 2. 2: Metabolik Sendrom için IDF'nin Tanı Ölçütleri (Sanısoğlu 2006).

Açlık kan şekeri	>100 mg/dl ya da T2DM tanımı
Kan basıncı	>130/85 mm/ Hg ya da hipertansiyon
Trigliserit	>150 mg/dl ya da lipid anormalliği
HDL-K değeri	Kadın <50 m g/dl erkek <40 mg/dl ya da lipid anormalliği

2.1.2.4. İnsülin Direnci Avrupa Çalışma Grubu (EGIR) Tanımlaması

EGIR'in 1999 yılında yaptığı araştırmada, diyabetli bireyleri katmamış, obezitenin tespitinde DSÖ ölçütleri yerine bel çevresini karşılaştırmış ve insülin seviyesindeki artışın yanında risk etkenlerinden (HT, düşük HDL-K, abdominal obezite, yüksek açlık glukozu ve yüksek TG) iki tanesinin de birlikte bulunmasını IR sendromu şeklinde ifade etmiştir (Balkau 2002). (Tablo 2. 3).

Tablo 2. 3: Metabolik Sendrom için EGIR'in Tanı Ölçütleri (Balkau 2002).

RİSK ETKENİ	DEĞERLER
Hiperinsülinemi	(Açlık insülini diyabetik olmayanların üst ¼ diliminin üzerinde)
Trigliserit	>180 mg/dl
HDL-K	<40 mg/dl
Kan basıncı	≥140/90 mm/Hg
Açlık serum glukozu	≥110 mg/dl
Erkeklerde Bel Çevresi	≥ 94 cm
Kadınlarda Bel Çevresi	≥ 80 cm

2.1.2.5. Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE)Tanımlaması

Dünya Sağlık Örgütü ve ATP III ölçütlerini 2003 yılında birleştiren Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği IR'ye dayanan farklı bir ifade kullanmıştır (Grundy 2004). (Tablo 2. 4).

Tablo 2. 4: Metabolik Sendrom için Tanı AACE'nin Tanı Ölçütleri (Grundy 2004).

RİSK ETKENİ	DEĞERLER
Artmış kilo- obezite	Vücut kitle indeksi ≥ 25 kg/m ²
Trigliserit	≥ 150 mg/dl
Düşük HDL-K Erkek	< 40 mg/dl
Düşük HDL-K Kadın	<50 mg/dl
Kan basıncı	≥ 130/85 mm/Hg
OGTT(2 saatlik)	
Diğer risk faktörleri	-Ailede tip 2 diyabet, hipertansiyon, -PCOS -Hareketsiz yaşam biçimi -Yüksek yaş -T2DM ve KVH için yüksek riskli sınıfta olmak

2.1.2.6. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) Tanımlaması

Metabolik sendromun teşhis koşulları TEMĐ tarafından mevcut olan koşulların derlenmesi ile yeniden belirlenmiştir. DSÖ'nün teşhis koşulu olan IR

mutlaka olması gerektiği, ATP III teşhis koşulları baz alındığı ve sonrasında IDF rehberinin yayımlanması ile TEMD 2019 MetS tanıtım kitabı basılmıştır.

Bu kitaba göre MetS'in teşhis edilebilmesi için aşağıda Grup I de olanlardan en az biri ile bu veya bunlara eşlik eden Grup II de olanlardan en az ikisi bulunması gerekmektedir.

Grup I

- DM
- Yüksek glukoz toleransı
- İnsülin direnci

Grup II

- HT (SKB \geq 135 mmHg, DKB \geq 85mmHg)
- DL (TG \geq 150mg/dl veya HDL-K erkek \leq 40mg/dl, kadın \leq 50mg/dl)
- Santral obezite (VKİ $>$ 30kg/m² ya da bel çevresi erkek \geq 102 cm, kadın \geq 88 cm)

2.1.3. Metabolik Sendromun Epidemiyolojisi

Dünya üzerinde ciddi bir problem olarak karşımıza çıkan MetS'te, obezite seviyelerindeki artış ile aynı zamanda artış gerçekleştiği tespit edilse de etnik gruplar, cinsiyet, yaş ve tercih edilen tanımlara göre büyük oranda farklılıklar görülmektedir (Desroches 2007 ve O'Neill 2015). ATP III ölçütlerinin kullanıldığı Scuteri ve arkadaşlarının çalışmasında 11 Avrupa ve 1 Amerika merkezin katıldığı (n=34821) MetS görülme oranı %24,3 (kadınlarda %24,6 iken erkeklerde: %23,9) olarak tespit edilmiştir (Scuteri 2015). 2003-2012 yılları arasında yapılan NHANES'te de MetS prevalansının %33 olduğu belirtilmektedir (Aguilar 2015).

Dünya genelinde farklı şekilde ifade edilen MetS'in görülme sıklığına dair bilgiler de değişiklik görülmektedir. Avrupadaki 7 ülke üzerinde 1981-1997 yıllarında yapılan araştırmaya göre erkeklerde %36, kadınlarda %22 olan bulunma ihtimali olan MetS'in görülmesindeki değişimin nedeni olarak deneklerin bireysel

özellikleri ve hayat tarzları ile araştırmanın yapıldığı zaman aralığı ileri sürülmüştür (Balkau 2002).

Dünya Sağlık Örgütü ölçütlerine dayalı MetS üzerinde yapılan araştırmada; glukoz toleransı normal erkeklerde %15, kadınlarda ise %10; glukoz toleransı bozuk erkeklerde %64, kadınlarda ise %42 ve diyabetik erkeklerde %84, kadınlarda ise %78 oranında MetS görüldüğü ileri sürülmüştür (İsomaa 2001).

Metabolik sendromun görülme hızı yaşlanmanın gerçekleşmesine ve vücut kitle indeksine (VKİ) göre artmaktadır. ABD'de yaşayan 20 yaş ve üzerindeki bireylerde MetS'in görülme hızı %27 olarak tespit edilmiştir (Ford 2004).

Finlandiya'da EGIR ölçütlerine dayanarak 24-39 yaşlarındaki bireylerde yapılan araştırmada; MetS prevalansının % 9,8 olduğu ancak IDF ölçütlerine dayanarak yapılan araştırmada MetS prevalansının %14,3 olduğu tespit edilmiştir (Mattson 2007).

Amerika'da NHANES III ölçütlerine dayanarak yapılan araştırmada ise ABD'de yaşayan kırkyedi milyon bireyde MetS bulunduğu, %44'nün 50 yaş ve üzerinde olduğu tespit edilmiştir (Ford 2002).

Ulusal bazda bakıldığında ise prevalansın normal değer üstünde olduğu tespit edilmektedir. 1997-98 yılı özel grup çalışmasında NCEP ATP III ölçütlerince erkeklerde %27,0, kadınlarda %38,6 MetS varlığı TEKHARF çalışması ile tespit edilmiştir. Üç yıllık çalışma neticesinde; kardiyovasküler hastalığın farkına varılmasında MetS'in çok önemli olduğu belirtilmiştir (rölatif risk:1,71). Bununla birlikte MetS seviyelerinin son yıldaki sonuçlarında, erkekler %32,3 yükselirken kadınlar da %45,0 yükseldiği tespit edilmiştir (Onat 2002).

Ülkemizde NCEP ATP III ölçütlerini kullanan 2004 yılı METSAR araştırmasında, MetS değerini yüzde 28,0'i erkeklerde; yüzde 39,6'sı kadınlarda görülmek üzere totalde yüzde 33,9 olarak tespit etmiştir. MetS'in varlığı kentlerde

yüzde 33,8 iken kırsalda yüzde 33,9'a geldiği, ancak cinsiyet fark etmeksizin yaşa bağlı olarak yükseldiği belirtilmiştir (Kozan 2007).

Metabolik sendrom için NCEP ATP III ölçütünün TEKHARF ve METSAR çalışmalarında kullanıldığı dikkate alındığında, bel çevresi kesim oranının azaldığı, kriter olarak IDF'nin tercih edilmesi halinde ise bu oranın yükselmesi ihtimal dahilindedir. Gerçekten de PURE'nin 2009 yılındaki verilerine bakıldığında, MetS prevalansının NCEP ATP III ölçütlerinde yüzde 36,7 olduğu, IDF ölçütlerinde ise yüzde 43,6 olduğu gözlemlenmiştir (PURE 2012). Ulusal sınırlar içinde yapılan 24 ildeki çalışmalarda Gündoğan ve arkadaşları MetS prevalansını NCEP ATP III ölçütünde bakıldığında yüzde 36,6 olduğunu, IDF ölçütünde bakıldığında ise yüzde 44,0 olduğunu tespit etmişlerdir. Bu iki çalışma neticesi de IDF ölçütleri tercih edildiğinde prevalansta yüzde 7 oranında bir fazlalığı göstermektedir (Gündoğan 2013).

Metabolik sendrom prevalansı dünya ortalamasının üzerinde olan ülkemizde, üzümlere belirtelim ki halen fazlalaşma yönelimi göstermektedir (Scuteri 2015). 2012 yılındaki PURE çalışmasında, IDF ölçütleri kullanıldığında MetS görülme oranı yüzde 49,9'a (erkek: yüzde 46,9; kadın: yüzde 51,7) yükseldiği tespit edilmiştir (PURE 2012). 2012 özel grubunda da TEKHARF, bel çevresi kesim noktası erkeklerde ≥ 95 cm belirlenmiş ve NCEP ATP III ölçütlerine göre PURE çalışmaya yakın sonuçlar (toplam: yüzde 49,9; erkek: yüzde 45,1; kadın: yüzde 54,5) yayımlanmıştır (Onat 2009).

Kardiyovasküler hastalıklara ve diyabete her iki kişiden birinin yakalanma ihtimali olduğunu belirten bu raporlar, kronik hastalıklarla mücadelede ülkemizin daha çok tedbir almasının zorunlu olduğunu göstermektedir.

2.1.4. Metabolik Sendromun Etiyolojisi

Metabolik sendromun birden çok belirtisinin olmasını araştıran bilim insanları, genetik özelliklerin yanında aterojenik beslenme ve inaktif yaşam

şekillerinin de etkili olduğunu belirtmiştir (Pacholczyk 2008). Genetik bozuklukların baskısı, doğum öncesinde ve çocukluk dönemindeki büyüme bozuklukları IR'yi ve visseral obeziteyi oluşturarak MetS'in meydana gelmesinde etkili olmaktadır (Tatoń 2001).

Polimorfik genlerdeki mutasyon neticesinde ekspresyon obezitenin, IR'nin ve HT'nin oluşmasına etki ederek MetS'in ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Snyder 2004). MetS'in oluşmasında ve patofizyolojik yapısında bulunan etkenler sırasıyla ;

- Vücuttaki yağların metabolizması ve obezite
- Kompansatuar hiperinsülinemi ve IR
- Yaşam biçimi, yaş, ırk, hormon bozuklukları vb. bireysel tehlikeler grubudur.

Metabolik sendromun teşhisi için uzun yıllardır çalışma yapılmasına karşın henüz tam anlamıyla ölçütler belirlenememiştir. Ancak abdominal obezite bu hastalığın ana kaynağı olarak her zaman ileri sürülmüş olup birçok çalışma yapılmıştır. IDF ve NCEP-ATP III 'ün teşhis ölçütleri listelenirken DL, yüksek açlık şekeri, yüksek kan basıncı ve özellikle abdominal obezite dikkate alınmıştır (Gözel 2018).

Metabolik sendromun bütün değişkenlerinin kendileriyle ve IR ile kurdukları bağlantıyı ortaya çıkaran birçok veri bulunmaktadır (Maffeis 2003).

Metabolik sendrom değişkeni olarak IR'nin; postreseptör seviyesindeki patolojik durumu, insülinin reseptörüne tutunmasıyla hücre içi yolaklardaki gelişmelere göre kötüleşmektedir.

İnsülin direncinin ilerlemesinde bireylerin genetik özellikler, ileri yaş ve çevresel baskı ile hipotalamushipofiz-adrenal aks bozuklukları, adipoz dokudan salgılanan hormonların etkili olduğu ileri sürülmektedir (Oğuz 2008). Yapılan epidemiyolojik araştırmalar neticesinde MetS değişkenlerini bulunduran kişilerde insülin aracılı glukoz metabolizmasının kötüleştiği tespit edilmiştir. Ancak obez

bireylerin hepsinde IR'nin bulunmadığı ya da IR bulunanlarda da MetS prezantasyonunun farklı fenotiplerde bulunması üzerine genetik aktarımın etki kapasitesi üzerinde çalışmalar artmıştır (Işıldak 2004).

Metabolik sendrom değişkenleri olan KVH, obezite, T2DM, HT ve IR'nin olmasında doğuşla birlikte gelen immünite ve az seviyedeki inflamasyon etkili olmaktadır. MetS'in etiolojisini etkileyen etnik ve genetik baskılar açıkça ortaya konulmasına rağmen MetS'in meydana gelmesi ve aterosklerozun ortaya çıkma şekli şüana kadar açıklanamamıştır (Das UN 2002).

Vücuttaki yağ dokularından lipoliz ile oluşan serbest yağ asitleri (SYA), adipositlerin büyüklüğüne göre artmaktadır. Büyük adipositlerden oluşan visseral yağ dokusunun lipoliz şiddeti ile sitokin oluşması artmaktayken insülin hassasiyeti azalmaktadır. Bunun sonucunda ise visseral yağ dokusundaki fazlalaşma SYA'ların fazlalaşmasına, dolayısıyla IR'ne neden olmaktadır (Özbakkaloğlu 2003). İnsülin direncinin obeziteyle bağlantısının kurulması; enerjinin saklandığı adipoz dokuların peptid kompleman etkeni ve sitokin salgısını dolaşım sistemine katarak gösterdiği endokrin organ işlevinin tespiti ile mümkün olmuştur (Shulman 2000). İnsülin direncinin ilerlemesinde kronik inflamasyonun etkili olduğu ileri sürülmüştür. Yapılan araştırmalarda akut faz reaktanları ve proinflamatuvar sitokinlerin MetS değişkenleriyle bağlantısı tespit edilmiştir (Sesti 2006).

2.1.4.1. Metabolik Sendrom ve Obezite

Vücuttaki yağ seviyesinin insan sağlığını bozacak şekilde fazlalaşması obezite olarak ifade edilmektedir. Kadın ve erkek bireyler üzerinde yapılan epidemiyolojik araştırmalarda MetS'in temel değişkenlerinden biri olarak santral obezite kabul edilmektedir.

Obezite, ikincil şekilde fazla enerji alımı ile vücuda çok fazla lipid depolanmasıyla oluşur. Vücuttaki yağ oranını hesaplamanın basit bir yolu olmadığından obezite, çok fazla yağ yerine fazla kilo olarak ifade edilmektedir.

Obezite tanım ve derecelendirmesinin vücut kitle indeksi (VKİ)'ne dayanarak "VKİ= kilo (kg)/boy (m²)" yöntemiyle hesaplanır. VKİ'ye göre obezite evrelerinin değerlendirilmesi Tablo 2. 5'de gösterilmiştir.

Tablo 2. 5: Obezite Evrelerinin VKİ'ye göre Değerlendirmesi (TEMĐ 2019)

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

BKİ: Beden kitle indeksi, SD: standart deviasyon.

Santral obezitenin tespitinde bel çevresinin erkeklerde 102 cm ve kadınlarda 88 cm'i geçmesi dikkate alınmaktadır. İnsülin direncinin tespitinde vücut kitle indeksi kolaylık sağlamakla birlikte VKİ 30 kg/m²'yi geçen bireylerin büyük bölümünde IR görüldüğü ileri sürülmüştür (Gören 2008, Ersoy 2007, Grundy 2004). Obezitenin ilerlemesinde bireylerin genetik özellikler, yaşam tarzı ve metabolizma hızı etkilidir (Carr 2004).

Metabolik sendromun temelinde bulunan ve MetS'in diğer değişkenlerini harekete geçirerek kardiyovasküler riski arttıran abdominal obezite (santral obezite) MetS tanısını ayakta tutan en temel bileşendir (Kishida 2012 ve Tchernof 2013).

Kardiyovasküler hastalıklarda dahil birden fazla hastalığı tetikleyen obezite, MetS bileşenlerinin de eklenmesi halinde kardiyovasküler hastalık riskini

artırmaktadır. Düşük HDL-K, (yüksek tansiyon, proinflamatuvar ve protrombotiklerin hareketlenmesi, TG'nin yükselmesi ile bağlantılı olan birikmiş yüksek yağ; aynı zamanda glukoz intoleransına (tip2 diyabetes mellitus, IR vb.) da zarar vermektedir. Kardiyovasküler hastalık riskini yükselten obezite bozuklukları MetS şeklinde ifade edilir. Yetişkinlerden gelişme yaşındaki kişilere kadar birçok bireyde MetS görülmesi salgın ihtimalini ortaya çıkarmıştır. MetS'in oluşmasındaki etkenlerin tam olarak farkına varılamamıştır. MetS'in oluşmasında muhtemel iki ihtimal olarak obezite ve IR bulunmaktadır (Gözel 2018).

Subkutan adipositlerden farklı olarak santral adipositler yağları hareketlendiren hormonlara tepki göstermekte, Lipoprotein lipaz (LPL) etkinliğinin çoğalması ve bazal lipoliz hızının artması santral adiposit dokularında daha fazladır. Bunun sonucunda abdominal obezite, karaciğer, kas ve pankreas beta hücrelerinin ektopik TG depolaması, dolayısıyla da beta hücre disfonksiyonu ve insülin rezistansı ortaya çıkmaktadır (Raz 2005).

Metabolik sendromun değişkenleri arasında abdominal obezitenin kabul edilmesinde; glukoz toleransındaki kötüleşme ve DL'nin abdominal yağ dokusunun fazlalaşması ile bağlantılı olduğunun tespit edilmesi rol oynamaktadır. Bunun yanında MetS değişkeni olan IR'nin ortaya çıkmasında ve başka metabolik bozuklukların temelinde etkili olduğu kabul edilmektedir (Despres 2006, Bosello 2001).

Viseral yağ adipositleri subkutan yağ dokusuna göre değişik yapıya sahiptir. Buradan Sentezlenen serbest yağ asitleri portal ven ile visseral adipoz dokudan geçerek karaciğerde serbest yağ asitlerini yükseltir. Bu şekilde glukoneogenez ve VLDL sentezi yükselir. Karaciğerde biriken SYA'ların yükselmesi TG ve LDL-K seviyelerinin yükselmesine sebebiyet verir. Intra abdominal yağ depoları ile dolaşım halindeki SYA seviyelerinin birbiriyle sıkı ilişkisi bulunmaktadır. Dolaşımda SYA'nın seviyelerinin yükselmesi sonucunda kaslarda insüline bağlantılı glukozun alınması düşmektedir. Bunun sonucunda kas dokudaki ve karaciğerdeki insülin hassasiyetinde etkisini yitirdiği varsayılan SYA'nın dolaşımdaki yoğun

konsantrasyonlarının sürekliliği, devam eden süreçte beta (B) hücre hasarı ve T2DM ilerlemesiyle neticelenebilmektedir (Harwood 2012).

Adenozin monofosfat ile aktifleşen protein kinaz/Malonil Koenzim A seviyesinin bozulmasında obezite rol oynamaktadır. Yağ hücrelerindeki fazlalaşma hücresel yağ asit yapısını farklılaştırarak hücresel işlevlerine zarar vermektedir. Sonucunda ise MetS'in genel görüntüsü meydana geldiği düşünülmektedir. Buna dayanak olarak, tiazolindindionlar (TZD) etkisiyle ya da egzersiz yapılmasıyla AMPK hareketliliğinin veya malonil Koenzim A seviyesinin düşmesi sağlanarak bozuk davranışların giderildiği ve genel görüntünün ortaya çıkmasının engellendiği gösterilmektedir (Ruderman 2004).

Bu bilgiler bağlamında, MetS'in değişkenlerinden olan hiperglisemi, HT, kardiyovasküler hastalık riski, ateroskleroz ve tip 2 diyabetin oluşmasını harekete geçiren etkenlerin güçlenmesinde santal obezite rol oynadığı söylenebilir. Bununla birlikte NCEP-ATP III yaptığı çalışmalarda; visseral obezitenin predispozan etkenler ile bağlantılı olduğunu ve MetS'in aslında obezitenin metabolik karmaşıklığı olduğunu tespit etmiştir. NCEP-ATP III, metabolik sendrom prevalansını yükselten en güçlü değişkenin obezite olarak tanımlamıştır (Pacholczyk 2008).

Obezite durumlarında kardiyometabolik risk etkenlerinin bel-kalça oranı (BKO), bel çevresi (BÇ), VKİ, bel çevresi-boy oranı (BBO) benzeri değişkenlerle olan bağlantısı birçok meta-analiz çalışmalarında dikkatle incelenmiştir. Çıkan sonuçlara bakıldığında, santral obezite kriteri olan BBO ve BÇ'nin obezite kriteri olan VKİ'ye göre kardiyometabolik risk yükselmesine etkisinin daha güçlü olduğu tespit edilmiştir. Bu yüzden obezitenin belirlenmesinde VKİ sıklıkla tercih edilse de sonuçların risk seviyelerini belirlerken VKİ ile birlikte BBO ve BÇ'nin de dikkate alınması tavsiye edilir.

Obez bireylerde IR varlığında ortaya çıkan metabolik disfonksiyon zamanla prediyabet ve MetS aşamasına gelir. Devamında ise T2DM ve kardiyovasküler hastalık (KVH) oluşabilir. Bu yüzden obez bireylerin sürekli gözlem altında

tutulması gerekir. Bu şekilde diyabetin büyümesini engellenebilir ve bozuklukların ilerlemesini önleyici tedbirler alınabilir.

Kimi araştırmacılar, obez olanların bir kısmında IR'yi de içine alacak şekilde kardiyometabolik bozukluklardan (glukoz toleransı, DL, HT vb.) hiçbirinin görülmediğini ifade etmiş, bu kişileri “metabolik sağlıklı obez” olarak ifade etmiş ve bunların mortalitelerinin obeziteyle ilişkili olmadığını ileri sürmüştür. Bazı nedenlerden dolayı bu ifade kabul edilmemektedir. Çünkü bu araştırmalardaki metabolik hastalıkları tespit teknikleri verimli değil ya da işlevsiz veya mortalite seviyelerini belirleyen gözlem zamanları daha az alınmıştır. Bu nedenle klinik tekniklerle metabolik sağlıklı obez olarak ifade edilen kişilerin de aynı metabolik sağlıklı obez bireyler gibi titizlikle gözlenmeleri ve iyileştirilmeye ihtiyaçları vardır (TEMĐ 2019).

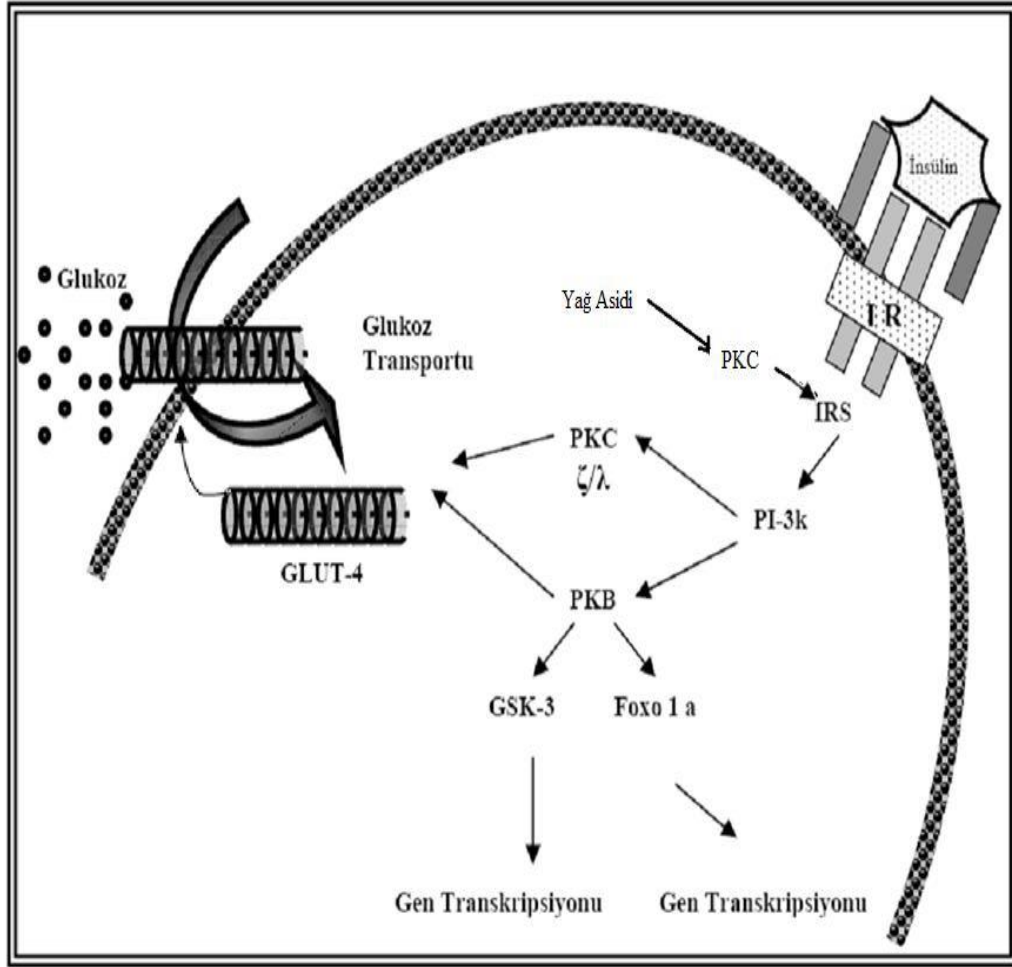
2.1.4.2. Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnci

Dolaşım sistemi içerisinde bulunması gereken miktardaki insüline karşı yetersiz yanıt olarak tanımlanan IR, vücut için bir patofizyolojidir ve obez, diyabetik olmayan bireyler ile T2DM'li bireylerde görülebilir (Savaş 2017).

Düzenli metabolizmanın ihtiyaçlarından olan insülin hormonu; karbonhidrat, yağ ve proteinlerden enerji üretmektedir. Glukoneogenez ve Glikojenoliz inhibasyonu ile oluşan glikojeni karaciğerde saklanmasını temin ederken yağ ve kas dokularındaki glukozun kullanımı ve saklanması görevini yapmaya zorlar. Bunun yanında lipid ve protein işlevselliğinde insülinin ciddi etkisi bulunmaktadır (Gören 2008).

Langerhans adacıklarındaki beta-hücrelerince sentezlenen insülin hormonun etkili şekli, A zincirinde 21 ve B zincirinde 30 aminoasit olmak üzere iki zincirli polipeptitten meydana gelmektedir (Champe 2007). Belirlenen hücrenin plazma membran yüzeyindeki yoğun afiniteli transmembran glikoprotein özellikli alıcıların insülin ile aktifleşmesi sonucunda etkisini gösterir. Reseptör tirozin kinaz grubunda bulunan insülin reseptörü, disülfid yapılarıyla ilişkili 2 α ve 2 β subünit ile meydana

gelen heterotetramerik şekilde glikoprotein olarak görülür. B subunitini oluşturan transmembran, ekstraselüler ve intraselüler bölümlerin intrinsik tirozin kinaz özellikleri bulunmaktadır. Hücre membranının dış tarafında insülin reseptörlerinin hormonu yakalayan bölümü, iç tarafında ise tirozin kinaz bölümü bulunmaktadır. Reseptörün dış tarafına insülinin katılması ile aktifleşir ve tirozin kinaz fosforilasyon ile kinaz aktifleşir ve IRS (insülin reseptör substrat) proteinlerinin fosforilasyonunu sağlar. Fosforile olmuş IRS proteinlerine bağlı fosfatidil inozitol-3 kinaz (PI-3k) aktifleşir. İnsülin etkileşiminde görevli olan PI-3k, fosfatidil inozitol-3,4 bifosfat(PIP2) ile fosfatidil inozitol-3,4,5-trifosfat'ı (PIP3) meydana getirir. PIP2 ve PIP3'teki yükseliş protein kinaz kaskadını oluşturarak fosfo-inositole dayalı kinaza eklenir. Protein kinaz B(PKB) ve protein kinaz C(PKC) ise fosfoinosit'e dayalı kinaz'ın substratları olarak görülmektedir. Serin/treonin kinaz olan PKB, glukoz transport protein-4 (GLUT-4)'in plazma yüzeyine ilerlemesini sağlayarak; glukozun hücreye girişini hızlandırır. Adipositlerde ve iskelet kasında GLUT-4 barındıran veziküllerin hücre yüzeyine ilerlemesinde, lipid ve glikojenin üretiminin hızlanmasında ve başka metabolik yollara etki edilmesinde PI-3k neden olmaktadır. Bunun yanında PKB, glikojen sentaz kinaz-3'ü engelleyerek glikojen sentazın defosforilasyonunu hızlandırarak glikojen üretimini uyarmaktadır (Mlinar 2007, Schinner 2005). (Şekil 2. 1).



Şekil 2. 1. Hücre içi insülin iletim mekanizması (Schinner 2005).

Abdominal obezitenin yanında IR de MetS'in temelinde bulunan etkili değişkenlerden biridir. Organların insüline verdikleri tepkinin yetersiz kalması durumuna IR denilmektedir. İnsülin metabolizmasındaki her hangi bir bozukluk IR'ne neden olabilmektedir. İnsülinin reseptörle birleşmesiyle oluşan bozukluklara; insülin reseptörünün tirozin kinazda düşüş, pirüvat dehidrogenaz uyarımında düşüş, glikojen sentazda düşüş, glikoz transportunda düşüş örnek olarak verilebilir (Grundy 2006).

Karaciğerde glukoneogenez ve glikojen katabolizmasını engelleyerek glukoz sentezini düşüren insülin, hücre yüzeyindeki glukoz aktarıcıları çoğaltarak glukozun hücre içine daha çok girmesini sağlar. Yağ dokusunda ise insülininden etkilenen lipaz

enziminin çalışmasını engelleyerek yağ asitlerinin dolaşım seviyelerini düşürür (Champe 2007).

İnsülin direncinin yükselmesi ve yağ dokusunun fazlalaşması tip 2 diyabetin hücrel değişimlerine neden olmaktadır. Karaciğerde TG toplanmasını harekete geçiren SYA'ların plazma yoğunluğundaki fazlalaşma, IR'ne işaret etmektedir. Ancak IR'nin meydana gelmesinde SYA'ların etkisi çok farklı sistemleri de barındırır. İnsülin direnci ile obezitenin bağlantısının kurulmasında; adipoz dokuda enerjinin toplanmasının yanında peptid kompleman etkenlerinden bazılarının dolaşım sistemine katılması ve sitokin göndermesiyle endokrin organ işlevi görmesi dikkate alınmalıdır. SYA'lar üzerinde yapılan yeni araştırmalar IR'nin hücrel değişimlerindeki etkisi konusunda göstermiştir ki; kas dokudaki glukoz emilimini düşürmesi ve karaciğerden glukozun atılımını hızlandırması ile SYA'lar insülin zıttı özelliktedir (Shulman 2000).

İnsülin direnci; genetik aktarım özelliğine sahip hücresel patolojik bir durum olmakla birlikte koroner kalp hastalığı, DL, hipertansiyon, glukoz intoleransı patofizyolojisi ve obezitenin oluşmasının başlıca nedenleri arasında gösterilmekte ve insanlığın % 25'inde bulunmaktadır. İnsülin direncinin oluşmasında hareketli yaşam, santral obezite, genetik özellikler ve yaş durumları etkilidir. İnsülin direncinin oluşmasında poligenik durumdaki genetik defektin etkili olduğu ileri sürülmektedir. İnsülin direncinin baskınlığı ve tip 2 diyabetik bireylerin bazılarında “peroksizom proliferatör hareketli reseptör-gamma (PPAR- γ)” üzerinde baskın mutasyonlar tespit edilmiştir (Gören 2008).

Tip 2 diyabetik bireylerin akrabalarında obezite ve diyabet olmamasına rağmen IR'nin tespit edilmesi, genetik eğilimin önemini göstermiştir. DL, HT, albüminüri, endotel disfonksiyonu ve koagülasyon anormalliğinin ilerlemesine neden olan IR, bu şekilde KVH'ın meydana gelmesine de kapı aralamaktadır (Gören 2008).

Periferik IR'nin ölçülmesinde değişik yöntemler uygulanmaktadır. Bu yöntemlerden hiperinsülinemik öglisemik klemp testi, IR'nin değerlendirmesinde temel yöntem olarak kabul edilmekle birlikte kolay yapılamaması ve pahalı giderleri sebebiyle gerçekleştirilmesi kolay değildir. Bir başka yöntem olarak HOMA-IR denklemi ise ilk defa Matthew ve arkadaşlarınca ifade edilmiştir (Matthews 2004). Bu yöntem IR'yi ve β hücre fonksiyonunu ölçebilmek için insülin ve glukoz seviyelerinin dikkate alınmasıyla yapılan kolay bir yöntemdir.

HOMA formülü hesaplanması şu şekildedir;

$$\text{HOMA-IR} = [\text{açlık serum insülini } (\mu\text{U/ml}) \times \text{açlık serum glukozu } (\text{mmol/l})] / 22,5$$

$$\text{HOMA- } \beta = [20 \times \text{açlık serum insülini } (\mu\text{U/ml})] / [\text{açlık serum glukozu } (\text{mmol/l}) - 3,5]$$

2.1.4.3. Metabolik Sendrom ve Dislipidemi

Lipoproteinlerin nicelikleri ve fonksiyonlarındaki bozulmalar DL olarak adlandırılmaktadır (TEMD 2017). Metabolik bozukluklardan bir diğeri olan DL,

obezite varlığında çok karşımıza çıkar ve görülme ihtimali de VKİ'nin artışına göre yükselir. Diğer taraftan dislipidemik bireylerin % 25,5'nin kilosu normal, % 37,4'ünün kilosu fazla, % 36,1'i ise obez olarak belirlenmiştir. Bu yüzden 16 yaşından büyüklerin kilosu fazla veya obez olmaları halinde ya da kilo alımlarının progresif şekilde olması halinde DL varlığının gözlenmesi tavsiye edilmektedir. Tarama yaparken HDL-K, LDL-K, kolesterol, total kolesterol, nonHDL kolesterol ve TG baz alınmalıdır.

Obez bireylerin plazma lipoptetin paterni değişiklik gösterirken LDL-K, total kolesterol ve TG çoğunlukla artmış, LDL-K'da azalmış görünür. İnsülin direnci kaynaklı hepatik TG'nin fazla oluşması ve fazla karbonhidrat kullanımından kaynaklanan hepatik VLDL'nin fazla oluşması ve lipolizde TG yönünden çok olan lipoproteinlerin eksilmesinden dolayı obezite varlığında hipertrigliserideminin oluşma ihtimali yükselir. Bu yükselmelere fazla alkol kullanımı da etken olarak katılabilir.

Kilolu genç hastalarda görülen kardiyovasküler risk etkeni olarak en başta DL vardır. Yüksek LDL-K ve TG, düşük kolesterol ve total kolesterol ile HDL-K tahmininin 5'ten büyük hesaplanması, KVH riskindeki yükselmeye bağlantılıdır. TG'nin 150 mg/dL'dan büyük görülmesi halinde hastada IR olduğu ve KV riskinin yükseldiği anlamına gelir.

Uygun seviyede LDL-K varlığında bile aterojenikliği, küçüklüğü ve yoğunluğu daha çok olan LDL-K parçacıklarının miktarı fazlalaşır. Bu yüzden LDL-K kesinlikle kontrol edilmeli ve herkeste, hatta KVH riski fazla obezitelere amaçlanan seviyeye indirilmelidir (TEMD 2019).

Metabolik sendromun teşhis ölçütlerinde DL'nin varlığı TG ile HDL-K seviyelerine göre belirlenmektedir. VLDL1 sekresyonunun karaciğerdeki artışında ciddi etkisi olduğu düşünülen DL, IR ve MetS'te görülmektedir (Therond 2009). MetS'te gösteren DL, KVH risk faktöründe artış gösterdiği tespit edilmiştir (Güven 2005 ve Bozbaş 2008).

Birçok ülkede genç ölümlerin en önemli sebebi olan DL, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların (ASKVH) oluşma ihtimalini artırmaktadır (Yang 2015). ASKVH ihtimalini yükselten etkenlerden DL, önüne geçilebilmesi en muhtemel olanıdır (FERENCE 2017). Şöyle ki, Ateroskleroz patogenezini doğrudan etkilemesinin yanında insanlarda görülme sıklığı fazladır ve belirtisi görülmemektedir. Kuzey Amerika ve Avrupada yaşayan bireyler üzerinde yapılan çalışmalarda, iki yetişkinden birisinde DL'nin bulunduğu belirtilmiştir (Goff 2006 ve Go 2013). Türkiye'de gerçekleştirilen araştırmalarda ise yetişkin bireylerin %80'i dislipidemik olarak tespit edilmiştir (Bayram 2014). Tip2 diyabet ve obezitenin günümüzdeki hızlı artışı DL'nin de sıkça görülmesine neden olmaktadır.

Hayat tarzına dayanarak oluştuğu iddiası DL için doğru olmamaktadır. Çünkü otozomal dominant kalıtmı tek gen hastalığı olan ve dünya genelinde çok fazla rastlanan Ailesel Hiperkolesterolemi (AH)'nin belirtileri, hayat tarzına bağlı olmaksızın oluşan fazla kolesterol seviyeleri ve erken ASKVH ile birlikte görülür. Türkiye'de AH oranlarına ilişkin bilgi bulunmama ile birlikte başka toplumlarda heterozigot AH (HeAH) oranları 1/100'den 1/500'e kadar gösterilmiştir (Zamora 2017). Lipid seviyeleri fazla olan birçok poligenik ailesel DL bulunmakta ve insanlarda karşılaşıma oranı % 5-7 seviyelerindedir. AH gibi hayat tarzlarıyla bağlantı bulunmayan poligenik ailesel DL'lerin bir bölümü yalnızca TG etkisiyle görülürken bir başka bölümü de LDL-K ve TG etkisiyle görülmektedir. Daha çok ASKVH ihtimaliyle beraber araştırılan DL, TG seviyesindeki fazla artış halinde pankreatit tehlikesinin yükselmesi de dikkate alınmalıdır.

Yapılan birçok araştırmada, primer ve sekonder önleme için lipit düşürücü ilaçlar grubu olan statinlerden yararlanılmasının ASKVH kaynaklı mortaliteyi düşürdüğü belirtilmiştir (Boekholdt 2012 ve Robinson 2012). Araştırma göstermiştir ki, kardiyovasküler faydanın çokluğu LDL-K seviyelerindeki düşüş ile orantılıdır (Cannon 2015). Buna dayanarak LDL-K seviyelerinde güçlü düşüşleri sağlayan birçok ajan ortaya çıkartılmış ve güzel sonuçlar alınmıştır (Sabatine 2017).

2.1.4.4. Metabolik Sendrom ve Hipertansiyon

Hipertansiyon, MetS'nin en etkili bileşenlerinden biridir ve kardiyovasküler hastalık bakımından da tek başına risk faktörüdür (TEMD 2019). MetS'te HT'nin oluşma nedenleri hakkında kurulan en güçlü hipotez, hiperinsülinemi kaynaklı sodyum reabsorbsiyonunda meydana gelen fazlalaşma olduğu kabul edilmektedir (Reaven 2003). HT bireylerde obezite bulunmamasına rağmen IR'nin olduğu tespit edilmiştir (Vijan 2003).

Fazla kilo kan basıncında artışa sebep olur. Framingham kalp incelemesinde, hipertansif kadınların % 28'inde, erkeklerin % 26'sında obezite veya fazla kilo varlığını tespit etmiştir. Erkek ve kadınlardaki fazla kilo HT'nin tekrar ilerleme ihtimalini (rölatif risk: RR) artırdığı tespit edilmiştir (Erkeklerde RR:1,46, kadınlarda RR:1,75).

Vücut kitle indeksinin artmasıyla HT artışı ve yoğunluğu bağlantılıdır. HT'nin ilerlemesini etkileyen kan volümü ve sistemik vasküler direnci, obezitenin fazlalaşması ile beraber görülmektedir. Vücudumuzdaki 10 kg fazla ağırlığın, SKB'mı 3 mmHg, DKB'mı 2,3 mmHg yükselttiği; buna bağlı olarak KAH riskinin %12, felç geçirme tehlikesinin % 24 fazlaştığı belirtilmiştir. 1988-04 aralığındaki bilgilere göre yapılan NHANES-3 araştırmasında, HT görülme ihtimali, VKİ <25 kg/m² bulunan erkek ve kadınların % 15, VKİ >30 kg/m² bulunan kadınların % 38 iken erkeklerde %42 olduğu tespit edilmiştir.

Obez bireylerde sistemik vasküler direnç ile kardiyak output yükselmiştir. Renin-anjiyotensin-aldosteron hareketliliğindeki fazlalaşmanın, hiperinsülinemi ve IR'nin, obeziyle görülen uyku-apne hastalığının, leptin-melanokortin yolağının bu yükselmeye etkisinin büyük olduğu ileri sürülmektedir.

İnsülin varlığında vazodilatör özellik gösterirken, insülin direnç varlığında sempatik sistem aktivasyonu yükselir, böbreklerde tuz ve su reabsorbsiyona, damarda muslüler hipertrofi oluşumuna ve endotel disfonksiyona yardımcı olmaktadır (TEMD 2019).

Visseral yağın fazlalaşması, başka yapılar ile kan basıncında yükselmeye neden olabilir. İnsülin direnci varlığında, insülin vazodilatasyon baskısının düştüğü, fakat böbreklerden sodyum geri emilimine olan baskısının sürdüğü ileri sürülmektedir (Cornier 2008).

Metabolik sendrom görülen hastaların 1/3lük kısmında kan basıncını yüksek olduğu tespit edilmiştir. MetS'te NCEP ATP III verilerine göre HT görülme ihtimali erkeklerde %58,6 kadınlarda %38,7 olarak gösterilmiştir. IDF bulgularında bakıldığında erkeklerde %83,4 kadınlarda ise %63,3 olarak gösterilmiştir. HT'li vakarlarda glikoz, insülin ve lipoprotein fonksiyonlarının yok olması sıklıkla görülmekte olup bunun nedeni hususunda ise IR ihtimali vurgulanmaktadır.

Evrensel boyutta bakıldığında MetS prevalansı yetişkinlerde ortalama %22 olarak tespit edilmiştir. 2025 yılında bu verilerin %29,2'ye kadar yükselmesi beklenmektedir (TEMD 2019).

2.1.4.5. Metabolik Sendrom ve Endotel Disfonksiyonu

Oksidatif stresi meydana getiren HT, diyabet, sigara kullanımı ve DL şeklindeki risk etkenleri damarda inflamasyona ve endotel disfonksiyona neden olmaktadır. Ayrıca vazodilatör yapıcı nitrik oksit seviyesindeki azalma oksidatif baskının yükselmesini etkileyerek vasküler karmaşıklıklara kapı aralayan patobiyolojik sonuçları ortaya çıkarmaktadır (Schalkwijk 2005).

Hiperinsülinemi ve IR ile endotel işlevselliği kötüleşmekte ve vasküler zararın ilerlemesine neden olmaktadır. IR'nin zararlarında bir tanesi de NO bağlantılı vazodilatasyonu engellemesidir. Diyabet ve MetS varlığında NO seviyesi, süperoksit dismutaz benzeri reaktif oksijen radikallerinin fazla sentezlenmesi halinde düşmektedir. İnsülin direnci ile endotel disfonksiyon seviyesi birbiriyle orantılıdır (Rosen 2005). İnsülin oranının hipersinsülinemde artması ile oksidatif baskı nedeniyle oluşan nükleer etki, kappaB (NF-κB)'i harekete geçirerek solubl vasküler hücre adezyon molekül-1 (sVCAM-1)'i ve solubl hücrelerarası adezyon molekül-1(sICAM-1)'i fazlaca bırakılmakta, bu durumun aterosklerozun inflamatuvar evresi

olarak kabulünü sağlamaktadır. Bunun yanında C-reaktif proteindeki bölgesel yoğunluk, interlökin benzeri proinflamatuvar sitokinlerde üretimi meydana getirir (Schalkwijk 2005). Bu şekilde damar düz kas ve endotel hücrelerine hiperinsülinemi doğrudan baskı kurarak aterosklerozun oluşmasına destek olmaktadır (Rosen 2001).

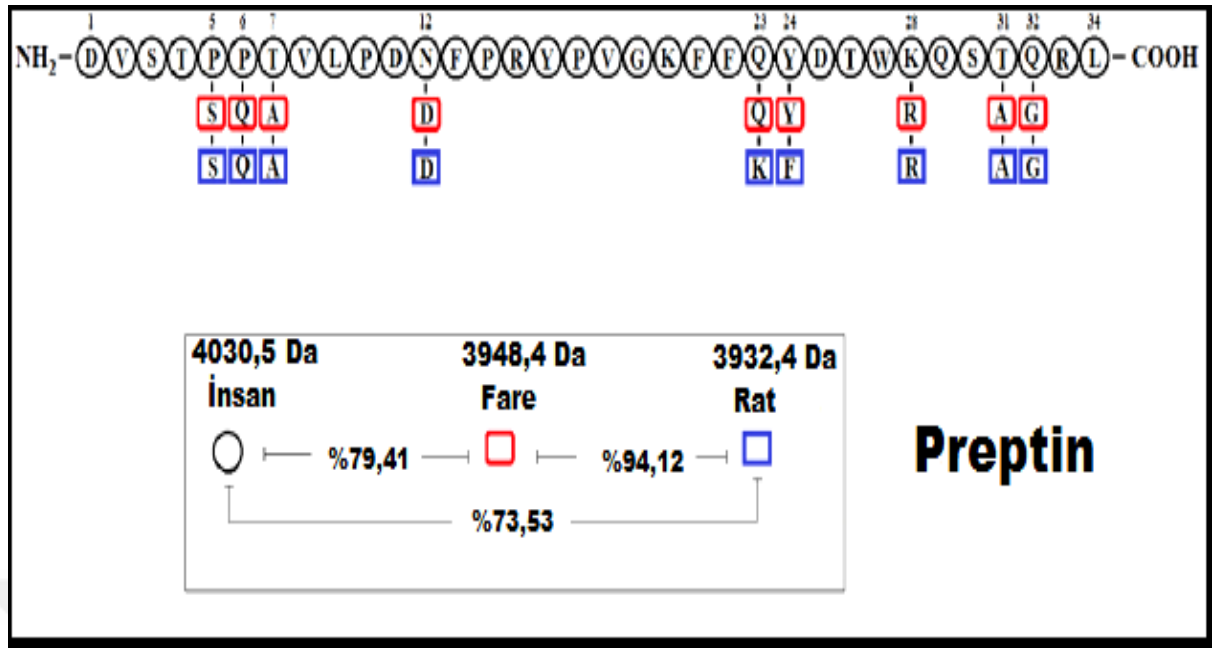
2.1.4.6. Metabolik Sendromda Vasküler İnflamasyon ve Protrombotik Durum

İnflamatuvar sitokinler yanında adipoz dokudan birçok madde üretilir. İnflamatuvar etkinliklerinde görev alan en güçlü sitokin olarak gösterilen interlökin-6 (IL-6), C-reaktif protein sentezindeki en önemli uyarıcılardan birisidir. Adipoz dokudan başka üretilen olarak ise, tümör nekroz alfa (TNF- α) gösterilebilir. Lipogenezi engelleyen TNF- α , apoptotik adipositin yapılmasını ve lipolizi yükselterek obezite oluşumunu engellemektedir. Bu hastalardaki prokoagülan ya da protrombotik düzeni ortaya koyan en güzel ölçümler ise plazminojen ve fibrinojen hareketlendirici inhibitör-1 (PAI-1)'deki artıştır. Sonucunda da aterogenezin artmasına ve akut koronerin ilerlemesini sağlayan trombüs oluşmasına zemin hazırlar (Gören 2008).

2.2. PREPTİN

2.2.1. Preptinin Yapısı

Preptin, pankreasın beta hücrelerinden pankreastatin, amilin ve insülin ile beraber sentezlenen bir hormondur (Matfin 2008). Orjini pro-insülin benzeri büyüme faktörü 2 (Pro-IGF-2)'dir. İnsülin ailesinin en yeni üyesi olarak anılmaktadır (Steppan 2002 ve Bailey 2001). Pro-IGF-2'de başlangıç Asp'tan sonundan Leu'sine uzanan preptin hormonu, Pro-IGF-2 'deki E fragmanından oluşmaktadır (Aydın 2014)(Şekil 2.3).

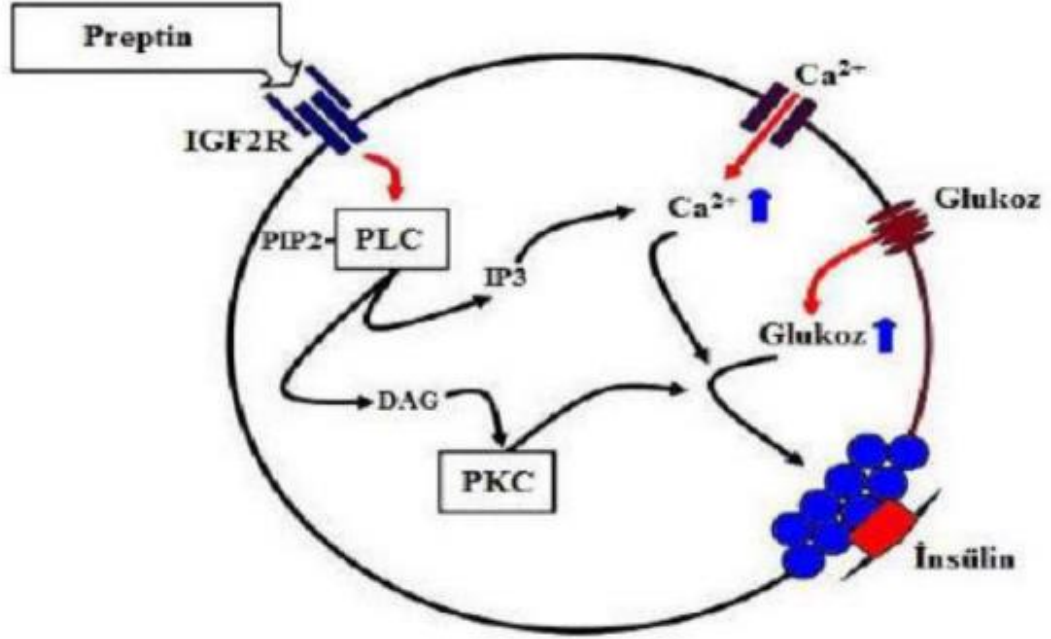


Şekil 2. 3. Preptin yapısı (Aydın 2014)

34 aminoasitlik 3948 Da yapıya sahip olan preptin, 2001 yılında gerçekleştirilen çalışma ile ilk kez farelerin beta-TC6-F7 hücrelerinden izole edilmiştir (Buchanan 2001). Elde edilen sentetik preptin, pankreastaki ilgili hücrelerinden glikoz ile uyarılan insülin sekresyonunun artmasına sebep olmaktadır. Bu sebeple preptinin insülin salgılanması üzerine metabolik etkileri merak konusu olmuştur ve araştırmacıların dikkatini çekmiştir (Buchanan 2001).

Preptinin aminoasit diziliminin insan ve sıçanlar arasında % 73,53 oranında benzer olduğu, insan ve fare arasındaki bu benzerliğin ise % 79,41 oranında olduğu bildirilmiştir (Cheng 2012).

Pankreas beta hücrelerinden sekrete edilen endokrin peptid yapıdaki preptin, IGF2R etkileyerek harekete geçirir. Buna bağlı olarak protein kinaz C (PKC) hücre içindende sekonder iletişim düzenini aktifler. Ardından fosfolipaz C (PLC) ile bağıntılı şekilde glukoz seviyelerinde kalsiyum bağımlı insülin salınımının uyarıldığı öne sürülmektedir (Yang 2009) (Şekil 2. 4.).



Şekil 2. 4 : Preptin ve IGF2 birlikteliği ile insülin salgılanmasının mekanizması (Yang 2009).

2.2.2. Preptinin Sentez Yerleri ve Etkileri

Preptin hormonu vücutta birden fazla yerden salgılanmaktadır. Bunlar ;

- Böbrek \Rightarrow Glomerul, Korteks ve Henle Loplari
- Karaciğer \Rightarrow Sinüzoidal Hücreler
- Pankreas \Rightarrow β Hücreleri
- Tükürük Bezi \Rightarrow Kanal Hücreleri
- Meme Dokusu

olarak ifade edilmiştir (Aydın 2014).

İnsülin ve peptid aileleri (gastrik intestinal ve endokrin)'nin son üyesi olan preptinin (Chang 2012). Bir çok etki mekanizması bilinmektedir. Yapılan çalışmalar sonucu preptinin etki mekanizmalarını şu şekilde sıralanabilir ; (Aydın 2014).

- Hücre Farklılaşması
- Osteoblastların hücre aktivitesi
- Kemik yoğunluğu düzenlenmesi
- Karaciğer glukoz üretiminde sınırlama
- İnsülin sensitivitesinde modülasyonu
- Makrobesine metabolik adaptasyon
- Enerji hemostazının düzenlenmesi

21.fenilalanil kalıntısından proteaz enzimi yardımıyla kesilerek küçük parçalara ayrılan preptin'in (Baykuş 2012) insülin salınımına bir etkisi olmamasına karşın olgun preptin, glukoz-bağımlı insülin sekresyonunu uyarmaktadır (Buchanan 2013).

Hiperinsülemi, obezite ve IR üçlüsü arasında güçlü bir korelasyonun preptin ile bağlantılı olabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte karaciğer aracılı glukoz sentezini inibe edecek olan preptinin, diyabet patogenezinde önemli bir etkiye sahip olduğu ileri sürülmektedir (Buchanan 2013).

İnsülin hormonunun benzer etkilerini sergileyen preptin, kemik üzerindeki anabolik etkisini göstererek (Buchanan 2001) osteoklast apoptozunun azalmasına, osteoblast ve osteoklastlarda hücre aktivitesini ve hücre farklılaşmasının artmasına öncülük etmektedir (Cornish 2007, Zhang 1994).

2.2.3. Preptinin Metabolizmadaki İşlevleri

Buchanan ve ark. (2001) 'nın yaptığı bir çalışmada pankreas adacık hücrelerinin glikoz tarafından uyarılmasıyla sentetik preptin insülin salınımını arttırdığı, rat pankreasına preptin infüzyonu glukoz bağımlı insülin salınımının 2.fazını %30 artışını sağlarken anti preptin immünoglobulin infüzyonu 1.fazının %29, 2.fazının %26 azalmasına neden olduğu gösterilmiştir. Elde edilen bu veriler preptinin glikoz ile oluşan insülin salınımının fizyolojik olarak artırdığını ileri sürmektedir. Böylece preptinin insülin salınımını başlatılmasında görevli olmayıp,

var olan insülin salınımının artırılmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Glukoza yanıt olarak preptin, insülin ile birlikte beta hücrelerinden salınır (Buchanan 2001).

Yang ve arkadaşlarının yaptıkları deneylerde T2DM'li hastalarda preptin seviyesinin sağlıklı kişilere göre artış olduğunu ve plazma preptin düzeyinin HbA1C ve HOMA-IR indeksi ile pozitif bir korelasyon sergilediği gösterilmiştir (Yang 2009).

Endokrin peptidi olan preptin, IGF2R 'yi aktivasyonu sonucu protein kinaz C ve fosfolipaz C ile ilişkili olarak artmış glukoz konsantrasyonlarında kalsiyum aracılı insülin salınımını uyardığı ileri sürülmektedir (Chang 2012).

Diabetes mellitus ve IR'nin arttığı polikistik over sendromu (PCOS) hastalarında çalışması yapan Çelik ve ark. (2011) aynı doğrultuda yaş ve vücut kütle indeksine sahip sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında serum preptin seviyesinin anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir. Yapılan bu çalışmada PCOS'lu hastalarda açlık serum preptin konsantrasyonlarının serum insülin, HOMA-IR indeksi ve M-Ferriman-Gallwey skoru ile anlamlı olurken, VKİ ile anlamlı bir sonucu olmadığını ifade ederek preptinin PCOS patogenezinde rol oynayabileceğini tespit etmişlerdir.

Preptin seviyelerini PCOS'lu hastalarda ve PCOS ile glukoz toleransı varlığını ve preptin seviyesi arasındaki bağlantıyı irdeleyen Bu ve ark. (2012) bu konuda bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Glukoz toleransı normal olan PCOS'lu hastalar, IGT olan PCOS hastaları ile kıyaslandığında preptin düzeylerinin IGT olan grupta anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte serum preptin seviyeleri PCOS'u olmayan hastalarda IGT olan hastalarda normal glukoz toleransına sahip olanlar karşılaştırıldığında artmış olduğu tespit edilmiştir.

Baykuş ve ark. (2012) yapmış oldukları bir çalışmada gestasyonel DM'si olan 20 ve gestasyonel DM'si olmayan 20 gebeden oluşan bir çalışma grubunda serum preptin konsantrasyonlarını tetkik etmişlerdir. Gestasyonel DM'si olanlar

sağlıklı gebelerle karşılaştırıldığında serum preptin seviyesini düşük olduğunu bildirmişlerdir. Fakat gruplar arasındaki bu karşılaştırmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ifade edilmiştir. Gestasyonel DM'li hastalarda gebelik sırasında preptin düzeylerindeki düşüşün, yüksek glukoz bulunması halinde preptin seviyesinin inhibe olması ile ilişkili olabileceğini saptamışlardır.

Gestasyonel DM'si olan gebeler ve gestasyonel DM'si olmayan gebelerin yer aldığı kontrol grubu ile fetuslarının kord kanında bulunan preptin düzeylerini araştıran Aslan ve ark. (2011) 'ı yapıkları bu çalışmalarında maternal serum ve kord kanında bulunan preptin düzeylerini incelemeye almışlardır. Gestasyonel DM'si olan grupta kontrol grubundaki gebelere oranla maternal serum ve kord kanındaki preptin konsantrasyonlarını anlamlı olarak arttığını bildirmişlerdir.

2.3. KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ

Günümüzde KVH ile bağlantılı risklerin indirgenmesi için diyabetin erken teşhisine dair araştırmalar ön plana çıkmıştır.

İnsülin salgılanması ve insülin etkisindeki bozukluklardan meydana gelen T2DM prediyabetik evreleri bozulmuş glukoz toleransı ve açlık hiperglisemisi olarak tanımlanan ve dünyada en çok görülen endokrin hastalıktır (Guyton 2006 ve Gerich 2000).

Dünya Kalp Federasyonu (WHF) verilerine göre KVH'lar için sigara, HT, yaşlılık, 200 mg/dl'den büyük total kolesterol seviyesi, 100 mg/dl'den büyük LDL-K seviyesi ve 40 mg/dL'den küçük HDL-K seviyesi risk faktörü olarak belirtilmiştir. Bunların yanında sedenter hayat tarzı, hiperglisemi ve obezite KVH'lar ve aynı zamanda T2DM'in benzer risk etkenleridir (Gerich 2000).

Damar homeostazisinde etkili olan endotel, otokrin, parakrin ve endokrin etkiye sahip olmasının yanında damarda bariyer görevi de görmektedir (Endemann 2004). Normal endotel fonksiyonunun yokluğu ile tanımlanan endotel disfonksiyonu,

prokoagulan ile antikoagulan, proinflamatuvar ile antiinflamatuvar mediatörler ve gevşeme ile kasılma etkenleri arasındaki düzenin yok olması sonucu meydana gelir.

Vazokonstriktörlerin miktarındaki artma ya da vazodilatör maddelerin sistemik dolaşıma geçme oranının düşmesi sonrası endotel bağımlı vazodilatasyonda düşüş gerçekleşir ve endotel disfonksiyonu oluşur. Bunun sonucunda proinflamatuvar, proliferatif ve prokoagulan ortam gelişmektedir. Birçok çalışmada vasküler olayların risk artışının ve tip 2 diabetes mellitusun MetS ile bir bağı olduğu bildirilmiştir (Endemann 2004 ve Schalkwijk 2005 ve Davignon 2004).

Metabolik sendrom her yönüyle endotel üzerinde negatif etkiye sahiptir. Bozulmuş endotel fonksiyonu ve ateroskleroz patogenezinde artışa sebep olan MetS'in, IR ve T2DM riskini de yükselttiği bilinmektedir (Tziomalos 2010).

Dislipidemi, HT, diyabet ve sigara gibi risk faktörlerinin bir araya gelmesiyle meydana gelen oksidatif stres, endotel disfonksiyonuna ve damar içerisinde inflamasyona sebep olur, vazodilatör etki gösteren maddelerin fonksiyonunda azalma olur, artan oksidatif stres, diğer biyolojik mediyatörleri de aktifleştirir ve vasküler olaylara neden olan bir çok biyolojik ve patolojik olaylar serisi birbirini takip eder. İnflamasyonun ardından düz kas hücreleri damardan intima tabanına giderek çoğalır ve hücre dışı matriks proteinlerinin artmasına destek olurlar. Sonuç olarak aterosklerotik plaklar yapılaşmaya başlar (Endemann 2004 ve Schalkwijk 2005 ve Davignon 2004).

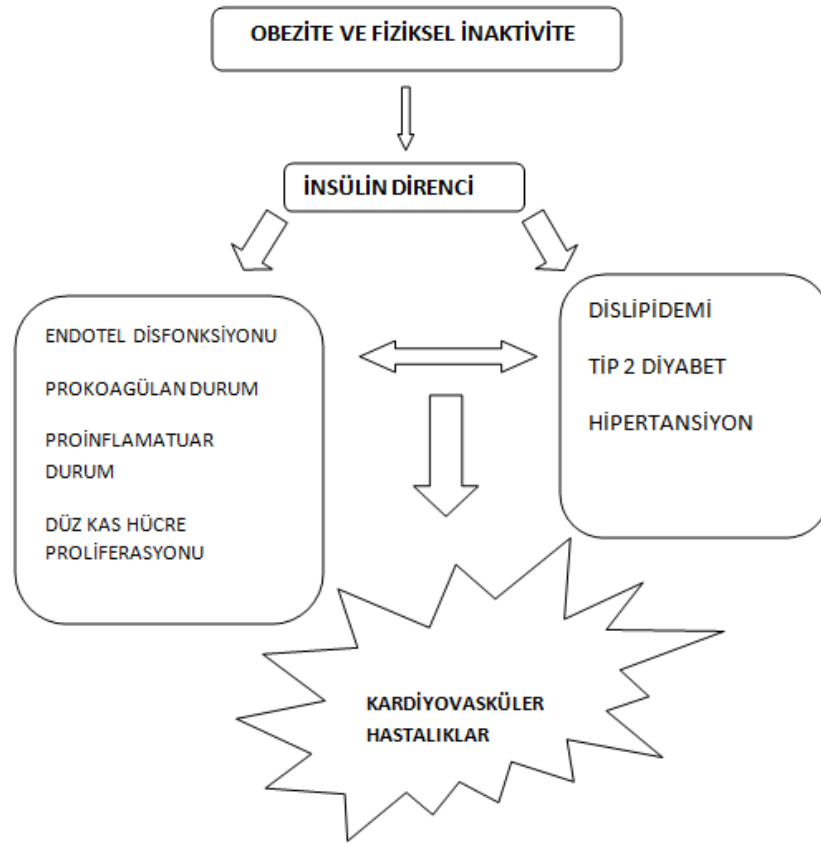
Yağ dokusunun endokrin bezler arasında yer almasından itibaren MetS, IR ve T2DM 'nin yağ dokusu ile bağlantısını inceleyen birçok araştırma olmuştur. Bu araştırmalar yağ dokusundan sekrete edilen faktörler üzerinden KVH ile hiperglisemi bağımlı ortaya çıkarmayı amaçlamaktadır.

Kesitsel ve uzun zamanlı yapılan araştırmalarda MetS'li bireylerde kardiyovasküler hastalık riskinin 1,5 kattan daha çok olduğu gösterilmiştir. Bu riskin artışında temel neden obezite olmayıp, obezitenin oluşumuna büyük destek sağladığı MetS'in var olmasıdır (Balkan 2013). 87 klinik araştırmada MetS teşhisinde NCEP

tanımlamalarının esas alındığı 951,083 hastanın katılımıyla sağlanan çalışmada MetS'in,

- kardiyovasküler hastalık riskini 2.35,
- kardiyovasküler mortaliteyi 2.40,
- tüm sebepli mortaliteyi 1.58, miyokard infarktüsü riskini 1.99
- inme riskini 2.27 kat artırdığı gösterilmiştir (Mottillo ve ark. 2010)

Fibrinolitik ve koagülasyon sistemlerdeki farklılıklar ve bozukluklar metabolik risk bileşenleriyle bağlantılıdır. Protrombotik durum aterojenik işlevle bağlantılıdır ve damar içerisinde plak var olmasını arttırabilmektedir (Bakris 2001).



Şekil 2.5 Kardiyovasküler Hastalık ile Metabolik Sendrom bağlantısı (Grundy 1998).

Kardiyovasküler hastalık riskinin artması, tek başına obezite ile ilgili olmayıp IR ya da MetS ile bağlantılı risk etkenleri grubuyla da ilişkilendirilmektedir. Gösterilen örnekler bu durumu açıklamaktadır. Şöyle ki ;

- Framingham popülasyonu üzerinde gerçekleştirilen araştırmada, obez kişilerde kardiyovasküler hastalık riski veya diyabet oluşumu MetS'in yokluğunda çok fazla görülmemiştir (Meigs ve ark. 2006). Obez kişilerde MetS varlığında diyabet tehlikesi 10 katına çıkarken kilosu normal olan kişilerde MetS yokluğunda kardiyovasküler hastalık riski 2 katına çıkmaktadır. ATP III MetS ölçütlerine göre ise kilosu normal olan bireylerde diyabet tehlikesi 4 katına çıkarken kardiyovasküler hastalık riski 3 katına çıkmıştır.
- VKİ 30-35 (orta derece) obez olan erkek ve kadın toplam 211 kişide gerçekleştirilen araştırmada, IR'ye en çok hassasiyet gösterenlerin TG yoğunluklarının ve kan basınçlarının en yüksek seviyede olduğu ve IR altı katına kadar farklılık gösterdiği tespit edilmiştir (McLaughlin 2007).

Buna dayanarak, VKİ 30-35 obez kişilerin hepsinde diyabet ya da kardiyovasküler hastalık riskinin gerçekleşme ihtimali aynı değildir. İhtimaller IR'ye göre değişmekle birlikte en çok tehlike altında bulunan grup IR'ye sahip obez kişilerdir.

Yaşam zamanı ve morbiditedeki yükselmenin obezite ile bağlantılı olduğu tespit edilmiştir. KVH ile obezitenin bağlantısı çok defa araştırılan bir konudur. Semptomatik KAH, ateroskleroz ve atriyal fibrilasyon oluşumunda obezite etkisi araştırmalarda gösterilmiştir. Yapılan bir araştırmada da vücut ağırlığındaki on kiloluk fazlalığın koroner arter hastalığı riskinin %12, diastolik kan basıncının 2,3 mmHg ve sistolik kan basıncının 3 mmHg yükselmesine neden olduğu ortaya konulmuştur.

Başlangıçta ateroskleroz ile obezite sadece yağ dokusunda TG olarak ve aterom plağındaki kolesterol yığını olarak ifade ediliyordu. Şimdilerdeyse bunların başta varolan ya da sonradan elde edilen sonuçlar olduğu ileri sürülmektedir.

Aterosklerozis ile obezite benzer patofizyolojik özellikler göstermektedir. İlk olarak DL'nin obezite ve ateroskleroz ile birlikte bulunduğunu ifade etmeliyiz. Bunlara sahip bireylerdeki inflamasyon, serbest yağ asitleri ve LDL-K varlığında harekete geçer. Aterosklerozun bütün aşamalarını aktive edip şiddetini artıran inflamasyon ile T2DM, IR ve obezite bağlantılıdır. Ateroskleroz ile obezite ilişkisindeki esas bağlantıyı inflamasyon oluşturur. Yağ dokudan salgılanan adipositokinlerin oluşturduğu endotelial disfonksiyon, sistemik inflamasyon, IR ve hiperkoagulabilite ise ateroskleroza yardımcı olur. Obez bireylerde aterosklerozun meydana gelmesinde T hücre aktivasyonu, heterojen makrofajların yeniden birikimi, hücre yıkımı ve bazı kemokinler ile sitokinlerin varlığı etkilidir. Obezite bazı metabolik sorunlardaki bağlantıyı IL-18, hs-CRP ve IL-6 benzeri biyobelirteçler tespit eder ve müdahalenin kontrolünü sağlar. Gerçekleştirilen araştırmalardan bir tanesinde, şişman kadınların zayıflaması neticesinde inflamasyon ayraçlarının (IL-18, hs-CRP, IL-16) ve IR'nin zayıflaması, adiponektin seviyelerinde yükselme tespit edilmiştir.

Bunun yanında fazla VKİ seviyesine sahip bireylerin koroner arter lezyonları (fazla orandaki kompleks lezyonlar, yağlı çizgilenmelerde fazlalaşma) çok karışık olmaktadır. Ayrıca obezitenin oluşma evresi de incelenmelidir. Gerçekleştirilen ayrıntılı kohort araştırmalarında, koroner arter hastalığında risk etkeni olarak obezitenin tek başına kabul edilebilmesi için 2 dekat'tan daha fazla sürmesine ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir.

Vücut kitle indeksinin fazlalaşmasının yanında vücudun yağ oranısına da dikkat edilmelidir. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) araştırmasında, koroner arter hastalarındaki viseral yağ dokunun fazlalaşması KVH gelişimi çok tehlikeli duruma getirdiği tespit edilmiştir. Bu durum HT ya da diyabet benzeri komorbid hallerin orantısal eklenmesi veya değiştirilmesi ile de düzelmemiştir. 100

binden çok hasta üzerinde gerçekleştirilen araştırmada, ST elevasyonu bulunmayan akut koroner sendromlu (NSTEMI) bireylere bakıldığında daha çok gençlerde obezite en dikkat çekici etken kabul edilmektedir. Obezitenin ardından tütün tüketimi gelmektedir. Başka akut kardiyovasküler hastalıkların meydana gelmesinde de obeziteyle bağlantı görölmüştür. VKİ’de gerçekleşecek bir birim fazlalaşma hemarolik inme ihtimalinde %6 ve iskemik inme ihtimalinde %4 yükselişe neden olmaktadır.

Obezite hastalarındaki mortalite sayıları yanıtıcı görölebilmektedir. Araştırmalarda adipozite ayıracı için VKİ tercih edilmiş ve bu araştırmalarda VKİ’nin mortalite ile U grafiği ya da J grafiğine benzer bağlantı kurulmuştur. VKİ oranı gerekenden fazla olduğunda mortalite seviyesinin de yükseldiği yapılan araştırmalarda ortaya koyulmuştur. VKİ’nin az olması halinde de yükselmiş mortalite bağlantısı tespit edilmiştir. Bu yüzden mortaliteye göre en doğru kilonun belirlenmesi zor olmaktadır. Örnek vermek gerekirse VKİ:25-29,9 kg/m² arasında olan bireylerde mortalitenin VKİ ile bağlantısı düşünöldüğü gibi görölmemektedir. Fazla kilolu bireylerde mortalite seviyesi bazı araştırmalarda da çok az ya da farklılaşmadığı tespit edilmiştir. Örnek olarak NHANES I-III araştırmasında rölatif mortalite hali ve aşırı ölüm verilerine bakıldığında normal kilodaki bireylere oranla fazla kilodaki bireylerin mortalite seviyelerinde düşüş, birinci (1.) evre obez bireylerde mortalite seviyelerinde dikkate çeken farklılaşmanın bulunmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca ikinci (2.) evre, üçüncü (3.) evre obez bireylerde ve hafif kilodaki bireylerde mortalite seviyelerinin yükseldiği tespit edilmiştir.

Yapılan bir meta-analizde; 57 prospektif araştırmaya 894.576 kişi eklenmiş ve en az olan mortalite seviyesi 22,2-25 kg/m²’da görölürken 5 kg/m² eklenmesi halinde mortalite seviyesi her seferinde %30 arttığı gözlenmiştir. VKİ’nin 22,5-25 kg/m² ‘dan küçük olması halinde mortalite/VKİ’nin ters orantılı olduğu görölmüştür. Düşük kilodaki bireylerde mortalite nedeni olarak en dikkat çeken solunum yollarındaki hastalıklar ve akciğer kanseri olmuştur (TEMD 2019).

Vücudumuzun en değerli lipidi olan kolesterol, safra asitlerinin oluşması için öncül madde olarak bulunmakta, hücre membran düzeninde yer almakta ve steroid hormonların oluşmasında görev almaktadır. Kolesterolün gereksinimi halinde dokulara gönderilmesi, Apolipoprotein B (ApoB) izli lipoproteinler ile gerçekleşmektedir. Dokuların kolesterol gereksinimi sağlamak üzere ApoB izli lipoproteinler durmadan vasküler intimaya gidip gelirler. Endotel disfonksiyonu, oksitadif stres, inflamasyon ya da ApoB izli lipoproteinlerin gezinişindeki yoğunluğun fazlalığı halinde ApoB intimaya çok daha fazla girmekte ve makrofajların fagositesine uğramaktadır (Goldstein 2015). Kalsifikasyon sonucu makrofajlar nekroza uğrar ve vasküler intimada yığılma oluşur. Bu yığılmalar yağlı çizgilenme olarak ifade edilir. Daha lümeni küçültmemiş lezyonun durumu aterosklerozun ilk aşamasıdır (Moore 2011).

Kardiyovasküler etkilerin oluşmasında ve aterosklerozun gelişmesinde birçok etken bulunmaktadır. ApoB izli lipoprotein seviyesi, karşılaşma yoğunluğu ve bunların yanında başka tehlike yaratan etkenlerin oranı ve seviyesi de diğer yönden tanımlayıcıdır. Ancak ApoB izli lipoproteinlerin yokluğunda aterosklerozun ilerlemesi kesinlikle mümkün değildir (FERENCE 2017). Tehlikeli hayat tarzı bulunan insanların daha çocukluk evresinde yağlı çizgilenme ortaya çıkmaktadır (Berenson 2009). Hareket halindeki ApoB izli lipoproteinlerin birçoğunu (> % 90) az seviyedeki LDL-K meydana getirmektedir. Buna dayanarak yapılan klinik çalışmalarda, LDL-K içeriğindeki kolesterol seviyesinin tespiti bize, hareket halindeki LDL-K seviyesini göstermektedir. Bu da demek oluyor ki ApoB izli bütün lipoproteinler için LDL-K seviyeleri kullanılabilir. Bu bakış açısı birçok sefer uyumlu neticeler gösterir. Ama, MetS ve DM hastalarında çok rastlanan aterojenik dislipidemi için LDL-K tespitiyle LDL-K seviyesinin ölçülmesi aldatıcı görülebilir. Bu durumlarda LDL-K partiküller ufak ve ağırdır, ayrıca kolesterol seviyeleri LDL-K seviyelerini yanlış göstermektedir. Aterojenik dislipideminin varlığında LDL-K seviyesi yükselmektedir. Mendelyen çalışmaları, randomize kontrollü çalışmalar veya prospektif kohortlar LDL-K'nin ateroskleroz patogenezinin olan esas işlevini göstermiştir (FERENCE 2017).

Uygun lipid seviyeleri çoğunlukla epidemiyolojik araştırmalar ile insanların yaklaşık değerlerine göre belirlenir. Fakat bu değerlendirme uygun seviyeler üzerindeki düşüncelerimizde ciddi hatalara neden olur. Zira hayat tarzındaki yanlışlıklar günümüz insanların lipid seviyelerini değiştirmiştir. Atalarımız avcı-toplayıcı iken günümüz insanların hayat tarzları bambaşka şekildedir. Hala avcı-toplayıcı hayat tarzını yaşayan bir grup insan üzerinde gerçekleştirilen incelemede, serum lipidlerinin günümüz insanlarına oranla aşırı biçimdeki azlığı dikkat çekmektedir. Avcı-toplayıcı grup üzerinde gerçekleştirilen incelemede Total-K seviyelerinin 100-150 mg/dl, LDL-K seviyelerinin de 50-75 mg/dl aralığında bulunduğu, 70 ila 80 yaşında dahi aterosklerozun ilerlemediği tespit edilmiştir (O’Keefe 2004). Memelilerin birçoğunda ve yeni doğan insanlarda LDL-K seviyeleri 20-40 mg/dl aralığında saptanmıştır. Gerçekten de fizyolojik durum için bu seviyeler normal görülmektedir (FERENCE 2017). Bu seviyelerin geçilmesi halinde ateroskleroz ilerleme riskinin yükseldiği ifade edilebilir.

Yapılan epidemiyolojik araştırmalarda, serum lipidlerinin bir noktadan sonra ASKVH riskini yükselttiği ya da düşürdüğü tespit edilmiştir. Bu bilgiler ışığında serum lipid seviyelerini ASKVH riski bakımından en uygun, son sınırdaki ve yüksek tehlikeli seviyeler şeklinde ayırım yapılabilir. Bazı kılavuzlar bu şekilde ayırım yapmazken (NCEP 2002, Anderson 2013 ve Stone 2014) bazıları ise değişik kesme ölçülerini ve risk gruplarını kullanarak başka ayırımları çalışmışlardır (NCEP 2002 ve Jellinger 2017).

Tablo 2. 6. : Dolaşımdaki Lipitlerin Kategorilendirilmesi (TEMMD 2019)

	Optimal (mg/dl)	Sınırdan yüksek (mg/dl)	Yüksek (mg/dl)
Total-K	<200	200-239	>240
LDL-K	<100 <70*	130-159	>160 ≥190 (Çok Yüksek)
HDL-K	≥60	Erkek 40-59 Kadın 50-59	Erkek <40 Kadın <50
Trigliserid	<150	150-499 (Hafif HTG)	500-880 (Orta HTG) ≥880(Şiddetli HTG)
Apo B	<90 <80*		

* ASKVH veya risk eşdeğeri durumlar için, HTG=Hipertrigliseridemi

Yetişkin bireyin yakın zamanda ASKVH ihtimali toplam kardiyovasküler risk olarak ifade edilmektedir. ASKVH'nın ilerlemesinde etkili risk etkenleri olarak genetik yatkınlık, cinsiyet, yaş ölenemezken DL, obezite, HT, sigara kullanımı vb. etkenler önlebilmektedir. Bu risk etkenlerinin fazlalığı ve yoğunluğu kişiden kişiye farklı olmaktadır. bu nedenle toplam kardiyovasküler tehlike tahminiyle kişi bazlı ASKVO mortalitesi belirlenebilmektedir. Toplam kardiyovasküler riskin tahmini için çoğunlukla 40 yaş üstü bireylerin 10 senelik zaman dili esas alınmaktadır. Bu tahmin kimi çalışmalarda tüm ASKVO'ları bulundururken (NCEP 2002, Anderson 2013 ve Stone 2014), kimi çalışmalarda ise yalnızca hayati ASKVO'ları bulundurmaktadır (Catapano 2016).

Hayat tarzlarında yanlışlıklar çağımızda birçok kronik hastalıkların oluşmasında etkilidir. Bu yüzden obezite, DL, Tip2 diyabet, HT vb. hastalıkların iyileştirilmesi için ilk olarak hayat tarzlarına dikkat edilmesi ve risk etkenlerinden uzak durulmalıdır. Ancak risk ihtimalini artıran etkenlerin yoğunluğu çok fazlaysa, hayat tarzında yapılacak iyileştirmeler tek başına etkili gelmeyecek ve bilimsel çalışmalara ihtiyaç duyulacaktır. Primer önleme için incelenen dislipidemik hastanın toplam kardiyovasküler risk seviyesinin tespit edilmesi, bize hastanın hayat tarzı için uygun tavsiyeler verebilir, doktorların müdahale zamanına ve sıklığına karar

vermesinde yardımcı olacaktır. Bu şekilde risk ihtimali fazla bireye daha güçlü müdahalede bulunulabilecektir. ASKVH riskini düşürmeyi amaçlayan bütün kılavuzlar toplam kardiyovasküler risk tahminini tavsiye ederler (Catapano 2016 ve Jellinger 2017).

Toplam kardiyovasküler risk tahmini, temelde iyi olan ve hiçbir tıbbi problemi bulunmayan hastaların ilerleyen zamanlarda meydana gelebilecek ASKVH kaynaklı olgu ve ölüm riskini gösterir. Bu nedenle ASKVH varlığında ya da ASKVH risk bulunan kronik böbrek yetmezliği, diyabet gibi bireylerde veya AH ya da birey bazlı risk etkenleri fazla olan bireylerde toplam kardiyovasküler risk tahmini yapılmaz. Bu şekildeki bireylerin risk ihtimali zaten fazladır ve risk etkenleri için ciddi müdahale gerekmekte ve hayat tarzında yenilik yapılmalıdır.

Değişik birçok DL kılavuzu birbirinden başka risk tahminlerini uygulamaktadırlar. Bu tahminler çoğunlukla Avrupa ve Kuzey Amerika'da gerçekleştirilen araştırmalar neticesinde temellendirilmiştir. Türkiye'de uygulanacak toplam kardiyovasküler risk tahminini doğru yapabilmek için toplumumuzdaki bireylerin özellikleri göz önüne alınmalıdır. Bu yüzden bizim için kardiyovasküler riskin hesaplanmasında ESC/EAS kılavuzunda gösterilen SCORE hesaplama biçiminin uygulanması en doğru sonucu verecektir (Catapano 2016). SCORE hesaplama biçimi değişik seviyelerde KVH riski bulunan, büyük coğrafyaya sahip, oniki (12) değişik Avrupa kohortunda tahmin edilmiş ve ortalama 200 bin insanın 3 milyon kişi/yıllık incelemesi ve 7900 önemli kardiyovasküler olguyu barındırmaktadır (Conroy 2003).

Toplam kardiyovasküler riski tahminleri çoğunlukla KAH bazlı olgu ve ölüm ihtimallerini göstermektedir. Oysa SCORE uygulaması, önceden kardiyovasküler hastalık bulunmayan bireyin 10 yıllık süreçte yaşayacağı aterosklerotik olgu (inme, myokard infarktüsü, ani kardiyak ölümü, damar tıkanıklığına bağlı sorunlar) kaynaklı ilk ölüm riskini tahmin etmektedir. Yapılan kesin risk hesabı, ESC/EAS kılavuzunda uygulanan SCORE risk tahmininde bize yardımcı olmaktadır. SCORE'a göre belirlenen ölüm riskine bakarak toplam olay riskini hesaplamak gerekirse erkekler için bu risk miktarının 3 katını almalıyız. Kadınlarda ise katsayıyı daha çok, yaşlı

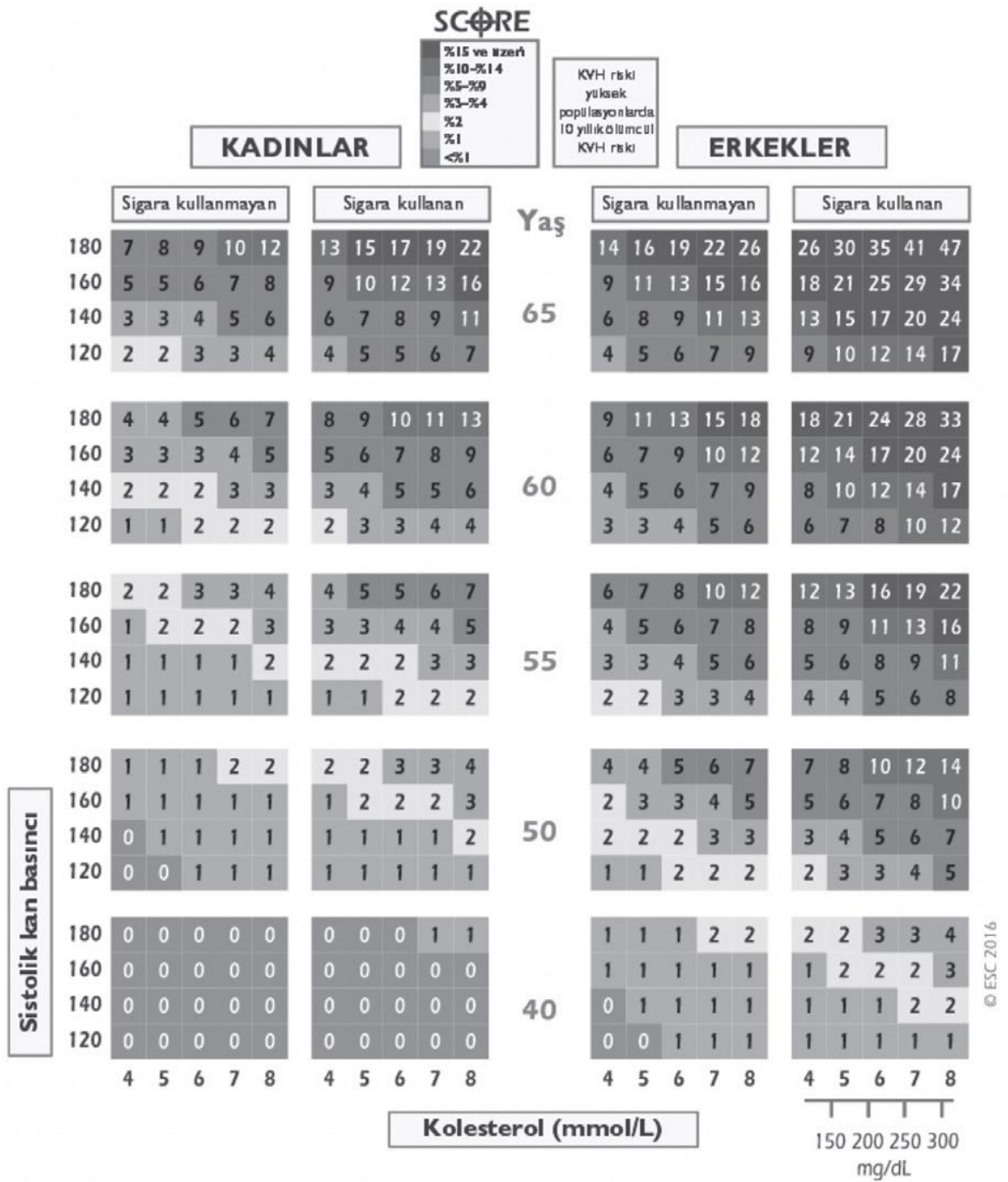
bireylerdeyse daha az almalıyız. Dolayısıyla erkeklerde SCORE'a göre yapılan risk tahminleri %5 olması toplam KVH değerini ortalama %15'e çıkarmaktadır.

SCORE'a göre yapılan tahminde 10 yıl içindeki kardiyovasküler ölüm riski %1'den küçükse az riskli, %1-5 aralığındaysa normal, %5'den büyükse çok riskli ve %10'dan büyükse çok fazla riskli ifade olunur. (Şekil 2. 6.)

Çok yüksek risk	<ul style="list-style-type: none"> • Klinik olarak kayıt altına alınmış KVH. Örneğin, geçirilmiş MI, akut koroner sendrom (AKS), koroner revaskülarizasyon (perkütan koroner girişim), KABG cerrahisi, diğer arteriyel revaskülarizasyon işlemleri, inme, geçici iskemik atak ve periferik arter hastalığı (PAH). • Görüntüleme yöntemleri ile kayıt altına alınan KVH. Örneğin, koroner anjiyografide veya karotis ultrasonuyla plak gösterilmesi. • Proteinüri gibi hedef organ hasarı olan veya sigara, hipertansiyon veya dislipidemi gibi önemli bir risk faktörü bulunan DM olguları. • Ağır KBH (eGFR <30 mL / dak / 1.73 m²). • 10 yıllık KVH ölüm riski SCORE ≥ %10
Yüksek risk	<ul style="list-style-type: none"> • Tek bir risk faktörünün belirgin bir şekilde yükseldiği durumlar, özellikle Total-K >310 mg/dL (AH) veya kan basıncı ≥180/110 mmHg olması • Diğer diyabetliler (bazı genç Tip 1 diyabetli insanlar düşük veya orta risk grubunda değerlendirilebilir). • Orta düzeyde KBH (GFR 30-59 mL/dak/1,73 m²). • 10 yıllık KVH ölüm risk SCORE %5-10
Orta risk	10 yıllık KVH ölüm risk SCORE %1 ve <%5
Düşük risk	10 yıllık KVH ölüm risk SCORE <%1

Şekil 2. 6. : SCORE Risk Hesaplamasıyla ASKVH Risk Sınıflandırılması (TEMD 2019).

Kırk yaş üstü bireylerde SCORE risk tahmininde; yaş, cinsiyet, Total-K, sigara kullanımı ve sistolik kan basıncı verilerinin bir arada bulunduğu anda tespit edilen oran 10 yıllık dönemdeki kardiyovasküler kaynaklı ölüm riskini göstermektedir.(Şekil 2. 7.)



Şekil 2. 7. : SCORE ile Kardiyovasküler Risk Belirleme Grafiği (TEMD 2019).

Toplam kardiyovasküler risk tahmini daha çok 40 yaşından büyük bireylerde uygulanmıştır. Bu yüzden genç bireylerde uygulanması zordur. Genç bireylerdeki risk kendilerine oranla fazla görünse de hayatta tahmini kalma zamanlarından dolayı kesin risk oranları az görülecektir. Halbuki gençler kendi grupları içinde bakıldığında diğer gruba oranla riskleri çok daha fazladır. Bu sonuçlar, risk altındaki bireylerde hatalı bir rehavete ve kötü yaşam biçiminin sürekliliğine neden olmakta ve zorunlu

önlemlerin uygulanmasını erteleyebilir. Buna çözüm üretmek ve genç bireylerin kardiyovasküler risk tahminini yapabilmek üzere ESC/EAS kılavuzu, genç bireylerdeki kardiyovasküler risk varlığını kendileriyle kıyas yapılan tablo ile gerçekleştirmiştir (Catapano 2016). Bu şekilde ASKVH bakımından 10 yıllık mutlak riski az olan genç bireyi benzer yaşlardaki bireyle kıyasladığımızda risklerdeki değişikliği belirleyebiliriz.

Bakılması gereken diğer bir açı da genç olması nedeniyle mutlak kardiyovasküler riskin az olduğu düşünülen bireylerin risk yaşlarını tespit etmektir. Farklı ASKVH risk etkenlerini bulduran bireyin risk yaşı, benzer seviyede riske sahip fakat uygun risk etkenleri düzeyi bulunan bireyin yaşıdır. Bu nedenle riski fazla olan 40 yaşındaki bireyin risk yaşı 60 görülebilir. Risk yaşı, önlemler ile engellenmezse ASKVH riski olan genç bireylerin yaşam öngörüsünün azaldığı doğrudan anlaşılacaktır. Kardiyovasküler risk yaşının tespiti ile bireyin kendini tanınması ve bulunduğu riskin boyutunu anlaması bakımından yararlı ve hayat şeklinde yenilikler gerçekleştirmesine yardım edebilir. Fakat tespit edilen değerlere göre klinik uygulamaların yapılması önerilmemektedir.

SCORE tablosunda hesaplanan risk, yaşlılarda bulunduğu miktar normalden çok fazla görülmektedir. Ayrıntılı bakıldığında, sigara kullanmayan kadınlar dahil edilmezse, 65 yaş üstü bireylerin tamamına yakını orta risk grubu ile yüksek risk grubunda (SCORE değeri 5 ila 10 arasında) bulunmaktadır. Bu nedenle risk etkenleri iz miktarda bulunsa da bu bireylerin tamamına yakınında statin tedavisinin uygulanması gerektiği görülmektedir. SCORE tahminlerinin ülkemizdeki gelişmesini sağlayan yapısında risk değerleri çok fazla olduğundan sorun da açık şekilde görülmektedir.

Buna dayanarak yaşlı bireylerde sadece SCORE risk değerlerine göre risk hesaplaması yapmak hatalı sonuç verecektir. Bunun yanında 70 yaş üstü bireylerde statin tedavisinin primer önleyicilerde mortalite seviyesini düşürdüğünü ispatlayan bilgiler bulunmamaktadır. Bu nedenle benzer bireylerdeki klinik uygulamalar

ferdileştirilmeli ve yardımcı olan risk etkenlerinin gücüne ve uygulanan başka ilaçların adedine bakılarak yöntem belirlenmelidir (TEMD 2019).

Metabolik sendromlu kişilerde görülen subklinik kardiyovasküler hastalıkların varlığının da kardiyovasküler hastalık riskinin artmasında etkili olduğu ileri sürülmüştür (Ingelsson 2007).

Kısacası, obezite ile mortalite ve KVH arasında bağlantının olduğu, obezite hastalarında KVH olgusu dikkatle incelenmelidir. Bunun yanında obez bireylerde KVH bakımından risk yaratacak başka patolojiler (HT, HL, DM, vb.) özellikle incelenmelidir. Dünyada hızlıca yayılan diyabet ve metabolik sendrom, araştırmacıları bu hastalıkların tanı, tedavi ve patogenezinde görev alan ayıraçlar hususunda araştırmaya yönlendirmiştir. Bu araştırmaların sonucunda da KVH'nin önüne geçilebileceği umudu taşınmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalına başvuran yaşları 18-65 arasında bulunan ve metabolik sendrom hastası olarak tanımlanmış 58 kişi (18 erkek ve 40 kadın) alındı. Kontrol grubuna ise diyabet, HT ve HL tanısı almayan sağlıklı 30 kişi (9 erkek ve 21 kadın) dahil edildi. Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 27.12.2018 tarih ve 2018.12 sayılı etik kurul onayı alınarak çalışmaya başlandı.

Obezite tanısı Dünya Sağlık Örgütü'nün bildirdiği kriterlere göre konuldu. VKİ kişinin ağırlığının boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile hesaplanır. Bu formüle göre “VKİ= Ağırlık (kg)/Boy (m²)” hastalar VKİ = 18,5 – 24,99 kg/ m² ise normal, VKİ = 25.0-29.9 kg/m² ise fazla kilolu, VKİ =30-39,9 kg/m² ise obez, VKİ >40 ise morbit obez olarak değerlendirilir.

Metabolik sendrom tanısı NCEP ATP III kriterlerine göre konuldu. Bu kriterler; Bel çevresi Kadında ≥88 cm, Erkeklerde ≥ 102 cm, Tansiyonu 135/85 mm/Hg ve üzeri, açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dl, TG ≥ 150 mg/dl, HDL-K kadında ≤ 50mg/dl, erkekte ≤ 40 mg/dl şeklindedir. NCEP ATP III’de yer alan bu 5 kriterden 3’ünün varlığında MetS tanısı konulabilmektedir (TEMD 2019).

Dislipidemi için; Total-K > 200mg/dl, LDL-K > 130mg/dl, HDL-K erkekte <40mg/dl, kadında <50mg/dl ve TG >150 mg/dl durumlarının varlığına değerlendirildi (TEMD 2019).

SCORE risk değerlendirmesi için, TEMD 2019 Dislipidemi klavuzunda yayınlanmış olan SCORE Risk Hesaplamasıyla ASKVH Risk Sınıflandırılması ölçütleri kullanılmıştır (Şekil 2. 6.).

Bireylerde IR’yi belirlemek için HOMA-IR ve QUICKI hesaplaması yapıldı. HOMA-IR değerleri 2,7 ve üzerinde, QUICKI değerleri 0,33 ve üzerinde olan

bireyler insüline dirençli kabul edildi. HOMA (homeostasis model assessment of insulin resistance) indeksi [$HOMA-IR = \text{insülin } (\mu\text{IU/ml}) \times \text{glukoz (mg/ dL)} / 405$] formülü kullanılarak hesaplandı. QUICKI (Quantitative İnsulin Sensitivity Check Index) [$1/\log.\text{fasting insulin}(\mu\text{IU/ml}) + \log.\text{fasting glucose(mg/dL)}$] formülü ile hesaplandı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, kilosu, boyu, tansiyonu, bel çevresi, kalça çevresi ölçümleri fizik muayene sırasında kayıt altına alındı. Çalışma kapsamındaki hastalardan onam formlarının alınmasını takiben ortalama 10-12 saatlik açlıktan sonrasında hasta ve kontrol grupları için 5 ml lik jelli tüpe venöz kan alındı. Alınan venöz kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dk. santrifüjünün ardından çalışma yapılana kadar -80 derecede saklandı.

Serum Glukoz düzeyi glukoz oksidaz metodu ile HDL-K, Total-K, TG, Albumin düzeyi enzimatik kolorimetrik yöntem ile Üre üreaz ve glutamat dehidrogenaz ile kinetik test metodu ile Kreatinin düzeyi kinetik kolorimetrik metodu ile ölçüm yapan Roche Diagnostics marka Cobas c6000 (c501) model cihazda çalışıldı. Serum İnsülin düzeyi Kemiluminesans İmmün Ölçüm (ECLIA) Sandviç yöntemi ile ölçüm yapan Roche Diagnostics marka Cobas e6000 (e601) model cihazda çalışıldı. Serum LDL-K düzeyi Friedewald formülü ($LDL-K = Total-K - HDL-K - TG/5$) ile hesaplandı (Friedewald 1972). Tam kan HbA1c düzeyi HPLC metodu ile ölçüm yapan Adams marka HA- 8160 model cihazda çalışıldı.

3.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

Bu çalışmada yararlanılan cihazlar ve teknik ekipmanlar aşağıda listelenmiştir. (Tablo 3. 1)

Tablo 3. 1. : Yararlanılan cihaz ve teknik ekipmanlar.

CİHAZ-TEKNİK EKİPMANLAR	MARKA
Soğutmalı Santrifüj	Rotina
Otomatik Pipet	Scorex
Buzdolabı (2-8°C)	Uğur
Derin Dondurucu (-80°C)	Hettich
Biyokimya Analizörü	Roche Cobas c 501
Hormon Analizörü	Roche Cobas c 601
HbA1c Analizörü	ADAMS HA – 8160
Mikro ELISA Okuyucu	Biotek
Mikro ELISA Yıkayıcı	Biotek

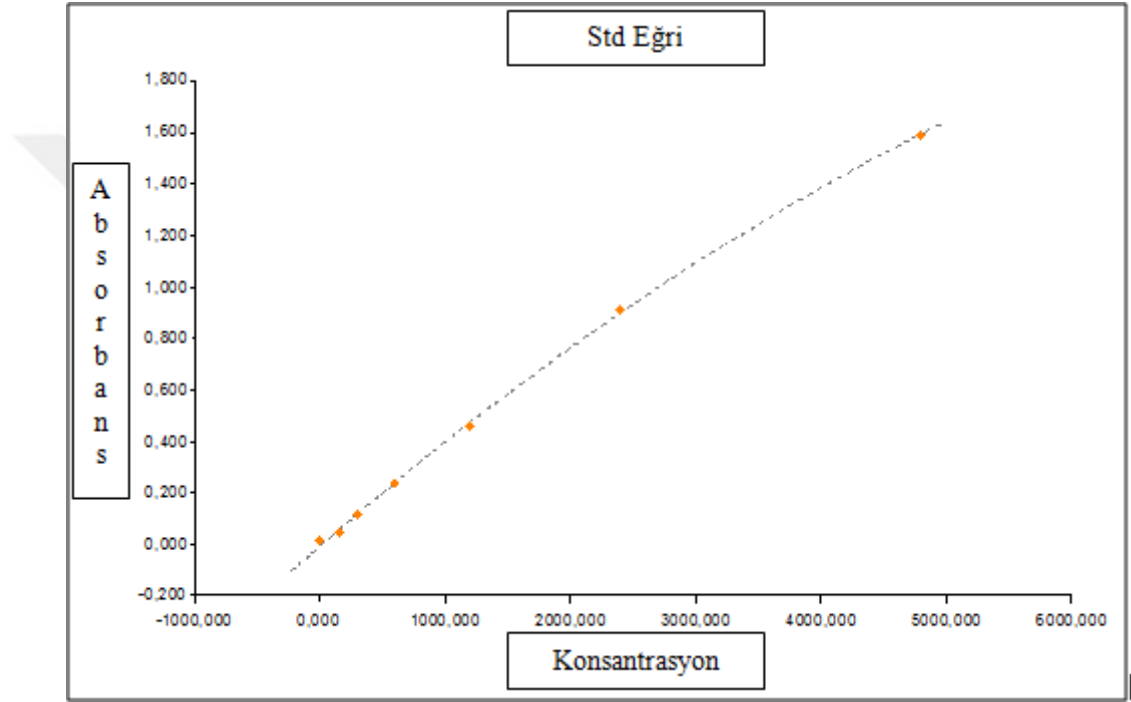
3.2. Serum Preptin Düzeyi Ölçümü

Preptin düzeyi ELISA yöntemi ile ölçüldü. Bioassay Technology Laboratory Human Preptin ELISA (Cat No : E1448Hu, Shanghai, China) kiti ile çalışıldı.

Prensip: İnsan serum preptin düzeyinin belirlenmesinde biyotin çift antikor sandviç yöntemi uygulandı. Standart solüsyonları ile serum örnekleri preptin monoklonal antikor kaplı kuyucuklara eklenerek inkübasyon yapıldı. Daha sonra biyotin izli anti Preptin antikorlarının ilave edilmesiyle streptavidin-HRP'ye tutunma

sağlandı. Yeniden yapılan İnkübasyonun ardından yıkama işlemi yapıldı. Bu sayede serbest durumda olan enzimler ortamdan ayrıştırıldı. Substrat ilave edilmesiyle meydana gelen renk değişikliği neticesinde Preptin 'in konsantrasyonu ölçüldü.

Hesap: Her örneğin preptinin standart konsantrasyonu X, standart absorbansı Y olarak belirlenmiş olan logaritmik fonksiyonla eğri grafiği oluşturuldu. Bu grafik üzerindeki eğride tüm standart değerler ng/L olarak hesaplandı. (Şekil 3. 1.).



Şekil 3. 1: Preptin kalibrasyon eğrisi

3.3.İstatistiksel Analiz

Tüm gruplarda Kolmogorov-Smirnov testi yapılarak parametrik dağılım ve non-parametrik dağılım gösterenler tespit edildi. Parametrelerde gruplar arası farklılığın incelenmesi amacıyla; parametrik dağılım gösteren testler için Independent-t testi, non-parametrikdağılım gösteren testler için Mann-Withney U testi kullanıldı. Gruplar içinde incelenen parametreler arasındaki ilişkileri saptamada;

normal dağılımlar için Pearson korelasyon analizi, normal olmayanlar için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Preptin kesim değeri belirlenebilmesi için ROC analizi kullanıldı. Çalışmamızın istatistiksel verileri SPSS 22 programı kullanılarak hesaplandı ve $p < 0,05$ olması istatistiksel yönden anlamlı olarak değerlendirildi.



4. BULGULAR

Metabolik Sendromlu hastaların kontrol grubuna göre değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi (Tablo 4. 1.):

Preptin, yaş, bel çevresi, kalça çevresi, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, glukoz, insülin, LDL-K, HDL-K, total kolesterol, TG, HOMA, HbA1c, VKİ, QUICKI, SCORE risk değerlendirmesi MetS'te kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.(sırasıyla p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,005, p=0,000, p=0,000 p=0,008, p=0,000, p=0,033, p=0,001, p=0,043, p=0,000, p=0,000, p=0,000).

Metabolik Sendromlu hastalarda VKİ normal (N) ve VKİ fazla kilolu (FK) gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi (Tablo 4. 2.):

Bel çevresi, kalça çevresi, TG, kreatinin, VKİ, SCORE risk değerlendirmesi hastalık aktivitesi VKİ kilolu olan grupta, VKİ normal olan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Preptin değeri ise (p=0,447) bu iki grup arasında anlamlı bulunmadı. (p=0,006, p=0,011, p=0,017, p=0,005, p=0,000, p=0,011 sırasıyla).

Metabolik Sendromlu hastalarda VKİ normal (N) ve VKİ obez (O) gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi (Tablo 4. 3.):

Preptin, yaş, bel çevresi, kalça çevresi, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, glukoz, insülin, LDL-K, HDL-K, total kolesterol, TG, HOMA, üre, VKİ, QUICKI, SCORE risk değerlendirmesi hastalık aktivitesi VKİ obez olan grupta, VKİ normal olan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu. (sırasıyla p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,001, p=0,001 p=0,003, p=0,000, p=0,012, p=0,003, p=0,012, p=0,000, p=0,000, p=0,000).

Metabolik Sendromlu hastalarda VKİ normal (N) ve VKİ morbid obez (MO) gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi (Tablo 4. 4):

Preptin, yaş, bel çevresi, kalça çevresi, sistolik kan basıncı, DKB, glukoz, insülin, LDL-K, HDL-K, total kolesterol, HOMA, VKİ, QUICKI, SCORE risk değerlendirmesi hastalık aktivitesi VKİ morbid obez olan grupta, VKİ normal olan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu. (sırasıyla p=0,016, p=0,021, p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,018, p=0,001, p=0,003 p=0,026, p=0,033, p=0,001, p=0,000, p=0,000, p=0,013).

Metabolik Sendromlu hastalarda KVH risk açısından SCORE düşük risk ve SCORE orta risk gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi (Tablo 4. 5):

Preptin, yaş, bel çevresi, kalça çevresi, sistolik kan basıncı, glukoz, insülin, LDL-K, HDL-K, total kolesterol, TG, HOMA, üre, VKİ, QUICKI, SCORE risk değerlendirmesi SCORE orta risk grubunda SCORE düşük risk grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.(sırasıyla p=0,005, p=0,000, p=0,000, p=0,003, p=0,000, p=0,005, p=0,000, p=0,013 p=0,020, p=0,001, p=0,000, p=0,000, p=0,012, p=0,001, p=0,000, p=0,000).

Metabolik Sendromlu hastalarda KVH risk açısından SCORE düşük risk ve SCORE yüksek risk gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi (Tablo 4. 6.):

Preptin, yaş, bel çevresi, kalça çevresi, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, glukoz, insülin, LDL-K, HDL-K, Total-K, TG, HOMA, üre, VKİ, QUICKI, SCORE risk değerlendirmesi SCORE yüksek risk grubunda SCORE düşük risk grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.(sırasıyla p=0,001, p=0,000, p=0,000,

p=0,000, p=0,000, p=0,027, p=0,007, p=0,007, p=0,004 p=0,021, p=0,003, p=0,000, p=0,018, p=0,005, p=0,020, p=0,000, p=0,000, p=0,000).

Metabolik Sendromlu hastalarda KVH risk açısından SCORE düşük risk ve SCORE çok yüksek risk gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi (Tablo 4. 7.):

Preptin, yaş, bel çevresi, kalça çevresi, sistolik kan basıncı, insülin, LDL-K, HDL-K, total kolesterol, TG, üre, VKİ, QUICKI, SCORE risk değerlendirmesi SCORE çok yüksek risk grubunda SCORE düşük risk grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.(sırasıyla p=0,004, p=0,001, p=0,000, p=0,015, p=0,000, p=0,049, p=0,033 p=0,029, p=0,031, p=0,008, p=0,001, p=0,003, p=0,009, p=0,003).

Metabolik Sendromlu hastalarda KVH risk açısından SCORE orta risk ve SCORE yüksek risk gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi (Tablo 4. 8.):

Preptin, yaş, bel çevresi, kalça çevresi, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, VKİ, SCORE risk değerlendirmesi SCORE yüksek risk grubunda SCORE orta risk grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.(sırasıyla p=0,000, p=0,046, p=0,000, p=0,005, p=0,012, p=0,006, p=0,000 p=0,000).

Metabolik Sendromlu hastalarda dislipidemisi olan ve dislipidemisi olmayan gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi (Tablo 4. 9.):

Preptin, yaş, bel çevresi, kalça çevresi, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, glukoz, insülin, LDL-K, HDL-K, total kolesterol, TG, HOMA, HbA1c, VKİ, QUICKI, SCORE risk değerlendirmesi dislipidemisi olan grupta dislipidemisi olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu.(sırasıyla p=0,000, p=0,019, p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,008, p=0,001, p=0,000 p=0,001, p=0,000, p=0,001, p=0,005, p=0,052, p=0,000, p=0,000, p=0,021).

Metabolik Sendromlu hastalarda insülin direnci olan ve insülin direnci olmayan gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi (Tablo 4. 10.):

Preptin, yaş, bel çevresi, kalça çevresi, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, glukoz, insülin, LDL-K, HDL-K, total kolesterol, TG, HOMA, HbA1c, VKİ, QUICKI, SCORE risk değerlendirmesi insülin direnci olan grupta insülin direnci olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu.(sırasıyla p=0,004, p=0,001, p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,003, p=0,004, p=0,000, p=0,008 p=0,001, p=0,022, p=0,011, p=0,000, p=0,045, p=0,000, p=0,000, p=0,001).

Metabolik Sendromlu hastalarda hipertansiyonu olan ve hipertansiyonu olmayan gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi (Tablo 4. 11.):

Preptin, yaş, bel çevresi, kalça çevresi, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, insülin, LDL-K, HDL-K, total kolesterol, üre, VKİ, QUICKI, SCORE risk değerlendirmesi hipertansiyonu olan grupta hipertansiyonu olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu.(sırasıyla p=0,006, p=0,002, p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,010, p=0,002 p=0,047, p=0,006, p=0,032, p=0,000, p=0,000, p=0,000).

Metabolik Sendromlu hastalarda yapılan korelasyon verilerinin analizi (Tablo 4. 12.):

Yaş ile preptin arasında negatif korelasyon, bel çevresi ve preptin arasında pozitif, kalça ve bel çevresi arasında pozitif korelasyon, sistolik kan basıncı ve preptin arasında pozitif korelasyon, sistolik kan basıncı ve kalça çevresi arasında pozitif korelasyon bulundu. ($r=-0,265$ $p<0,05$, $r=0,324$ $p<0,005$, $r=0,465$ $p<0,01$, $r=0,293$ $p<0,05$, $r=0,328$ $p<0,05$ sırasıyla).

Diastolik kan basıncının kalça çevresi ve sistolik kan basıncıyla pozitif korelasyonu, glikozun sistolik kan basıncı ile negatif korelasyonu, LDL-K ve insülin

arasında negatif korelasyon gözlemlendi ($r=0,328$ $p<0,05$, $r=0,746$ $p<0,01$, $r=-0,308$ $p<0,05$, $r=0,321$ $p<0,05$ sırasıyla).

HDL-K ve glukozun negatif korelasyonu, total kolesterolün yaş ve LDL-K ile pozitif korelasyonu, TG ile bel çevresi arasında pozitif HDL-K arasında ise negatif korelasyonu ve total kolesterol ile de pozitif korelasyonu saptandı ($r=-0,286$ $p<0,05$, $r=0,262$ $p<0,05$, $r=0,821$ $p<0,01$, $r=0,296$ $p<0,05$, $r=-0,424$ $p<0,01$, $r=0,298$ $p<0,05$ sırasıyla).

HOMA'nın preptin, glukoz, insülin ve TG ile pozitif, LDL-K ve HDL-K ile negatif korelasyonu, üre ve sistolik kan basıncı arasında pozitif korelasyonu, albümin ve sistolik kan basıncı arasında negatif korelasyon, HbA1c ile üre arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0,332$ $p<0,05$, $r=0,522$ $p<0,01$, $r=0,836$ $p<0,01$, $r=0,354$ $p<0,01$, $r=-0,349$ $p<0,01$, $r=-0,269$ $p<0,05$, $r=0,391$ $p<0,01$, $r=-0,265$ $p<0,05$, $r=0,523$ $p<0,01$ sırasıyla).

VKI'nin preptin, bel çevresi, kalça çevresi, diastolik kan basıncı ile pozitif, albümin ile negatif korelasyonu, Quıckı ile HDL-K arasında pozitif korelasyon, glukoz, insülin, TG, HOMA arasında ise negatif korelasyonu, SCORE ile yaş arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,308$ $p<0,05$, $r=0,465$ $p<0,01$, $r=0,583$ $p<0,01$, $r=0,301$ $p<0,05$, $r=-0,329$ $p<0,05$, $r=0,324$ $p<0,05$, $r=-0,384$ $p<0,01$, $r=-0,659$ $p<0,01$, $r=-0,296$ $p<0,05$, $r=-0,642$ $p<0,01$, $r=0,407$ $p<0,01$ sırasıyla).

Kontrol grubunda uygulanan yapılan korelasyon verilerinin analizi Tablo 4. 13.):

Kalça çevresi ve bel çevresi arasında pozitif korelasyon, glukozun yaş, bel çevresi ve kalça çevresi arasında pozitif korelasyonu, LDL-K ve preptin arasında pozitif korelasyon, Total kolesterol ile LDL-K arasında pozitif korelasyon, TG ile HDL-K arasında negatif korelasyon, TG ile total kolesterol arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,792$ $p<0,01$, $r=0,776$ $p<0,01$, $r=0,476$ $p<0,01$, $r=0,389$ $p<0,05$, $r=0,424$ $p<0,05$, $r=0,734$ $p<0,01$, $r=-0,584$ $p<0,01$, $r=0,402$ $p<0,05$ sırayla).

HOMA ile preptin, yaş, bel çevresi, kalça çevresi, glukoz ve insülin arasında pozitif korelasyon, üre ile bel çevresi, kalça çevresi, glukoz, HOMA arasında pozitif korelasyon, üre ile HDL-K arasında negatif korelasyon saptandı ($r=0,363$ $p<0,05$, $r=0,420$ $p<0,05$, $r=0,385$ $p<0,05$, $r=0,450$ $p<0,05$, $r=0,691$ $p<0,01$, $r=0,521$ $p<0,01$, $r=0,726$ $p<0,01$, $r=0,709$ $p<0,01$, $r=0,511$ $p<0,01$, $r=-0,371$ $p<0,05$ sırasıyla).

Kreatinin ile yaş, glukoz, üre arasında pozitif korelasyon, kreatinin ile HDL-K arasında negatif korelasyon, HbA1c ile yaş, bel çevresi, glukoz, HOMA, üre, kreatinin arasında pozitif korelasyon, VKİ ile bel çevresi, kalça çevresi, TG, üre, kreatinin arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0,624$ $p<0,01$, $r=0,454$ $p<0,05$, $r=0,519$ $p<0,01$, $r=-0,707$ $p<0,01$, $r=0,432$ $p<0,05$, $r=0,844$ $p<0,01$, $r=0,367$ $p<0,05$, $r=0,946$ $p<0,01$, $r=0,605$ $p<0,01$, $r=0,702$ $p<0,01$, $r=0,472$ $p<0,01$, $r=0,586$ $p<0,01$, $r=0,382$ $p<0,05$, $r=0,405$ $p<0,05$, $r=0,366$ $p<0,05$, $r=0,529$ $p<0,01$ sırasıyla).

Quickı ile kalça çevresi ve HOMA arasında negatif korelasyon, diastolik ile pozitif korelasyon, SCORE ile yaş, bel çevresi, glukoz, trigliserit, üre, kreatinin, HbA1c, VKİ arasında pozitif korelasyon, SCORE ile HDL-K arasında negatif korelasyon bulundu ($r=0,532$ $p<0,01$, $r=0,545$ $p<0,01$, $r=0,430$ $p<0,05$, $r=0,809$ $p<0,01$, $r=0,382$ $p<0,05$, $r=0,517$ $p<0,01$, $r=0,364$ $p<0,05$, $r=0,600$ $p<0,01$, $r=0,624$ $p<0,01$, $r=0,550$ $p<0,01$, $r=-0,405$ $p<0,05$ sırasıyla).

Tablo 4. 1. : Metabolik Sendromlu hastaların kontrol grubuna göre değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi

ANA GRUP HASTA	METABOLİK SENDROM (n=58)	KONTROL (n=30)	p DEĞERİ
Preptin (ng/mL)	1637,1(36,3-5040)	723,6(315,9-933,5)	0,000***
Yaş (yıl)	54,6 ±12,5	44,8 ±8,0	0,000***
Bel Çevresi (cm)	113,6 ±9,3	89,5 ±7,6	0,000***
Kalça Çevresi (cm)	122,7 ±11,6	103,3 ±5,8	0,000***
SKB (mmHg)	145,8 ±15,6	120,6 ±8,3	0,000***
DKB (mmHg)	89,8 ±8,2	80,8 ±7,2	0,000***
Glukoz (mg/dL)	125,6(83,0-172,0)	99,7(80-140)	0,005**
İnsülin (µIU/ dL)	24,7(3,39-213,30)	7,7(5,2-10,1)	0,000***
LDL (mg/dL)	139,2 ±33,0	106,8 ±27,1	0,000***
HDL (mg/dL)	46,9 ±12,2	54,8 ±12,9	0,008**
Total Kolesterol (mg/dL)	219,5 ±41,3	187,1 ±26,9	0,000***
Trigliserit (mg/dL)	171,7(65,0-485,0)	134,6(37-319)	0,033*
HOMA	8,3(0,85-16,29)	1,8(1,23-3,5)	0,001**
Üre (mg/dL)	30,3 ±8,0	25,0 ±9,2	0,073
Kreatinin (mg/dL)	2,2 ±9,5	0,7 ±0,1	0,231
Albümin (g/L)	4,4 ±0,2	4,4 ±0,3	0,936
HbA1c (%)	8,4(5,00-14,00)	5,6(4,4-7,5)	0,043*
VKİ (kg/m ²)	36,2 ± 4,3	24,0 ±2,2	0,000***
Quickı	0,3 ± 0,03	0,3 ± 0,01	0,000***
SCORE	3,7(0-17)	0,7 (0-3)	0,000***

* p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Tablo 4. 2.: Metabolik Sendromlu hastalarda VKİ normal (N) ve VKİ fazla kilolu (FK) gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi

ANA GRUP HASTA	VKİ <25(N) (n:23)	VKİ:25-30(FK) (n:10)	p DEĞERİ
Preptin (ng/mL)	719,5(315,9-933,5)	766,6(565,2-1097,5)	0,447
Bel Çevresi (cm)	87,3±5,8	98,4±9,7	0,006**
Kalça Çevresi (cm)	102,2±5,4	109,8±7,3	0,011*
Trigliserit (mg/dL)	120,8(37-319)	190,9(85-289)	0,017*
Kreatinin (mg/dL)	0,6±0,1	0,8±0,1	0,005**
VKİ (kg/m ²)	23,0±1,2	27,1±1,4	0,000***
SCORE	0,48(0-1)	2,1(0-5)	0,011*

* p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Tablo 4. 3. :Metabolik Sendromlu hastalarda VKİ normal ve VKİ obez gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi

ANA GRUP HASTA	VKİ <25(N) (n=23)	VKİ:30-40(O) (n=44)	p DEĞERİ
Preptin	719,5(515,9-933,5)	1532,7(36,3-5040)	0,000***
Yaş	42,8±4,1	55,6±12,9	0,000***
Bel Çevresi	87,3±5,8	112,6±8,4	0,000***
Kalça Çevresi	102,2±5,4	119,7±10,3	0,000***
SKB	120,4±8,7	143,3±14,0	0,000***
DKB	80,0±6,7	88,8±7,9	0,000***
Glukoz	94,4(80,4-120)	131,1(86-372)	0,000***
İnsülin	7,7(5,2-10,1)	25,4(3,3-213)	0,001**
LDL	110,4±26,2	138,0±35,6	0,001**
HDL	56,2±11,4	46,7±13,1	0,003**
Total Kolesterol	186,6±27,3	220,6±44,1	0,000***
Trigliserit	120,8(37-319)	169,5(65-485)	0,012*

HOMA	1,8(1,23-2,72)	9,0(0,85-86,2)	0,003**
Üre	22,8±5,9	31,4±20,1	0,012*
VKİ	23,0±1,2	35,3±3,0	0,000***
Quickı	0,3±0,01	0,3±0,03	0,000***
SCORE	0,4(0-1)	4,0(1-17)	0,000***

* p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Tablo 4. 4. : Metabolik Sendromlu hastalarda VKİ normal ve VKİ morbid obez gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi

ANA GRUP HASTA	VKİ<25(N) (n=23)	VKİ>40(M O) (n=11)	p DEĞERİ
Preptin	719,5(315,9-933,5)	2273,4(663-5040)	0,016*
Yaş	42,8±4,1	52,7±11,8	0,021*
Bel Çevresi	87,3±5,8	120,6±7,8	0,000***
Kalça Çevresi	102,2±5,4	136,3±6,8	0,000***
SKB	120,4±8,7	156,0±20,2	0,000***
DKB	80,0±6,7	95,0±8,8	0,000***
Glukoz	94,4(80,4-120)	110,4(83-139)	0,018*
İnsülin	7,7(5,2-10,1)	23,2(8,8-45)	0,001**
LDL	110,4±26,2	142,3±25,2	0,003**
HDL	56,2±11,4	47,1±9,9	0,026*
Total Kolesterol	186,6±27,3	214,2±34,5	0,033*
HOMA	1,8(1,23-2,7)	6,2(2,8-11,3)	0,001**
VKİ	23,0±1,2	42,1±1,8	0,000***
Quickı	0,3±0,01	0,2±0,02	0,000***
SCORE	0,4(0-1)	2,4(0-5)	0,013**

* p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Tablo 4. 5: Metabolik Sendromlu hastalarda KVH riski açısından SCORE düşük risk ve SCORE orta risk gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi

ANA GRUP HASTA	SCORE(Düşük Risk) (n=14)	SCORE(Orta Risk) (n=41)	p DEĞERİ
Preptin	700,1(315,9-933,5)	1271,0(294-5040)	0,005**
Yaş	41,0±3,3	49,9±9,9	0,000***
Bel Çevresi	88,2±6,3	103,0±13,0	0,000***
Kalça Çevresi	103,6±10,2	114,8±12,4	0,003**
SKB	119,2±8,2	135,9±17,4	0,000***
Glukoz	92,7(80,4-120)	116,4(85-372)	0,005**
İnsülin	7,6(5,2-9,6)	14,7(5,5-44,3)	0,000***
LDL	106,1±24,9	128,2±31,9	0,013*
HDL	58,2±12,8	48,4±11,6	0,020*
Total Kolesterol	180,1±24,2	210,5±32,0	0,001**
Trigliserit	95,3(37-149)	161,9(72-330)	0,000***
HOMA	1,7(1,23-2,29)	4,2(1,37-15,6)	0,000***
Üre	21,5±4,8	30,7±21,1	0,012*
VKİ	24,5±5,3	30,9±6,2	0,001**
Quickı	0,3±0,02	0,3±0,02	0,000***
SCORE	0,0(0-0)	1,5(1-4)	0,000***

* p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Tablo 4. 6. : Metabolik Sendromlu hastalarda KVH riski açısından SCORE düşük risk ve SCORE yüksek risk gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi

ANA GRUP HASTA	SCORE(Düşük Risk) (n=14)	SCORE(Yüksek Risk) (n=29)	p DEĞERİ
Preptin	700,1(315,9-399,5)	1645,1(36,3-5040)	0,001**
Yaş	41,0±3,3	56,0±13,7	0,000***
Bel Çevresi	88,2±6,3	116,0±10,1	0,000***
Kalça Çevresi	103,6±10,2	123,7±12,7	0,000***
SKB	119,2±8,2	146,6±16,9	0,000***
DKB	84,2±8,5	90,6±8,0	0,027*
Glukoz	92,7(80,4-120)	124,3(83-372)	0,007**
İnsülin	7,6(5,2-9,6)	29,5(3,3-213,3)	0,007**
LDL	106,1±24,9	136,8±39,6	0,004**
HDL	58,2±12,8	47,5±14,3	0,021*
Total Kolesterol	180,1±24,2	216,5±51,1	0,003**
Trigliserit	95,3(37-149)	187,9(65-485)	0,000***
HOMA	1,7(1,23-2,29)	10,5(0,85-86,2)	0,018**
Üre	21,5±4,8	27,7±9,0	0,005**
Kreatinin	0,6±0,11	0,7±0,14	0,020*
VKİ	24,5±5,3	36,9±4,7	0,000***
Quickı	0,3±0,02	0,3±0,04	0,000***
SCORE	0,00(0-0)	5,3(4-9)	0,000***

* p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Tablo 4. 7. : Metabolik Sendromlu hastalarda KVH riski açısından SCORE düşük risk ve SCORE çok yüksek risk gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi

ANA GRUP HASTA	SCORE(Düşük Risk) (n=14)	SCORE(Çok Yüksek Risk) (n=4)	p DEĞERİ
Preptin	700,1(315,9-933,5)	1759,8(1000,9-3552,1)	0,004**
Yaş	41,0±3,3	67,7±4,7	0,001**
Bel Çevresi	88,2±6,3	113,0±5,09	0,000***
Kalça Çevresi	103,6±10,2	117,7±6,9	0,015*
SKB	119,2±8,2	145,2±4,1	0,000***
İnsülin	7,6(5,2-9,6)	24,4(15,8-37,9)	0,049*
LDL	106,1±24,9	143,0±22,1	0,033*
HDL	58,2±12,8	46,5±6,2	0,029*
Total Kolesterol	180,1±24,2	227,2±27,4	0,031*
Trigliserit	95,3(37-149)	144,2(115-163)	0,008**
HOMA	1,7(1,23-2,29)	9,4 (4,07-16,0)	0,076*
Üre	21,5±4,8	35,5±3,7	0,001**
VKİ	24,5±5,3	35,4±3,7	0,003**
Quick1	0,3±0,02	0,2±0,02	0,009**
SCORE	0,0(0-0)	14,5(10-17)	0,003**

* p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Tablo 4. 8.: Metabolik Sendromlu hastalarda KVH riski açısından SCORE orta risk ve SCORE yüksek risk gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi

ANA GRUP HASTA	SCORE(Orta Risk) (n=41)	SCORE(Yüksek Risk) (n=29)	p DEĞERİ
Preptin	1271,0(294-5040)	1645,1(36,3-5040)	0,000***
Yaş	49,9±9,9	56,0±13,7	0,046*
Bel Çevresi	103,0±13,0	116,0±10,1	0,000***
Kalça Çevresi	114,8±12,4	123,7±12,7	0,005**
SKB	135,9±17,4	146,6±16,9	0,012**
DKB	84,7±9,4	90,6±8,0	0,006**
VKİ	30,9±6,2	36,9±4,7	0,000***
SCORE	1,5(1-4)	5,3(4-9)	0,000***

* p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Tablo 4. 9. : Metabolik Sendromlu hastalarda dislipidemisi olan ve dislipidemisi olmayan gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi

ANA GRUP HASTA	DİSLİPİDEMİ olmayan (n=37)	DİSLİPİDEMİ olan (n=51)	p DEĞERİ
Preptin	751,1(36,3-1176,6)	1742,0(294-5040)	0,000***
Yaş	47,8±11,3	53,8±12,0	0,019*
Bel Çevresi	94,2±11,8	113,5±10,0	0,000***
Kalça Çevresi	107,6±11,4	122,2±11,6	0,000***
SKB	125,3±12,4	145,8±16,7	0,000***
DKB	82,7±7,7	89,7±8,7	0,000***
Glukoz	102,0(80,4-240)	127,4(83-372)	0,008**
İnsülin	10,(3,39-37,9)	25,3(5,29-213,3)	0,001**
LDL	106,7±25,5	143,8±31,9	0,000***
HDL	54,9±13,5	45,7±11,2	0,001**

Total Kolesterol	183,8±26,3	226,3±38,8	0,000***
Trigliserit	126,0(37-319)	183,0(65-485)	0,001**
HOMA	2,6(0,85-12,3)	8,6(1,2-86,2)	0,005**
Hba1c	5,7(4,4-11,8)	8,7(5-64)	0,050*
VKİ	26,8±6,0	25,8±4,7	0,000***
Quickı	0,3±0,02	0,2±0,03	0,000***
SCORE	1,7(0-17)	3,4(1-17)	0,021*

* p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Tablo 4. 10. : Metabolik Sendromlu hastalarda insülin direnci olan ve insülin direnci olmayan gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi

ANA GRUP HASTA	IR olmayan (n=37)	IR olan (n=51)	p DEĞERİ
Preptin	938,2(36,3-3796,9)	1606,8(294-5040)	0,004**
Yaş	46,6±10,6	54,7±12,0	0,001**
Bel Çevresi	94,7±13,7	113,2±8,9	0,000***
Kalça Çevresi	108,8±12,9	121,4±11,8	0,000***
SKB	126,7±14,7	144,9±16,5	0,000***
DKB	83,4±8,7	89,2±8,4	0,003**
Glukoz	100,6(80,4-240)	128,5(83-372)	0,004**
İnsülin	8,0(3,3-21,1)	26,8(5,2-213,3)	0,000***
LDL	116,8±33,9	136,4±33,0	0,008**
HDL	54,8±13,3	45,7±11,3	0,001**
Total Kolesterol	197,4±37,3	216,4±40,3	0,022*
Trigliserit	133,2(37-407)	177,8(73-485)	0,011*
Hba1c	5,7(4,4-11,8)	8,8(5,4-64)	0,045*
VKİ	26,9±6,1	35,8±4,7	0,000***
Quickı	0,3±0,01	0,2±0,02	0,000***
SCORE	1,7(0-8)	4,1(0-17)	0,000***

* p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Tablo 4. 11. : Metabolik Sendromlu hastalarda hipertansiyonu olan ve hipertansiyonu olmayan gruplar arasında değerlendirilen değişkenlerin istatistiksel analizi

ANA GRUP HASTA	HT olmayan (n=40)	HT olan (n=48)	p DEĞERİ
Preptin	955,5(36,3-5040)	1634,1(294-5040)	0,006**
Yaş	47,1±10,6	54,7±12,2	0,002**
Bel Çevresi	95,3±13,1	113,8±9,1	0,000***
Kalça Çevresi	107,0±9,8	123,6±11,6	0,000***
SKB	121,8±8,6	150,1±13,2	0,000***
DKB	80,8±7,7	91,7±6,6	0,000***
İnsülin	11,7(3,3-93,9)	24,9(5,2-213,3)	0,010*
LDL	115,6±33,5	138,7±32,2	0,002**
HDL	52,6±13,3	47,0±12,2	0,047*
Total Kolesterol	196,0±32,1	218,8±43,1	0,006**
HOMA	4,6(0,85-86,2)	7,3(1,2-64,7)	0,027*
Üre	24,7±8,3	31,5±19,4	0,032*
VKİ	26,6±5,1	36,5±4,6	0,000***
Quickı	0,3±0,03	0,3±0,03	0,000***
SCORE	1,3(0-7)	4,6(0-17)	0,000***

* p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Tablo 4. 12. : Hasta grubunda analiz edilen parametrelerin karşılıklı korelasyon katsayıları (r)

	Preptin	Yaş	Bel Ç.	Kalça Ç.	SKB	DKB	Glukoz	İnsülin	LDL	HDL	T.Kol.	Trig.	HOMA	Üre	Kreatinin	Albümin	HbA1c	VKİ	Quickı	SCORE
Preptin	1																			
Yaş	-,265*	1																		
Bel Ç.	,324*	-,124	1																	
Kalça Ç.	,182	-,255	,465**	1																
SKB	,293*	-,103	,013	,328*	1															
DKB	,203	-,158	-,015	,328*	,746**	1														
Glukoz	,160	-,060	,102	-,227	-,308*	-,247	1													
İnsülin	,230	-,118	,182	-,113	-,088	-,086	,164	1												
LDL	-,161	,230	,136	,108	,034	,015	-,201	-,321*	1											
HDL	-,144	,188	,033	,173	,046	-,017	-,286*	-,236	,194	1										
T.Kol.	-,087	,262*	,240	,046	,013	-,111	-,066	-,219	,821**	,177	1									
Trigliserit	,135	-,068	,296*	-,030	-,065	-,220	,234	,244	-,004	-,424**	,298*	1								
HOMA	,332*	-,178	,246	-,139	-,259	-,255	,522**	,836**	-,349**	-,269*	-,197	,354**	1							
Üre	,117	,094	-,084	,169	,391**	,133	-,054	,000	-,093	,227	,007	-,013	-,026	1						
Kreatinin	,106	-,045	-,068	-,037	,073	,004	-,035	-,051	,094	-,092	,015	-,092	-,048	,027	1					
Albümin	-,096	-,216	-,024	,007	-,265*	-,189	,002	,216	-,151	-,145	-,178	,100	,180	,108	,080	1				
HbA1c	-,094	-,180	,050	,195	,135	,078	,085	,057	-,031	,223	,030	-,071	,059	,523**	-,038	,103	1			
VKİ	,308*	-,084	,465**	,583**	,239	,301*	,007	,055	,110	,129	,005	-,047	,071	-,103	-,036	-,329*	,073	1		
Quickı	-,172	,050	-,139	,177	,134	,133	-,384**	-,659**	,194	,324*	,134	-,296*	-,642**	-,060	,026	-,223	-,171	-,061	1	
SCORE	-,062	,407**	,038	-,169	-,001	,001	,070	,076	-,140	-,013	-,063	,024	,074	,010	-,105	-,076	-,068	-,146	-,010	1

* p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

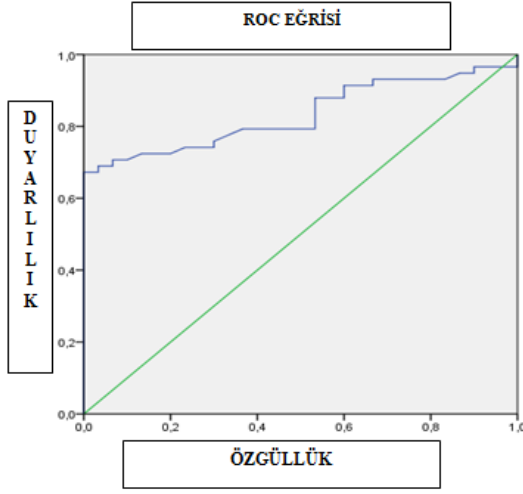
Bel Ç: Bel Çevresi, Kalça Ç: Kalça Çevresi, DKB : Diastolik kan basıncı, SKB: Sistolik kan basıncı , VKİ: Vücut kitle indeksi , TKOL : Total Kolesterol.

Tablo 4. 13. : Kontrol grubunda analiz edilen parametrelerin karşılıklı korelasyon katsayıları (r)

	Preptin	Yaş	Bel Ç.	Kalça Ç.	SKB	DKB	Glukoz	İnsülin	LDL	HDL	T.Kol.	Trig.	HOMA	Üre	Kreatinin	Albümin	HbA1c	VKİ	Quickı	SCORE
Preptin	1																			
Yaş	,049	1																		
Bel Ç.	,111	,354	1																	
Kalça Ç.	,265	,277	,792**	1																
SKB	-,182	,047	,121	-,033	1															
DKB	,113	-,126	-,024	-,261	,080	1														
Glukoz	,226	,776**	,476**	,389*	-,184	-,082	1													
İnsülin	,207	-,355	-,073	,115	,207	,014	-,251	1												
LDL	,424*	-,280	-,165	,016	-,110	,184	-,083	,265	1											
HDL	-,034	-,318	-,087	-,023	-,016	-,021	-,170	-,073	,045	1										
T.Kol.	,339	-,260	,060	,099	-,040	,238	-,205	,287	,734**	,087	1									
Trigliserit	,100	,123	,326	,284	,118	,099	-,022	,250	,024	-,584**	,402*	1								
HOMA	,363*	,420*	,385*	,450*	-,001	-,061	,691**	,521**	,154	-,219	,077	,214	1							
Üre	,103	,726**	,414*	,233	-,007	-,070	,709**	-,127	-,139	-,371*	-,204	,151	,511**	1						
Kreatinin	,026	,624**	,454*	,207	,101	,127	,519**	-,156	-,221	-,432*	-,184	,253	,339	,707**	1					
Albümin	,097	-,087	,302	,160	,160	,293	-,094	-,042	,102	,059	,006	,074	-,088	,030	,221	1				
HbA1c	,081	,844**	,367*	,339	-,203	-,188	,946**	-,291	-,104	-,193	-,244	-,084	,605**	,702**	,472**	-,231	1			
VKİ	,034	,321	,586**	,382*	,126	,174	,144	-,028	-,177	-,284	,065	,405*	,113	,366*	,529**	,276	,111	1		
Quickı	,091	-,164	-,236	-,532**	-,141	,430*	-,317	-,323	-,129	,086	-,025	-,161	-,545**	-,098	-,041	,026	-,308	,169	1	
SCORE	,114	,809**	,382*	,340	,065	-,193	,517**	-,177	-,255	-,405*	-,073	,364*	,335	,600**	,624**	-,096	,550**	,456*	-,148	1

* p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001. Bel Ç: Bel Çevresi, Kalça Ç: Kalça Çevresi, DKB : Diastolik kan basıncı, SKB: Sistolik kan basıncı , VKİ: Vücut kitle indeksi , TKOL : Total Kolesterol.

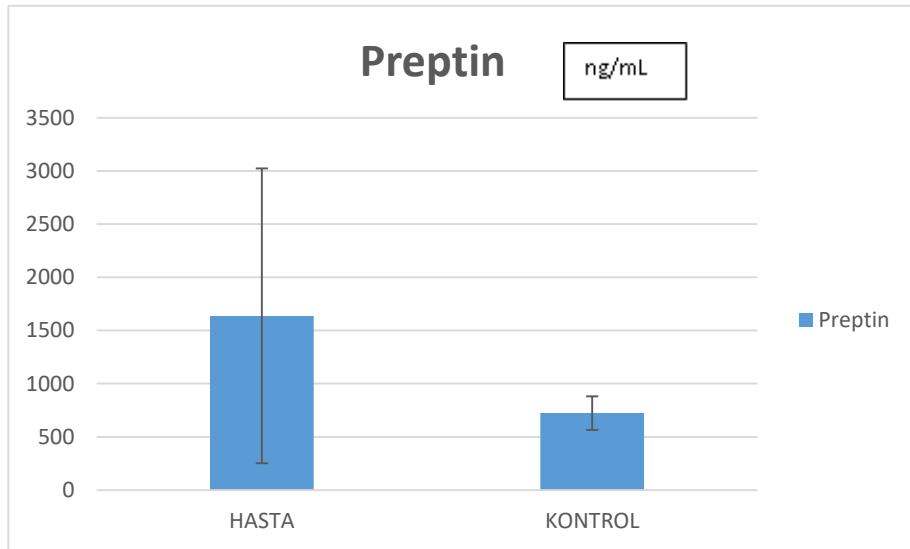
Receiver Operator Characteristics Curve (ROC) Eğrisi



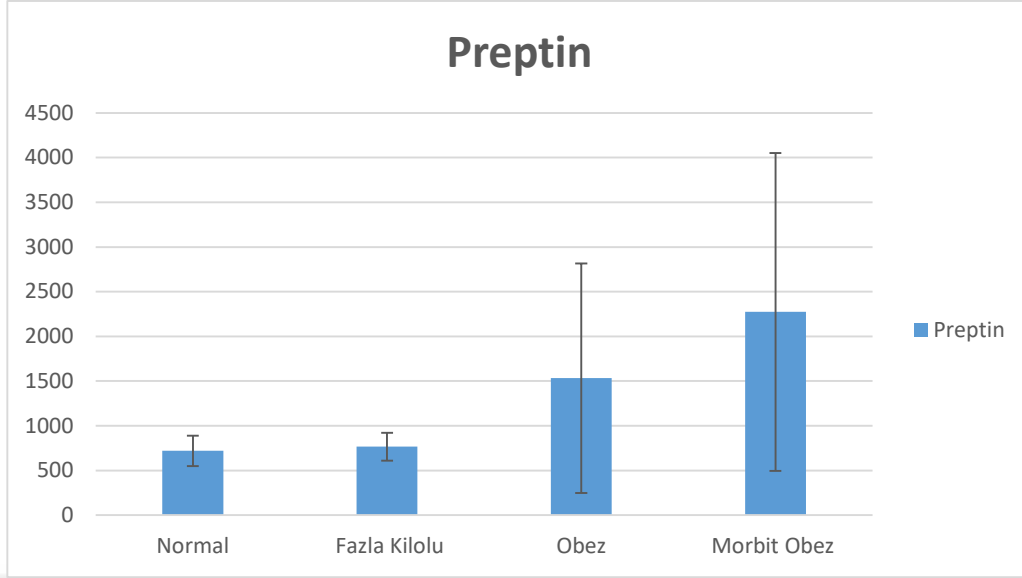
Şekil 4. 1 : Receiver operator characteristics curve (ROC) eğrisi

Tablo 4. 14: Receiver operator characteristics curve (ROC) hesaplaması

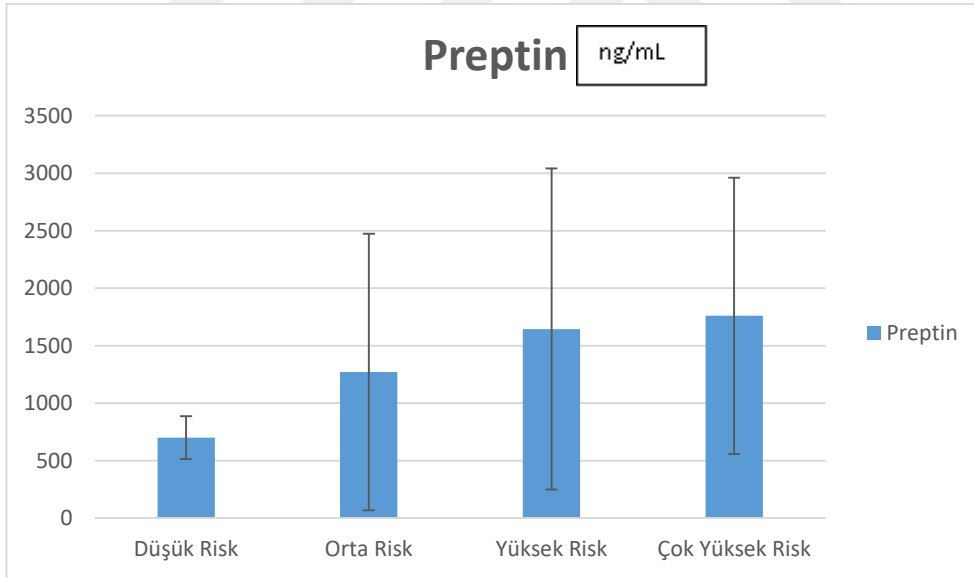
	EAA	95%CI	P	DUYARLILIK(%)	ÖZGÜLLÜK(%)
PREPTİN	,833	0,750-0,916	,000	74	77



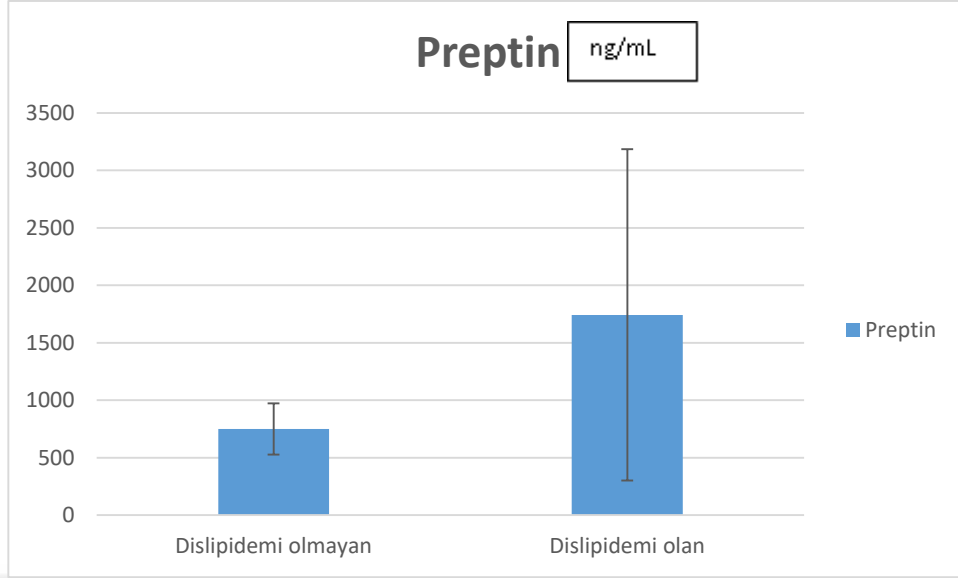
Şekil 4. 2: Hasta ve kontrol gruplarına göre Preptin düzeylerinin dağılımı.



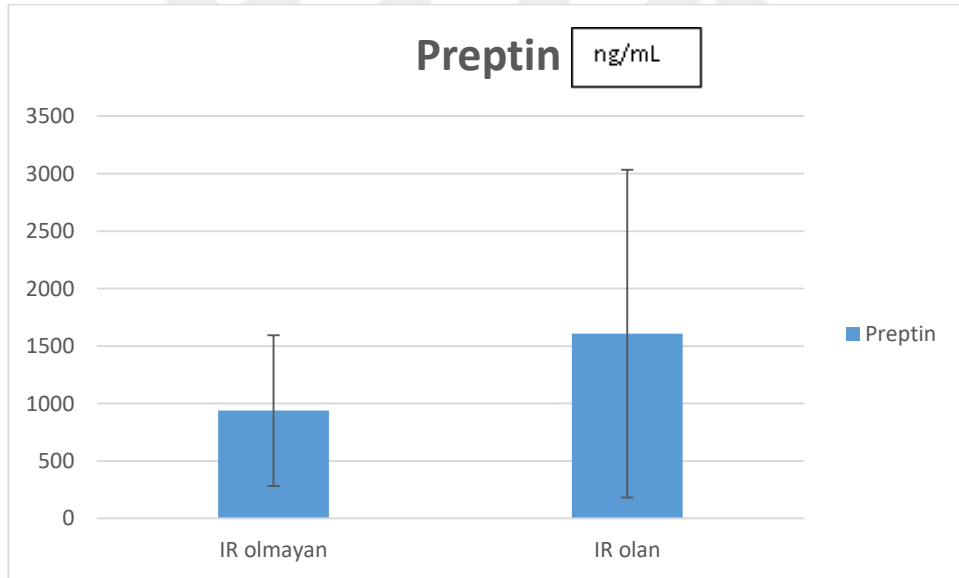
Şekil 4. 3: Vücut Kitle İndeksi gruplarına göre Preptin düzeylerinin dağılımı. (VKİ <25: Normal, VKİ 25-30 Fazla Kilolu, VKİ 30-40 Obez, VKİ >40 Morbid obez).



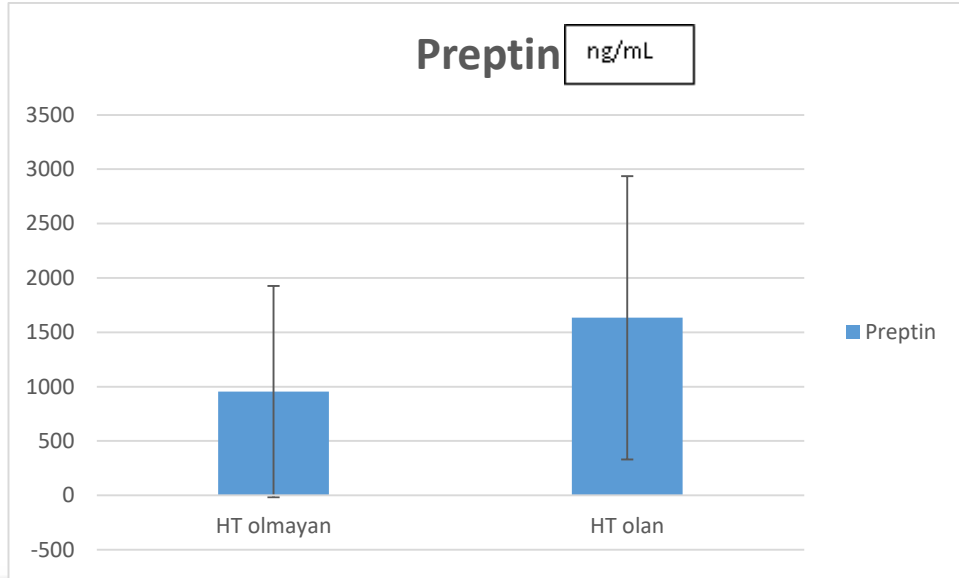
Şekil 4. 4: SCORE gruplarına göre Preptin düzeylerinin dağılımı. (SCORE risk <1 Düşük risk, %1-4 Orta risk, % ≥4 Yüksek risk, % ≥ 10 Çok yüksek risk).



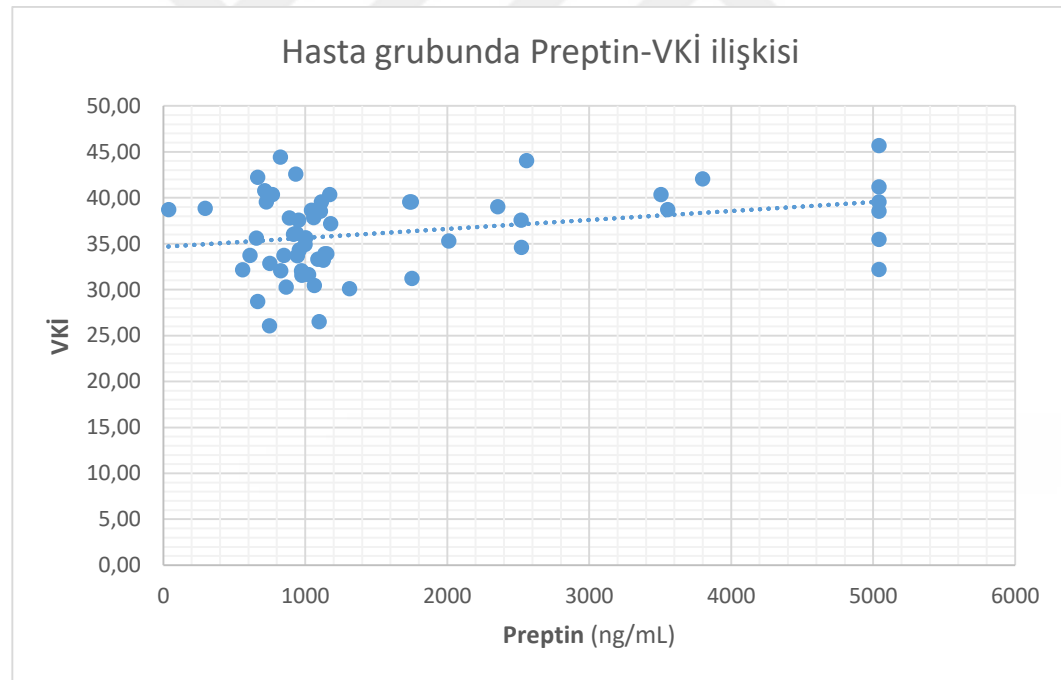
Şekil 4. 5: Dislipidemi gruplarına göre Preptin düzeylerinin dağılımı.



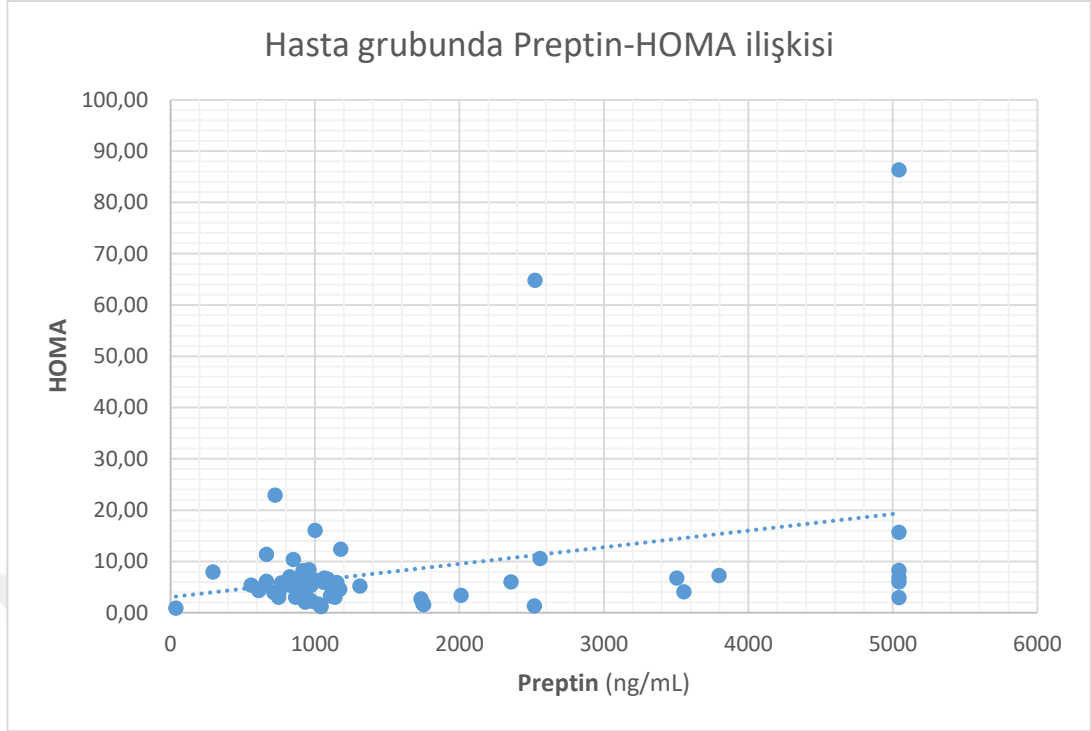
Şekil 4. 6: İnsülin Direnci gruplarına göre Preptin düzeylerinin dağılımı.



Şekil 4. 7: Hipertansiyon gruplarına göre Preptin düzeylerinin dağılımı.



Şekil 4. 8: Preptin ve Vücut Kitle İndeksi arasında korelasyon grafiği.



Şekil 4. 9: Preptin ve HOMA arasında korelasyon grafiği.

5. TARTIŞMA

Günümüzde önüne geçilebilen ölümlerin sigaradan sonra en önemli ikinci sebebi olan obezite, sağlığımıza negatif yönde etki eden kompleks ve çok yönlü bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (TEMD 2019). MetS'in temelinde bulunan ve kardiyovasküler riski arttıran özellikle abdominal obezitedir (Kishida 2012 ve Tchernof 2013). Dolayısıyla birden fazla hastalığı tetikleyen obezite ve metabolik sendrom kardiyovasküler hastalık riskini de artırmaktadır. Düşük HDL-K, yüksek tansiyon, proinflamatuvar ve protrombotiklerin etkileri, TG'nin yükselmesi ile bağlantılı olan birikmiş yüksek yağ oranları; aynı zamanda glukoz toleransına da zarar vermektedir (Gözel 2018).

Pankreas beta hücrelerinden salgılanan ve yeni bir peptit olarak tanımlanan preptin, glikoz ile uyarılan insülin sekresyonunun artmasına sebep olmaktadır. Bu sebeple son yıllarda preptinin insülin salgılanması üzerine metabolik etkileri ve patofizyolojisi merak konusu olmuştur ve araştırmacıların dikkatini çekmiştir (Buchanan 2001). Biz de çalışmamızda MetS'li hastalarda dolaşımdaki preptin düzeylerinin metabolik rolünü belirlemek için MetS ve KVH risk faktörleri ile ilişkisini birlikte değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızda MetS'li hastalarda preptin seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,000$). Literatürde MetS'li kişilerde serum preptin düzeylerini inceleyen çalışma bulunamamıştır. Bu açıdan çalışmamız MetS'te preptin düzeylerini araştıran ilk çalışma olma özelliğindedir. Ancak MetS ile ilişkili bozukluklar olan Tip II diabetli, obez, dislipidemili ve HT'li hastalarda serum preptin düzeylerini araştıran çeşitli çalışmalara rastlanmıştır. Gangyi Yang ve arkadaşlarının T2DM ve bozulmuş glukoz toleransı (IGT) hastaları ile yapmış oldukları çalışmalarında preptin seviyesini normal grupta IGT ve T2DM gruplarına göre anlamlı yüksek olarak bulmuşlardır ($p<0,01$ normal grup ve $p<0,05$ IGT gruba göre). Çalışmanın sonucu olarak yeni tanı konulmuş T2DM hastalarında yüksek preptin seviyeleri T2DM patogenezinde preptinin potansiyel rolünü ortaya koymuşlardır. Benzer şekilde Abd El Dayem S. ve arkadaşları Tip 1 diyabet hastaları ile yaptıkları çalışmada preptin seviyesinin hasta grubunda kontrol grubuna oranla

yüksek olduğunu ifade etmişlerdir ($p=0,0001$). Sonuçta MetS'te de bu iki çalışmanın metabolik bozukluklarla ilişkisi bizim çalışmamıza benzer şekilde olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda TEMD Obezite kılavuzunda yayınlanan bilgiler doğrultusunda vücut kitle indeksine göre hastalar normal ($VKİ <25$), fazla kilolu (FK) ($VKİ 25-30$), obez (O) ($VKİ 30-40$) ve morbid obez (MO) ($VKİ >40$) olarak 4 grupta obezite evrelerine ayrıldı. Oluşturulan bu hasta grupları arasındaki veriler değerlendirildi. MetS'li hastalarda Normal ve FK gruplar arasında incelenen parametrelerin istatistiksel değerlendirmesinde, preptin değeri ($p=0,447$) anlamlı bulunmadı. Normal ve Obez gruplar ile Obez ve Morbid obez gruplar arasında preptin, anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,000$, $p=0,016$). Bizim sonuçlarımız $VKİ$ 'e göre obezite evrelerinde ve genel obez grubunda serum preptin düzeylerinin orantılı artışı olduğunu göstermektedir. Literatür araştırması yaptığımızda serum preptin düzeyleri ve $VKİ$ ile ilgili sonuçların bizim çalışmamızı destekler nitelikte olduğu görülmüştür. El-Eshrawy M. ve arkadaşları sayıca eşleştirilmiş obez, kilolu hasta ve sağlıklı kişiyi dahil ettikleri çalışmalarında, Preptin seviyesinin obez ve fazla kilolu gruplarda kontrollerden anlamlı ölçüde daha yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir ($p<0,05$). Bizim çalışmamızda $VKİ$ ye göre obez evreleri olan normal ve FK grup arasında preptin seviyesinde anlamlı fark bulunmamıştı. Ancak Mierzwicka A. ve arkadaşlarının PCOS lu kadın hastalarla yaptıkları çalışmada, $VKİ$ ortalamasının PCOS lu grupta yüksek ve serum preptin seviyesinin de normal gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir ($p=0,025$). PCOS hastalarındaki serum preptin değerlerinin yükselme eğilimi metabolik bozuklukların etkisi olabileceğini düşündürmektedir. $VKİ>30$ olduğunda preptin düzeylerinde anlamlı yükselme olduğu gözlenmiştir. Sonuçta literatürdeki sonuçlarla uyumlu şekilde $VKİ$ arttıkça preptin düzeylerinin yükseldiği ortaya konmuştur.

Çalışmamızda KVH riskinin ortaya konulabilmesi adına TEMD DL kılavuzunda yayınlanan veriler ışığında tüm hasta verilerine SCORE risk hesaplaması yapıldı. SCORE risk değerlendirmesi sonucu hasta verileri düşük riskli ($<\%1$), orta riskli ($\%1-4$), yüksek riskli ($\geq\%4$) ve çok yüksek riskli ($\geq\%10$) olmak

üzere 4 grupta gruplandırıldı. MetS'li kişilerde SCORE tüm risk grupları birbiriyle karşılaştırılarak (düşük ve orta risk, düşük ve çok yüksek risk, orta ve yüksek risk) gruplar arasında preptin, anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,005$, $p=0,004$, $p=0,000$). SCORE ile yaş arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,407$ $p<0,01$). Çalışma sonuçlarımız SCORE risk değerlendirmesine göre risk artışı gözlenen gruplar arasında serum preptin düzeylerinin de artmış olduğunu göstermektedir. Literatürde KVH risk ile ilgili preptin düzeyleri ile SCORE değerlendirmesi üzerinden yapılan bir çalışma bulunmadığından verilerimizi karşılaştırma yapamamaktayız. Ancak bizim çalışmamızı destekleyen bir çalışma olarak Li B. ve ark. çalışmasında KVH olduğundan şüphelenilen iki yüz yirmi katılımcı 2 gruba ayrılmıştır: CAC (koroner arter kalsifikasyonu) olmayan grup (Agatston skoru = 0 olan) ve CAC grup (Agatston skoru > 0 olan). Serum preptin düzeyi CAC grubunda, CAC olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla $11,59\pm 7,8$ ve $9,5\pm 3,9$ $p<0,011$). Bu da bize preptin düzeylerinin KVH ve CAC için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Yine bu çalışmada serum Preptin düzeylerinin sigara içimi, diyabet ve insülin ile anlamlı olarak korelasyonu ortaya konmuştur (sırasıyla $r=-0,133$ $p=0,049$, $r=0,126$ $p=0,062$, $r=0,0135$ $p=0,045$). Sonuç olarak ilk kez pozitif CAC olan hastalarda dolaşımdaki preptinin arttığını ve bağımsız olarak CAC öngörebildiğini ve en yüksek Preptin quintile'inde CAC skorunun 2.9 kat arttığını göstermişlerdir ($p=0,004$). Burada da görüldüğü gibi preptin düzeyleri KVH riskiyle ilişkili klinik yarar sağlayabilir.

Dislipidemi olarak adlandırılan (TEM 2017), lipoproteinlerin nicelikleri ve fonksiyonlarındaki bozulmalar MetS'in teşhis ölçütlerinde, TG ve HDL-K T.kolesterol seviyeleri esas alınmaktadır. MetS'te kendini gösteren bu dislipidemik tablo, KVH riskini yükseltmektedir. Çalışmamızda hastalar bu bağlamda DL'si olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldı ve incelendi. MetS'li hastalarda DL'si olan ve olmayan gruplar arasında serum preptin düzeyleri ve SCORE risk değerlendirmesi anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,000$, $p=0,021$). HOMA'nın TG ile pozitif, LDL-K ve HDL-K ile negatif korelasyonu saptandı. (sırasıyla $r=0,354$ $p<0,01$, $r=0,349$ $p<0,01$, $r=0,269$ $p<0,05$). Bu sonuçlarımız dislipidemik hastalarda serum preptin seviyesinin artışı ile birlikte SCORE riskinin de artmış olduğunu

göstermektedir. Aynı zamanda HOMA ile korelasyonu olan değerler DL ve diyabet arasında bağlantı kurulabileceğini göstermiştir. Gangyi Yang ve arkadaşları T2DM hastaları ile yaptıkları çalışmalarında TG, T2DM grubunda normal grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,01$). Serum Preptin düzeylerinin TG ($r = 0,24, P < 0,01$), total kolesterol (T.Kolesterol) seviyeleriyle pozitif korelasyonu ($r = 0,24, P < 0,01$) olduğunu bildirmişlerdir. HDL-K ($r = 0,18, P < 0,05$) ve HOMA ($r = 0,13, P < 0,05$), çok aşamalı regresyon analizinde ise TG ve HDL-K bağımsız olarak plazma preptini ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızı destekler şekilde preptin düzeyleri ile DL arasında bağlantı bulunmuştur.

Hipertansiyon, MetS'nin en etkili bileşenlerinden biridir ve KVH bakımından da tek başına risk faktörüdür (TEMED,2019). Mets'te NCEP ATP III verilerine göre HT görülme ihtimali erkeklerde %58,6 kadınlarda %38,7 olarak gösterilmiştir. HT'li vakalarda glikoz, insülin ve lipoprotein fonksiyonlarının yok olması sıklıkla görülmekte olup bunun nedeni hususunda ise IR ihtimali vurgulanmaktadır. Çalışmamızda hasta grubu HT olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı ve gruplar arasında preptin, insülin, HOMA, VKİ ve SCORE riski anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,006$, $p=0,010$, $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$). Çalışmamızdan elde ettiğimiz bu verilerde HT'li hastalarda preptin seviyesi artış eğilimindedir. HT'nin IR ile bağlantılı olduğunu düşündüğümüzde VKİ artınca HT'de artış olabilir ve HT'li hastalarda KVH riskinin daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Bu yorumumuzu destekler şekilde Abd El Dayem S. ve arkadaşları Tip 1 diyabet hastaları ile yaptıkları çalışmada preptinin sistolik kan basıncıyla (SKB) korelasyonunu gözlemlemişlerdir ($r=0,33$ $p=0,01$). Bunun sonucunda preptin seviyesindeki artışın HT ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Gangyi Yang ve arkadaşları T2DM hastaları ile yaptıkları çalışmalarında preptin ve diyastolik kan basıncı (DKB) ($r = 0,20, p < 0,01$) arasında bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. El-Eshmawy M. ve ark. Obez, kilolu ve sağlıklı bireylerle yaptıkları çalışmada SKB ve DKB'i sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (sırasıyla $p < 0,05$ ve $p < 0,05$). Bizim sonuçlarımızda HT'li gruptaki VKİ değerinin anlamlı olması bu çalışma ile aynı doğrultuda sonuçlarımız olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte

bizim çalışmamızda gösterdiğimiz insülin ve HOMA değerimizin yüksek olmasıyla VKİ ve insülin direnci ile HT bağlantısı konusunda birbirini desteklemektedir. Koroner arter kalsifikasyonu açısından Li B. ve ark. ının KVH olan ve olmayan gruplarla yaptıkları çalışmalarında hastaların HT ortalamalarını CAC olan grupta olmayan gruba göre yüksek olduğunu ve anlamlı bulduklarını göstermişlerdir ($p<0,0001$). Dolayısıyla öncelikle VKİ ve IR ile HT gelişmesi ile CAC ilişkisi sonucu KVH risk artışı olacağı öngörülebilir.

Dolaşım sistemi içerisinde bulunması gereken miktardaki insüline karşı yetersiz yanıt olarak tanımlanan IR, vücut için bir patofizyolojidir ve obez, diyabetik olmayan bireyler ve T2DM'lu bireylerde görülebilir (Savas 2017). İnsülin direnci; genetik aktarım özelliğine sahip hücresel patolojik bir durum olmakla birlikte koroner kalp hastalığı, DL, HT, glukoz intoleransı patofizyolojisi ve obezitenin oluşmasının başlıca nedenleri arasında sayılmaktadır. İnsülin direnci bu şekilde KVH'ın meydana gelmesine de kapı aralamaktadır (Gören 2008). Çalışmamızda HOMA değerine göre hastalar IR olan ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Mets'li hastalarda IR olan ve olmayan gruplar arasında preptin, SKB, DKB, glukoz, insülin, LDL-K, HDL-K, T. kolesterol, TG, HOMA, HbA1c, VKİ, QUICKI, SCORE risk değerlendirmesi IR olan grupta olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,004$, $p=0,000$, $p=0,003$, $p=0,004$, $p=0,000$, $p=0,008$, $p=0,001$, $p=0,022$, $p=0,011$, $p=0,000$, $p=0,045$, $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,001$). İnsülin direnci olan grupta pek çok değeri anlamlı bulmuş olmamız, IR'nin birçok anormalliği beraberinde getireceğini ve tüm bunların sonucunda öncelikle obeziteye etki ederek Mets'i tetikleyebileceğini ve buna bağlı olarak KVH risk artışına da sebep olabileceğini göstermektedir. Literatürde IR'ye dair diyabetli ve obez hastalarla yapılmış olan birçok çalışma bu sonucumuzu desteklemektedir. Gangyi Yang ve arkadaşlarının T2DM ve bozulmuş glukoz toleransı (IGT) hastaları ile yapmış oldukları çalışmalarında preptin seviyesini normal grupta IGT ve T2DM gruplarına göre anlamlı yüksek olarak bulmuşlardır ($p<0,01$ normal grup ile T2DM arasında ve $p<0,05$ IGT grup ile T2DM arasında). Dayem S. ve arkadaşları Tip 1 diyabet hastaları ile yaptıkları çalışmada preptin seviyesinin hasta grubunda kontrol gurubuna oranla yüksek olduğunu ifade etmişlerdir ($p=0,0001$). El-Eshmawy M. Ve

arkadaşları sayıca eşleştirilmiş obez, kilolu hasta ve sağlıklı kişiyi dahil ettikleri çalışmalarında, Preptin seviyesinin obez ve fazla kilolu gruplarda kontrollerden anlamlı ölçüde daha yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir ($p<0,05$).

Çalışmamızda 58 MetS hastası ve 30 sağlıklı kontrol ile yapmış olduğumuz preptin seviyesinin kestirim değerinin belirlenmesi için ROC analizinde preptin ortalamamız gruplar için sırasıyla ($1637,1 \pm 1385,4 - 723,6 \pm 158,4$) şeklindedir. Bu analiz sonucunda preptin için EAA 0,833 olarak görüldü ve 861,3 ng/ml preptin için kestirim değeri olarak belirlendi. Literatüre baktığımızda Gangyi Yang ve arkadaşları çalışmalarında T2DM ve IGT olan hasta gruplarında Cochran-Armitage eğilim testine göre sıra ortalaması skorları farklıdır ve plazma preptin konsantrasyonu T2DM ile anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,01$ normal grup ve $p<0,05$ IGT gruba göre). Bunlara bağlı olarak kestirim preptin değeri ng/L olarak $<350 - \geq 550$ arasında bulunmuştur. Bizim çalışmamız ve yapılmış olan bu çalışma arasındaki farkın çalışmalardaki hasta sayısından ve preptin konsantrasyondaki artıştan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda MetS hastalarında serum preptin düzeylerinde kontrol grubuna göre artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Aynı zamanda morbid obez grubunda, obez ve fazla kilolu hasta grubuna göre serum preptin düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Serum preptin düzeyleri DL'si olan, HT'si olan ve IR olan gruplarda olmayan gruplara göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Hatta serum preptin seviyelerinin bel çevresi, SKB, HOMA ve VKİ ile pozitif ve yaş ile negatif korelasyonları görüldü (sırasıyla $r= 0,324$ $p<0,05$, $r=0,293$ $p<0,05$, $r=0,332$ $p<0,05$, $r=0,308$ $p<0,05$, $r=-0,265$ $p<0,05$). ROC eğrisinde değerlendirdiğimizde MetS varlığını göstermesi açısından anlamlı bulundu (EAA= 0,833 $p=0,000$).

Bizim sonuçlarımız diğer çalışmalarla bir araya geldiğinde, obezite ve ilişkili metabolik bozuklukları ve patofizyolojisini değerlendirmek için serum preptin düzeylerinin biyobelirteç olarak kullanılması klinik yarar sağlayabilir. Aynı zamanda serum preptin düzeylerinin artışı ile KVH risk artışının değerlendirilmesinde de katkı

sağlaması mümkündür. Hatta belirlenecek kestirim değerleri ile hastaların risk kategorilerine ayrılarak KVH riskinin öngörülmesinde etkili bir biyobelirteç özelliği kazanabileceği aşikardır. Yine de sonuçlarımızın daha yüksek vaka sayılarını içeren ve çok merkezli çalışmalarla desteklenmesinin faydalı olacağı kanısındayız.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

MetS'te serum preptin seviyesinin tespiti ve erken dönemde kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkisi incelenecek olan güncel Preptinin araştırılmasını amaçladığımız çalışmamızda aşağıdaki öneriler elde edilmiştir.

1. Çalışmamızda MetS'li hastalarda preptin seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
2. Çalışmamızda VKİ'ye göre obezite evrelerine ayırdığımız gruplar arasında, VKİ artışına bağlı olarak preptin seviyesi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
3. Çalışmamızda SCORE risk hesabına göre risk evrelerine ayırdığımız gruplar arasında risk artışına bağlı olarak preptin seviyesindeki artış anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
4. MetS'li hasta grubuna uygulanan korelasyon analizinde preptin ile sistolik kan basıncı, VKİ ve HOMA arasında pozitif korelasyon, yaş ile negatif korelasyon tespit edilmiştir.
5. Preptin'in MetS'in ve buna bağlı olarak kardiyovasküler riskin belirlenmesinde önemli bir biyobelirteç olduğu bulundu.

Sonuç olarak çalışmamız MetS'li hastalarda preptin düzeyini inceleyen ilk çalışma olma özelliğindedir. Serum preptin seviyesinin MetS'li ve kardiyovasküler risk taşıyan kişilerde yüksek olması literatüre önemli bir katkı sağlamaktadır. Bununla birlikte preptin molekülünün metabolik bozukluklar ve KVH'a etki mekanizmaları yönünden başka çalışmalarla da desteklenmelidir.

7. KAYNAKÇA

- ACIKEL S., BOZBAS, H., GULTEKİN, B., AYDİNALP, A., SARITAS, B., BAL, U., YILDIRIR, A., MUDERRISOGLU, H., SEZGIN, A., OZIN, B. 2008. Comparison of the efficacy of metoprolol and carvedilol for preventing atrial fibrillation after coronary bypass surgery. *International journal of cardiology* 126-1: 108-113
- ANDERSON, TJ., GREGOIRE, J., HEGELE, RA. 2013. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol.* 29(2):151-167
- ASLAN, M., CELİK, O., KARSAVURAN, N., CELİK, N., DOGAN, DG., BOTAN, E., et al 2011. Maternal serum and cord blood preptin levels in gestational diabetes mellitus. *J Perinatol.* 31:350-5
- AYDIN, S. 2014. Three New Players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides.* 56:p. 94-110
- AGUİLAR, M., B, TAFT., TORRES, S., BENNY LİU, ROBERT J WONG. 2015. ABD'de Sıklığı, 2003-2012 *JAMA.* 313 (19): 1973-4.
- BAYRAM, F., KOCER, D., GUNDOGAN, K. 2014. Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors in Turkish adults. *Journal of Clinical Lipidology.* 8(2):206-216
- BALKAN, F. 2013. Metabolik Sendrom. *Ankara Medical Journal.* 13 (2),85-90
- BALKAU, B., CHARLES, M.A., DRİVSHOLM, T., BORCH-JOHNSEN, K., WAREHAM, N., YUDKİN, J.S. 2002. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes & Metab;* 28: 364-376
- BAYKUS, Y., B, GURATES., S, AYDİN., et al. 2012. Changes in serum obestatin, preptin and ghrelins in patients with Gestational Diabetes Mellitus. *Clin Biochem.* 45(3): p. 198-202
- BAKRİS, G. 2001. Optimal Management of Hypertension and Obesity in the Metabolic Syndrome. Erişim: 20 Ekim 2013. http://jft-newspaper.aub.edu.lb/reserve/data/nfsc.293-nh-metabolic/Metabolic_syndrome.pdf
- BERENSON, GS., SRINIVASAN, SR., BAO, W., NEWMAN, WP., TRACY, RE., WATTİGNEY, WA. 2009. Association between Multiple Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis in Children and Young Adults. <http://dxdoiorg/101056/NEJM199806043382302> . 338(23):1650-1656.

- BO, L., YUHUA L., TONGTONG, Z., LITAO, SARKI., CHENGBIN, LEI., YAN Z., BING, HE., YUNHE, ZHAO., BO, Y., XIAODONG J., TAO L. 2018. Preptin is a new predictor of coronary artery calcification. *Clinica Chimica Acta*. 485, Sayfalar 133-138.
- BOEKHOLDT, SM., ARSENAULT, BJ., MORA, S. 2012. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA*. 307(12):1302-1309
- BOSELLO, O., ZAMBONI, M. 2001. Visceral obesity and metabolic syndrome. *Obesity Reviews*. 1:47-56
- BUCHANAN, CM., PHILIPS, AR., COOPER, GJ. 2001. Preptin derived from proinsulin-like growth factor II (proIGF-II) is secreted from pancreatic islet β cells and enhances insulin secretion. *BiochemJ*. 360: 431-439
- BUCHANAN, C., Z, PENG. 2013. Preptin analogues: chemical synthesis, secondary structure and biological studies. *Chem Biol Drug Des*. 82: p. 429-437
- CANNON, CP., BLAZING, MA., GIUGLIANO, RP. 2015. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 372(25):2387-2397
- CARR, MC., BRUNZELL, JD. 2004. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 89: 2601–2607
- CATAPANO, AL., GRAHAM, I., DE, BACKER, G. 2016. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*. 37(39):2999-3058
- CELIK, O., CELIK, N., HASCALIK, S., SAHIN, I., AYDIN, S., OZEROL, E. 2011. An appraisal of serum preptin levels in PCOS. *Fertil Steril*. 95: 314-316
- CHAMPE, PC., HARVEY, RA., FERRIER, DR. 2007. *Lippincott's Illustrated Reviews serisinden: Biyokimya. Ulukaya E (Çeviri editörü). 3. Baskı İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri*. 305-310
- CHENG, K., LI, X., ASAKAWA, A., USHIKAI, M., KATO, I., SATO, Y., CHENG, J-T., INUI, A. 2012. Characterization of Preptin-Induced Insulin Secretion in Pancreatic β -Cells. *J Endocrinol*. 215(1):43-9
- CORNIER, M.A., DABELEA, D., HERNANDEZ T., LINDSTROM R., STEIG, A.J., STOB, N., PELT, R.E.V., WANG, H., ECKEL, R.H. 2008. The Metabolic Syndrome. *Endocr Rev*. 777-822

- CORNISH, J., K, CALLON., U, BAVA., et al. 2007. Preptin, another peptide product of the pancreatic beta-cell, is osteogenic in vitro and in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 292:p. 117-122
- DAS UN. 2002. Minireview: Is metabolic syndrome X an inflammatory condition? *Exp Biol Med.* 227: 989-997
- DAYEM, S., BATTAH, A., SHEHABY, A. 2015. Assessment of Human Cartilage Glycoprotein 39 (YKL-40), Preptin, and Nitric Oxide in Adolescent Patients With Type 1 Diabetes and Its Relation to Cardiorenal Affection. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 28(3-4):309-14.
- DAVIGNON, J., GANZ, P. 2004. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* 109: 27-32
- DAVIDSON, PC., ALBRINK, MJ. 1965. Insulin resistance in hyperglyceridemia. *Metabolism.* 1059-1070
- DEFRONZO, R, A., FERRANNINI, F. 1991. Insulin Resistance. A Multifaceted Syndrome Responsible for NIDDM, Obesity, Hypertension, Dyslipidemia, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Diabetes Care.* 14(3):173-94
- DESPRES, JP., LEMIEUX, I. 2006. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature.* 444:881-887
- ECKEL, RH., GRUNDY, SM., ZIMMET, PZ. 2005. The Metabolic Syndrome. *Lancet .* 365:1415-28
- ENDEMANN, DH., SCHIFFRIN, EL. 2004. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 15:1983-1992
- ERVIN, R. 2009. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index United States Division of Health and Nutrition Examination Surveys. *National Health Statistics Reports.* 5, (13), 1-7
- ERSOY, R., CAKIR, B. 2007. Obezite. *Turkish Medical Journal.* 1: 107-116
- 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;285:2486-96
- REFERENCE, BA., GINSBERG, HN., GRAHAM, I. 2017. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1.Evidence from genetic,

epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*. 38(32):2459-2472

FORD, ES., GILES, WH., DIETZ, WH. 2002. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 287: 356-359

FORD, ES., GILES, WH., MOKDAD, AH. 2004. Increasing Prevalence of the Metabolic Syndrome Among U.S. Adults. *Diabetes Care*. 27: 2444-2449

FRIEDEWALD WT., LEVY RI., FREDRICKSON DS. 1972. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 6:499-502

GANGYI, Y., LINGI L., WENWENI C., HUAI L., GUENTHERI B., KE L. 2009. Circulating Preptin Levels in Normal, Impaired Glucose Tolerance, and Type 2 Diabetic Subjects. *Ann Med*. 41(1):52-6.

GARG, A. 2004. Regional Adiposity and Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab*.;89(9):4206-10

GERICH, J. 2000. Physiology of glucose homeostasis. *Diabetes Obes Metab*. 2(6): p. 345-350

GOFF, DC. 2006. Dyslipidemia Prevalence, Treatment, and Control in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA): Gender, Ethnicity, and Coronary Artery Calcium. *Circulation*. 113(5):647-656

GO, AS., MOZAFFARIAN, D., ROGER, VL. 2013. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 127(1):e6-e245
GOLDSTEIN, JL., BROWN, MS. 2015. A Century of Cholesterol and Coronaries: From Plaques to Genes to Statins. *Cell*. 161(1):161-172. doi:10.1016/j.cell.2015.01.036

GOREN, B. 2008. Fen T. Metabolik Sendrom. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 28: 686-696.84

GOZEL, N., KILINC, A, F., 2018. Obezite ve Metabolik Sendrom. *Fırat Tıp Dergisi/Fırat Med J* 23: (Özel Sayı/Supp) 18-21

GRUNDY, SM. 1998. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *The American Journal of Cardiology*. 81(4A), 18B-25B

GRUNDY, SM. 2004. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 89: 2595-2600.

- GRUNDY, SM., BREWER, HB., CLEEMAN, JI, SMITH, SC., LENFANT, C. Circulation 2004. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: *Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition*. 109: 433-438
- GRUNDY, S., DANIELS, S., DONATO, K. 2005. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Circulation journal of the American Heart Association*. 112(1) 2735-2752
- GRUNDY, SM., CLEEMAN, JI, DANIELS, SR., DONATO, KA., ECKEL, RH., BARRY, A. et al. 2006. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *Curr Opin Cardiol*. 21: 1-6
- GUNDOGAN, K., BAYRAM, F., GEDİK, V., KAYA, A., KARAMAN, A., DEMIR, O. 2013. Metabolic syndrome prevalence according to ATP III and IDF criteria and related factors in Turkish adults. *Arch Med Sci*. 2013. 9(2):243-53
- GUYTON, A., J, HALL. 2006. *Textbook of medical physiology*. 11. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. p. 1116
- GUVEN, A., INANC, F., KILINC, M., EKERBICER, H. 2005. Plasma Homocysteine and Lipoprotein (A) Levels in Turkish Patients With Metabolic Syndrome. *Heart Vessels*. 20(6):290-5.
- HALL J, E., CARMO, J., SILVA, A., WANG, Z., HALL, M., 2015. Obesity-induced Hypertension: Interaction of Neurohumoral and Renal Mechanisms. *Circ Res*. 116(6):991-1006
- HALLER, H. 1977. Epidemiology and Associated Risk Factors of Hyperlipoproteinemia. *Z Gesamte Inn Med*. 32(8):124-8
- HANEFELD, M., FRIER, B, M., PISTROSCH, F. 2016. Hypoglycemia and Cardiovascular Risk: Is There a Major Link. *Diabetes Care*. 39 Suppl 2:S205-9
- HANSEN, B, C. 2001. Emerging Strategies for Weight Management. *Postgrad Med*. 109(6 Suppl):3-9.
- HARWOOD, H, J. 2012. The Adipocyte as an Endocrine Organ in the Regulation of Metabolic Homeostasis. *Neuropharmacology*. 63(1):57-75
- INGELSSON, E., SULLIVAN, LM., MURABITO, JM. et al. 2007. Prevalence and prognostic impact of subclinical cardiovascular disease in individuals with the metabolic syndrome and diabetes. *Diabetes*. 56:1718

- ISILDAK, M., GÜVEN, G., S. GÜRLEK, A. 2004. Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 35: 96-99
- ISOMAA, B., ALMGREN, P., TUOMI, T., FORSÉN, B., LAHTI, K., NISSÉN, M., TASKINEN, MR., GROOP, L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-689
- JELLINGER, PS., HANDELSMAN, Y., ROSENBLIT, PD. 2017. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease - Executive Summary Complete Appendix to Guidelines available at <http://journals.ace.com>. *Endocr Pract.* 23(4):479-497
- KAPLAN, NM. 1989. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med.* 149(7):1514-20
- KISHIDA, K., FUNAHASHI, T., MATSUZAWA, Y., SHIMOMURA, I. 2012. Visceral Adiposity as a Target for the Management of the Metabolic Syndrome. *Ann Med.* 44(3):233-41.
- KOZAN, O., OGUZ, A., ABACI, A., EROL, C., ONGEN, Z., TEMIZHAN, A., CELİK, S. 2007. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among Turkish Adults. *Eur J Clin Nutr.* 61(4):548-53
- LAAKSONEN DE, LAKKA HM, NISKANEN LK, KAPLAN GA, SALONEN JT, LAKKA TA. 2002. 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.* 156: 1070-7
- LOPES, HF., CORRÊA-GIANNELLA, ML., CONSOLIM-COLOMBO, FM., EGAN, BM. 2016 Visceral Adiposity Syndrome. *Diabetol Metab Syndr.* 8:40
- MAFFEIS, C., CORCIULO, N., LIVIERI, C., RABBONE, I., TRIFIRO, G., FALORNI, A. et al. 2003. Waist circumference as a predictor of cardiovascular and metabolic risk factors in obese girls. *Eur J Clin Nutr.* 57: 566-572
- MATFIN, G. 2008. Challenges in Developing Drugs for the Metabolic Syndrome. *Current Diabetes Reports.* 8: 31-36
- MATTHEWS, DR., WALLACE, TM., LEVY, JC. 2004. Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care.* 27: 1487-1495
- MATHIEU, P., BOULANGER, MC., DESPRÉS, JP. 2014. Ectopic Visceral Fat: A Clinical and Molecular Perspective on the Cardiometabolic Risk. *Rev Endocr Metab Disord.* 15(4):289-98

- MATTSSON, N., RONNEMAA, T., JUONALA, M., VIIKARI, JSA., RAITAKARI, OT. 2007. The prevalence of the metabolic syndrome in young adults. The cardiovascular risk in young Finns study. *J Intern Med.* 261: 159-169
- MATSUZAWA, Y., 1997. Pathophysiology and Molecular Mechanisms of Visceral Fat Syndrome: The Japanese Experience. *Diabetes Metab Rev.* 13(1):3-13
- MEIGS, J., FOX, C., VASAN, R., NATHAN, D., SULLIVAN, L., AGOSTINO, R. 2006. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *The Journal Of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 91(8) 2906-2912
- MERVAT, E., ABDEL A.I. 2015. Relationships Between Preptin and Osteocalcin in Obese, Overweight, and Normal Weight Adults. *Appl Physiol Nutr Metab.* 40(3):218-22
- MCLAUGHLIN, T., ABBASI, F., LAMENDOLA, C., REAVEN, G. 2007. Heterogeneity in the prevalence of risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus in obese individuals: effect of differences in insulin sensitivity. *Arch Intern Med.* 167:642
- MIERZWIĆKA, A., KULICZKOWSKA-PLAKSEJ, J., KOLAČKOV, K., BOLANOWSKI, M. 2018. Preptin in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Gynecol Endocrinol.* ;34(6):470-475.
- MLINAR, B., MARC, J., JANEZ, A. 2007. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. *Clinica Chimica Acta.* 375: 20–35
- MOORE, KJ., TABAS, I. 2011. Macrophages in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Cell.* 145(3):341-355
- MOTTILLO, S., FILION, K., GENEST, J., JOSEPH, L., PILOTE, L., POIRIER, P. et al. 2010. The metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology.* 56 (14), 1113-1132.
- NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP) EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS (ADULT TREATMENT PANEL III). THIRD REPORT OF THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP) EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS (ADULT TREATMENT PANEL III) FINAL REPORT. 2002. *Circulation.*106(25):3143-3421.96
- O'KEEFE, JH., CORDAIN, L., HARRIS, WH., MOE, RM., VOGEL, R. 2004. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: Lower is better and physiologically normal. *JAC.* 43(11):2142-2146

- ONAT, A., CEYHAN, K., BASAR, O., ERER, B., TOPRAK, S., SAN SOY, V. 2002. Metabolic syndrome major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels-a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis*. 165(2), 285-292
- ONAT, A., SAN SOY, V. 2002. Halkımızda koroner hastalığın baş suçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arş.* 30: 8-15
- ONAT, A. 2009. Halkımızda İnsülin direncinin bazı yansıtıcıları Visseral adipozite, hiperinsülinemi, HOMA ve APO C-III. Erişim: 18 Eylül 2013, <http://tekharf.org/images/2009/bolum11.pdf>
- OĞUZ A. 2008. Metabolik sendrom. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 18: 57-61
- ÖZBAKKALOĞLU, M., DEMİRCİ, C. 2003. Yüzyılın Salgını: Metabolik Sendrom. *SSK Tepecik Hast Derg.*13: 121-127
- PACHOLCZYK, M., FERENC, T., KOWALSK, J. 2008. Metabolic Syndrome. Part III: Its Prevention and Therapeutic Management. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 62:559-70
- PANTELEIMON, A., SARAFIDIS, PETER., NILSSON, M. 2006. The Metabolic Syndrome : A Glance at Its History. *J Hypertens*. 24(4):621-6
- PURE (The Prospective Urban and Rural Epidemiology Study). 2009. İleriye Dönük Kentsel ve Kırsal Epidemiyoloji Çalışması
- RAZ, I., ELDOR, R., CERNEA, S., SHAFRİR, E. 2005. Diabetes: insulin resistance and derangements in lipid metabolism. Cure through intervention in fat transport and storage. *Diabetes Metab Res Rev*. 21: 3-14
- ROBINSON, JG., WANG, S., JACOBSON, TA. 2012. Meta-analysis of comparison of effectiveness of lowering apolipoprotein B versus low-density lipoprotein cholesterol and nonhigh-density lipoprotein cholesterol for cardiovascular risk reduction in randomized trials. *Am J Cardiol*. 110(10):1468-1476
- RUDERMAN, N., PRENTKİ, M. 2004. AMP kinase and malonyl-CoA: targets for therapy of the metabolic syndrome. *Nature Reviews Drug Discovery*. 3: 340-351.86
- REAVEN, GM. 1988.. Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Banting Lecture*. 37(12): 1595-607

- REAVEN, GM. 2003. Insulin Resistance/Compensatory Hyperinsulinemia, Essential Hypertension, and Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 88: 2399-2403
- REAVEN, GM., 2005. The Metabolic Syndrome: Requiescat in Pace. *Clin Chem.* 51(6):931-8
- ROSEN, E.D. 2005. The Transcriptional Basis of Adipocyte Development. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 73(1):31-4
- ROSEN P, NAWROTH PP, KING G, MOLLER W, TRITSCHLER HJ, PACKER L. 2001. The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications. *Diabetes Metab Res Rev.* 17:189-212
- SABATINE, MS., GIUGLIANO, RP., KEECH, AC. 2017. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 376(18):1713-1722
- SANISOGLU, SY., OKTENLI, C., HASIMI, A., YOKUSOGLU, M., UGURLU, M. 2006. Prevalence of metabolic syndrome-related disorders in large adult population in Turkey. *BMC Public Health.* 6: 92-93
- SAVAS, HB., GULTEKİN, F., CIRIS, IM. 2017. Effects of Meal Frequency and Calorie Restriction on Antioxidant Systems in Rats. *North Clin Istanb.* 4(2):109-116. Positive
- SCHALKWIJK, CG., STEHOUWER, CD. 2005. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clinical Science.* 109; 143–159
- SCHINNER, S., SCHERBAUM, WA., BORNSTEIN, SR., BARTHEL, A. 2005. Molecular mechanism of insulin resistance. *Diabet Med.* 22: 674-682
- SCUTERI, A., LAURENT, S., CUCCA, F., COCKCROFT, J., CUNHA, P.G., MAÑAS, L.R., RASO, F.M., MUIESAN, M.L., RYLÍŠKYTĚ, L., RIETZSCHEL, E., STRAIT, J., VLACHOPOULOS, C., VÖLZKE, H., LAKATTA, E.G., NILSSON, P.M. 2015. Metabolic Syndrome Across Europe: Different Clusters of Risk Factors. Metabolic Syndrome and Arteries Research (MARE) Consortium. *Eur J Prev Cardiol.* 22(4):486-91.
- SESTI, G. 2006. Pathophysiology of insulin resistance. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism.* 20: 665-679
- SHULMAN, GI. 2000. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest.* 106: 171-176
- SNYDER, E., WALTERS, B., PÉRUSSE, L., CHAGNON, Y., WEISNAGEL, S.J., RANKINEN, T., BOUCHARD, C., 2004. The Human Obesity Gene Map: The 2003 Update. *Obes Res.* 12(3):369-439

- SOWERS, JR. 2001. Update on the Cardiometabolic Syndrome. *Clin Cornerstone*. 4(2):17-23.
- STEPPAN, CM., BAILEY, ST., BHAT, S., BROWN, EJ., BANERJEE, RR., WRIGHT, CM. 2001. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 409: 307-312
- STEPPAN, CM., LAZAR, MA. 2002. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism*.13: 18-23
- STONE, NJ., ROBINSON, JG., LICHTENSTEIN, AH. 2014. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *J Am Coll Cardiol*. 63(25):2889-2934
- TATON, J., MILICEVIC, Z., MOZEJKO-PASTEWKA, B., BERNAS, B., CZECH, A. 2001. How Recombinant Insulin Analogs Improve Insulin Therapy of Diabetes Mellitus: Pathophysiology, Clinical Practice and Recommendations. *Med Sci Monit*. 7(4):848-59
- TCHERNOF, A., DESPRÉS, JP. 2013. Pathophysiology of Human Visceral Obesity: An Update. *Physiol Rev*. 93(1):359-404
- THEROND P. 2009. Catabolism of Lipoproteins and Metabolic Syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 12(4):366-71
- THOMPSON, P., BUCHNER, D., PİNA, I., BALADY, G., WILLİAMS, M., MARCUS, B. ve diğ erleri. 2003. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation*. 107(24),3109-3116
- TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA DERNEĞİ. 2019. *Obezite tanı ve tedavi klavuzu*.
- TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA DERNEĞİ. 2019. *Dislipidemi tanı ve tedavi klavuzu*.
- TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA DERNEĞİ. 2019. *Hipertansiyon tanı ve tedavi klavuzu*.
- TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA DERNEĞİ. 2017. *Obezite tanı ve tedavi klavuzu*.
- TZİOMALOS, K., ATHYROS, VG., KARAGİANNİS, A., MİKHAİLİDİS, DP. 2010. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome: prevalence, pathogenesis and management. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 20: 140-146

- VIJAN, S., HAYWARD, RA. 2003. Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. *Ann Intern Med.* 138: 593-602
- YANG, G., LI, L., CHEN, W., LIU, H., BODEN, G., LI, K. 2009. Circulating preptin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Ann Med.* 41:52–56
- YANG, Q., ZHONG, Y., RITCHEY, M. 2015. Predicted 10-Year Risk of Developing Cardiovascular Disease at the State Level in the U.S. *American Journal of Preventive Medicine.* 48(1):58-69
- ZAMORA, A., MASANA, L., COMAS-CUFI, M. 2017. Familial hypercholesterolemia in a European Mediterranean population-Prevalence and clinical data from 2.5 million primary care patients. *Journal of Clinical Lipidology.* 11(4):1013-1022
- ZIMMET, P., MAGLIANO, D., MATSUZAWA, Y., ALBERTÌ, G., SHAW, J. 2005. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler and Thromb.* 12: 295-300
- ZHANG, Y., R, PROENCA. 1994. Postional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 372: p. 425-432
- ZORAD, S., FICKOVA, M., ZELEZNA, B., MACHO, L., KRAL JG. 1995. The Role of Angiotensin II and Its Receptors in Regulation of Adipose Tissue Metabolism and Cellularity. *Gen Physiol Biophys.* 14(5):383-91

8. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı: Tuba GÖKKUŞ ÇELİK	Uyruğu: T.C.
Doğum Yeri: KIRKLARELİ	Doğum Tarihi: 29/06/1991
Tel: 05424669268	E posta: gokkustuba@gmail.com
Yabancı Dil: İngilizce	Medeni Durumu: Evli

Eğitimi

Eğitim Düzeyi	Lise/Fakülte, Üniversite	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	T.N.K.Ü. Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	2014-2020
Fakülte	Ege Üniversitesi Fen Fakültesi	2009-2013
Lise	Babaeski Anadolu Lisesi	2005-2009

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi
Microsoft Word	İyi
Microsoft Excel	İyi

EKLER

TEKİRDAĞ
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı: 2018/

27.12.2018

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna sunmuş olduğunuz **“Metabolik Sendromda Preptin Düzeyinin Kardiyovasküler Risk Faktörleriyle İlişkisi”** başlıklı ve **2018.179.12.13** nolu **prospektif** araştırmanız incelenmiş olup, yürütülmesine etik açıdan herhangi bir sakınca olmadığına oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.

NKÜ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

Unvanı/Adı/Soyadı	Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
	Var	Yok	Evet	Hayır	
Prof. Dr. Ebru YEŞİLDAĞ	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. Metin DONMA	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ali Rıza KIZILER	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yakup ALBAYRAK	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Gündüz YÜMÜN	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mehmet Baki ŞENTÜRK	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL	V <input checked="" type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Berna ERDAL	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Birol TOPÇU	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Demet ÖZKARAMANLI GÜR	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Sonat Pınar KARA	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ufuk COŞKUNKAN	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KURTULUŞ TOSUN	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Başkanın Unvanı /Adı/ Soyadı /İmza: Prof. Dr. Ebru YEŞİLDAĞ

Namık Kemal Mah. Kampüs Cad. No:1 59030
Telefon: (0 282) 250 59 04 - Faks: (0 282) 250 99 28
Elektronik Ağ: <http://tip.nku.edu.tr>

Ayrıntılı Bilgi İçin: Engin Deniz RENÇBER
e- posta: edrencber@nku.edu.tr