T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARPAŞA NUMUNE

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

FRANK BELİRTİLİ HASTALARDA METABOLİK SENDROM PREVALANSI

UZMANLIK TEZİ

DR.ÖZGE TEKDEMİR

İSTANBUL, 2017



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARPAŞA NUMUNE

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

EĞİTİM SORUMLUSU
DOÇ.DR.FUNDA MÜŞERREF TÜRKMEN

FRANK BELİRTİLİ HASTALARDA METABOLİK SENDROM PREVALANSI

UZMANLIK TEZİ

DR.ÖZGE TEKDEMİR

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR.REFİK DEMİRTUNÇ

İSTANBUL, 2017

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tezimin hazırlanmasında her aşamada bana yol gösterip, destek olan, hiçbir zaman ilgi ve samimiyetini benden esirgemeyen tez danışmanım, sayın hocamız Prof.Dr.Refik Demirtunç'a;

İhtisasım boyunca kıymetli bilgi ve tecrübelerinden her zaman yararlandığım, güler yüzü ve samimiyetleriyle bana destek olan tüm hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma, çalışmalarımda maddi ve manevi desteğiyle daima yanımda olan çok kıymetli sekreterimize;

Bu zamana kadar hep yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini her zaman hissettiğim canım annem, babam ve biricik kardeşime;

Varlığı ve sevgisiyle her türlü zorluğu aşmamı sağlayan, sonsuz sevdiğim hayat arkadaşım, sevgili eşim Dr.Emrah Tekdemir'e teşekkürlerimi sunarım…

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim (Angiotensin converting enzyme)

ADA: Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association)

AHA: Amerikan Kalp Derneği (American Heart Association)

AKG: Açlık kan glukozu

BAG: Bozulmuş açlık glukozu

BÇ: Bel çevresi

BKO: Bel kalça oranı

BT: Bilgisayarlı tomografi

CACTI: Tip 1 Diyabette Koroner Arter Kalsifikasyonu (Coronary artery calcification in Type 1 Diabetes)

CoA: Koenzim A

CRP: C-reaktif protein

CVD: Cardiovascular disease

DELC: Çapraz kulak memesi cildi kırışıklığı (Diagonal Earlobe Crease)

DM: Diyabetes Mellitus

EURODIAB: 16 Avrupa Ülkesinden 3250 T1DM Hastasının İncelendiği Geniş Kapsamlı Bir Çalışma

FS: Frank's sign (Frank belirtisi)

GLUT: Glukoz taşıyıcı protein (Glukoz transporter protein)

HbA1c: Glikozile hemoglobin (Hemoglobin A1C)

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein (High Density Lipoprotein)

HNEAH: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

HOMA: Homeostatik model değerlendirmesi (The Homeostatic Model Assessment)

HT: Hipertansiyon

IAS: Uluslararası Ateroskleroz Topluluğu (International Association For Atherosclerosis)

IASO: Ulusalararası Obezite Çalışma Birliği (International Association For The Study Of Obesity)

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation)

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (Insulin-like growth factor-1)

IGFBP: İnsülin benzeri büyüme faktörü taşıyan protein (Insulin-like growth factor-1 binding protein)

IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (Impaired Glucose Tolerance)

IL: İnterlökin

IRS-1: İnsülin reseptör substrat-1

İM: İntestinal mikrobiyota

İP: İntestinal permeabilite

İSVH: İskemik serebrovasküler hastalık

KAH: Koroner arter hastalığı

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

KÇ: Kalça çevresi

KVH: Kardiyovasküler hastalık

LPL: Lipoprotein lipaz

LPS: Lipopolisakkarit

MetS: Metabolik Sendrom

METSAR: Metabolik Sendrom Araştırması

NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

NCEP-ATP III: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III)

PAH: Periferik arter hastalığı

PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1

PI-3: Fosfotidil inozitol-3

Rad: Diyabet ile ilişkili Ras (Ras associated with Diabetes)

ROT: Reaktif oksijen türleri

SIBO: İnce bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma (Small intestinal bacterial overgrowth)

SYA: Serbest yağ asidi

SREBP1c: İnsülinin stimüle ettiği sterol düzenleyici element bağlayıcı protein 1c (Insülin stimulates sterol regulatory element-binding protein 1c)

T1DM: Tip 1 Diyabetes Mellitus

T2DM: Tip 2 Diyabetes Mellitus

TEKHARF:Türk Erişkinlerinde Kalp hastalığı ve Risk Faktörleri

TG: Trigliserid

TNF: Tümör nekroz faktörü

TOHTA: Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Çalışması

TURDEP: Türkiye Diyabet Prevalans Çalışmaları

tPA: Doku plazminojen aktivatörü (Tissue plasminogen activator)

VKİ: Vücut kitle indeksi

VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein (Very low density lipoprotein)

WHO: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa no

Resim 1: Frank belirtisi (n engl j med 370;10 nejm.org march 6, 2014) **4**

Resim 2: Resim 2: Frank belirtisi (Petrakis NL, Diagonal Earlobe Creases, Type A Behavior and the Death of Emperor Hadrian. West J Med. Jan 1980; 132(1): 87–91.) **7**

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa no

Tablo 1: Demografik veriler **35**

Tablo 2: Parametrelerin dağılımı **36**

Tablo 3: Metabolik sendrom (NCEP-ATP III'e göre) ve parametrelerin karşılaştırılması **37**

Tablo 4: Metabolik sendrom (NCEP-ATP III'e göre) ve parametrelerin karşılaştırılması **38**

Tablo 5: Metabolik sendrom (IDF'ye göre) ve parametrelerin karşılaştırılması **39**

Tablo 6: Metabolik sendrom (IDF'ye göre) ve parametrelerin karşılaştırılması **41**

Tablo 7: Bel çevresine göre inceleme **42**

Tablo 8: Metabolik sendrom (NCEP-ATP III'e göre) ve bel çevresinin karşılaştırılması **42**

Tablo 9: Metabolik sendrom (IDF'ye göre) ve bel çevresinin karşılaştırılması **43**

Tablo 10: Obezite ve bel çevresine göre inceleme **43**

Tablo 11: Metabolik sendrom (NCEP-ATP III'e göre) ile bel çevresi ve obezitenin karşılaştırılması **43**

Tablo 12: Metabolik sendrom (IDF'ye göre) ile bel çevresi ve obezitenin karşılaştırılması **44**

Tablo 13: Bel kalça oranına göre inceleme **44**

Tablo 14: Metabolik sendrom (NCEP-ATP III'e göre) ve bel kalça oranı karşılaştırması **44**

Tablo 15: Metabolik sendrom (IDF'ye göre) ve bel kalça oranı karşılaştırması **45**

Tablo 16: Metabolik sendrom (NCEP-ATP III'e göre) ve VKİ (kg/m^2) karşılaştırması **45**

Tablo 17: Metabolik sendrom (IDF'ye göre) ve VKİ (kg/m^2) karşılaştırması **45**

Tablo 18: Metabolik sendrom kriterlerinin NCEP-ATP III ve IDF'ye göre karşılaştırılması **46**

ÖZET

Amaç: Frank belirtisi kulak lobülünde tragusun karşısında yukarıdan aşağıya, medialden laterale, önden arkaya 45° eğimle uzanan diyagonal kulak memesi cildi kırışıklığıdır. Frank belirtisi yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur. Bu durum dermal ve vasküler elastik liflerin kaybolması ile açıklanmıştır. Bu çalışma Frank belirtili hastalarda metabolik sendrom (MetS) sıklığını saptamak amacı ile yapılmıştır.

Materyal ve Metod: Frank belirtili 100 hasta çalışmaya alınmıştır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Foundation (IDF))-2006, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III))-2005 MetS tanı kriterlerine göre MetS sıklığı saptanmıştır. MetS tanısı alanlar ile almayanlar vücut kitle indeksi (VKİ), demografik ve klinik veriler açısından karşılaştırılmıştır. Vücut kitle indeksi kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle hesaplanmıştır. Ulusal Sağlık Enstitüsü (The National Institues of Health (NIH))'e göre VKİ; <18,5 düşük kilolu, 18,5-24,9 normal, 25-29,9 fazla kilolu, 30-34,9 sınıf I obezite, 35-39,9 sınıf II obezite, ≥40 sınıf III obezite (morbid obez) olarak tanımlanmıştır. Hastalar VKİ açısından bu sınıflamaya göre kategorize edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan 100(51 E, 49 K) hastanın yaş ortalaması 47±9,9 yıldır. Ortalama; kan basıncı 124,5/75,8mmHg, bel çevresi 92,9 cm, VKİ 28,5 kg/m^2, açlık kan glukozu 125,8 mg/dl, HDL 36,9 mg/dl, trigliserid 151,1 mg/dl'dir. Frank belirtisi 48 hastada tek taraflı, 52 hastada çift taraflıdır. Tek taraflı Frank belirtisi olan hastaların NCEP-ATP III'e göre 23(%53,5)'ünde, IDF'ye göre 22(%55)'sinde MetS saptanmıştır. Çift taraflı Frank belirtisi olan hastaların NCEP-ATP III'e göre 20(%46,5)'sinde, IDF'ye göre 18(%45)'inde MetS vardır. NCEP-ATP III'e göre 43(22 E, 21 K) hastada, IDF'ye göre 40(19 E, 21 K) hastada MetS saptanmıştır. NCEP-ATP III'e göre MetS olan 3(%7) hastanın VKİ normal, 13(%30,2) hastanın kilolu, 23(%53,5) hastanın obez, 4(%9,3) hastanın morbid obez saptanmıştır. IDF'ye göre MetS olan 3(%7,5) hastanın VKİ normal, 10(%25) hastanın kilolu, 23(%57,5) hastanın obez, 4(%10) hastanın morbid obez saptanmıştır. Bel kalça oranı (BKO)

(E>1, K>0,8) üst sınırın üzerinde olan 76 hasta vardır. BKO üst sınırın üzerinde olan 37(%86) hastada NCEP-ATP III'e göre, 37(%92,5) hastada IDF'ye göre MetS vardır. Bel çevresi üst sınırın üzerinde 33(%76,7) hastada NCEP-ATP III'e göre (E≥102 cm, K≥88 cm), 40(%100) hastada IDF'ye göre (E≥94, K≥80 cm) MetS vardır. NCEP-ATP III'e göre abdominal obezitesi olan 46 hastanın 33(%76,7)'ünde, IDF'ye göre abdominal obezitesi olan 58 hastanın 40(%100)'ında MetS saptanmıştır. Hipertrigliseridemisi olan 38(%65,1)hastada NCEP-ATP III'e göre, 25(%62,5) hastada IDF'ye göre MetS vardır. HDL düşüklüğü olan 16(%37,2) hastada NCEP-ATP III'e göre, 18(%45)hastada IDF'ye göre MetS vardır. Hipertansiyonu olan 32(%74,4) hastada NCEP-ATP III'e göre, 29(%72,5) hastada IDF'ye göre MetS vardır. Açlık kan şekeri ≥100 mg/dl olan 28(%65,1) hastada NCEP-ATP III'e göre, 26(%65) hastada IDF'ye göre MetS vardır. Antidiyabetik tedavi altında olan 22(%51,2) hastada NCEP-ATP III'e göre, T2DM tanısı olan 23(%57,5) hastada IDF'ye göre MetS saptanmıştır.

Sonuç: Frank belirtisi bulunan hastalarda MetS açısından araştırma yapılmasının faydalı olabileceği, çıkılacak bu tetkik ve takip yolunda MetS ile yakından ilişkili olan abdominal obezite, DM, HT, hiperlipidemi, KAH, KVH, İSVH, PAH gibi hastalıklar için erken tanının morbidite ve mortaliteyi önlemek açısından önemli olacağı sonucuna ulaşılmıştır.

ABSTRACT

Objective: Frank's sign (FS) is a diagonal earlobe crease extending from tragus usually at angle of 45 °to rear edge of the auricula. FS has been suggested a simple marker of cardiovascular disease (CVD). Some studies found a significant association between FS and CVD. It may be due to loss of dermal and vascular elastic fibers. Metabolic syndrome (MetS) is collection of cardiovascular and metabolic risk factors. This study was planned to assess prevalance of MetS in the FS patients.

Materials and Methods: A total of 100 patients with Frank's sign were included in the study. MetS frequency was determined according to the International Diabetes Federation (IDF)-2006 and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)-2005 MetS diagnostic criteria. Body mass index (BMI), demographics and clinical data were compared between the subjects with and without MetS diagnosis. The body mass index is calculated by dividing body weight in kilograms by body length in meters. BMI according to the National Institutes of Health (NIH); <18,5 low weight, 18,5-24,9 normal, 25-29,9 over weight, 30-34,9 class I obesity, 35-39,9 class II obesity, >40 class III obesity (morbid obese). Patients were categorized according to this classification in terms of BMI.

Results: The mean age of the 100(M51 , W49) patients was 47 $\pm$ 9.9 years. Average; blood pressure 124,5/75,8 mmHg, waist circumference 92,9 cm, BMI 28,5 kg/m^2, fasting blood glucose 125,8 mg/dl, HDL 36,9 mg/dl, triglyceride 151,1 mg/dl. Frank's sign was unilateral in 48 patients and bilateral in 52 patients. Patients with unilateral FS had MetS in 23(53,5%) according to NCEP-ATP III and 22(55%) according to IDF. Patients with bilateral FS had MetS in 20(46,5%) according to NCEP-ATP III and 18(45%) according to IDF. There are MetS in 43(M22, W21) patients according to NCEP-ATP III and 40(M19, W21) patients according to IDF. MetS according to NCEP-ATP III; 3(7%) patients had normal BMI, 13(30,2%) were over weight, 23(53,5%) were obese and 4(9,3%) were morbidly obese. MetS according to IDF; 3(7,5%) patients were found to have normal BMI, 10(25%) were over weight, 23(57,5%) were obese and 4(10%) were morbidly obese. There are 76 patients with waist to hip ratio (WHR) (M>1, W>0.8) above the upper limit.

According to NCEP-ATP III; 37(86%) patients above the WHR upper limit had MetS. According to IDF; 37(92,5%) patients above the WHR upper limit had MetS. There are MetS in 33(76,7%) patients above the waist circumference upper limit according to NCEP-ATP III criteria (M≥102 cm, W≥88 cm). There are MetS in 40(100%) patients above the waist circumference upper limit according to IDF criteria (M≥94, W≥80 cm). There are 46 patients with abdominal obesity according to NCEP-ATP III and 33(76,7%) of them had MetS. There are 58 patients with abdominal obesity accordingto IDF and 40(100%) of them had MetS. There are 38 (65,1%) patients with hypertriglyceridemia had MetS according to NCEP-ATP III criteria. There are 25(62,5%) patients with hypertriglyceridemia had MetS according to IDF criteria. MetS was detected in 18(45%) patients with low HDL according to IDF. MetS was detected in 16(37,2%) patients with low HDL according to NCEP-ATP III. Thirty two(74,4%) patients with hypertension had MetS according to NCEP-ATP III criteria, and 29(72,5%) patients with hypertension had MetS according to IDF criteria. The number of patients with metabolic syndrome of fasting blood glucose >100 mg/dl was 28(65,1%) according to NCEP-ATP III and 26(65%) according to IDF. Twenty two (51,2%) patients undergoing antidiabetic therapy had MetS according to IDF. There were 23(57,5%) patients with T2DM according to NCEP-ATP III criteria.

Conclusion: Early diagnosis of diseases such as abdominal obesity, diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, CVD, ischemic cerebrovascular disease and peripheral artery disease, which are closely related to MetS in this investigation and follow-up, may be beneficial for MetS research in patients with Frank's sign, in order to prevent morbidity and mortality it has been achieved.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
ÖNSÖZ	**i**
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	**ii**
RESİMLER DİZİNİ	**v**
TABLOLAR DİZİNİ	**v**
ÖZET	**vii**
ABSTRACT	**ix**
İÇİNDEKİLER	**xi**
1.GİRİŞ	**1**
2.GENEL BİLGİLER	**4**
2.1 Frank Belirtisinin Tanımı, Tarihçesi ve İlişkili Bulunduğu Komorbiditeler	**4**
2.2 Metabolik Sendrom Tanımı, Prevalansı, Epidemiyolojisi, Patogenezi, Bileşenleri, Tanı Kriterleri ve Tedavisi	**8**
2.2.1 Metabolik Sendrom Tanımı	**8**
2.2.2 Metabolik Sendrom Prevalansı	**10**
2.2.3 Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi	**11**
2.2.4 Metabolik Sendrom Patogenezi	**11**
2.2.5 Metabolik Sendrom Bileşenleri	**14**
2.2.5.1 İnsülin Direnci	**14**
2.2.5.2 Diyabetes Mellitus	**23**
2.2.5.3 Hipertansiyon	**23**
2.2.5.4 Dislipidemi	**24**
2.2.5.5 Obezite	**24**
2.2.6 Metabolik Sendrom İle İlişkili Diğer Konular	**26**
2.2.7 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	**29**

2.2.8 Metabolik Sendrom Tedavisi **30**

3.MATERYAL ve METOD **33**

4.BULGULAR **35**

5.TARTIŞMA **47**

6.SONUÇ **52**

7.KAYNAKLAR **53**

1.GİRİŞ

Tez projemiz Frank belirtili hastalarda metabolik sendrom (MetS) prevalansını belirlemek, MetS'i öngörmede klinik ve biyokimyasal parametrelerin yanı sıra bir diğer fizik muayene bulgusu olarak Frank belirtisinin de kullanılabilirliğini araştırmak, Frank belirtisinin MetS kriterleri ve MetS ile birliktelik gösteren diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hipertrigliseridemi, koroner arter hastalığı (KAH), kardiyovasküler hastalık (KVH), kalp yetmezliği (KY), periferik arter hastalığı (PAH), iskemik serebrovasküler hastalık (İSVH), kronik böbrek yetmezliği (KBY), abdominal obezite, tromboembolik hastalıklar gibi komorbiditeler ile karşılaştırılması amacı ile planlanmıştır.

Frank belirtisi kulak lobülünde tragusun karşısında yukarıdan aşağıya, medialden laterale, önden arkaya 45° eğimle oblik olarak uzanan diyagonal kulak memesi kırışıklığıdır. Kulak memesi cildindeki elastik liflerin kaybolması sonucu oluşmaktadır. Ayrıca vasküler duvardaki elastik liflerin kaybolması ile aynı patogeneze sahip olduğu bildirilmektedir. Vasküler elastik liflerin kaybolması ateroskleroz sürecini başlatmaktadır. KAH, İSVH gibi iskemik patogenez sonucu oluşan durumlar ile Frank belirtisi ilişkili bulunmuştur. İlerleyen yaşla birlikte Frank belirtisinin sıklığı ve iskemik vasküler hastalık sıklığı artış göstermektedir (1,2).

MetS abdominal obezite ve insülin direncinin patofizyolojide temel rol oynadığı tip 2 diyabetes mellitus (T2DM), HT, hipertrigliseridemi, HDL düşüklüğü gibi KVH'lar ile ilişkili risk faktörleri kümesidir. Metabolik Sendrom Derneği'ne göre; MetS prevalansı ilerleyen yaş ve vücut ağırlığı artışıyla artar. Bu durum yaşla birlikte hipergliseminin ve hipertrigliserideminin artış göstermesi ile açıklanabilir. TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) araştırmasına göre, ülkemizde 30 yaş ve üzerinde metabolik sendrom sıklığı %32,8 (erkeklerde %27, kadınlarda %38,6) bulunurken METSAR'da (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) 20 yaş ve üzerinde metabolik sendrom sıklığı %33,9 (erkeklerde %28, kadınlarda %39,6) saptanmıştır. Kırsal ve kentsel kesimler arasında metabolik sendrom sıklığı fark göstermemiştir.

Mutlak insülin yokluğu ile obezite-insülin direncinin birlikteliği son yıllarda literatürdeki yerini almıştır. Double/ dual/ hibrid/ tip 3 diyabet olarak adlandırılan bu yeni tanımlanmış klinik antite açısından yapılmış çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır. Tez çalışmamız Frank belirtili hastalarda MetS'nin sıklığını ve MetS'yi öngören parametrelerin arasında Frank belirtisinin yerini belirlemeye yönelik yapılmıştır.

T2DM insülin direnci ile oluşur. MetS'nin patofizyolojisinde rol oynayan insülin direncini belirlemek ise tip 1 diyabetes mellituslu (T1DM) hasta grubunda kolay değildir. T2DM'liler ve MetS'li bireylerde geliştirilen pek çok hesaplama bu hasta grubu için kullanılamaz. T1DM'lilerde insülin direncini göstermede altın standart öglisemik hiperinsülinemik klemp metodudur. Ancak bu yöntem ile insülin direncini belirlemek oldukça invaziv, zaman alıcı ve pahalıdır bu nedenle de klinik kullanımdan uzaktır. T1DM pankreas beta hücrelerinin immün aracılı destrüksiyonu sonucu gelişen mutlak insülin yokluğu ile giden ve tedavisinde ekzojen insülin kullanılan bir hastalıktır. T1DM'li hastalarda MetS varlığı ile ortaya çıkan çifte diyabet durumunda artmış kardiyovasküler riskler tanımlanmıştır. Bu durum T2DM'li hastalarda olduğu gibi T1DM tanısı ile izlenen hastalarda da yaşam kalitesini ve süresini yükseltmek amacıyla MetS'nin erken tanınması gerekliliğini ortaya çıkarmıştır.

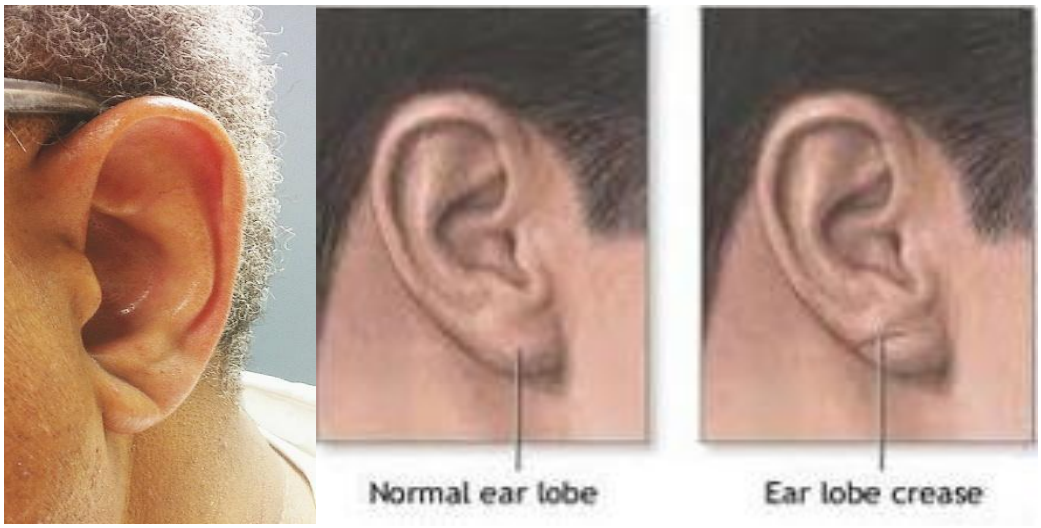
MetS tanımlamasında pek çok grubun yayınladığı farklı kriterler olsa da erişkin dönemde MetS tanımlamasında tüm dünyada kabul gören Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Foundation (IDF))-2006, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III))-2005 ve Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization (WHO))-1999 MetS Tanı Kriterleridir. Çalışmamızda IDF ve NCEP-ATP III MetS tanı kriterleri dikkate alınarak Frank belirtili 100 hastada MetS sıklığı belirlenmiştir ve MetS tanısı alanlar ile almayanlar demografik ve klinik veriler; yaş, cinsiyet, Frank belirtisinin tek veya çift taraflı olması, kan basıncı, bel çevresi (BÇ), kalça çevresi (KÇ), bel kalça oranı (BKO), kilo, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), açlık kan glukozu (AKG), yüksek dansiteli lipoprotein (high density lipoprotein (HDL)), trigliserid, sigara kullanımı, birlikte bulunan komorbiditelerden; HT, DM, hipertrigliseridemi, KY, KAH, KBY, PAH,

İSVH, tromboembolik hastalık, antihipertansif ilaç kullanımı, antidiyabetik ilaç kullanımı, trigliserid yüksekliği için ilaç kullanımı, düşük HDL için ilaç kullanımı açısından karşılaştırılmıştır. Böylece MetS'yi öngörmede kullanılabilecek parametreler arasında Frank belirtisi de araştırılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Frank Belirtisinin Tanımı, Tarihçesi ve İlişkili Bulunduğu Komorbiditeler

Kulak lobülünde tragusun karşısında yukarıdan aşağıya, medialden laterale, önden arkaya 45° eğimle oblik olarak uzanan ve Frank belirtisi olarak tanımlanan diyagonal kulak memesi kırışıklığını (Diagonal Earlobe Crease - DELC) ilk kez 1973 yılında Dr. Sanders T. Frank gözlemlediği 20 anjinalı hastada farketmiştir (2,3).



Resim 1: Frank belirtisi (n engl j med 370;10 nejm.org march 6, 2014)

Frank belirtisinin görülme sıklığı, KAH ile benzer şekilde yaşla doğru orantılı olarak artış göstermektedir (4-8). Genellikle doğumdan sonra gözlenmezken, yaş ilerledikçe belirginleşmektedir (9,10).

Frank belirtisinin KAH ve iskemik kalp hastalığının bir dermatolojik öngördürücü olduğu ve 60 yaş altındaki yetişkinlerde yararlı bir fiziksel tanı işareti olduğu öne sürülmektedir. Frank belirtisi aynı zamanda bilinen KAH olan hastalarda majör kardiyak olay riski ile ilişkilidir (11). Frank belirtisi erken yaşlanmanın bir işareti olabilir ve klinik kardiyovasküler hastalıktan bağımsız olanlarda subklinik ateroskleroza işaret eden karotid intima ve media kalınlığı ile ilişkilidir. Bu bulgunun patofizyolojisi hakkında kesin bir cevap yoktur. Çünkü Frank belirtisinin etyolojik dayanağı tam olarak anlaşılamamıştır. Bazı raporlar mikrovasküler hastalığa işaret

ederken bazıları serbest radikaller ve oksidatif stresin dolaşımın ve elastik liflerin zayıflamasına neden olduğunu böylece zayıflamış koroner arterlerde benzer bir patolojiyi yansıtan dermatolojik değişikliklerin potansiyel bir açıklama olabileceğini düşündürmektedir (12).

Frank belirtisi, geleneksel KAH risk faktörlerinden (serum lipidleri, diyabetes mellitus, hiperkolesterolemi, arteriyel hipertansiyon, obezite ve sigara içme durumu gibi) bağımsızdır ve yokluğunda koroner hastalık tanısı dışlanamaz (13).

KAH açısından Frank belirtisinin sensitivitesi (testin hastalığa sahip hastaları doğru olarak tanımlama yeteneği) yaklaşık %75'e ulaşmaktadır, spesifitesi (testin hastalığı olmayan hastaları doğru olarak tanımlama yeteneği) yaklaşık % 57'dir (14).

Frank belirtisi için uzunluk, derinlik, bilateral olma ve eğim gibi özellikleri açısından kardiyovasküler olay insidansıyla bağlantılı bir derecelendirme sistemi vardır (14) ;

- Tek taraflı ve kulak lobülünde tüm diyagonal hat boyunca uzanmayan kırışıklık: en az şiddetli
- Tek taraflı ve kulak lobülünde tüm diyagonal hat boyunca uzanan kırışıklık: orta şiddetli
- İki taraflı ve kulak lobülünde tüm diyagonal hat boyunca uzanan kırışıklık: en şiddetli

Frank belirtisi için artmış kardiyovasküler olaylarla ilişkisi olmayan başka bir sınıflandırma şöyledir (15);

- Sınıf 1: Kulak lobülü üzerinde kısa bir kırışıklık
- Sınıf 2a: Kulak lobülü boyunca uzanan, diyagonal hattın %50' sinden az ve gözle görülebilir yüzeysel kırışıklık
- Sınıf 2b: Kulak lobülü boyunca uzanan, diyagonal hattın % 50' sinden fazla ve gözle görülebilir kırışıklık

➢ Sınıf 3: Kulak lobülünün tamamında diyagonal hat boyunca uzanan derin yarık (sulkus tabanı görülmez)

Sonuç olarak; Frank işareti tragusun karşısında kulak lobülünde yukarıdan aşağıya, medialden laterale, önden arkaya 45° eğimle oblik olarak uzanan diyagonal kulak cildi kırışıklığıdır ve aterosklerotik KAH'ın öngörücüsü olduğu hipotezi ileri sürülmüştür. Artmış iskemik kalp hastalığı riski ile önemli bir ilişkisi saptanmıştır. Geleneksel KAH risk faktörlerinden bağımsızdır. 60 yaş altındaki erişkinlerde yararlı bir öngördürücü fiziksel tanı işaretidir. Erken yaşlanma eğilimi gösteren ve koroner arter hastalığının erken gelişimine yatkın olan hasta alt grubunu tanımlamada yardımcı olabilir (16).

Yapılan araştırmalar göstermiştir ki kalp ve damar hastalıklarından hayatını kaybedenler üzerinde yapılan otopsi çalışmaları sonucuna göre kulak memesindeki yatay derin çizgi kalp damar hastalıklarının habercisi olabilmektedir. Kalp hastalığı sonucu ölenlerin yüzde 80'inde bu çizgi saptanmıştır. Kulak lobülünün tam ortasında diyagonal devam eden Frank belirtisi denilen bu yarık yaşlılıkla birlikte olmakla beraber kalp damar hastalığının da önemli belirtisi olabilmektedir. Bu çizgiyi taşıyanlarda kalp damar hastalığı ortaya çıkma riski çok yüksek bulunmuştur. İki kulakta da bu çizgi varsa kalp ve damar hastalığı birlikteliği oranı % 77'ye çıkmakta, tek kulakta olduğunda bu risk % 30-35'lerde kalmaktadır. Bu çizgiyi taşıyanların KVH, HT, kolesterol yüksekliği, sigara kullanımı, DM, MetS ve obezite yönünden sorgulanmaları ve tetkik edilmeleri çok isabetli olmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu çizgi orta ve ileri yaş olgularında saptanmakta, yaş ilerledikçe daha da sık görülmekte ve çizgi de derinleşmektedir. Erkeklerde görülme oranı kadınlara göre daha yüksek saptanmıştır, kadınlarda küpe kullanımından dolayı bu çizginin ayrımı derinleşebilmektedir (17-20).

1973'te Dr. Sanders T. Frank tarafından ilk kez tanımlanan Frank belirtisi ile kronik iskemik kalp hastalığının varlığı arasındaki yeni bir çalışmada dört ana hipotez sunulmuştur;

Varsayım 1: Frank belirtisi KAH risk faktörü veya risk faktörünün bir işaretidir.

Varsayım 2: Frank belirtisi aterosklerotik koroner hastalığın genetik bir işaretidir.

Varsayım 3: Frank belirtisi aslında yaşlanmanın bir sonucudur ve aterosklerotik koroner hastalıkla olan ilişkisi sadece tesadüftür.

Varsayım 4: Frank belirtisi muhtemelen belirli bir uyku pozisyonunun sonucu oluşan kulak lobülünün anatomik bir özelliğidir.

Bu hipotezler şimdiye kadar elde edilen en önemli sonuçların ışığında edebiyatta ve yazarın kişisel çalışmalarında tartışılmıştır. Dahası 1980'de Roma müzelerinde Greko-Romen heykellerinin bazılarında bu işaretin varlığını ilk kez bildiren Petrakis'in verdiği veriler, Paris'teki müzede Louvre'da yaptığı gözlemleriyle doğrulanmaktadır. Frank belirtisine sahip olan Publius Aelius Hadrianus Augustus, Roma İmparatoru Hadrian'ın Atina Ulusal Müzesi'nde, Yunanistan ve İtalya'daki üç büstünde Frank belirtisi mevcuttur (21).



Resim 2: Frank belirtisi (Petrakis NL, Diagonal Earlobe Creases, Type A Behavior and the Death of Emperor Hadrian. West J Med. Jan 1980; 132(1): 87–91.)

Frank belirtisinin KVH ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Bununla birlikte değerlendirilmesi öznel olarak yapılmıştır. Frank belirtisinin özelliklerinin objektif ve kantitatif olarak değerlendirilmesi için yeni bir sistem önerilmiştir. Kulak memesi anahattı Canny kenar dedektörü kullanılarak Frank belirtisi sayısı ve bilateral kulak memeleri fotoğraflarından Frank belirtisinin uzunluğu hesaplanabilir. Sistemin Frank belirtisi tespiti için geçerliliği, duyarlılık ve özgüllük analizi kullanılarak doktorların teşhisi ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta sistemin geçerliliği tıp doktorlarının teşhisine eşit saptanmıştır. (kappa katsayısı: 0.93). Dolayısıyla önerilen sistemin aterosklerotik hastalığın öngörülmesi için yararlı olduğu sonucuna varılmıştır(16).

2.2 Metabolik Sendrom Tanımı, Prevalansı, Epidemiyolojisi, Patogenezi, Bileşenleri, Tanı Kriterleri ve Tedavisi

2.2.1 Metabolik Sendrom Tanımı

MetS ilk kez 1988 yılında Reaven tarafından; KVH geliştirme risk faktörlerinin bir arada bulunduğu sendrom X olarak tanımlanmıştır (22). Çağımızın hastalığı haline gelmiş olan bu sendrom, insülin direnci sendromu, polimetabolik sendrom, ölümcül dörtlü, uygarlık sendromu olarak da bilinmektedir. İlk tanımlama kriterleri ise WHO tarafından rapor edilmiştir. WHO'nun tanımlamasındaki temel nokta; bozulmuş glukoz regülasyonu ve/veya insülin direnci bulgularıdır. Bunlara ilaveten; HT, santral obezite, hiperlipidemi ve mikroalbüminüriden en az iki tanesinin daha olması gerekmektedir (23). NCEP-ATPIII 2001 yılında başka bir MetS tanımlaması yayınlamıştır. Bu tanımlamaya göre; bozulmuş açlık glukozu (BAG), HT, hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterol, bel çevresi ile ölçülen abdominal obezite kriterlerinden herhangi üçünün varlığı gerekmektedir.

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) 2004 yılında MetS tanımlamasında BAG sınırını 100 mg/dl olarak değiştirmiştir. MetS'nin değiştirilmiş bu tanımı Amerikan Kalp Birliği (AHA) ve Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI) tarafından da kabul görmüştür (23). En son tanımlama 2009 yılında IDF, Uluslararası ateroskleroz topluluğu (IAS) ve Ulusalararası obezite çalışma birliği (IASO) tarafından yapılmıştır ve 2016'da yayınlanan Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

(TEMD) klavuzlarından, Obezite Tanı ve Tedavi Klavuzu'nda da yer almaktadır. Bu tanımlamaya göre MetS oluşturan beş ana madde olmakla birlikte, bunlardan en az üç tanesinin pozitifliği ile tanı koyulabilmektedir. Bunlar;

1. Abdominal obezite (Bel çevresi, erkekte ≥94 cm, kadında ≥80 cm),

2. AKG ≥100 mg/dl veya daha önce T2DM tanısı,

3. Kan basıncı ≥130/85 mmHg ve/veya ilaç tedavisi altında HT,

4. Trigliserid (TG) ≥150 mg/dl veya ilaç tedavisi altında hipertrigliseridemi,

5. HDL-kolesterol erkekte <40mg/dl, kadında <50 mg/dl

IDF 2005 yılında MetS'nin tanımını yaparken, daha önce MetS'nin komponentlerinden biri olarak kabul edilen santral obeziteyi MetS tanısının olmazsa olmazı konumuna getirmiş ve buna ilave olarak santral obezite tanımında popülasyona özgü bel çevresi kesim noktalarının kullanılması gerekliliğini bildirmiştir (24).

MetS; obezite; özellikle santral obezite, KVH, HT, hiperlipidemi, T2DM veya glukoz intoleransının iç içe geçtiği ölümcül bir endokrinopatidir.

Metabolik sendrom ile eş anlamlı olarak kullanılan başlıca terimler;

- Plurimetabolik sendrom
- İnsülin direnci sendromu
- Dismetabolik sendrom
- Reaven'in Sendrom X'i
- Ölümcül dörtlü
- Yeni dünya sendromu

Metabolik Sendrom'un Klinik Yansımaları

- Diabetes mellitus
- Hiperlipidemi
- Hipertansiyon
- Hiperkoagülabilite
- Visseral obezite
- Hiperürisemi
- Osteoporoz
- Yağlı karaciğer sendromu
- Polikistik over sendromu
- Uyku apnesi

2.2.2 Metabolik Sendrom Prevalansı

MetS her geçen gün sıklığı artan, önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. En yüksek MetS prevelansına sahip ülke Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'dir. Her 4 kişiden biri MetS riski taşımaktadır (25). WHO'nun yaptığı bir çalışmaya göre; normal glukoz toleransına sahip bireylerin %10'unda, glukoz intoleranslı bireylerin %50'sinde ve tip 2 diyabetli hastaların %80'inde MetS görülebilmektedir. Ülkemizde 2000 yılında yapılan Türkiye'de Erişkinlerde Kalp hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının sonucuna göre; 30 yaş ve üzerinde toplam 9.2 milyon kişide MetS saptanmıştır ve KAH olan bireylerin %53'ünde MetS bulunmaktadır. Ülkemizde MetS görülme sıklığı kadınlarda %40, erkeklerde ise %28'dir. Türkiye genelini kapsayacak şekilde yapılan MetS araştırması (METSAR)'a göre, 20 yaş üstü nüfusun %35'i MetS sorunuyla karşı karşıya bulunmaktadır. Bu oran kırsal bölgede %35,3 iken, kentsel bölgede %34,8'dir. Kırsal alan ile kentsel alan arasında önemli bir fark görülmemektedir. Kadın erkek oranındaki fark ise anlamlı olmakla birlikte kadınlarda %41, erkeklerde %29 olarak saptanmıştır. Türkiye ve dünyada yapılan çalışmalar, kadınlarda erkeklere göre MetS görülme riskinin daha fazla olduğunu göstermektedir. Bu durum şaşırtıcı değildir. Özellikle Türkiye'de, Türk kadınlarında fiziksel aktivite düşüklüğü, yüksek doğum sayısı, uzun laktasyon dönemleri, çalışma hayatına katılımlarının düşük olması, eşlik

eden DM ve HT, düşük gelir ve düşük eğitim düzeyinin obezite üzerine önemli ölçüde etkili olduğunu göstermiştir (26).

2.2.3 Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi

Günümüzde artan obezite sıklığı ile birlikte MetS sıklığında da artış görülmektedir. Dünya genelinde sıklığı yaş ile artmakta, etnik yapı ve ırksal özelliklere göre sıklık değişmektedir. T1DM'li hasta grubunda MetS sıklığı ile ilişkili az sayıda yayın mevcuttur. 2007 yılında yayınlanan Pittsburgh çalışmasında 12 yıl ve daha uzun süredir izlenen 514 T1DM hastası incelenmiş ve sınıflama kriterlerine göre değişmekle birlikte MetS prevalansı %8 (IDF) ile %21 (WHO) arasında bulunmuştur (27).

2.2.4 Metabolik Sendrom Patogenezi

MetS'nin tüm bileşenlerinin etyopatogenezini açıklayabilecek tek bir genetik, enfeksiyöz yada çevresel faktör henüz tanımlanamamıştır. MetS insülin direnci zemininde gelişen heterojen bir hastalıktır. Poligenik yatkınlık söz konusu olsa da, modern kent hayatının getirdiği sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme sendromun seyrini alevlendirmektedir (28).

MetS'nin etyolojisi obezite ve yağ dokusu bozuklukları, insülin direnci ve bağımsız faktörler (vasküler, hepatik ve immünolojik kökenli moleküller gibi) şeklinde üç ana kategoride incelenebilir. İnsülin direnci, endojen veya ekzojen insüline biyolojik yanıtın azalmasıdır. MetS bileşenlerini taşıyan birçok insanda, insülin aracılı glukoz metabolizmasında bozukluk olduğu pek çok çalışma ile desteklenmiştir. Fakat her obezde insülin direnci olmadığı veya insülin direnci olanlarda da MetS prezentasyonunun değişik fenotiplerde olabildiği görülünce, genetik mirasın etkisinin araştırılması önem kazanmıştır ve farklı etnik gruplarda yapılan çalışmaların bunu doğrular nitelikte olduğu görülmüştür. Örneğin; obezite ve insülin direncinin sık görüldüğü bir popülasyon olan Pima yerlilerinde; T2DM sıklığı artmışken, hiperlipidemi ya da HT prevalansı yüksek değildir (29-31). MetS bileşenlerinin değişkenliğini başka etnik gruplarda da gösteren çalışmalar mevcuttur

(32-34). Bütün bu veriler, insülin direncinden başlayıp MetS'ye giden yolda; henüz hepsinin anlamını bilmesek de başka yolakların da olduğu düşüncesini desteklemektedir. T2DM gelişme sürecinde öncelikle ortaya çıkan, dokuların insülin etkisine karşı direnç geliştirmesidir. Hiperglisemi daha sonra belirir. Dokuların insülin duyarlılıkları birbirinden farklı olduğundan, insülin direnci başladığında öncelikle kasta glukoz yıkımı azalır ve bu durum postprandial hiperglisemi ile sonuçlanır. Bu durumu daha belirgin bir insülin etkisizliği izler ve karaciğerden glukoz çıkışı artar. Böylece açlık hiperglisemisi ve tüm gün hiperglisemisi saptanır hale gelir (35).

İnsülin direnci ve lipid metabolizmasında ise; insülin direnci ve yağ dokusunda artış, T2DM patogenezinde iş birliği içinde görünmektedir. İnsülin direncinde; bir yandan plazma lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesi azalıp plazma trigliseridleri artarken, bir yandan da karaciğerde LPL aktivitesinin artması nedeniyle HDL'nin yıkımı hızlanır. İnsülin direncinin özelliklerinden biri de artmış plazma serbest yağ asitleri (SYA) konsantrasyonudur. SYA karaciğerde trigliserid birikmesini uyarır. Fakat SYA'ların insülin direnci oluşumundaki rolü bundan daha karmaşık mekanizmaları da içerir. İnsülin direnci obezite ilişkisini anlamakta; adipoz dokunun bir enerji deposu olmak dışında, dolaşıma birçok peptid kompleman faktörü ve sitokin salgılayan bir endokrin organ görevi gördüğünün farkedilmesi devrim niteliğindedir. Normal insülin etkisi insülinin hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanıp, reseptörün intrensek tirozin kinaz aktivitesini başlatmasıyla meydana gelir. Yakın zamanda yapılmış çalışmalar, SYA'nın insülin direnci patogenezindeki rolleri hakkında fikir vermektedir. Görülmüştür ki; SYA'lar hem kas dokusunda glukoz alımını azaltmak hem de karaciğerden glukoz çıkışını artırmak yönünde insülin karşıtı etkiler sergilemektedirler. Her iki dokuda da SYA'nın hücrede açil koenzim A (CoA) türevlerinin miktarını arttırdıkları ve artan açil CoA'nın da normal tirozin fosforilasyon kaskadına karşı çalışan serin kinaz moleküllerinin etkisini artırdığı anlaşılmıştır (36). Obez insanlardaki "ektopik adipoz doku" (hedef organlarda biriken trigliserid) sözü edilen açil CoA moleküllerinin önemli kaynağıdır (37). Adipoz dokudan salınan interlökin (IL)-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa gibi moleküllerin de metabolizma üzerine olumsuz etkileri vardır. Adiponektin, yağ

dokusunun salgıladığı bir plazma proteinidir. Yukarıda sözü geçen moleküllerin tersine adiponektin, plazmadan glukozun, trigliseridlerin ve SYA'ların temizlenmesini kolaylaştırır ve karaciğerde glukoz üretimini baskılar (38). Ayrıca, hasarlı damarların duvarında birikerek, aterogenez sürecinde önemli olan inflamatuar mediatörlerin olumsuz etkilerine engel olur. Adiponektin düzeyi obez bireylerde azalmıştır ve ilginç olarak adiponektin düzeyinin regülasyonu subkutan yağ dokusundan çok omental yağ dokusunda yapılmaktadır (39). Bu da visseral adipozitenin MetS ve insülin direnci ile olan bağlantısıyla uyumlu bir mekanizmadır. Vücut yağ dağılımı, insülin direnci için önemli bir risk faktörüdür. Konuyla ilgili ilk sistematik değerlendirme 1956 yılında Vague ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Obezitenin "android" ve "jinoid" tip olarak sınıflandırıldığı bu çalışmada, android obezitenin diyabet ve koroner arter hastalığı ile jinoid tip obeziteye göre daha çok ilişkili olduğu saptanmıştır (40). İzleyen çalışmalar da bu bulguları desteklemiştir. Yaşları 5 ile 16 arasında değişen obez kız çocuklarının alındığı başka bir çalışmada, bel çevresi ile plazma insülini ve insülin direnci arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (41). Visseral obezitenin insülin direnci ile olan bağlantısı omental ve paraintestinal bölgede biriken yağ dokusunun metabolik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Temelde, visseral yağ dokusu insülin etkilerine daha dirençli ve lipolitik enzimlere daha duyarlı olduğundan bunun sonucu olarak portal sisteme daha çok SYA geçmesi ve karaciğerde artan trigliserid sentezi, insülinin ilk geçiş metabolizmasını bozabilir (42,43). Daha önce de söz edildiği gibi, açil CoA'nın önemli bir kaynağı olmanın yanında, visseral yağ; adiponektin düzeyinin ayarlanmasında da önemlidir.

Bunların dışında, MetS'a eşlik eden protrombotik durumla da insülin direncinin ilişkisi vardır. Hiperinsülinemi, karaciğerde fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) yapımını uyarmaktadır; bu ikisi de aterogenezde rolü olan protrombotik durumu ortaya çıkarmaktadır (44).

2.2.5 Metabolik Sendrom Bileşenleri

2.2.5.1 İnsülin Direnci

İnsülin; iskelet kası, karaciğer, yağ dokusu, böbrek, beyin, inflamatuvar hücreler, birçok organ ve doku üzerinde etki göstermektedir. İskelet kasına glukoz ve aminoasit alımını sağlar. Karaciğerden glukoz çıkışını engeller, glikojen oluşumunu sağlar. Yağ dokusunda ise lipolizi düzenler. İnsülin direnci; endojen veya ekzojen insüline karşı biyolojik yanıtsızlıktır. Genetik faktörler, fetal malnütrisyon, fiziksel inaktivite, obezite ve yaşın ilerlemesi insülin direncine neden olur. Buna bağlı olarak öglisemi sağlanabilmesi için hiperinsülinemi oluşur. Hiperglisemi her zaman görülmez. İleri aşamalarda daha sık karşılaşılır. İnsülin direnci sağlıklı popülasyonda %25, bozulmuş glukoz toleransı (IGT) olanlarda %60 ve T2DM'li olanlarda %60-75 oranında görülür.

MetS'de insülin direnci, T2DM'nin öncülü olarak kabul edilebilir. MetS olan hastaların hemen hepsinde çeşitli dokularındaki insülin reseptörleri yeteri kadar çalışmamaktadır. Bu nedenle MetS bazı kaynaklarda insülin direnci sendromu olarak bilinmektedir. İnsülin direncinde altın standart tanı yöntemi, öglisemik insülin klemp testidir. Pahalı ve zahmetli bir testtir, klinik pratikte kullanılmaz. Klinik pratikte en sık kullanılan yöntem ise, homeostatik model değerlendirmesi (The homeostatic model assessment (HOMA)) formülüdür. HOMA=açlık insülini (μu/ml) x açlık plazma glukozu (mg/dl) / 405 olarak hesaplanır. Normal bireylerde HOMA değeri 2,7'den düşük olarak bildirilmektedir ve 2,7'nin üzeri ise değişik derecelerde insülin direncini yansıtır (45).

Dual/Double/Hibrid/Çift/Tip 3 Diyabet

Bilindiği üzere obezite ile direkt ilişkili kabul edilen, insülin direncinin patofizyolojide temel rol oynadığı erişkin çağı diyabeti T2DM iken pankreas adacık hücrelerinin immün aracılı yıkımı ve mutlak veya göreceli insülin yokluğu ile giden çocukluk çağı diyabeti ise T1DM olarak adlandırılır. Yıllarca kabul edilen keskin sınırlı bilgilerin sonunu 80'li yılların başlarında yapılan geniş kapsamlı çalışmalar getirmiştir. İlk olarak 1982'de T1DM'li hastalarda insülin klemp tekniği kullanılarak

insülin direnci olduğu gösterilmiştir. Sonraki yıllarda ard arda yapılan başka çalışmalarda da T1DM hastalarında kontrol gruplarına göre belirgin insülin direnci olduğu gösterilmiştir. T1DM'li insülin üretemeyen ve bu nedenle hayat boyu ekzojen insülin tedavisi alan hastalarda insülin direnci patofizyolojisi merak uyandırmaya başlamıştır.

1991 yılında ilk kez double diyabet terimi ortaya atıldığında ana çıkış noktası şu gözleme dayanmıştır; T2DM açısından aile öyküsü olan, kilolu T1DM'lilerde etkin glisemik kontrol sağlamak için bu özellikte olmayan bireylere göre daha yüksek insülin dozlarına ihtiyaç duyulmuştur (46). Aile öyküsünün gücü arttıkça kullanılan insülin dozu da artmıştır. Aynı hasta grubunda mikro ve makrovasküler komplikasyonların da arttığı gösterilmiştir. On altı Avrupa ülkesinden 3250 T1DM hastasının incelendiği geniş kapsamlı bir çalışmada (EURODIAB); ailesel T2DM öyküsü olan kadın hastaların diğerlerine göre albüminüri geliştirme riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (47).

T1DM'li hastaların en önemli morbidite ve mortalite nedeni olan mikro ve makrovasküler komplikasyonlarının tanı ve tedavisinde, insülin direncinin tespiti ve tedavisi önem kazanmaya başlamıştır.

İnsülin Direnci Mekanizması

İnsülin direnci normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması ya da glukoz kullanımını uyarma etkisinin azalmasıdır. İnsülin sağlıklı bireylerde kan şekeri regülasyonunda görevlidir, hiperglisemi ve normoglisemi durumunda karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusuna taşıyarak glikojen olarak depolanmasını veya okside olmasını sağlar. İnsüline karşı direnç gelişmesi halinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glukoz sentezi ve salınımı bozulur. Kas ve yağ dokusuna insülin aracılığı ile giren glukoz miktarı azalır. İnsülin direnci beta hücreleri tarafından insülin yokluğu gibi algılanır ve normal biyolojik yanıt sağlamak amacıyla insülin salgısını artırmaya yönelik çalışma başlar, normoglisemi sağlanırken insülin

düzeylerinde de normale göre 1,5-2 kat artış olmaktadır (47). Bu hiperinsülinemik süreçte T2DM ve MetS için beta hücresinde başlangıçta herhangi bozukluk yoktur fakat beta hücre fonksiyon kaybı başladığında ise insülin salgısı da giderek azalmakta ve ortaya diyabet çıkmaktadır. Birçok kalıtsal ve kazanılmış faktörler insülin duyarlılığını etkileyebilmektedir. Örneğin erkek cinsiyette insülin direnci daha fazla görülür. Abdominal adipozite, iskelet kas kitlesi ve fizik kondisyon durumu gibi kişisel özellikler de mekanizmada rol alır. İnsülinin glukoz metabolizması üzerine biyolojik etkilerini gösterebilmesi için önce hedef dokulardaki tirozin kinaz bağımlı insülin reseptörlerine bağlanması gerekir. Bağlanmadan sonra reseptör aktive olur ve bu esnada oluşan ikincil haberciler fosforilasyon-defosforilasyon reaksiyonlarını içeren seri olaylar başlatıp hücre içi glukoz metabolizmasının uyarılmasına yol açar (48).

İnsülin direncinin hücresel sınıflaması

- **Prereseptör düzeyinde insülin direnci:**

Mutasyonlar sonucu genetik yapısı değişmiş insülin moleküllerine bağlı veya proinsülindeki yapısal anomaliye bağlı olarak da proinsülin-insülin dönüşümü tam gerçekleşemez. Anormal beta hücre salgı ürünleri fazla salgılansa da sağlam insülin görece az olacağından reseptör düzeyinde istenen etkiyi oluşturamaz.

Kortizon, büyüme hormonu, glukagon, katekolamin, serbest yağ asitleri, anti-insülin antikorları ve insülin reseptör antikorları gibi insülin antagonistleri insülin direncine katkıda bulunur.

Prereseptör düzeyindeki insülin direncinden asıl sorumlu mekanizma kan akımında ve kapiller endotel hücrelerinde bozukluklardır. İnsüline duyarlı hedef dokuların kan dolaşımının yetersizliği ya da endotel disfonksiyonu varlığı insülinin hedef dokuya ulaşmasını engelleyebilir.

- **Reseptör düzeyinde insülin direnci**

İnsülin reseptörleri; glikoprotein yapıda birbirine disülfit bağı ile bağlı iki alt üniteden oluşmuş, sitoplazmada yerleşmiş, insüline duyarlı protein kinaz aktivitesine sahiptir. İnsülin reseptörüne bağlanınca önce alfa sonra beta alt üniteyi uyarır. Beta

alt ünitedeki tirozin kinaz aktive olup kendi kendisini fosforile eder ve metabolik uyarı sistemleri harekete geçer. Reseptör sayısında azalma, yapıda bozulmaya yol açan her türlü mutasyon reseptör düzeyinde insülin direncinden sorumludur (49).

- **Postreseptör düzeyinde insülin direnci**

İnsülin duyarlı tirozin kinaz insülinin reseptörlerine bağlanması sonucunda ortaya çıkan sinyallerin iletiminde rol oynar. T2DM'de reseptör tirozin kinaz aktivitesinin reseptör sayı ve bağlanmasının azalmasından farklı olarak insülinin reseptör tirozin kinaz aktivitesini uyarımı bozulmuş ve buna bağlı olarak reseptördeki bu kinazın otofosforilasyonunun azaldığı gösterilmiştir. Kilo verme ve diğer tedavi yöntemleri sonucu insülin direncinde sağlanan düzelmeyle tirozin kinaz aktivitesinin normalleşmesi ise tirozin kinaz aktivitesinin edinsel bir patolojiden kaynaklandığını bu durumda insülin direncinin bir nedeni değil de sonucu olabileceğini göstermektedir.

İnsülinin reseptöre bağlandıktan sonra oluşan sinyallerin iletiminde rol alan hücre içi aracı substratların en önemli olanı insülin reseptör substrat-1 (IRS-1) olup diğerleri fosfotidil inozitol 3-kinaz (PI-3 kinaz) ve Rad (Ras associated with diabetes)'tır. İnsülinin reseptöre bağlanmasıyla insülin reseptöründeki tirozin kinaz aktive olarak IRS-1'deki spesifik tirozin kalıntılarını fosforile eder ve hücre dışı sinyalleri oluşur. Bu sinyaller hedef hücre membranlarına glukozun transportu için gerekli uyarıyı sağlar. Sinyal yolaklarının bozulması DM'de insülin direnci gelişmesindeki sebeplerden biridir.

İnsülin direncinde hedef hücrelere yönelik glukoz taşınması spesifik transporter proteinlerinin azalmasına bağlı bozulabilir (50). Tüm hücrelerde glukoz uptake'i plazma membranlarında glukozun çift yönlü difüzyonunu gerçekleştiren glukoz transporter proteinlerince (GLUT) yapılır. Çeşitli dokulara yayılmış en az 7 farklı transporter tanımlanmıştır. Hem yağ dokusu hem de kas dokusunda major transporter olan GLUT-4 ekspresyonunun azalması insülin direncine neden olan bir diğer postreseptör mekanizmadır (50).

Glukoz hücre içi transportundan sonra fosforilasyona uğrar. Hekzokinaz enzimleri ile glukoz 6 fosfata dönüşür. Hekzokinaz enzimlerinden I-II-III glukoz afinitesi yüksek olup glukoz 6 fosfataz tarafından inhibe edilir. Glukokinaz olarak bilinen hekzokinaz IV' ün ise glukoz afinitesi düşüktür ve glukoz 6 fosfat tarafından inhibe edilemez. T2DM'de hücre içi glukoz fosforilasyonu bozulmuştur. Hekzokinaz II'nin aracılık ettiği bu bozulmuş glukoz fosforilasyonu insülin etkisi için hız kısıtlayıcı basamaktır (49,50).

Glukoz hücre içinde oksidasyon ve glikojen oluşumu yolu ile iki şekilde kullanılır. Hem obezitede hem de T2DM'de insülinin glikojen sentezlenmesini stimüle etmesi bozulmuştur. Glikojen sentetaz kasta glikojen oluşumunu insüline bağımlı olarak düzenleyen enzimdir. T2DM'de glikojen sentetaz aktivitesi azalmış ve insülinin glikojen sentetazı aktive etme gücü ciddi olarak bozulmuştur.

İnsülin Direncinin Anatomo-Patolojik Sınıflaması

İnsülin aracılığı ile olan glukoz kullanımında defekt başlıca 3 dokuda oluşur: karaciğer, iskelet kası, ve yağ dokusu. T2DM'de insülin ile uyarılmış glukoz kullanımındaki defektin en fazla iskelet kasında olduğu gösterilmiştir. Kastaki insülin direnci postreseptör düzeyinde olup insülinin glikojen sentetazı aktive etmesi ve öğün sonrası glukoz oksidasyonu bozulmuştur. Karaciğer açlık durumunda insülin direncinin primer bölgesidir. Hepatik glukoz üretiminde artış açlık kan şekerinin artmasına yol açar. Ağır hiperglisemili vakalarda hepatik glukoz çıkışında orta derecedeki artışlar kandaki glukozun yükselmesine sebep olacaktır, çünkü üretilen glukoz özellikle periferik dokular tarafından kullanılamamaktadır. Yağ dokusundaki hormon sensitif lipaz trigliseridleri esterleşmemiş yağ asidi ve gliserole parçalar ve bu işlem insülin tarafından inhibe edilir. Bu nedenle yağ dokusundaki lipolizis insüline hassas olup insülin direnci ile hormon sensitif lipaz aktivitesi artışı esterleşmemiş yağ asiti salınmasını artırır. Esterleşmemiş yağ asitleri diyabetiklerde hipergliseminin daha fazla artmasına neden olur.

Hepatik Glukoz Üretimi Artışı

DM'de insülin direnci gelişimindeki üçüncü ana metabolik bozukluk olup karaciğerde glukoz yapımı glikojenoliz veya glukoneogenez yoluyla olur. Hepatik glukoneogenezde artışın nedeni henüz kesin bilinmemekle birlikte hiperglukagonemi, laktat, alanin ve gliserol gibi glikoneojenik prekürsörlerin artışı açlık hiperglisemisine neden olur (50,51,52).

Tip 2 Diyabette İnsülin Direnci

Buraya kadar anlatılan tüm mekanizmalar T2DM'de insülin direnci gelişimi mekanizmalarıdır. İnsülin direncine göre diyabet gelişimi 4 dönemde incelenmektedir;

1) Preklinik diyabet dönemi (Normoglisemik hiperinsülinemik dönem): Beta hücre fonksiyonları normalken gelişmeye başlayan periferik insülin direnci, insülin sentezinin artırılmasıyla aşılmaya çalışılır. Böylece hastanın açlık ve postprandiyal kan şekerleri normal sınırlar içerisinde tutulur. Açlık ve postprandiyal insülin düzeyleri yüksek bulunur.

2) Glukoz intoleransı dönemi (Postprandiyal hiperglisemik hiperinsülinemik dönem): Periferik insülin direncini aşmak için beta hücrelerinde aşırı sentez zamanla beta hücre yorgunluğuna ve insülin salgısında azalmaya sebep olur. Açlıkta normoglisemi olduğu halde postprandiyal hiperglisemi gelişir. Bu hastalarda postprandiyal insülin düzeyleri normal sağlıklı bireylere göre yüksek olsa da birinci döneme göre oldukça azalmıştır.

3) Erken klinik diyabet dönemi (Hiperglisemik hiperinsülinemik dönem): Birinci ve ikinci dönemdeki kompansasyon mekanizması bozulmaya başlar ve karaciğerde glukoneogenez ve glikojenoliz artarak açlık hiperglisemisine neden olur. Postprandiyal hiperglisemisinin yanında açlık glisemisinin henüz 140 mg/dl'in altında olduğu bu dönemde normoglisemiyi sağlamaya çalışan insülin ihtiyacı kapasitenin üzerine çıktığından dolayı daha da fazla artamamaktadır.

4) Klinik diyabet dönemi (Hiperglisemik hipoinsülinemik dönem): İnsülin direncinin pik yaptığı bu dönemde hiperglisemi insülin salınımı ile kompanse edilmediği gibi glukoz toksisitesi nedeniyle beta hücreleri insülin salgısını daha da azaltmaktadırlar. Kişi kronik hipergliseminin getirdiği yeni metabolizma ile tanışır.

Tip 1 Diyabette İnsülin Direnci

Buraya kadar bahsedilen T2DM gelişiminde anahtar rol oynayan insülin direnç mekanizmaları 3 ana doku düzeyinde açıklanmaktadır; karaciğer, yağ doku ve iskelet kası. T1DM'de insülin direnci mekanizmaları ise T2DM'ye göre daha az açıklanabilmiştir. T1DM'de direnç daha çok ekzojen insülin kullanımı ve mevcutsa obeziteye bağlı gibi gözükmektedir.

Geçmiş yıllarda T1DM'lilerde insülin direncinin kronik hipergliseminin bir sonucu olduğu düşünülmekteydi (53). Yapılan çalışmalar bu bilgiyi değiştirmiştir. T1DM'de Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes (koroner arter kalsifikasyonu (CACTI)) çalışmasında T1DM'li erişkin hastalarda, glisemik kontrolden bağımsız olarak, bozulmuş glukoz kullanımı ve bozulmuş insülin ile indüklenen nonesterifiye yağ asiti supresyonu olduğu gösterilmiştir (54). Daha da ötesi iskelet kası ve karaciğerde insülin direnci olan bu bireylerin iyi glisemik kontrollü oldukları gösterilmiştir (54) ve T1DM'de gelişen insülin direncinin glikozile hemoglobinden (HbA1c) bağımsız olduğu bilgisi netleşmiştir. Uzun dönem kötü glisemik kontrolün muhtemelen artmış büyüme hormonu aracılığıyla hepatik insülin davranışını etkilediğini iddia eden çalışmalar da mevcuttur (55). Ancak T1DM'liler için kronik hiperglisemi insülin direnci gelişimindeki primer değil de sekonder yollardan biri gibi görünmektedir.

Mutlak insülin yokluğu ile giden T1DM'de replasman tedavisi morbidite ve mortalite üzerine büyük etki oluşturmuştur ancak uzayan klinik takipler hastaların insülin ihtiyacındaki farklılıkları gözlemlemeyi beraberinde getirmiştir. Daha da ötesi insülin ihtiyacı fazla olan hastaların ailelerinde T2DM ve obezite sıkılığı da fazla saptanmıştır. 1982'de T1DM hastalarında insülin direnci ilk kez De Fronzo ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (49). İnsülin klemp tekniği kullanılarak

T1DM'de tedavi amaçlı ekzojen verilen insüline direnç olduğu gösterilen bu ilk çalışmada insülin direnci; karaciğerin aşırı glukoz üretimi ve periferal dokuların da glukoz kullanım hızının azalmasına bağlanmıştır (49).

İnsülin; glukoz metabolizmasının birincil dengeleyicisi olmanın yanında, karbonhidrat metabolizması ile de ilişki içinde bulunan yağ ve protein metabolizmaları üzerinde de büyük role sahiptir. İnsülin yalnızca periferal glukoz alımını artıran bir hormon olmayıp aynı zamanda karaciğerde glukoneogenezi, lipogenezi ve lipoprotein lipaz aktivitesini de baskılayarak SYA oluşumunu inhibe eder. Normal mekanizmaların işlediği bu sistemde insülin pankreas tarafından üretilmekte ve portal sistem perifere göre hiperinsülinemik durumda kalmaktadır. T1DM hastalarında insülin direnci tedavi amaçlı alınan ekzojen insülinin uygulanış şekline de bağlı olabilmektedir. Normal fizyolojiden farklı olarak ekzojen insülin subkutan yağ dokudan emilerek direkt kana geçer ve bu durum relatif olarak periferal hiperinsülinizme neden olurken portal hipoinsülinizme neden olabilir. Buna karşı gelişen adaptasyon ise periferde insülin aracılı glukoz alımını azaltmak ve hepatik glukoz üretimini artırmak şeklinde olmaktadır. Azalmış hepatik insülin düzeyleri dolaşımda insülin benzeri büyüme faktörü-1(IGF-1) düzeylerinde azalmaya yol açmaktadır. IGF-1 düzeyinin azalması periferde büyüme hormununda ve IGF-1 ile insülin benzeri büyüme faktörü taşıyan protein (IGFBP) düzeylerinde artışla sonuçlanır. Her iki molekül de periferik insülin direncine katkıda bulunmaktadır (56).

Hayvan modellerinde gösterilmiştir ki T2DM için bilinen insülin direnci mekanizmalarından farklı olarak T1DM'de portal ve periferal insülin konsantrasyonu dengesinin tersine dönmesi tüm metabolizmayı değiştirmektedir.

Hiperinsülineminin karaciğerde yağ depolanmasını artırdığı bilinmektedir. Bu nedenle obezite veya T2DM varlığında hepatik yağ miktarı artar, hepatosteatoz kaçınılmaz olur. İyi kontrollü bir T1DM'de de benzer bir tablo beklenir. Ancak Perseghin ve arkadaşlarının çalışmasında T1DM'li hastalarda intrahepatik yağ içeriğinin normal popülasyondan düşük olduğu gösterilmiştir, bu durum hastaların hepatik insülin düzeyleri düşüklüğüne ve açlıkta glukagon-insülin oranının daha da

artmasına bağlı olarak açlıkta lipid oksidasyonun artmasına bağlanmıştır (57). Daha da ötesi; de novo lipogenezde yağ asit sentetaz ve asetil coA karboksilaz enzimleri; insülinin uyardığı SREBP1c (insülin stimulates sterol regulatory element-binding protein 1c) ile aktive olmaktadır (57-60). Hepatik yağ asiti oksidasyonu inhibe olurken, durum lipid depolanmasına kayar ve triaçilgliseroller de çok düşük yoğunluklu lipoproteinlere (VLDL) dönüşerek depolanma gerçekleşir. Göreceli olarak düşük portal insülin düzeyleri bu mekanizmanın depolanmadan oksidasyona kaymasına neden olmaktadır (56).

T1DM'lilerde portal insülinopenik durumun farkedilmesinden sonra çeşitli çalışmalar planlanmıştır. Portal vene insülin sekrete edecek greft yerleştirilen T1DM'liler ile sistemik vene yerleştirilenlerin karşılaştırıldığı çalışmada (61); geç dönemde pankreasa yerleştirilenlerin daha aterojenik hale geldikleri bildirilmiştir. Burada akla gelen yeni soru ise şudur; artmış portal insülin sekresyonu hepatik IGF-1 düzeyini artırırken, büyüme hormonu düzeylerini düşürür. IGF-1'in insüline duyarlılığı artırır. Yani insülinin fizyolojik yola yakın verilmesi T1DM'li hasta grubunu insülin direncinden korumakta ancak hepatik steatoz ve aterojeniteden koruyamamaktadır (62).

İnsülin ile uyarılan glukoz alımının yaklaşık %80'ninden sorumlu olan iskelet kasının bu mekanizmanın dışında bırakılması olanaksızdır (49). İskelet kasında gelişen insülin rezistansı kasa glukoz transportunun azalması ile sonuçlanır. İnsülin reseptörü transmembran tirozin kinaz reseptörüdür ve insülin bağlanması ile aktifleşir. Aktifleşen reseptör IRS-1 (insülin reseptör substrat-1) ve fosfotidilinozitol-3 kinaz ile fosforillenir. Bu da kas ve yağ dokuda hem GLUT-4 sentezinin artmasına hem de GLUT-4'ün endoplazmik retikulumdan hücre yüzeyine çıkmasına yol açar (63). Obez T1DM'lilerde de obez T2DM'lilerde olduğu gibi iskelet kasında GLUT-4 düzeyleri düşüktür (64). Fakat çalışmalar GLUT-4 düzeyleri ile HbA1c, insülin dozu, diyabet süresi ve açlık plazma glukozu arasında korelasyon göstermemektedir (64). MetS tanısında kullanılan ve dolaylı olarak insülin direncini gösterdiği düşünülen kriterlere bakılacak olursa; glukoz metabolizması ile kriter IDF, WHO, NCEP-ATP III kriterlerince otomatik olarak karşılandığından dikkat etmek gerekir. Örneğin WHO'ya göre sadece mikroalbüminürisi olan diyabetli hasta obez olmamasına ve

lipid düzeyleri normal olmasına rağmen MetS tanısı alabilir. Pittsburgh EDC cohort prospektif analizinde WHO'ya göre %21, NCEP ATP-III'e göre %12 ve IDF'e göre bakıldığında %8 oranında MetS mevcuttur. Ancak bu hastalarda bağımsız risk faktörleri de ele alınırsa prevalansın daha da yüksek olduğu görülür. Benzer bir analiz olan Finn Diane çalışmasında daha yüksek oranlar ortaya çıkmıştır. WHO %44, NCEP-ATP III %35 ve IDF %36 şeklinde MetS oranı belirlemiştir (65,66).

2.2.5.2 Diyabetes Mellitus

Tüm T2DM'lilerde insülin direnci olmasa da, aşikar DM veya IGT varlığı MetS'nin tanı kriterlerinde bulunmaktadır. Tip 2 diyabetli olguların %85'i kilolu veya obezdir. Diyabetli olmayan yaşıtlarına kıyasla, tip 2 diyabetli hastalarda KVH riski 2-4 kat daha yüksektir. Ayrıca tip 2 diyabetlilerin %75'inde mortalite nedeni KAH'tır.

2.2.5.3 Hipertansiyon

İnsülin direnci esansiyel hipertansiyonun nedenlerindendir. İnsülin santral sempatik aktiviteyi arttırır. Böbrekten su ve tuz tutulumunu uyararak hipertansif etki oluşturur. Normal fizyolojik koşullar altında periferik vazodilatasyona bağlı hipotansif etkisiyle bu hipertansif etkiyi dengeler. İnsülin direnci varlığında, periferik vazodilatör etkisine de direnç geliştiği için dengelenememiş vazopressör etkisiyle hipertansiyon oluşturduğu öngörülmektedir.

Yapılan çalışmalarda hipertansif hastaların yaklaşık %55'i obezdir ve morbid obezlerin yaklaşık % 55'i hipertansiftir. Her 10 kg fazlalık sistolik kan basıncını 3 mmHg, diastolik kan basıncını 2,3 mmHg artırır. Bu koroner kalp hastalığını %12, SVO riskini %24 arttırır. HT hastalarının %80'den fazlası çoklu kardiyovasküler risk faktörlerine sahiptir. Framingham kalp çalışması sonucuna göre, HT tanısı olan kadınların %32'sinde ve HT tanılı erkeklerin %30'unda üçten fazla MetS risk faktörleri mevcuttur (67).

Yaş, cinsiyet ve MetS ile HT birbiri ile ilişkilidir. Erkeklerde kadınlara göre HT görülme sıklığı daha yüksektir. Kadınlarda ise 50 yaş üzeri ve menopoz sonrası

HT görülme sıklığı hızla artar. Genel popülasyonda ise HT sıklığı 40 yaşından sonra artmakta ancak MetS'si olanlarda 30 yaşından sonra belirgin artış görülmektedir. Hipertansiyonu olan hastalarda obezite, menopoz, sigara ve alkol kullanımı MetS gelişimi için bağımsız risk faktörleridir (68).

Hiperinsülineminin aterosklerotik sürece doğrudan etki mekanizmaları

- ➢ Arterler üzerine etkileri:
  - Düz kas hücre proliferasyonu artar.
  - Bağ dokusu sentezi artar.
  - Büyüme faktörleri artar.
- ➢ Endotel üzerine etkileri:
  - Nitrik oksid üretimi azalır.
  - Anjiyotensin II üretimi artar.
  - Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) aktivitesi artar.
  - Bradikinin yıkımı artar.
  - Lipid plak oluşumu artar, plak gerilemesi azalır.
  - LDL reseptör aktivitesi azalır.
- ➢ Koagülasyon sistemi üzerine etkileri:
  - Fibrinojen artar.
  - Plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI- 1) artar.
  - Doku plazminojen aktivatörü (tPA) azalır.

2.2.5.4 Dislipidemi

MetS tanısı için gereken değerler; TG ≥150 mg/dl veya ilaç tedavisi altında hipertrigliseridemi olması, HDL-kolesterol erkekte <40mg/dl, kadında <50mg/dl olması veya HDL düşüklüğü için ilaç tedavisi altında olmasıdır.

2.2.5.5 Obezite

Obezite WHO tarafından tanımlanmıştır. Buna göre; sağlığı bozacak ölçüde yağ dokuda anormal veya aşırı miktarda yağ birikmesi obezite olarak tanımlanmıştır. Obezite vücut yağ oranının artması ve buna sekonder gelişen endokrin ve metabolik

değişikliklerle karakterize kompleks multifaktöriyel bir hastalıktır (69). Abdominal obezite insülin direncinin en belirgin göstergesidir. Türkiye Diyabet Prevalans Çalışmaları (TURDEP) sonucu görülmüştür ki, Türkiye'de 20 yaş üzeri kişilerin %34'ünde yani her 3 kişiden en az 1'inde abdominal obezite mevcuttur. Her obez insan mutlaka abdominal obezite açısından taranmalıdır ve visseral obezite için beden kitle indeksi değil, bel çevresi ölçümü kullanılmalıdır. Abdominal yağ kitlesi, periferal yağlanmaya oranla insülinin metabolik etkilerine karşı daha dirençlidir. Bu nedenle abdominal obezitede insülin direnci daha belirgindir. İnsülin direnci olup metabolik sendrom kriterlerini karşılayan ancak abdominal obezitesi olmayan vakalar da mevcuttur. Ülkemizde 2004 yılında yapılan ve 25 bin kişinin tarandığı Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Çalışmasında (TOHTA) Hatemi ve arkadaşları obeziteyi kadınlarda %36, erkeklerde ise %21.5 oranında saptamıştır. Genel popülasyonda ise %25 olarak sonuçlanmıştır. IDF 2005 yılında MetS'nin tanımını yaparken, daha önce MetS'nin komponentlerinden biri olarak kabul edilen santral obeziteyi MetS tanısının olmazsa olmazı konumuna getirmiş ve buna ilave olarak santral obezite tanımında popülasyona özgü bel çevresi kesim noktalarının kullanılması gerekliliğini bildirmiştir (70).

Obezitenin komplikasyonları en iyi abdominal obezite ile ilişkilidir. Santral obezite android, sıklıkla kadınlarda görülen alt beden tipi obezite de jinoid obezite olarak adlandırılır. Bel kalça oranı bu iki tip obeziteyi ayırmak için kullanılır. Bel çevresi kostalar ve iliak krest arasındaki ayakta durumda en uzun horizontal çevredir (71). Ölçüm yapılan kişilere midelerini kasmamaları istenir ve ölçüm sırasında sabit gerilimli destekli bir mezro kullanılması hata oranlarını azaltır. Bel çevresi ölçümü vücut yağını yansıtır ve kemik yapıların çoğunu (omurga hariç), büyük kas kitlelerini kapsamaz. Bu nedenle kişiler arasındaki değişkenlikler hata oranlarını çok etkilemez (72). Bel çevresi erkeklerde ≥94 cm, kadınlarda ≥80 cm risk artışını; bel çevresi erkeklerde ≥102 cm, kadınlarda ≥88 cm koroner arter hastalığı ve metabolik komplikasyonlar için önemli risk artışını gösterir (73).

Kalça çevresi ayakta durumdayken trokanter majorisler üzerindeki en geniş çap olarak alınmalıdır. Kalça çevresi intraabdominal yağ kitlesinden çok subkutan yağ ile daha yakından ilişkilidir. Kalça çevresinin değeri vücut bileşiminin

hesaplanmasında sınırlıdır. Kalça çevresini kişiler arasında değişkenlik gösteren gluteal kas kitlesi, pelvis boyutu ve yağ miktarı etkiler (72). Bel kalça oranı metabolik hastalıklarla ilişkili yağ dağılımının bir göstergesi olarak epidemiyolojik araştırmalardan geliştirilen ilk antropometrik yöntemdir. Bel kalça oranının VKİ'den bağımsız olarak koroner arter hastalığı ve T2DM nedenli mortalite ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (74). 0,72'nin üstündeki değerler anormaldir. Komplikasyon oranının artışı ise erkeklerde 1'in, kadınlarda 0,9'un üzerine çıkınca görülür. Yağ dağılımının etkisi ihmal edilemez. Örneğin diyabet için risk obez beyaz kadınlarda 3,7 kat artmışken, santral obez kadınlarda 10,3 kat artmıştır (75). Bu alt beden obezitesinin sadece daha az riskli olduğunu gösterir. Bazı çalışmalar derin abdominal yağlanmanın cilt altı yağlanmadan daha anlamlı olduğunu göstermişse de her iki (derin ve cilt altı) abdominal yağlanmanın insülin direnciyle ilişkisini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Derin ve yüzeyel yağlanma bilgisayarlı tomografi (BT) ile ayırt edilebilir, fakat klinik olarak gereksizdir. Abdominal yağlanma ne kadar fazlaysa derin yağlanma o kadar fazladır (76).

2.2.6 Metabolik Sendrom İle İlişkili Diğer Konular

- **Reaktif Oksijen Türleri ve Metabolik Sendrom İlişkisi**

İnsülin direnci, kronik inflamasyon ve anormal prooksidatif durum MetS patogenezinde önemlidir. MetS'de çeşitli dokularda oksidan maddeler üretilir. Hiperglisemi, nonenzimatik glikozilasyon ve mitokondrideki elektron transport zinciri yoluyla reaktif oksijen türleri (ROT) üretimini uyarır. Membrana bağlı Nikotinamid adenin dinükleotit fosfatoksidaz (NADPH oksidaz), ROT üretimini artıran en önemli enzimdir. İnsülin ve anjiyotensin II gibi moleküller, membrana bağlı NADPH oksidaz aracılığıyla ROT üretimini artırırlar. Hiperglisemi ve hiperlipidemi ile uyarılan ROT üretimi, pankreas beta hücrelerinde c-Jun N-terminal kinaz (JNK) yolağını harekete geçirir. ROT ve JNK yolağı, beta hücrelerinin bozulmasına yol açar (77). Mitokondrideki beta-oksidasyon lipid metabolizmasının merkezidir, hiperinsülinemi tarafından engellenir ve glikoliz uyarılarak de novo lipogenez oluşur (78). Mitokondride çoğu hidrojen peroksit formunda; katalaz, dismutaz, peroksiredoksin gibi ROT oluşur. Hücrede antioksidan kapasiteyi aşan ROT üretimi; lipit peroksidasyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin salgılanması

yoluyla fosfolipit membranın bozulmasına, nükleer ve mitokondriyal DNA hasarlanmasına yol açar. Oksidatif stres üretimi, elektron transport zincirini devre dışı bırakır, sitokrom C kaybına neden olarak mitokondriyal hasarı artırır. (79).

- **Metabolik Sendrom ve Mikroalbüminüri**

İlerleyici KVH ve böbrek hastalıklarının erken işaretidir. Albüminüri için birçok epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. ABD'de albüminüri prevalansı kadın ve erkekler için sırasıyla %14,3 ve %11 olarak bildirilmiştir (80).MetS'deki renal hasarın olası mekanizmaları; insülin direnci ve oksidatif stresin artması, artan proinflamatuvar sitokin üretimidir. Ayrıca profibrotik ve doku büyüme faktörlerinin artışı, artan mikrovasküler hasarlanma ve renal iskemiye katkı sağlar. Mikroalbüminüri MetS'li bireylerde KVH mortalitesinde en güçlü faktör olarak ileri sürülmüştür (p:0,002) (81). MetS bulgular topluluğu olup bunların hepsinin altında yatan fizyopatoloji KVH'a zemin hazırlamaktadır. Vasküler endotel, normal koşullar altında birbirini dengeleyen vazodilatatör (nitrik oksit) ve vazokonstriktör (anjiyotensin II) faktörler salan aktif endokrin bir organdır. Vasküler endotelin bu iki fonksiyonu arasındaki dengenin kaybı endotel disfonksiyonu olarak bilinir. MetS'nin klinik belirtileri ortaya çıkmadan önceki dönemlerde endotel disfonksiyonu geliştiği gösterilmiştir. İnsülin direnci, plazminojen aktivatör inhibitör-1, koagülan sistem bileşenleri (faktör-VII, faktör-VIII ve von-Willebrand faktör) ve fibrinojen düzeylerini yükselterek oluşan hiperkoagülasyon sonucu makrovasküler hastalık riskini artırır.

- **Metabolik Sendrom ve Kronik Subklinik İnflamasyon**

MetS'de kronik bir subklinik inflamasyon da vardır. C-reaktif protein (CRP) düzeyleri; abdominal obezite, trigliserid yüksekliği, HDL düşüklüğü ve yüksek kan glukozu gibi MetS bileşenleriyle korelasyon gösterir. MetS olgularında, CRP düzeyleri arttıkça KVH riski artar. Bu akut faz cevabının zeminde var olan bir subklinik inflamasyonu yansıttığı düşünülmektedir. Bu sürecin progresif olarak DM ve ateroskleroz gelişiminden, hatta plak rüptüründen sorumlu olduğu düşünülmektedir (82).

- **İntestinal Mikrobiyota ve Metabolik Sendrom İlişkisi**

MetS'nin (özellikle obezite ve T2DM) birçok özelliği ile intestinal mikrobiyota (İM) ilişkilendirilmiştir. Teknik ve kavramsal ilerlemeler, insan bağırsak mikrobiyotasının taksonomik kompozisyonunu ortaya çıkarmıştır. Böylece mikrobiyotanın metabolik kapasitesinin ve immünmodülatör etkinliğinin anlaşılmasında gelişmeler sağlanmıştır. Bu kazanımlar mikrobiyotanın insan sağlığı ve hastalıklarındaki rolünü açıklamaya yardımcı olmaktadır. İnsan bağırsak mikrobiyotası 1013–1014 mikroorganizmadan oluşur. Toplamda 500–1000 tür içerir ve en az bizim kendi genomumuzun sahip olduğu genlerin yüz katı kadar gene sahiptir. İM; K vitamini sentezine katkı sağlar, intestinal epitel hücreleri üzerine trofik etki gösterir ve kısa zincirli yağ asitlerinin üretimiyle emilmeyen gıdalardan enerji oluşturur. Ayrıca patojenlerin büyümesini ve çoğalmasını inhibe eder, intestinal bariyerin bütünlüğünü korur ve mukozal immüniteye katkı sağlar (83). Bağırsaklarda büyük miktarda var olan antijenlerin konak tarafından tolere edilmesi, immün sistem ile İM arasındaki koordinasyonla sağlanır. Sağlıklı insanların bağırsak mikrobiyotasında simbiyotik ve kommensal mikroorganizmalar fırsatçı/patojenik olanlarla denge halindedir. Ancak diyet, çevresel faktörler ve/veya konakçının genetik yapısı nedeniyle immün sistem ile koordine çalışan simbiyotik mikroorganizmaların sayısı inflamasyona neden olan patojenler lehine azalır (84). İM aracılığıyla intestinal permeabilitenin (İP) bozulması, metabolik bozukluklardaki subklinik inflamasyonun başlangıç noktası olarak düşünülmektedir. İM tarafından kontrol edilen enteroendokrin hücreler ve endokannabinoid sistemin, İP ve metabolik endotoksemiyi kontrol ettiği gösterilmiştir (85). Bu metabolik bozukluklarda, ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma (SIBO) ve bunun sonucunda da İP'de bozulma tespit edilmiştir. Kemirgen hayvan modellerinde SIBO sonucu, claudin, zonula occludens-1 ve occludin olarak bilinen sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunun azaldığı, bunun sonucunda İP'nin arttığı görülmüştür (86). İM, İP'nin artması ile lümenden portal dolaşım yoluyla karaciğere gelen lipopolisakkarit (LPS), peptidoglikan ve bakteriyel DNA'nın kaynağıdır. LPS, metabolik hastalıklardaki inflamasyonun gelişimini sağlayan anahtar moleküldür. Gram negatif bakterilerin hücre duvarında bulunur ve güçlü bir proinflamatuardır. Metabolik bakteriyemi,

metabolik endotokseminin benzeri olarak canlı bakterinin konağa translokasyonudur. Endotoksemi; MetS'nin bileşenlerinden olan subklinik inflamasyon, insülin direnci, adipoz doku hiperplazisi ve azalan beta hücre fonksiyonuna katkıda bulunur (87). Özellikle yağlı beslenme, obezite, T2DM ve LPS arasındaki ilişki, insan deneklerde yapılan sayısız çalışmalarda gösterilmiştir. LPS ve diğer toksinler proinflamatuvar süreci başlatırlar. İM'nin ekolojik dengesindeki disbiyoz, konakçıda kronik inflamasyon yanında metabolik dengenin de bozulmasına neden olur. İnsanlarda, diyabetik olan ile olmayan, obezler ile zayıflar karşılaştırıldığında, İM farklı kompozisyondan oluşmaktadır (88). Genetik olarak obez olan farelerin İM'si incelendiğinde, Firmicutes filumunda artma ve Bacteroidetes filumunda azalma tespit edilmiştir (89). Zayıf sağlıklı donörlerden alınan İM'nin, MetS'li bireylere transferi ile insülin direncinde düzelme görüldüğü bildirilmiştir (90).

2.2.7 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Literatürde sıkça kullanılan üç ana organizasyonun yayınladığı MetS klinik kriterlerinin yanında ülkelerin dernekleri tarafından yayınlanan klinik kriterler de mevcuttur. WHO ve NCEP-ATP III kriterleri yetişkinlere yönelik MetS tanı kriterleridir. IDF 2004 yılında çocuk ve adolesanlar için de MetS kriterlerini ortaya koyarak yaşamın bu döneminde tanısal kolaylık sağlamıştır.

National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)-2005 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Aşağıdakilerden en az üçü:

- Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde ≥102 cm, kadınlarda ≥88 cm)
- Hipertrigliseridemi (≥150 mg/dl) veya hipertrigliseridemi için ilaç tedavisi
- Düşük HDL (erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl) veya düşük HDL düzeyi için ilaç tedavisi
- Hipertansiyon (kan basıncı ≥130/85 mmhg) veya antihipertansif ilaç tedavisi
- Hiperglisemi (açlık kan glukozu ≥100 mg/dl) veya antidiyabetik ilaç tedavisi

International Diabetes Foundation (IDF)-2006 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

- Abdominal obezite (Bel çevresi: erkeklerde ≥94 cm, kadınlarda ≥80 cm) ve

Aşağıdakilerden en az ikisi:

- Trigliserid ≥150 mg/dl veya hipertrigliseridemi için ilaç tedavisi
- HDL; erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl veya düşük HDL düzeyi için ilaç tedavisi
- Kan basıncı ≥130/85 mmhg veya antihipertansif ilaç tedavisi
- Açlık kan glukozu ≥100 mg/dl veya önceden teşhis edilmiş T2DM

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)-1999, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Aşağıdakilerden en az biri:

- İnsülin direnci
- Bozulmuş glukoz toleransı
- Aşikar DM

ve aşağıdakilerden en az ikisi:

- Hipertansiyon (kan basıncı >140/90 mmHg veya antihipertansif ilaç tedavisi)
- Hiperlipidemi (trigliserid düzeyi >150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte <35 mg/dl, kadında <39 mg/dl
- Abdominal obezite (VKİ >30 kg/m² veya bel kalça oranı; erkekte >0,9 veya kadında > 0,85)
- Mikroalbüminüri (idrar albümin atılımı >20µg/dk veya albümin/kreatinin oranı >30 mg/g)

2.2.8 Metabolik Sendrom Tedavisi

Genetik özellik yanında, çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıkan bir hastalık olan MetS'de öncelikli yaklaşım, yaşam tarzının düzenlenmesi olmalıdır. Amaç DM ve KVH'ların önlenmesidir. Uygun bir beslenme ve egzersiz programı ile

sağlanan kilo kaybı, MetS'de gözlenen tüm bozuklukları düzeltici yönde etki sağlar. Bu yaklaşımla, genel ve kardiyovasküler mortalitenin azaltılabileceği gösterilmiştir. MetS'li hastaların sigara ve alkol kullanmalarının kardiyovasküler, metabolik ve hepatik komplikasyonları artıracağı aşikardır. Bu nedenle, yaşam tarzı değişiklikleri anlatılırken sigara ve alkol konusu da önemle vurgulanmalıdır. Yaşam tarzı değişikliklerinin yetersiz kaldığı durumlarda farmakolojik tedavi gerekmektedir. Dislipidemiye yönelik tedavide LDL kolesterolü düşürmek birincil hedeftir. Bu amaçla statinler kullanılır (91). Trigliserid yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğü için fibrat tedavisi düşünülebilir (92). Metformin ve tiazolidindionların insülin direncini azaltıcı etkileri vardır. Tiazolidindionların kilo artışına yol açan etkileri MetS'de kullanımlarına engel teşkil etmektedir. Metformin klinik kullanım için uygun olabilir, hiperglisemiyi düzenleyici etkisi yanında kilo kaybı ve insülin direnci üzerine de olumlu etkileri vardır. Endojen kanabinoid reseptörlerine yönelik olan rimonobant ile yapılan çalışmalarda kilo kaybı ve metabolik parametrelerde düzelme olduğu görülmüştür (93). Ancak psikiyatrik yan etkileri nedeni ile bu ilaç klinik kullanımdan geri çekilmiştir. MetS'li hastalarda antihipertansif ilaçların kan basıncına etkileri yanında metabolik parametrelere etkileri de dikkate alınmalıdır. Antihipertansif tedavinin kan basıncını kontrol etmesi, hedef organ hasarını önleyebilmesi, metabolik parametreleri olumlu etkilemesi veya en azından olumsuz etkilememesi beklenir. Aterotrombotik komplikasyonları önlemek amacıyla düşük doz, riskli hastalarda günlük 75-100 mg aspirin önerilir (91-93).

MetS'nin ana tedavisi insülin direncini azaltmaya veya yok etmeye yönelik yaşam tarzı değişikliğidir. Gerekli koşullarda klinik hedeflere ulaşmak için ilaç tedavisi de başlanabilir ancak tedavide yaşam tarzı değişikliği kadar etkin sonuç veren başka bir yaklaşım yoktur. Hastalarda kilo kaybının sağlanması, dengeli ve sağlıklı beslenme anlayışının oturtulması ve devam ettirilmesi, düzenli egzersiz yapılması, sigaranın bıraktırılması en önemli ve en anlamlı tedavi yoludur.

İnsülin direncinin engellenmesi için tedavide birinci adım kilo kaybının sağlanmasıdır. %5-10'luk kilo kaybı ile MetS'nin tüm bileşenleri kontrol altına alınabilir. %7'lik bir kilo kaybı ve düzenli egzersiz ile de 4 yıl içinde T2DM gelişimi %50 oranında azaltılmaktadır.

Diyet tedavisi için hastaların uzun süreli takipleri gerekmektedir. Hastaların gün içindeki beslenmeleri karbonhidrat, protein, yağlar açısından dengeli olarak sağlanmalı ve diyetin 20-30 gram lif içermesine de önem verilmelidir. Total kalorinin %10'nundan azı poliansatüre ve %20'sinden azı monoansatüre yağlardan oluşmalıdır. Karbonhidratlar total kalorinin %45-55'ini, proteinler ise %15-20'sini oluşturmalıdır. Düzenli fizik aktivite; insülin direncinin azaltılmasında, kalıcı kilo kaybının sağlanmasında, kardiyovasküler riskin azaltılmasında, kan basıncı kontrolünün sağlanmasında etkilidir. Bunun için her gün düzenli 45-60 dakika fizik aktivite yapılmalıdır. Günde yaklaşık 1000 adım atılması ise kardiyovasküler riskleri azaltır. Kilo kaybı ve egzersiz insülin direncini önemli oranda azaltmaktadır ancak bunlara ilaveten ilaç desteği için metformin kullanılabilir. İnsülin direncini azaltır. Antihiperglisemik etkisi mevcuttur. Bununla birlikte iştah kapatıcı etkisiyle kilo vermede de yardımcı olur. Glitazonlar da insülin direncini kırmakta etkindirler. Subkutan yağ dokusunda artış sağlamalarına karşın, visseral dokuda artış yapmazlar. Ancak ödem ve kilo artışı gibi yan etkileri bulunur. MetS olup T2DM'si olan hastalarda öncelikle insülin direncini kıracak ilaçlar tercih edilmelidir. Sonrasında glisemik hedefe ulaşılamazsa kombinasyon tedavilerine geçilebilir.

Obezite tedavisinde ilk 3-6 ayda %5-10 kilo kaybı sağlanması beklenir ancak bu sağlanamazsa sibutramin ve orlistat tedavi olarak eklenebilir. Morbid obezite durumunda da cerrahi tedavi düşünülebilir.

MetS olup hipertansiyonu olan hastalarda öncelikle tuz kısıtlaması yapılmalıdır. Farmakolojik tedavi için öncelikli olarak insülin sensitivitesini artırıp, T2DM gelişimini engellediği için anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri ve anjiyotensin-2 reseptör blokerleri tercih edilmelidir. Kardiyoprotektif ve renoprotektif etkileri avantajlarındandır. Kalsiyum kanal blokerleri ve alfa blokerlerin MetS komponentlerine olumlu veya olumsuz etkileri olmadığı için HT tedavisinde tercih edilebilirler.

Tiazid diüretiklerin dislipidemik ve hiperglisemik yan etkileri olduğundan dolayı MetS'de kullanımı DM riskini artırır. Beta blokerler ise kilo alımı ve HDL düşüklüğü yapmaları nedeniyle tedavide uygun ilaç olarak tercih edilmezler.

3.MATERYAL ve METOD

Bu çalışma Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi (HNEAH) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra HNEAH'de gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya 01.06.2015-20.12.2016 tarihleri arasında hastanemiz iç hastalıkları kliniğinden Frank belirtili 100 hasta dahil edildi. Bu hastaların dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Hastaların yapılmış fizik muayene bulgularından ve sonuçlanmış laboratuvar değerlerinden NCEP-ATP III ve IDF metabolik sendrom tanı kriterlerinde olduğu gibi; bel çevresi, trigliserid, HDL, kan basıncı, açlık kan glukozu parametrelerine dosyalarından ulaşılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, Frank belirtisi (bilateral)/(unilateral), ortalama kan basıncı (mmHg), bel çevresi (BÇ), kalça çevresi (KÇ), bel kalça oranı (BKO), kilo, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), açlık kan glukozu (AKG), HDL, trigliserid, sigara kullanımı, tanı almış olduğu hastalıklardan HT, DM, hiperlipidemi, KY, KAH, KBY, PAH, İSVH, tromboembolik hastalıklar, antihipertansif tedavi, antidiyabetik tedavi, trigliserid yüksekliği için ilaç kullanımı, HDL düşüklüğü için ilaç kullanımı parametrelerine dosyalarından ulaşıldı.

Gebeler, hipotiroidi, Cushing sendromu, adrenal yetmezlik, sekonder obezite açısından klinik şüphesi olan hastalar, 18 yaş altı hastalar ve 60 yaş üzerinde Frank belirtisi sıklığı artış gösterdiğinden 60 yaş üzeri hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan Frank belirtili hasta grubunun BÇ, KÇ ve BKO kullanılarak yapılan ölçümlerden klinik pratikte kullanımı en uygun metod tespit edilmeye çalışıldı. MetS'nin bir diğer komponenti olan abdominal obezite araştırmasında ise uygun antropometrik ölçümler kullanıldı. Vücut kitle indeksi kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle hesaplandı. Obezite, VKİ; <18,5 düşük kilolu, 18,5-24,9 normal, 25-29,9 fazla kilolu, 30-34,9 obezite sınıf 1, 35-39,9 obezite sınıf 2, >40 obezite sınıf 3 (morbid obez) şeklinde sınıflandı.

İstatistiksel analizlerde sürekli değişkenleri tanımlamak için deskriptif istatistikler kullanılmıştır. (ortalama, standart sapma, minimum, medyan, maksimum)

Bağımsız ve normal dağılan iki sürekli değişkenin karşılaştırması Student t testi ile, bağımsız ve normal dağılıma uygunluk göstermeyen iki değişkenin karşılaştırması Mann Whitney u testi ile yapılmıştır.

Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla Ki-Kare (ya da uygun yerlerde Fisher Exact test) kullanılmıştır.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlenmiştir. Analizler MedCalc Statistical Software version 12.7.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; http://www.medcalc.org; 2013) Programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4.BULGULAR

Tablo 1: Demografik veriler

	N	Ort.	Medyan	St.Sapma	Min.	Maks.
Yaş	100	47	49	9,9	21	60

Cinsiyet	**N**	**%**
Erkek	51	51
Kadın	49	49
Toplam	100	100

- Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 47±9,9 yıldır.
- Çalışmaya katılan hastaların 51'i (%51) erkek, 49'u (%49) kadındır.

Tablo 2: Parametrelerin dağılımı

	N	Ort.	Medyan	St.sapma	Min.	Maks.
Sistolik kan basıncı (mmHg)	100	124,5	122	16,9	71	170
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	100	75,8	75	11,9	51	104
Bel çevresi (cm)	100	92,9	90	17,6	59	152
Kalça çevresi (cm)	100	94,2	96	15,7	61	136
Bel kalça oranı	100	0,98	0,98	0,1	0,7	1,22
Kilo (kg)	100	79,6	78	17,7	45	140
Boy (m)	100	1,67	1,67	0,09	1,45	1,88
VKİ (kg/m^2)	100	28,5	27,1	5,9	17,8	36,8
Açlık kan glukozu (mg/dl)	100	125,8	100	76,5	65	598
HDL (mg/dl)	100	36,9	37,5	12,7	5	73
Trigliserid (mg/dl)	100	151,1	114,5	123,3	36	1038

		N	%
Frank belirtisi	**Tek taraflı**	48	48
	Çift taraflı	52	52
HDL düşüklüğü için ilaç kullanımı	**Var**	1	1
	Yok	99	99
Hipertrigliseridemi için ilaç kullanımı	**Var**	6	6
	Yok	94	94
Sigara kullanımı	**Var**	46	46
	Yok	54	54
Alkol kullanımı	**Var**	1	1
	Yok	99	99
Hipertansiyon tanısı	**Var**	42	42
	Yok	58	58
Antihipertansif ilaç kullanımı	**Var**	34	34
	Yok	66	66
Tip 2 diyabetes mellitus tanısı	**Var**	33	33
	Yok	67	67
Antidiyabetik ilaç kullanımı	**Var**	25	25
	Yok	75	75
Hipertrigliseridemi	**Var**	37	37
	Yok	63	63
Kalp yetmezliği tanılı	**Var**	5	5
	Yok	95	95
Koroner arter hastalığı tanılı	**Var**	12	12
	Yok	88	88
Kronik böbrek yetmezliği tanılı	**Var**	10	10
	Yok	90	90
Periferik arter hastalığı tanılı	**Var**	0	0
	Yok	100	100
İskemik serebrovasküler hastalık tanılı	**Var**	3	3
	Yok	97	97
Tromboembolik hastalık tanılı	**Var**	0	0
	Yok	100	100
Metabolik sendrom tanısı (NCEP-ATP III)	**Yok**	57	57
	Var	43(E22, K21)	43
Metabolik sendrom tanısı (IDF)	**Yok**	60	60
	Var	40(E19, K21)	40

Tablo 3: Metabolik sendrom (NCEP-ATP III'e göre) ve parametrelerin karşılaştırılması

	Metabolik sendrom (NCEP-ATP III)	N	Ort.	Medyan	St. sapma	Min.	Maks.	p
Sistolik kan basıncı (mmHg)	**Yok**	57	116,8	120	15,6	71	153	**<0,05***
	Var	43	134,6	132	12,9	110	170	
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	**Yok**	57	70,9	70	9,6	51	98	**<0,05****
	Var	43	82,3	83	11,6	60	104	
Bel çevresi (cm)	**Yok**	57	84,8	85	12,6	59	111	**<0,05***
	Var	43	103,5	104	17,8	68	152	
Kalça çevresi (cm)	**Yok**	57	88	90	13,8	61	119	**<0,05***
	Var	43	102,5	104	14,3	69	136	
Bel kalça oranı	**Yok**	57	0,97	0,97	0,1	0,7	1,1	0,201**
	Var	43	1,0	1,0	0,1	0,8	1,2	
Kilo (kg)	**Yok**	57	72,5	72	12,3	45	100	**<0,05****
	Var	43	89,1	84	19,5	55	140	
Boy (m)	**Yok**	57	1,68	1,70	0,1	1,45	1,88	0,296*
	Var	43	1,66	1,65	0,1	1,45	1,87	
VKİ (kg/m^2)	**Yok**	57	25,7	25,1	3,7	17,8	35,5	**<0,05****
	Var	43	32,2	30,8	6,1	22,6	54,6	
Açlık kan glukozu (mg/dl)	**Yok**	57	107,8	89	71,9	65	598	**<0,05****
	Var	43	149,8	114	76,6	75	407	
HDL düşüklüğü (mg/dl)	**Yok**	57	39,7	42	12,5	6	73	**<0,05***
	Var	43	33,3	32	12,0	5	60	
Hipertrigliseridemi (mg/dl)	**Yok**	57	118,7	100	75,3	36	561	**<0,05****
	Var	43	194,2	163	157,8	48	1038	
Yaş	**Yok**	57	44,5	46	11,1	21	60	**<0,05***
	Var	43	50,4	51	6,9	33	60	

**Student t p, **Mann-Whitney U p*

- Metabolik sendrom NCEP-ATP III'e göre sistolik kan basıncı dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Student t p<0,05)
- Metabolik sendrom NCEP-ATP III'e göre diyastolik kan basıncı dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Mann-Whitney U p<0,05)
- Metabolik sendrom NCEP-ATP III'e göre bel çevresi dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Student t p<0,05)
- Metabolik sendrom NCEP-ATP III'e göre kalça çevresi dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Student t p<0,05)
- Metabolik sendrom NCEP-ATP III'e göre kilo dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Mann-Whitney U p<0,05)

- Metabolik sendrom NCEP-ATP III'e göre VKİ dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Mann-Whitney U p<0,05)
- Metabolik sendrom NCEP-ATP III'e göre açlık kan glukozu dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Mann-Whitney U p<0,05)
- Metabolik sendrom NCEP-ATP III'e göre HDL düşüklüğü dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Student t p<0,05)
- Metabolik sendrom NCEP-ATP III'e göre hipertrigliseridemi dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Mann-Whitney U p<0,05)
- Metabolik sendrom NCEP-ATP III'e göre yaş dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Student t p<0,05)

Tablo 4: Metabolik sendrom (NCEP-ATP III'e göre) ve parametrelerin karşılaştırılması

		Metabolik sendrom (NCEP-ATP III)		p
		Yok	**Var**	
Frank belirtisi	**Tek taraflı**	25 (43,9)	23 (53,5)	0,420*
	Çift taraflı	32 (56,1)	20 (46,5)	
Hipertrigliseridemi için ilaç kullanımı	**Var**	1 (1,8)	5 (11,6)	0,082*
	Yok	56 (98,2)	38 (88,4)	
Sigara kullanımı	**Var**	28 (49,1)	18 (41,9)	0,545*
	Yok	29 (50,9)	25 (58,1)	
Hipertansiyon tanısı	**Var**	10 (17,5)	32 (74,4)	**<0,05***
	Yok	47 (82,5)	11 (25,6)	
Antihipertansif ilaç kullanımı	**Var**	7 (12,3)	27 (62,8)	**<0,05***
	Yok	50 (87,7)	16 (37,2)	
Tip 2 diyabetes mellitus tanısı	**Var**	8 (14)	25 (58,1)	**<0,05***
	Yok	49 (86)	18 (41,9)	
Antidiyabetik ilaç kullanımı	**Var**	3 (5,3)	22 (51,2)	**<0,05***
	Yok	54 (84,7)	21 (48,8)	
Hipertrigliseridemi	**Var**	9 (15,8)	28 (65,1)	**<0,05***
	Yok	48 (84,2)	15 (34,9)	
Kalp yetmezliği tanılı	**Var**	0 (0)	5 (11,6)	**0,013***
	Yok	57 (100)	38 (88,4)	
Koroner arter hastalığı tanılı	**Var**	4 (7)	8 (18,6)	0,119*
	Yok	53 (93)	35 (81,4)	
Kronik böbrek yetmezliği tanılı	**Var**	4 (7)	6 (14)	0,320*
	Yok	53 (93)	37 (86)	
İskemik serebrovasküler hastalık tanılı	**Var**	1 (1,8)	2 (4,7)	0,576*
	Yok	56 (98,2)	41 (95,3)	
Cinsiyet	**Erkek**	29 (50,9)	22 (51,2)	1,00*
	Kadın	28 (49,1)	21 (48,8)	

**Fisher's Exact p*

- Metabolik sendrom NCEP-ATP III'e göre hipertansiyon tanısı dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Fisher's Exact p<0,05)
- Metabolik sendrom NCEP-ATP III'e göre antihipertansif ilaç kullanımı dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Fisher's Exact p<0,05)
- Metabolik sendrom NCEP-ATP III'e göre tip 2 diyabetes mellitus tanısı dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Fisher's Exact p<0,05)
- Metabolik sendrom NCEP-ATP III'e göre antidiyabetik ilaç kullanımı dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Fisher's Exact p<0,05)
- Metabolik sendrom NCEP-ATP III'e göre hipertrigliseridemi dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Fisher's Exact p<0,05)
- Metabolik sendrom NCEP-ATP III'e göre kalp yetmezliği tanısı dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Fisher's Exact p=0,013)
- Metabolik sendrom NCEP-ATP III'e göre frank belirtisi dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır. (Fisher's Exact p=0,420)

Tablo 5: Metabolik sendrom (IDF'ye göre) ve parametrelerin karşılaştırılması

	Metabolik sendrom (IDF)	N	Ort.	Medyan	St.sapma	Min.	Maks.	p
Sistolik kan basıncı (mmHg)	**Yok**	60	116,9	120	15	71	152	**<0,05***
	Var	40	135,8	135	13	110	170	
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	**Yok**	60	70,9	70	9,7	51	98	**<0,05****
	Var	40	83,1	84,5	11,1	60	104	
Bel çevresi (cm)	**Yok**	60	84,2	84,5	12,6	59	111	**<0,05***
	Var	40	105,9	104,5	15,9	80	152	
Kalça çevresi (cm)	**Yok**	60	87,1	86	13,8	61	119	**<0,05***
	Var	40	104,9	104	11,9	84	136	
Bel kalça oranı	**Yok**	60	0,97	0,97	0,1	0,7	1,1	0,166**
	Var	40	1	1	0,1	0,8	1,2	
Kilo (kg)	**Yok**	60	72,8	72	12,1	45	100	**<0,05***
	Var	40	89,7	84,5	20	55	140	
Boy (m)	**Yok**	60	1,68	1,70	0,1	1,45	1,88	0,095*
	Var	40	1,65	1,63	0,1	1,45	1,87	
VKİ (kg/m^2)	**Yok**	60	25,7	25,1	3,6	17,8	35,5	**<0,05****
	Var	40	32,7	32,0	6,1	22,6	54,6	
Açlık kan glukozu (mg/dl)	**Yok**	60	112	89	80,4	65	598	**<0,05****
	Var	40	146,6	116	66	75	342	
HDLdüşüklüğü (mg/dl)	**Yok**	60	39,3	41,5	12,2	6	73	**0,021***
	Var	40	33,4	32,5	12,6	5	60	
Hipertrigliseridemi (mg/dl)	**Yok**	60	135,7	104,5	132,6	36	1038	**<0,05****
	Var	40	175,2	152,5	105	48	561	
Yaş	**Yok**	60	44,7	45,5	10,9	21	60	**<0,05****
	Var	40	50,4	51,5	7,1	31	60	

**Student t p, **Mann-Whitney U p*

- Metabolik sendrom IDF'ye göre sistolik kan basıncı dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Student t $p<0,05$)
- Metabolik sendrom IDF'ye göre diyastolik kan basıncı dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Mann-Whitney U $p<0,05$)
- Metabolik sendrom IDF'ye göre bel çevresi dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Student t $p<0,05$)
- Metabolik sendrom IDF'ye göre kalça çevresi dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Student t $p<0,05$)
- Metabolik sendrom IDF'ye göre kilo dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Student t $p<0,05$)
- Metabolik sendrom IDF'ye göre VKİ dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Mann-Whitney U $p<0,05$)
- Metabolik sendrom IDF'ye göre açlık kan glukozu dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Mann-Whitney U $p<0,05$)
- Metabolik sendrom IDF'ye göre HDL düşüklüğü dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Student t $p<0,05$)
- Metabolik sendrom IDF'ye göre hipertrigliseridemi dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Mann-Whitney U $p<0,05$)
- Metabolik sendrom IDF'ye göre yaş dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Mann-Whitney U $p<0,05$)

Tablo 6: Metabolik sendrom (IDF'ye göre) ve parametrelerin karşılaştırılması

		Metabolik sendrom (IDF)		p
		Yok	**Var**	
Frank belirtisi	**Tek taraflı**	26 (43,3)	22 (55)	0,309*
	Çift taraflı	34 (56,7)	18 (45)	
Hipertrigliseridemi için ilaç kullanımı	**Var**	1 (1,7)	5 (12,5)	**0,036***
	Yok	59 (98,3)	35 (87,5)	
Sigara kullanımı	**Var**	28 (46,7)	18 (45)	1,00*
	Yok	32 (53,3)	22 (55)	
Hipertansiyon tanısı	**Var**	13 (21,7)	29 (72,5)	**<0,05***
	Yok	47 (78,3)	11 (27,5)	
Antihipertansif ilaç kullanımı	**Var**	10 (16,7)	24 (60)	**<0,05***
	Yok	50 (83,3)	16 (40)	
Tip 2 diyabetes mellitus tanısı	**Var**	10 (16,7)	23 (57,5)	**<0,05***
	Yok	50 (83,3)	17 (42,5)	
Antidiyabetik ilaç kullanımı	**Var**	5 (8,3)	20 (50)	**<0,05***
	Yok	55 (91,7)	20 (50)	
Hipertrigliseridemi	**Var**	12 (20)	25 (62,5)	**<0,05***
	Yok	48 (80)	15 (37,5)	
Kalp yetmezliği tanılı	**Var**	1 (1,7)	4 (10)	0,154*
	Yok	59 (98,3)	36 (90)	
Koroner arter hastalığı tanılı	**Var**	4 (6,7)	8 (20)	0,061*
	Yok	56 (93,3)	32 (80)	
Kronik böbrek yetmezliği tanılı	**Var**	4 (6,7)	6 (15)	0,192*
	Yok	56 (93,3)	34 (85)	
İskemik serebrovasküler hastalık tanılı	**Var**	0 (0)	3 (7,5)	0,061*
	Yok	60 (100)	37 (92,5)	
Cinsiyet	**Erkek**	32 (53,3)	19 (47,5)	0,684*
	Kadın	28 (46,7)	21 (52,5)	

**Fisher's Exact p*

- Metabolik sendrom IDF'ye göre hipertrigliseridemi için ilaç kullanımı dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Fisher's Exact $p<0,05$)
- Metabolik sendrom IDF'ye göre hipertansiyon tanısı dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Fisher's Exact $p<0,05$)
- Metabolik sendrom IDF'ye göre antihipertansif ilaç kullanımı dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Fisher's Exact $p<0,05$)
- Metabolik sendrom IDF'ye göre tip 2 diyabetes mellitus tanısı dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Fisher's Exact $p<0,05$)

- Metabolik sendrom IDF'ye göre antidiyabetik ilaç kullanımı dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Fisher's Exact p<0,05)
- Metabolik sendrom IDF'ye göre hipertrigliseridemi dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Fisher's Exact p<0,05)
- Metabolik sendrom IDF'ye göre Frank belirtisi dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır. (Fisher's Exact p=0,309)

Tablo 7: Bel çevresine göre inceleme

		N	%
Bel çevresi (Erkek ≥94 cm, Kadın ≥80 cm)	**Yok**	42	42
	Var	58	58

		N	%
Bel çevresi (Erkek ≥102 cm, Kadın ≥88 cm)	**Yok**	54	54
	Var	46	46

Tablo 8: Metabolik sendrom (NCEP-ATP III'e göre) ve bel çevresinin karşılaştırılması

		Metabolik sendrom (NCEP-ATP III)		p
		Yok	**Var**	
Bel Çevresi (Erkek≥94 , Kadın≥80)	**Yok**	37 (64,9)	5 (11,6)	**<0,001***
	Var	20 (35,1)	38 (88,4)	
Bel Çevresi (Erkek≥102 , Kadın≥88)	**Yok**	44 (77,2)	10 (23,3)	**<0,001***
	Var	13 (22,8)	33 (76,7)	

**Fisher's Exact p*

- Metabolik sendrom NCEP-ATP III'e göre bel çevresi dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Fisher's Exact p<0,001)

Tablo 9: Metabolik sendrom (IDF'ye göre) ve bel çevresinin karşılaştırılması

		Metabolik sendrom (IDF)		p
		Yok	Var	
Bel çevresi (Erkek ≥94 cm, Kadın ≥80 cm)	**Yok**	42 (70,0)	0 (0,0)	**<0,001***
	Var	18 (30,0)	40 (100,0)	
Bel çevresi (Erkek ≥102 cm , Kadın≥88 cm)	**Yok**	47 (78,3)	7 (17,5)	**<0,001***
	Var	13 (21,7)	33 (82,5)	

**Fisher's Exact p*

- Metabolik sendrom IDF'ye göre bel çevresi dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Fisher's Exact p<0,001)

Tablo 10: Obezite ve bel çevresine göre inceleme

		Düşük kilolu	Normal	Fazla kilolu	Obez	Morbid obez
Bel çevresi (Erkek ≥94 cm, Kadın ≥80 cm)	**Yok**	1 (100,0)	21 (77,8)	18 (48,6)	2 (6,5)	0 (0,0)
	Var	0 (0,0)	6 (22,2)	19 (51,4)	29 (93,5)	4 (100,0)

		Düşük kilolu	Normal	Fazla kilolu	Obez	Morbid obez
Bel çevresi (Erkek ≥102 cm, Kadın ≥88 cm)	**Yok**	1 (100,0)	23 (85,2)	25 (67,6)	5 (16,1)	0 (0,0)
	Var	0 (0,0)	4 (14,8)	12 (32,5)	26 (83,9)	4 (100,0)

Tablo 11: Metabolik sendrom (NCEP-ATP III'e göre) ile bel çevresi ve obezitenin karşılaştırılması

		Metabolik sendrom (NCEP-ATP III)		p
		Yok	Var	
Bel çevresi (Erkek ≥94 cm , Kadın≥80 cm) ve obezite	**Yok**	41 (71,9)	7 (16,3)	**<0,001***
	Var	16 (28,1)	36 (83,7)	
Bel çevresi (Erkek ≥102 cm, Kadın88 cm) ve obezite	**Yok**	46 (80,7)	12 (27,9)	**<0,001***
	Var	11 (19,3)	31 (72,1)	

**Fisher's Exact p*

- Metabolik sendrom NCEP-ATP III'e göre bel çevresi ve obezite dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Fisher's Exact p<0,001)

Tablo 12: Metabolik sendrom (IDF'ye göre) ile bel çevresi ve obezitenin karşılaştırılması

		Metabolik sendrom (IDF)		p
		Yok	Var	
Bel çevresi (Erkek ≥94 cm , Kadın≥80 cm) ve obezite	**Yok**	45 (75,0)	3 (7,5)	**<0,001***
	Var	15 (25,0)	37 (92,5)	
Bel çevresi (Erkek ≥102 cm, Kadın ≥88 cm) ve obezite	**Yok**	49 (81,7)	9 (22,5)	**<0,001***
	Var	11 (18,3)	31 (77,5)	

**Fisher's Exact p*

- Metabolik sendrom IDF'ye göre bel çevresi ve obezite dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Fisher's Exact p<0,001)

Tablo 13: Bel kalça oranına göre inceleme

		N	%
Bel kalça oranı (Erkek>1, Kadın>0,8)	**Yok**	24	24
	Var	76	76

Tablo 14: Metabolik sendrom (NCEP-ATP III'e göre) ve bel kalça oranı karşılaştırması

		Metabolik sendrom (NCEP-ATP III)		p
		Yok	Var	
Bel kalça oranı (Erkek>1, Kadın>0,8)	**Yok**	18 (31,6)	6 (14,0)	0,058*
	Var	39 (68,4)	37 (86,0)	

**Fisher's Exact p*

- Metabolik sendrom NCEP-ATP III'e göre bel kalça oranı dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktur. (Fisher's Exact p>0,05)

Tablo 15: Metabolik sendrom (IDF'ye göre) ve bel kalça oranı karşılaştırması

		Metabolik sendrom (IDF)		p
		Yok	Var	
Bel kalça oranı (Erkek>1, Kadın>0,8)	**Yok**	21 (35,0)	3 (7,5)	**<0,001***
	Var	39 (65,0)	37 (92,5)	

**Fisher's Exact p*

- Metabolik sendrom IDF'ye göre bel kalça oranı dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Fisher's Exact p<0,001)

Tablo 16: Metabolik sendrom (NCEP-ATP III'e göre) ve VKİ (kg/m^2) karşılaştırması

	Düşük	**Normal**	**Kilolu**	**Obez**	**Morbid obez**	**Toplam**
MetS yok	1(1,8)	24(42,1)	24(42,1)	8(14)	0 (0)	57(100)
MetS var	0 (0)	3(7)	13(30,2)	23(53,5)	4(9,3)	43(100)
Toplam	1(1)	27(27)	37(37)	31(31)	4(4)	100(100)

Fisher Exact test p<0,001

Tablo 17: Metabolik sendrom (IDF'ye göre) ve VKİ (kg/m^2) karşılaştırması

	Düşük (%)	**Normal(%)**	**Kilolu(%)**	**Obez(%)**	**Morbid Obez(%)**	**Toplam(%)**
MetS yok	1(1,7)	24(40)	27(45)	8(13,3)	0 (0)	60(100)
MetS var	0 (0)	3(7,5)	10(25)	23(57,5)	4(10)	40(100)
Toplam	1(1)	27(27)	37(37)	31(31)	4(4)	100(100)

Fisher Exact test p<0,001

- Her 2 (NCEP-ATP III ve IDF) sınıflamaya göre de metabolik sendromu olan ve olmayanlar arasında VKİ düzeyleri açısından istatistiksel anlamlılık vardır.

Tablo 18: Metabolik sendrom kriterlerinin NCEP-ATP III ve IDF'ye göre karşılaştırılması

Frank belirtili hastalar	**MetS var (%)**	**MetS yok (%)**
IDF kriterleri	**40 (40)**	**60 (60)**
✓ Abdominal obezite (BÇ; Erkek ≥94 cm, Kadın ≥80 cm)	40 (100)	18 (30)
✓ TG ≥150 mg/dl yada TG yüksekliği için ilaç kullanımı olan	25 (62,5) 5 (12,5)	12 (20) 1 (1,7)
✓ HDL düşüklüğü (Erkek <40 mg/dl, Kadın <50 mg/dl) yada HDL düşüklüğü için ilaç kullanımı olan	18 (45) 1 (2.5)	4 (6,7) 0 (0)
✓ Kan basıncı ≥130/85 mmHg yada Antihipertansif ilaç kullanımı olan	29 (72,5) 24 (60)	13 (21,7) 10 (16,7)
✓ AKŞ ≥100 mg/dl yada ✓ T2DM tanılı olan	26 (65) 23 (57,5)	14 (23,3) 10 (16,7)
Erkek	19 (47,5)	32 (53,3)
Kadın	21 (52,5)	28 (46,7)
NCEP-ATP III kriterleri	**43 (43)**	**57 (57)**
✓ Abdominal obezite (BÇ; Erkek ≥102 cm, Kadın ≥88 cm)	33 (76,7)	13 (22,8)
✓ TG ≥150 mg/dl yada TG yüksekliği için ilaç kullanımı olan	28 (65,1) 5 (11,6)	9 (15,8) 1 (1,8)
✓ HDL düşüklüğü (Erkek <40 mg/dl, Kadın <50 mg/dl) yada HDL düşüklüğü için ilaç kullanımı olan	16 (37,2) 1(2,3)	6 (10,5) 0 (0)
✓ Kan basıncı ≥130/85 mmHg yada Antihipertansif ilaç kullanımı olan	32 (74,4) 27 (62,8)	10 (17,5) 7 (12,3)
✓ AKŞ ≥100 mg/dl yada Antidiyabetik ilaç kullanımı olan	28 (65,1) 22 (51,2)	12 (21) 3 (5,3)
Erkek	22 (51,2)	29 (50,9)
Kadın	21 (48,8)	28 (49,1)

5. TARTIŞMA

Frank belirtisi, ilk kez 1973 yılında Dr. Sanders T. Frank tarafından tanımlandıktan sonra birçok hastalıkla ilişkisi açısından çalışmalar yapılmıştır (94-98). Özellikle KAH ve serebrovasküler hastalıklar ile bağlantısını inceleyen bir çok araştırma mevcuttur (1,4-8). Kalp ve damar hastalıklarından ölenlerde yapılan otopsi çalışmalarına göre Frank belirtisinin kalp damar hastalıklarının habercisi olabileceği belirtilmiştir (4-8). İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmasa da çalışmamızda KAH olan 12(%12) hastanın; 8(%18,6)'inde NCEP-ATP III kriterlerine göre, 8(%20)'inde IDF kriterlerine göre MetS saptanmıştır. Çalışmamızda kalp yetmezliği tanısı olan 5(%5) hastanın; 5(%11,6)'inde NCEP-ATP III kriterlerine göre MetS olup anlamlı farklılık saptanmışken, 4(%10)'ünde IDF kriterlerine göre MetS olup anlamlı farklılık saptanmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmasa da çalışmamızda İSVH tanısı olan 3(%3) hastanın; 2(%4,7)'sinde NCEP-ATP III kriterlerine göre, 3(%7,5)'ünde IDF kriterlerine göre MetS saptanmıştır.

MetS ilk kez 1988 yılında Reaven tarafından; KVH geliştirme risk faktörlerinin bir arada bulunduğu sendrom X olarak tanımlanmıştır (22). Çağımızın hastalığı haline gelmiş olan bu sendrom; obezite, KVH, HT, hiperlipidemi, T2DM veya glukoz intoleransının iç içe geçtiği ölümcül bir endokrinopatidir. Bu yüzden Mets'in erken tanısı ve tedavisi açısından, Frank belirtisi ile olan ilişkisini ortaya koymak önemlidir.

Çalışmamızda hipertansiyonu olan 32(%74,4) hastada NCEP-ATP III'e göre, 29(%72,5) hastada IDF'e göre MetS saptanmıştır. Açlık kan glukozu $\geq$100 mg/dl olan 28(%65,1) hastada NCEP-ATP III'e göre, 26(%65) hastada IDF'e göre MetS saptanmıştır. Antidiyabetik tedavi altında olan 22(%51,2) hastada NCEP-ATP III'e göre, T2DM tanısı olan 23(57,5) hastada IDF'e göre MetS saptanmıştır. Literatüre benzer şekilde çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

NCEP-ATP III kriterlerinin kullanıldığı National Health and Nutrition Examination Survey III'de (NHANES) Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de metabolik sendrom prevalansı %23,7 (E %24, K%23,4)'dir (99).

European Group for the Study of Insulin Resistance tarafından yayınlanan rapora göre metabolik sendrom prevalansının Avrupa'da 40–55 yaş arası; erkeklerde %7-%36, kadınlarda %5- %22 arasında olduğu bildirilmiştir (100).

TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) verilerine göre, ülkemizde 30 yaş ve üzeri erişkinlerde MetS prevalansı %32,8 (E%27, K%38,6) bulunurken (101), METSAR'da (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) NCEP-ATP III'e göre 20 yaş ve üzeri erişkinlerde MetS prevalansı %33,9 (E%28, K%39,6) saptanmıştır (102). Kırsal ve kentsel kesimler arasında MetS prevalansı arasında fark bulunmamıştır. METSAR'a göre erkeklerde 20–29 yaş arası prevalans %10,7 iken, 70 yaş üzerinde bu oran %49'a ulaşmaktadır. Kadınlarda ise 20–29 yaş arasında %9,6 oranında iken 60–69 yaş arasında %74,6 gibi oranlara ulaşmaktadır.

Çalışmamızda Frank belirtisi 48 hastada tek taraflı, 52 hastada çift taraflıdır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da tek taraflı Frank belirtisi olan hastaların NCEP-ATP III'e göre 23(%53,5)'ünde, IDF'e göre 22(%55)'sinde MetS saptanmıştır. Çift taraflı Frank belirtisi olan hastaların NCEP-ATP III'e göre 20(46,5)'sinde, IDF'e göre 18(%45)'inde MetS saptanmıştır.

NCEP-ATP III'e göre 43(22 E, 21 K) hastada, IDF'e göre 40(19 E, 21 K) hastada MetS saptanmıştır. bu oranlar Literatüre benzer şekilde çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Kullanılan kriterlere göre MetS prevalansımız değişmektedir. Amerikan Kalp Derneği/Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI)) tanımlaması ile %40,9 bulunan prevalans IDF tanımlaması kullanıldığında %42,6'ya ulaşmaktadır. Bu değerler NCEP-ATP III ile saptanan prevalans değerlerinden biraz daha yüksektir. Aradaki fark AHA/NHLBI'nın bozulmuş açlık glukozu sınır değerini 100 mg/dl'ye çekmesi, IDF'nin ise hem glukoz hem de bel çevresi eşik değerlerini NCEP-ATP III'e göre düşük tutmasına bağlıdır.

Ülkemizdeki yüksek MetS prevalansı, dünyadaki diğer örneklerine benzer şekilde, obezite (abdominal obezite) epidemisiyle paralel seyretmektedir. Özellikle

kadınlarımızda MetS prevalansının çok yüksek değerlere ulaşmasında abdominal obezitenin önemli bir rol oynadığını düşünmekteyiz. Türkiye'de abdominal obezite prevalansı %36,2 (erkeklerde %17,2 iken, kadınlarda %54,8)'dir. Abdominal obezite prevalansı da tıpkı MetS prevalansı gibi yaş ile birlikte artmakta ve hemen her yaş grubunda kadınlarda erkeklerden yüksek çıkmaktadır. Obezite prevalansına bakacak olursak, ülkemizdeki en son verilere göre; 20 yaş ve üzeri erişkin nüfusun %30,4'ünün obez, %36'sının ise kilolu olduğunu görmekteyiz. Kilo fazlalığı erkeklerde daha sık görülürken (erkeklerde %41,5'e karşı kadınlarda %30,6), obezite kadınlarda daha yüksektir (kadınlarda %39,9'e karşı erkeklerde %20,6). Türk halkındaki ilk obezite verilerinin elde edildiği TEKHARF çalışmasına göre, 1990 yılında ülkemizde ortalama VKİ erkeklerde 24,4 kg/m^2, kadınlarda 26,4 kg/m^2 saptanmıştır. Obezite prevalansı ise erkeklerde %9, kadınlarda %24 olarak saptanmıştır (103,104). Türkiye genelinde ortalama VKİ erkeklerde 26,6 kg/m^2'ye, kadınlarda 28,8 kg/m^2'ye (erkeklerde 2,2kg/m^2, kadınlarda 2,4 kg/m^2artışla) çıkarken obezite prevalansı erkeklerde %20,6'ya, kadınlarda %39,9'a ulaşmıştır. Obezite ülkemizde kırsal ve kentsel kesimlerde benzer oranda görülmektedir ve tıpkı metabolik sendrom ve abdominal obezitede olduğu gibi yaşla birlikte artmaktadır. Bu sonuçlar obezitenin birçok gelişmiş ülkede olduğu gibi ülkemiz için de major bir halk sağlığı sorunu haline geldiğini göstermekte ve ülkemizde metabolik sendromun neden yüksek olduğunu da açıklamaktadır (105).

Çalışmamızda literatüre benzer şekilde NCEP-ATP III'e göre MetS olan 3(%7) hastanın VKİ normal, 13(%30,2) hastanın kilolu, 23(%53,5) hastanın obez, 4(9,3) hastanın morbid obez saptanmıştır. IDF'e göre MetS olan 3(7,5) hastanın VKİ normal, 10(%25) hastanın kilolu, 23(57,5) hastanın obez, 4(%10) hastanın morbid obez saptanmıştır.

Çalışmamızda bel kalça oranı (BKO) (E>1, K>0,8) üst sınırın üzerinde olan 76 hasta vardır. BKO üst sınırın üzerinde olan 37(%86) hastada NCEP-ATP III'e göre, 37(92,5) hastada IDF'e göre MetS saptanmıştır. Bel kalça oranına göre MetS arasında IDF kriterlerine göre anlamlı farklılık saptanmışken NCEP-ATP III kriterlerine göre anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bel çevresi üst sınırın üzerinde olan 33(%76,7) hastada NCEP-ATP III'e göre (E$\geq$102 cm, K$\geq$88 cm), 40(%100)

hastada IDF'e göre (E≥94, K≥80 cm) MetS saptanmıştır. NCEP-ATP III'e göre abdominal obezitesi olan 46 hastanın 33(%76,7)'ünde Mets saptanmıştır. IDF'e göre abdominal obezitesi olan 58 hastanın 40(%100)'ında MetS saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte hipertrigliseridemisi olan 38(%65,1) hastada NCEP-ATP III'e göre, 25(%62,5) hastada IDF'e göre MetS saptanmıştır. Çalışmamızda HDL düşüklüğü olan 22(%22) hastanın 16(%37,2)'sında NCEP-ATP III'e göre, 18(%45)'inde IDF'e göre MetS saptanmıştır.

NCEP-ATP III ve IDF'e göre MetS tanısı koyduğumuz her iki hasta grubunda da; sistolik kan basıncı yüksekliği, diastolik kan basıncı yüksekliği, bel çevresi, kalça çevresi, kilo, VKİ, açlık kan glukozu, HDL düşüklüğü, hipertrigliseridemi, ileri yaş, HT, anihipertansif ilaç kullanımı, T2DM, antidiyabetik ilaç kullanımı ve abdominal obezite ile MetS arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bel kalça oranına göre MetS arasında IDF kriterlerine göre anlamlı farklılık saptanmışken NCEP-ATP III kriterlerine göre anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Frank belirtisinin KAH ve iskemik kalp hastalığının bir dermatolojik öngördürücü olduğu ve 60 yaş altındaki yetişkinlerde yararlı bir fiziksel tanı işareti olduğu öne sürülmektedir. Frank belirtisi ve KAH prevalansı yaş ilerlemesine bağlı artış gösterdiğinden çalışmamızın yaştan etkilenmemesi için 60 yaş ve altı hastalar alınmıştır. Frank belirtisi aynı zamanda bilinen KAH olan hastalarda akut kardiyak olay riski ile ilişkilidir (11). KAH ile Frank belirtisi ilişkisini inceleyen çalışmalarda (4-8) her ne kadar anlamlı farlılık saptayan çalışmalar çoğunlukta olsa da bizim çalışmamıza katılan 100 hastadan 12 hastada KAH tespit edilmiştir. Eun Hee Kang ve Hee Cheol Kang tarafından Kore'de 800'ü Frank belirtili olan 3835 hasta üzerinde yapılan çalışmada, Frank belirtisi ile MetS arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (106). Frank belirtisi bulunan 100 hasta üzerinde yaptığımız çalışmamızda; NCEP-ATP III'e göre 43 hastada, IDF'e göre 40 hastada MetS tespit edilmiştir. Ancak her iki grupta da Frank belirtisi ile MetS arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

NCEP-ATP III'e göre MetS tespit edilen 43 hastadan 23 hastada tek taraflı, 20 hastada çift taraflı; IDF'e göre MetS tespit edilen 40 hastadan 22 hastada tek

taraflı, 18 hastada çift taraflı Frank belirtisi tespit edilmiştir. Buradan yola çıkarak çift taraflı Frank belirtisinin tek taraflı olanlara göre MetS riskini arttırmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

İstatistiksel olarak anlamlı farlılık bulunmasa da dikkat çekici bulgu olarak Frank belirtisine sahip bu 100 hastanın; 46'sında sigara kullanımı, 42'sinde HT, 34'ünde antihipertansif ilaç kullanımı, 33'ünde T2DM, 22'sinde düşük HDL, 37'sinde hipertrigliseridemi tanısı vardır.

Çalışmamızın retrospektif olması ve küçük bir grupta yapılmış olması çalışmanın sınırlayıcı yanları olarak değerlendirilmiştir.

6. SONUÇ

MetS'nin her geçen yıl ülkemizde ve dünyada prevelansı giderek artış göstermektedir. Çağımızın hastalığı haline gelen MetS; bir çok komorbiditeyi beraberinde bulundurmakta ve ölümcül sonuçlara neden olmaktadır. Morbidite ve mortalisini azaltmak için erken tanınması ve tedavisinin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Frank belirtisi ilk tarif edildiği tarihten bu yana özellikle koroner arter hastalığı ve iskemik serebrovasküler hastalıklar başta olmak üzere birçok hastalığın erken teşhisinde ve tanınmasında araştırmalara konu olmuştur (1). MetS ile ilişkisini araştırdığımız çalışmamızda; her ne kadar Frank belirtisi ile MetS arasında istatistiksel olarak anlamlı farlılık bulunmasa da Frank belirtili hastaların en az %40'ında MetS tespit edilmiştir. Bu bilgilere dayanarak daha büyük hasta popülasyonlarıyla ve farklı etnik gruplarda yapılan çalışmalarda MetS ile Frank belirtisi arasında anlamlı ilişkilerin bulunacağı kanaatindeyiz. Bu yüzden Frank belirtisi bulunan hastalarda MetS açısından araştırma yapılmasının faydalı olabileceği ve çıkılacak bu tetkik ve takip yolunda MetS ile yakından ilişkili olan abdominal obezite, DM, HT, hiperlipidemi, KAH, KVH, İSVH, PAH gibi hastalıklar açısından erken tanının morbidite ve mortalite açısından önemli olacağı sonucuna varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Saleh N, et all. Diagonal Earlobe Crease (Frank's Sign)-a Predictor of Cerebral Vascular Events. American Journal of Medicine, 2017

2. Frank ST. Aural sign of coronary-artery disease. N Engl J Med. 1973;289:327–8

3. Galassi FM, Borghi C, Ballestriero R, Habicht ME, Henneberg M, Rühli FJ. Palaeopathology of the earlobe crease (Frank's sign): New insights from Renaissance art. Int J Cardiol. 2017 Jun 1;236:82-84. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.02.128. Epub 2017 Feb 27.

4. Verma SK, Khamesra R, Mehta LK, et al. Ear-lobe crease and ear-canal hair as predictors of coronary artery disease in Indian population. Indian Heart J. 1989;41:86–91

5. Sprague DH. Diagonal ear-lobe crease as an indicator of operative risk. Anesthesiology. 1976;45:362–4.

6. Pasternac A, Sami M. Predictive value of the ear-crease sign in coronary artery disease. Can Med Assoc J. 1982;126:645–9.

7. Overfield T, Call EB. Earlobe type, race, and age: effects on earlobe creasing. J Am Geriatr Soc. 1983;31:479–81.

8. Dharap AS, Sharma HS, Than M. Ear lobe crease: incidence in a healthy Malay population. Anthropol Anz. 2000;58:309–15.

9. Williams RR. Myocardial infarction risk, earlobe crease, and sleep apnoea syndrome. Lancet. 1989;2:676–7.

10. Merlob P, Amir J, Reisner SH. Diagonal earlobe crease in newborn infants and in children. Clin Pediatr (Phila) 1981;20:739–40.

11. Friedlander AH, Scully C. Diagonal ear lobe crease and atherosclerosis: a

review of the medical literature and oral and maxillofacial implications. J Oral Maxillofac Surg. 2010;68:3043–50

12. Friedlander AH, Lopez-Lopez J, Velasco-Ortega E. Diagonal ear lobe crease and atherosclerosis: a review of the medical literature and dental implications. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2012;17:e153–9.

13. Dwivedi S, Jhamb R. Cutaneous markers of coronary artery disease. World J Cardiol. 2010;2:262–9.

14. Rodríguez-López C, Garlito-Díaz H, Madroñero-Mariscal R, et al. Earlobe Crease Shapes and Cardiovascular Events. Am J Cardiol [Internet] 2015;116(2):286–93.

15. Ryder REJ, Mir MA, Freeman EA. An Aid to the MRCP Short Cases [Internet]. John Wiley & Sons; 2009 [cited 2015 Jun 29].

16. Hirano H, Katsumata R, Futagawa M, Tsuji T, Kishimoto S, Oda N, Kajikawa M, Maruhashi T, Higashi Y.). Development of an earlobe crease identification system to support diagnosis of arteriosclerosis. (Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2016 Aug;2016:2374-2377. doi: 10.1109/EMBC. 2016. 7591207.

17. Korkmaz L,Acar Z, et al. Earlobe Crease May Provide Predictive Information on Asymptomatic Peripheral Arterial Disease in Patients Clinically Free of Atherosclerotic Vascular Disease. Angiology 2014;65(4):303–7.

18. Wu XL, Yang DY, Zhao YS, et al. Diagonal earlobe crease and coronary artery disease in a Chinese population. BMC Cardiovasc Disord. 2014;14:43.

19. Evrengül H, Dursunoglu D, Kaftan A, et al. Bilateral diagonal earlobe crease and coronary artery disease: a significant association. Dermatology. 2004;209:271–5.

20. Yong Wang , Li-Hua Mao, et al. Relationship between diagonal earlobe

creases and coronary artery disease as determined via angiography.BMJ Open. 2016;6:2.

21. Gutiu IA, Galeţescu E, Guţiu LI, Răducu L. Diagonal earlobe crease: a coronary risk factor, a genetic marker of coronary heart disease, or a mere wrinkle. Ancient Greco-Roman evidence.Rom J Intern Med. 1996 Jul-Dec;34(3-4):271-8.

22. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988 Dec;37(12):1595–607.).

23. Ma W-Y, Li H-Y, Hung CS, Lin M-S, Chiu F-C, Lin C-H, et al. Metabolic syndrome defined by IDF and AHA/NHLBI correlates better to carotid intimamedia thickness than that defined by NCEP ATP III and WHO. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. Elsevier; 2009 Sep 1 [cited 2016 May 11];85(3):335–41.

24. TEMD Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon Grubu çalışma sonuçları (Int J Endocrinol. 2013;2013:767202.) [Internet]. [cited 2016 May 11].

25. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2002 Jan;287(3):356–9.

26. Kozan O, Oguz A, Abacı A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, Celik S. Prevalance Of The Metabolic Syndrome Among Turkish Adults. Eur J Clin Nutr 61: 548-553, 2007.

27. The Diabetes Control And Complications Trial Research Group. The Effect Of Intensive Treatment Of Diabetes On The Development And Progression Of LongTerm Complications In Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. N Engl J Med 1993;329:977–986.

28. TEMD Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon Grubu çalışma sonuçları (Int J Endocrinol. 2013;2013:767202.) [Internet]. [cited 2016 May 11].

29. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence Of A Metabolic Syndrome Phenotype In Adolescents: Findings From The Third National Health And Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Pediatr Adolesc Med 157: 821-827, 2003

30. Weiss R, BremerA.A,Lustig R.H, What is metabolic syndrome, and why are children getting it?, Ann N Y Acad Sci. 2013 Apr; 1281(1): 123–140. Published online 2013 Jan 28. doi: 10.1111/nyas.12030

31. Bennett PH. Diabetes Mellitus In Pima Indians. Lancet 1971; 2:488-9.

32. Howard BV, Lee ET, Pettit DJ, Knowler WC, Bennet PH. Plasma And Lipoprotein Cholesterol And Triglyceride Concentrations In The Pima Indians: Distributions Differing From Those Of Caucasians. Circulation 1983; 68:714-24.

33. Howard BW, Lee ET, Yeh JL, Et Al. Hypertension In Adult American Indians. The Strong Heart Study. Hypertension 1996; 28:256-64.

34. Saad MF, Lillioja S, Nyomba B, Et Al. Racial Differences In The Relation Between Blood Pressure And Insulin Resistance. N Engl J Med 1991; 324:733-9.

35. Defronzo RA. Pathogenesis Of Type 2 Diabetes: Metabolic And MolecularImplications For Identifying Diabetes Genes. Diabetes Reviews 1998; 5:177-269.

36. Shulman GI. Cellular Mechanisms Of Insulin Resistance. J Clin Invest 2000;106:171-6.

37. Ravussin E, Smith SR. Increased Fat Intake, Imparied Fat Oxidation, And Failure Of Fat Cell Proliferation Result In Ectopic Fat Storage, Insulin Resistance And Type 2 Diabetes Mellitus. Ann N Y Acad Sci 2002; 967:363-78.

38. Berg AH, Coombs TP, Scherer PE. ACRP30/Adiponectin: An Adipokine Regulating Glucose And Lipid Metabolism. Trends Endocrinol Metab 2002; 13:84-9.

39. Motoshima H, Wu XD, Sinha MK, Et Al. Differential Regulation Of AdiponectinSecretion From Cultured Human Omental And Subcutaneous Adipocytes: Effects Of Insulin And Rosiglitazone. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:5662-7.

40. Vague J. The Degree Of Masculine Differentiation Of Obesities: A Factor Determining Predispodition To Diabetes, Atherosclerosis, Gout And Uric Calculous Disease. Am J Clin Nutr 1956; 4:20-34.

41. Maffeis C, Corciulo N, Livieri C, Et Al. Waist Circumference As A Predictor Of Cardiovascular And Metabolic Risk Factors In Obese Girls. European Journal Of Clinical Nutrition 2003; 57:566-72.

42. Tchernof A, Lamarchi B, Prud'homme A. The Dense LDL Phenotype: Association With Plasma Lipoprotein Levels, Visceral Obesity And Hyperinsulinemia In Men. Diabetes Care 1996; 19:629-37.

43. Banerji MA, Lebowitz J, Chaiken RL, Gordon D, Kral J, Lebowitz H. Relationships Of Visceral Adipose Tissue And Glucose Disposal Independent Of Sex In Black NIDDM Subjects. Am J Physiol 1997; 273:425-32.

44. Haffner SM, D'Agostino Jr R, Mykkanen L, Et Al. Insulin Sensitivity In SubjectsWith Type 2 Diabetes. Relationship To Cardiovascular Risk Factors: The InsulinResistance Atherosclerosis Study. Diabetes Care 1999; 22:562-8.

45. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care [Internet]. 2003Dec 23 [cited 2015 Aug 30];27(Supplement 1):S5–10.

46. Teupe B, Bergis K. Epidemiological Evidence For "Double Diabetes" Lancet. 1991:337:361–36Roglic G, Colhoun HM, Stevens LK, Lemkes HH, Manes C, Fuller JH. Parental History Of Hypertension And Parental History

Of Diabetes And Microvascular Complications In Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: The EURODIAB IDDM Complications Study. Diabet Med. 199815:418–426.

47. Groop LC, Widen E, Ferrannini E. Insulin Resistance And Insulin Deficiency In Pathogenesis Of Type 2 Diabetes: Errors Of Metabolism Or Of Methods. Diabetologia 1993; 36: 1326-1321.

48. Defronzo RA. The Triumvirate: Beta Cell, Muscle, Liver. A Collusion Responsible For NIDDM. Diabetes 1998; 37: 667.

49. Defronzo RA, Simonson D, Ferrannini E. Hepatic And Peripheral Insulin Resistance: A Common Feature Of Type 2 (Non-Insulin-Dependent) And Type 1 (Insulin-Dependent) Diabetes Mellitus. Diabetologia 1982;23:313-9.

50. Karşıdağ ., Intrasellüler Glukoz Transporterleri Ölçüm Metadolojisi Ve Klinik Önemi. Diyabetolojiye Giriş. Fatih Ofset 1996: 79-86.

51. Rossetti L, Giaccari A, Defronzo RA. Glucose Toxicity. Diabetes Care 1990;13:610-30.

52. Bikhazi AB, Azar ST, Birbari AE, Et Al. Characterization Of Insulin-Resistance: Role Of Receptor Alteration In Insulindependent Diabetes Mellitus, Essential Hypertension And Cardiac Hypertrophy. Eur J Pharm Sci 2000;11:299-306.

53. Vuorinen-Markkola H, Koivisto VA, Yki-Jarvinen H. Mechanisms Of Hyperglycemia-Induced Insulin Resistance In Whole Body And Skeletal Muscle Of Type I Diabetic Patients. Diabetes. 1992 May;41(5):571-80.

54. Schauer IE, Snell-Bergeon JK, Bergman BC, Maahs DM, Kretowski A, Eckel RH, Rewers M. Insulin Resistance, Defective Insulin-Mediated Fatty Acid Suppression, And Coronary Artery Calcification In Subjects With And Without Type 1 Diabetes: The CACTI Study. Diabetes. 2011 Jan;60(1):306-14.

55. Peltoniemi P, Yki-Jarvinen H, Oikonen V, Et Al. Resistance To ExerciseInduced Increase In Glucose Uptake During Hyperinsulinemia In Insulin-Resistant Skeletal Muscle Of Patients With Type 1 Diabetes. Diabetes 2001;50:1371-7.

56. Taylor AM, Dunger DB, Grant DB, Preece MA. Somatomedin-C/IGF-1 Measured By Radioimmunoassay And Somatomedin Bioactivity In Adolescents With Insulin Dependent Diabetes Compared With Puberty Matched Controls. Diabetes Res. 1988;9:177–181.

57. Norbert S, Konstantinos K, Hans-Ulrich H (2008) Causes And Metabolic Consequences Of Fatty Liver. Endocr Rev 29:939–960.

58. Taskinen MR, 2003 Diabetic Dyslipidaemia: From Basic Research To Clinical Practice. Diabetologia 46:733–749 34.

59. Savage DB, Semple RK (2010) Recent Insights Into Fatty Liver, Metabolic Dyslipidaemia And Their Links To Insulin Resistance. Curr Opin Lipidol 21:329–336.

60. Hodson L, Frayn KN (2011) Hepatic Fatty Acid Partitioning. Curr Opin Lipidol 22:216–224.

61. Petruzzo P, Badet L, Lefrancois N Et Al (2006) Metabolic Consequences Of Pancreatic Systemic Or Portal Venous Drainage In Simultaneous pancreas Kidney transplant recipients. Diabetmed 23:654–659 52.

62. Frystyk J, Ritzel RA, Maubach J Et Al (2008) Comparison Of PancreasTransplanted Type 1 Diabetic Patients With Portal-Venous Versus Systemic-Venous Graft Drainage: Impact Of Glucose Regulatory Hormones And The Growth Hormone/Insulin-Like Growth Factor Axis. J Clin Endocrinol Metab 93:1758–1766.

63. Shulman GI.J Clin Invest. Cellular Mechanisms Of Insulin Resistance. 2000 Jul;106(2):171-6.

64. Kahn CR, Saad MJ. J Am Soc Nephrol. Alterations In Insulin Receptor And Substrate Phosphorylation In Hypertensive Rats. 1992 Oct;3(4 Suppl):S69-77.

65. Chaturvedi N, Sjolie A-K, Porta M, Et Al. Markers Of Insulin Resistance Are Strong Risk Factors For Retinopathy Incidence In Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2001;24:284–289.

66. Thorn LM, Forsblom C, Waden J, Finnish Diabetic Nephropathy (Finndiane) Study Group Et Al (2009) Metabolic Syndrome As A Risk Factor For Cardiovascular Disease, Mortality, And Progression Of Diabetic Nephropathy In Type 1 Diabetes. Diabetes Care 32:950–952.

67. Weycker D, Nichols GA, O'Keeffe-Rosetti M, Edelsberg J, Khan ZM, Kaura S, et al. Risk-factor clustering and cardiovascular disease risk in hypertensive patients. Am J Hypertens. 2007 Jun [cited 2016 May 12];20(6):599– 607.

68. Mulè G, Nardi E, Cottone S, Cusimano P, Volpe V, Piazza G, Mongiovì R, Mezzatesta G, Andronico G, Cerasola G.Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. J Intern Med. 2005 Jun;257(6):503-13.

69. Cameron A. The metabolic syndrome: validity and utility of clinical definitions for cardiovascular disease and diabetes risk prediction.2010 Feb [cited 2016 May 13];65(2):117–21.

70. TEMD Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon Grubu çalışma sonuçları (Int J Endocrinol. 2013;2013:767202.) [Internet]. [cited 2016 May 11].

71. Tagliaferi M, Berselli EM, Calo G, et al. Subclinical hypothyroidism in obese patients: Relation to resting energy expenditure, serum leptin, body composition and lipid profile. Obesity Research 2001;9:196-201.

72. Björntorp P. International Textbook of Obesity Türkçe, 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul, 2002.

73. Kopelman PG, Dunitz M. Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi, 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul, 2003.

74. Lapidus L, Bengston C, Larson B, et al. 12 year follow-up of participants in the population study of women in Gothenberg, Sweden. BMJ 1984;289:1261-1263.

75. Kissebah AH, Peiris AN. Biology of regional body fat distribution and relationship to non-insulin dependent diabetes mellitus. Diabetes Metab Rev 1989;5:83-109.

76. Abate N, Garg A, Peshock RM. Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. J Clin İnvest 1995;96:88-98.

77. Kaneto H, Katakami N, Matsuhisa M, Matsuoka TA. Role of reactive oxygen species in the progression of type 2 diabetes and atherosclerosis. Mediators Inflamm. 2010;2010:453892.

78. Reddy JK. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. III. Peroxisomal beta-oxidation, PPAR alpha, and steatohepatitis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2001;281:1333–9.

79. George J, Pera N, Phung N, Leclercq I, Yun Hou J, Farrell G. Lipid peroxidation, stellate cell activation and hepatic fibrogenesis in a rat model of chronic steatohepatitis. J Hepatol. 2003;39:756–64.

80. Saydah SH, Pavkov ME, Zhang C ve ark. Albuminuria prevalence in first morning void compared with previous random urine from adults in the National Health and Nutrition Examination Survey. Clin Chem. 2013 Apr;59(4):675-83.

81. Pyorala M, Miettinen H, Halonen P, Laakso M, Pyorala K. Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20:538–44.

82. Timpson NJ, Lawlor DA, Harbord RM ve ark. C-reactive protein and its role in metabolic syndrome: mendelian randomisation study. Lancet. 2005;366(9501):1954–9.

83. Iacono A, Raso GM, Canani RB, Calignano A, Meli R. Probiotics as emerging therapeutic strategy to treat NAFLD: focus on molecular and biochemical mechanisms. J Nutr Biochem. 2011;22(8):699–711.

84. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. Nat Rev Immunol. 2009;9:13–23.

85. Everard A, Cani PD. Diabetes, obesity and gut microbiota. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2013;27(1):73–83.

86. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C ve ark. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. Diabetes. 2008;57:1470–81.

87. Brun P, Castagliuolo I, Buda A, Pinzani M, Palù G, Anadolu Klin / Anatol Clin Anatolian Clinic Journal of Medical Sciences, May 2017; Volume 22, Issue 2 corrected proof Martines DV. Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. Am J of Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2007;292(2):518–25.

88. Larsen N, Vogensen FK, Van den Berg FWJ ve ark. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. PLoS One. 2010;5(2):e9085.

89. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity- associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature. 2006;444:1027–31.

90. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F ve ark. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insülin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. Gastroenterology. 2012;143:913–7.

91. Gregg EW, Cauley JA, Stone K, Thompson TJ, Bauer DC, Cummings SR, Et Al., For The Study Of Osteoporotic Fractures Research Group. Relationship Of Changes In Physical Activity And Mortality Among Older Women. JAMA;289:2379- 86, 2003.

92. Grundy SM Et Al. For The Coordinating Committee Of The National Cholesterol Education Program. Implications Of Recent Clinical Trials For The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation Jul 13; 110:227-39, 2004.

93. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Et Al. Gemfibrozil For The Secondary Prevention Of Coronary Heart Disease In Men With Low Levels Of Highdensity Lipoprotein Cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. N Engl J Med.;341:410–418, 1999.

94. Park JK, Kim HJ, Chang SJ, et al. Risk factors for hemorrhagic stroke in Wonju, Korea. Yonsei Med J. 1998;39:229–35.

95. Zapata-Wainberg G, Vivancos J. Images in clinical medicine: bilateral earlobe creases. N Engl J Med. 2013;368:e32.

96. Muckle TJ. Ear-crease sign and coronary artery disease. Can Med Assoc J. 1982;126:1373–4.

97. Romoli M, Tordini G, Giommi A. Diagonal ear-lobe crease: possible significance as cardio-vascular risk factor and its relationship to ear-acupuncture. Acupunct Electrother Res. 1989;14:149–54.

98. Praharaj SK, Sarkar S, Sinha VK. External ear abnormalities in existing scales for minor physical anomalies: are they enough? Psychiatry Res. 2012;198:324–6.

99. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination

Survey. JAMA 2002;287:356–9

100. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, BorchJohnsen K, Wareham N, Yudkin JS, et al. European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. Diabetes Metab 2002; 28:364–76

101. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın baş suçlusu metabolik sendrom: sıklığı unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. Türk Kardiyolo Dern Arş 2002; 30:8–15

102. Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A, Erol Ç, Öngen Z, Temizhan A, Çelik fi. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. Eur J Clin Nutrition 2007;61:548–553

103. Onat A, Örnek E, Şenocak M, ve ark. Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı risk faktörleri sıklığı taraması. Türk Kardiyol Dern Arş 1991;19:178–185. Düzeltme; Sansoy V. Türk erişkinlerinde beden kitle indeksi, bel çevresi ve bel kalça oranları. TEKHARF, İstanbul, Orhan matbaacılık Ltd. Şti. Editör Onat A. 2000; 62–70

104. Onat A, Yildirim B, Cetinkaya A, Aksu H, Keles I, Uslu N et al. Indices of obesity and central obesity in Turkish Adults: distinct rise in obesity in 1990–98 more pronounced among men. Arch Turk Soc Cardiol 1999; 27: 209–217

105. Manson JE, Skerrett PJ, Greenland P, VanItallie TB. The escalating pandemics of obesity and sedentary lifestyle: a call to action for clinicians. Arch Intern Med. 2004;164:249–258

106. Eun HK, Hee CK. Association Between Earlobe Crease and the Metabolic Syndrome in a Cross-sectional Study. Epidemiol Health. 2012; 34: e2012004.