

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BİLİNEN HASTALIĞI OLMAYAN VE ULTRASONOGRAFİDE
NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI SAPTANAN
ERİŞKİNLERDE İNSÜLİN DİRENCİ VE METABOLİK SENDROM
SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Filiz ARAZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Murat SERT

ADANA-2007

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimime olan katkılarından dolayı, başta Ana Bilim dalı Başkanımız Prof. Dr. Hikmet AKKIZ olmak üzere, tüm öğretim üyelerine, tez çalışmam sırasında desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Murat SERT'e, beraber çalışmaktan büyük zevk aldığım asistan arkadaşlarım ve Dahiliye Kliniği çalışanlarına teşekkür ederim.

Dr. Filiz ARAZ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET VE ANAHTAR KELİMELEER.....	vi
ABSTRACT AND KEYWORDS	vii
KISALTMALAR LİSTESİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Klinik ve Laboratuvar Bulgular	5
2.1.4. Histoloji	6
2.1.5. Patogenez	6
2.1.6. Tanı	8
2.1.7. Klinik Seyir ve Prognoz.....	8
2.1.8. Tedavi	9
2.2. İnsülin ve İnsülin Direnci	10
2.2.1. İnsülin Molekülünün Yapısı	10
2.2.2. İnsülin Sekresyonu.....	10
2.2.3. İnsülin Reseptörü ve Sinyal Mekanizması.....	12
2.2.4. İnsülinin Metabolik Etkileri.....	13
2.2.5. İnsülin Direnci	14
2.2.5.1. Direnç Mekanizmaları	14
2.2.5.2. Kas ve Yağ Dokuda İnsülin Direnci	14
2.2.5.3. Karaciğerde İnsülin Direnci.....	15
2.2.5.4. Beyinde İnsülin Direnci	15
2.2.5.5. Beta Hücresinde İnsülin Direnci.....	15
2.2.5.6. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri	16
2.2.5.7. Homeostasis Model Assesment (Homa).....	16

2.2.5.8. İnsülin Direnci, Yağ Asitleri Ve Lipid Metabolizması.....	17
2.3. Metabolik Sendrom.....	18
2.3.1. Tanım.....	18
2.3.2. Epidemiyoloji.....	20
2.3.3. Etiyoloji	21
2.3.4. Metabolik Sendromda Sık Saptanan Durumlar	22
2.3.4.1. İnsülin Direnci, Glukoz Tolerans Bozukluğu, Diyabet	22
2.3.4.2. Hipertansiyon.....	23
2.3.4.3. Endotel Fonksiyon Bozukluğu.....	24
2.3.4.4. Proinflamatuvar Durum	25
2.3.4.5. Protrombotik Durum.....	25
2.3.4.6. Polikistik Over Sendromu.....	25
2.3.4.7. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	26
2.3.5. Metabolik Sendromun Klinik Yönetimi	26
2.3.5.1. Yönetimde Amaçlar.....	26
2.3.5.2. Metabolik Sendromda Risk Değerlendirmesi.....	27
2.3.5.2.1. Ateroskleroz.....	27
2.3.5.2.2. Tip 2 Diyabet Mellitus.....	27
2.3.5.3. Metabolik Sendromda Risk Faktörlerinin Yönetimi	28
2.3.5.3.1. Abdominal Obezite	28
2.3.5.3.2. Fiziksel İnaktivite	28
2.3.5.3.3. Aterojenik veya Diyabetojenik Diyetler	28
2.3.5.3.4. Aterojenik Dislipidemi	29
2.3.5.3.5. Kan Basıncı Kontrolü	29
2.3.5.3.6. Yüksek Kan Şekeri	30
2.3.5.3.7. Protrombotik ve Proinflamatuvar Durumlar	30
3. MATERYAL VE METOD.....	31
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR.....	62
KAYNAKLAR	63
ÖZGEÇMİŞ	71

TABLO LİSTESİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1: Metabolik Sendrom Tanımları ^{1,3,4}	19
Tablo 2: 2003 Amerika Diyabet Cemiyeti (ADA) Diyabet Tanı Kriterleri ⁷⁶	23
Tablo 3: Tüm Hastaların Demografik ve Laboratuvar Özellikleri.....	34
Tablo 4: Normal,Bozulmuş Glikoz Toleransı ve Tip 2 Diyabetik Hastaların Klinik ve Laboratuvar Bulguları.....	36
Tablo 5: Ailede Diyabet Öyküsü İle Bozulmuş Glikoz Toleransı ve Tip 2 DM Görülmesi Arasındaki İlişki.....	37
Tablo 6: Hastaların Beden-Kitle İndekslerine Göre Klinik ve Laboratuvar Değerleri	39
Tablo 7: Metabolik Sendromda (MS) Klinik ve Laboratuvar Parametreler.....	42
Tablo 8: Ailede Tip 2 DM Öyküsüyle Metabolik Sendrom (MS) Arasındaki İlişki.....	43
Tablo 9: Metabolik Sendromda Lipid Değerleri.....	43
Tablo 10: AST ve ALT'nin Korelasyonları.....	45
Tablo 11: Metabolik Sendrom (ATP III'e göre) ve Karaciğer Enzim Düzeyleri.....	45
Tablo 12: Beden - Kitle İndeksine Göre Karaciğer Enzim Yüksekliği.....	46
Tablo 13: Metabolik Sendromda Homosistein ve Kortizol Düzeyleri.....	46
Tablo 14: Metabolik Sendromda ESR ve CRP Düzeyleri	46
Tablo 15: Beden - Kitle İndeksi ve Bel Çevresinin Korelasyonları.....	47
Tablo 16: Bozulmuş Glikoz Toleransı ve Tip2 Diyabette HOMA-IR Değerinin Dağılımı	47
Tablo 17: HOMA-IR Gruplarına Göre Metabolik Sendrom Görülme Oranları	49
Tablo 18: HOMA, Beden - Kitle İndeksi ve Bel Çevresinin Korelasyonları.....	50

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil 1: OGGT sonuçlarına göre normal, BGT, tip 2 DM ve açlık glikozuna göre BAG yüzdeleri.....	35
Şekil 2: Hastaların beden-kitle indekslerine (BKİ) göre yüzdesel dağılımları.....	38
Şekil 3: Bozulmuş glikoz toleransı ve diyabeti olanların beden-kitle indekslerine göre yüzdeleri.....	40
Şekil 4: Hastaların Tansiyon Değerlerine Göre Yüzdeleri (Pre HT: Prehipertansiyon, HT: Hipertansiyon)	40
Şekil 5: Hastalarda WHO ve ATP III'e göre metabolik sendrom görülme yüzdeleri.....	41
Şekil 6: Hastaların ATPIII kriterlerini taşıma yüzdeleri.	41
Şekil 7: Beden-kitle indeksine (BKİ) göre metabolik sendrom (MS) yüzdeleri.	44
Şekil 8: Metabolik sendromun (MS) cinsiyete göre dağılımı.	44
Şekil 9: HOMA-IR gruplarına göre bozulmuş açlık glisemisi ve tip 2 DM görülme yüzdeleri	48
Şekil 10: ATP III kriter sayısı ile HOMA arasındaki ilişkinin box plot grafiği ile gösterilmesi.	49

ÖZET

BİLİLEN HASTALIĞI OLMAYAN VE ULTRASONOGRAFİDE NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI SAPTANAN ERİŞKİNLERDE İNSÜLİN DİRENCİ VE METABOLİK SENDROM SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Metabolik sendrom, insülin direnci, santral obezite, dislipidemi, hiperglisemi ve hipertansiyon ile karakterizedir. Sendroma nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) sıklıkla eşlik eder. Bu çalışmada, bilinen hastalığı olmayan, rutin tetkiklerinde NAYKH saptanan erişkinlerde, diyabet, insülin direnci ve glikoz tolerans bozukluğu gibi metabolik sendrom parametrelerinin görülme sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Ocak 2006-Mart 2007 arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye polikliniğinde yapılan çalışmaya, hepatosteatozu saptanan 230 erişkin alındı. Alkol, ilaç kullanımı, viral veya otoimmün karaciğer hastalığı saptananlar çalışmaya alınmadı. Olgular, boy, kilo, bel çevresi ve kalça çevresi ölçülüp, beden-kitle indeksine göre gruplandı. Oral glikoz tolerans testi yapıldı. Açlık glikozu, insülin, c-peptid, lipidler ve karaciğer enzimleri ölçüldü. HOMA-IR (Homeostasis Model Assesment-İnsülin Resistans) indeksi hesaplandı. HOMA-IR $\geq$ 2,7 olması insülin direnci olarak kabul edildi. Metabolik sendrom tanımında Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III (ATP III) kriterleri esas alındı.

Olguların 141'i (% 61,3) kadın, 89'u (% 38,7) erkekti. Ortalama yaş $50,3 \pm 10,6$ (18-95) yılı. Ortalama beden-kitle indeksi $30,5 \pm 4,9$ (18,9-50), bel çevresi $104,8 \pm 10$ (74-140), açlık kan şekeri $101,39 \pm 27,9$ (69-364) ve HOMA-IR indeksi $3,3 \pm 2,6$ (0,5-26,5) saptandı.

78 hastada (% 33,9) bozulmuş açlık glisemisi, 65 hastada (% 28,3) bozulmuş glikoz toleransı ve 51 hastada (% 22,1) tip 2 diyabet saptanmıştır. NAYKH'de Tip 2 diyabet ve glikoz tolerans bozukluğu, beden kitle indeksi ve aile öyküsünden bağımsız olarak artmıştır.

Metabolik sendrom prevalansı % 56,5 olup, beden-kitle indeksi ile korelasyon göstermiştir. HOMA-IR $\geq$ 2,7 olan hastaların % 73,2'sinde metabolik sendrom saptanmıştır. NAYKH'de insülin direnci beden-kitle indeksinden bağımsız olarak artmıştır.

Metabolik sendromda karaciğer enzimlerinde anlamlı farklılık saptanmazken, AST ve GGT, tip 2 diyabet ile ilişkili bulunmuştur.

Sonuç olarak, non alkolik yağlı karaciğer hastalığında insülin direnci, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet sıklığında artış mevcuttur. Bu hastaların erken tanı ve tedavisi, kardiyovasküler hastalık risk artışından dolayı önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, metabolik sendrom, insülin direnci, HOMA.

ABSTRACT

DETERMINATION OF THE PREVALANCE OF METABOLIC SYNDROME AND INSULIN RESISTANCE AMONG ADULTS WITH ULTRASOUND DIAGNOSED NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND WITHOUT KNOWN SYSTEMIC DISEASE

Metabolic syndrome that is frequently associated with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is characterized by insulin resistance, abdominal obesity, dyslipidemia, hypertension and hyperglycemia. The aim of this study is to determine the prevalence of metabolic syndrome components, such as, insulin resistance, type 2 diabetes and impaired glucose tolerance, among subjects without any known systemic disease and diagnosed as NAFLD during routine examinations.

From January 2006 to March 2007, in Çukurova University School of Medicine Internal Medicine Department, 230 adult subjects with ultrasound diagnosed fatty liver disease were included. Cases who have history of drug or alcohol use and viral or autoimmune liver diseases were excluded. Anthropometric measures were taken for all subjects who were then categorized according to body-mass index (BMI). Oral glucose tolerance test was applied. Fasting glucose, insulin, c-peptide and transaminase levels were measured. Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA) index was calculated accordingly. Cut off level for insulin resistance was accepted as ≥ 2.7 . National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria were applied for metabolic syndrome.

141 of patients (61.3%) were female. Mean age was 50.3 ± 10 (18-95) years. Mean body-mass index was 30.5 ± 10.6 (18-50). Mean waist circumference was 104.8 ± 10 (74-140). Mean fasting glucose level was 101.39 ± 27.9 (69-364). Mean HOMA index was 3.3 ± 2.6 (0.5-26.5)

78 of patients (33.9%) were diagnosed as impaired fasting glycemia while 65 (28.3%) and 51 (22.1%) of them were diagnosed as impaired glucose tolerance and type 2 diabetes, respectively.

Prevalance of metabolic syndrome in NAFLD was 56.5% being significantly associated with body-mass index. Metabolic syndrome was detected in 73.2% of patients whom HOMA index was ≥ 2.7 . In NAFLD, insulin resistance was increased, independent of body mass index.

In NAFLD, metabolic syndrome isn't associated with significant change in transaminase levels, while AST and GGT are well associated with type 2 diabetes.

In conclusion, the prevalence of metabolic syndrome, insulin resistance and type 2 diabetes is increased in NAFLD. In these patients, early diagnosis and treatment of these comorbidities is very important due to the increased risk of cardiovascular disease.

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, insulin resistance, HOMA.

KISALTMALAR LİSTESİ

<u>Türkçe</u>	<u>Açık Yazılışı</u>
ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
ADA	: Amerika Diyabet Cemiyeti
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ApoA	: Apolipoprotein A
ApoB	: Apolipoprotein B
ARB	: Anjiotensin reseptör blokeri
ASKH	: Aterosklerotik kalp hastalığı
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BAG	: Bozulmuş Açlık Glisemisi
BGT	: Bozulmuş Glikoz Toleransı
B/K	: Bel/kalça oranı
BKİ	: Beden-Kitle İndeksi
CIGMA	: Glikozun Sürekli İnfüzyon Modeli
COX-2	: Sikloksijenaz-2
CRP	: C-Reaktif Protein
DM	: Diyabetes Mellitus
EGIR	: İnsülin Direnci Çalışma Grubu
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FSIVGTT	: Sık örnekli intravenöz glikoz tolerans testi
Gab-1	: Büyüme faktör reseptör 2 ilişkili bağlayıcı protein-1
GGT	: Gamaglutamil transspsptidaz
GKH	: Glukoz kullanım hızı
GLUT	: Glikoz transporter
HbA1C	: Hemoglobin A1C
HDL	: Yüksek dansiteli (High Density) Lipoprotein.
HEC	: Hiperinsulinemik Öglisemik Klemp Testi
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assesment- Insulin Resistance
IDF	: Uluslararası Diyabet Cemiyeti

İL	: İnterlökin
IRS	: İnsülin reseptör substratı
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
NAYKH	: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NASH	: Nonalkolik steatohepatit
NCEP-ATP III	: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III
NO	: Nitrik oksit
non-HDL-C	: HDL dışı kolesterol
OGGT	: Oral Glikoz Tolerans Testi
PAI-1	: Plazinojen aktivatör inhibitör-1
PI3K	: Fosfadidilinsitol 3 kinaz
PIP3	: Fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfat
PKB	: Protein kinaz B
PKC	: Protein kinaz C
PKOS	: Polikistik over sendromu
PPAR- γ	: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma
PTPaz	: Fosfotirozin fosfataz
RIA	: Radioimmunoassay
Shc	: Src homoloji ve kollajen
TGF - β	: Transforme edici büyüme faktör β
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör- α
t-PA	: Doku plazminojen aktivatörü
u-PA	: Ürokinaz plazminojen aktivatörü
USG	: Ultrasonografi
VLDL	: Çok düşük densiteli lipoprotein
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü.

1. GİRİŞ

Metabolik sendrom, insülin direnci temelinde ortaya çıkan, klinik tablosunda glikoz tolerans bozukluğu, diyabetes mellitus, santral obezite, esansiyel hipertansiyon, dislipidemi, proinflamatuvar ve protrombotik öğeleri bulunduran, prematür aterosklerozun yer aldığı, kardiyovasküler hastalık riskinin artışı ile ilişkili olan bir risk faktörü topluluğudur.¹ Son 20 yılda, dünya genelinde, obezite ve diyabet prevalansındaki artışla yakından ilişkili olarak, metabolik sendromlu hasta sayısında ciddi artış gözlenmiştir.²

Tüm dünyada ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmeye başlayan bu konu ile ilgili olarak, 1998’de Dünya Sağlık Örgütü (WHO), diyabet, glikoz tolerans bozukluğu, bozulmuş açlık glisemisi veya insülin direnci ile beraber, hipertansiyon, dislipidemi (hipertrigliseridemi ve/veya düşük HDL), obezite veya mikroalbuminüriden en az 2’sinin bulunmasını metabolik sendrom olarak tanımlamıştır.³ 2001’deki 3. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Panelinde (NCEP-ATP III), açlık kan şekeri yüksekliği, abdominal obezite, hipertrigliseridemi, HDL düşüklüğü ve hipertansiyondan en az üçünün beraber bulunması metabolik sendrom olarak kabul edilmiştir.⁴

Tip 2 diyabet, kardiyovasküler komplikasyonları, aşık diyabet ortaya çıkmadan önce geliştiği için kardiyovasküler bir hastalık olarak kabul edilir. Makrovasküler komplikasyonların engellenebilmesi ve tip 2 diyabet gelişiminin geciktirilebilmesi açısından, glikoz tolerans bozukluğu ve bozulmuş açlık glisemisi ile ifade edilebilen prediabetin tanınması önemlidir.⁵ Tip 2 diyabet ve majör komplikasyonlarının etiopatogenezinde insülin direnci yer almaktadır.⁶

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının (NAYKH) farklı ülkelerde genel popülasyonun % 10-24’ünde görüldüğü bildirilmiştir. Patogenezi tam olarak anlaşılamamış olmakla beraber, insülin direnci ve metabolik sendromun beden-kitle indeksinde artış, abdominal obezite, dislipidemi ve hipertansiyon gibi özellikleriyle olan gösterilmiş ilişkileri, insülin direnci ve hiperinsülineminin patogeneizde önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. Beden-kitle indeksi, yağ dağılımı ve glikoz tolerans bozukluğundan bağımsız olarak, HOMA-IR indeksi ile değerlendirilen insülin direnci, NAYKH varlığı ile uyumlu bulunmuştur. NAYKH, basit steatozdan, steatohepatit, fibroz ve siroza kadar geniş bir spektruma sahiptir ve kriptojenik kabul edilen sirozların

önemli bir kısmından sorumlu olduğuna dair görüşler mevcuttur.⁷ İnsülin direnci, değişken hiperglisemi ve aşikar diyabet, ileri evre NAYKH,^{7,8} ileri yaş, obezite, diyabet ve hipertrigliseridemi ise fibrozis ile ilişkili bulunduğundan,⁹⁻¹¹ bu riskleri taşıyan bireyler belirlenmeli, risk değerlendirilmeli ve gerekli düzenlemeler yapılmalıdır. İnsülin direnci, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom varlığının belirlenmesi, hem bu nedenlerden, hem de metabolik sendromda var olan kardiyovasküler hastalık riskinden dolayı önemlidir.

Çalışmamızda, tip 2 diyabet tanı ve tedavi öyküsü olmayan, batin ultrasonografi ile hepatosteatozu saptanan hastalarda, aşikar diyabet, insülin direnci ve metabolik sendrom prevalansının araştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

2.1.1. Tanım

NAYKH, son dönem karaciğer yetmezliğine ilerleme potansiyeli olan ve giderek daha fazla dikkat çekmeye başlayan bir klinik durumdur. Alkol kullanım öyküsü (kadınlarda >20 g/gün, erkeklerde >30 g/gün), ilaç veya belirlenebilen başka bir belirgin neden olmayan kişilerde, histolojik olarak alkolik hepatitten ayırt edilemeyen bulguların olması ile karakterizedir.¹² Non alkolik Laënnec's hastalığı, diyabetik hepatit, alkol benzeri karaciğer hastalığı gibi isimlerde verilmiş olmakla beraber, NAYKH bugün tercih edilen terimdir ve basit steatozdan, steatohepatit, ilerlemiş fibroz ve siroza kadar uzanan geniş bir spektrumu yansıtır. NAYKH, kronik karaciğer hastalığının önemli bir sebebi olarak gösterilmesinin yanında, alkol, toksinler, hepatotrofik virüsler gibi nedenlerle olan karaciğer hasarını da artırması açısından önemlidir.⁷

2.1.2. Epidemiyoloji

NAYKH'nin farklı ülkelerde genel popülasyonun % 10-24'ünde görüldüğü bildirilmiştir.⁷ Non alolik steatohepatit (NASH) prevalansı genel popülasyonda tam olarak belirlenememiştir. Karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda % 1,2-9 olarak bildirilmiştir.¹³ Çocukların genel olarak % 2,6'sında, obez çocukların ise % 22,5-52,8'inde bildirilmiş olmakla beraber, en sık olarak 50-60 yaşlarda ve % 65-83 oranında kadınlarda gözlenir.^{7,13} Fakat erkeklerde ve postmenapozal dönemdeki kadınlarda daha sık görüldüğüne dair yayınlarda mevcuttur.¹⁴

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı için risk faktörleri arasında tip 2 diyabetes mellitus (DM), ailede tip 2 DM öyküsü, insülin direnci, obezite (Beden-kitle indeksi ≥ 30), santral obezite (Bel/kalça oranı; kadınlarda $\geq 0,85$, erkeklerde $\geq 0,90$, bel çevresi kadınlarda ≥ 85 , erkeklerde ≥ 97), hipertrigliseridemi, düşük HDL, yaşı 45'ten büyük olması, obezite cerrahisi, açlık, kaşeksi, eşlik eden medikal hastalıklar nedeniyle hızlı kilo kaybı, kolelitiasis, artmış tümör nekrosis faktör- α (TNF- α) düzeyi ve ince barsakta

bakterial aşırı çoğalma ile beraber olan jejunal divertikülosis sayılabilir.⁹ Yağlı karaciğer hastalığı ile seyreden diğer durumlar; total parenteral nütrisyon, geniş ince barsak rezeksiyonu, biliopankreatik diversiyon, Weber-Christian hastalığı, parsiyel lipodistrofi, abetalipoproteinemi, galaktozemi, glikojen depo hastalıkları, Wilson hastalığı, sistemik karnitin eksikliği ve inflamatuvar barsak hastalığıdır. İlaçlardan amiodaron, tamoksifen, perheksilin maleat, glukokortikoid, kumadin, hidralazin, bleomisin, tetrasiklin, L-asparajinaz, metotreksat ve sentetik östrojenlerle tedaviye yağlı karaciğer hastalığı eşlik edebilir.^{13,15} Antimon, baryum tuzları ve fosfor gibi toksik ajanlara maruz kalmakta karaciğer yağlanması ile sonuçlanabilir.¹⁵

Görüntüleme yöntemi, otopsi ve biyopsi temelli çalışmalarda, obez ve/veya alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği olan hastaların % 57,5-74'ünde hepatik steatoz saptanmıştır.^{8,9,16,17} NASH bu hastaların % 20'sinde bulunur ve prevalansı tip 2 DM ile 2- 3 kat artar.^{9,16} NAYKH prevalansı, obezlerde (BKİ>30) 4,6 kat artar.^{7,16,18} Beden-kitle indeksi dikkate alınmaksızın, tip 2 DM varlığı, NAYKH risk ve ağırlığını anlamlı oranda arttırır.^{7,8} Obezite ve diyabetin birlikte olduğu hastalarda, steatohepatit ve siroz oranları daha da yükselir.⁹⁻¹¹ Normal beden kitle indeksi olan hastalarda bile trunkal obezite, NAYKH için risk faktörü olarak görülmektedir. Hiperlipidemi de sık rastlanılan bir anormallik olup, ultrasonografi (USG) ile yapılan bir çalışmada hiperlipidemi, özellikle hipertrigliseridemi olan hastaların yaklaşık yarısında NAYKH saptanmıştır.⁷

NAYKH olan bireyler klasik olarak, hafif yüksek transaminaz düzeylerine sahiptir. Spesifik bir neden saptanmamış, hafif transaminaz yüksekliği olan hasta gruplarında karaciğer biyopsisi ile yapılan çalışmalarda, bu hastaların % 30-40'ında hepatosteatoz, % 15-30'unda da değişen derecelere fibrozis ile beraber steatohepatit saptanmıştır.^{13,14,19} Obez, diyabetik ve hiperlipidemisi olan hastalarda bu oranların daha yüksek olduğu bilinmektedir. Fakat hepatosteatozlu hastaların bir kısmının normal enzim düzeylerine sahip olduğu ve yine steatozun diğer bazı karaciğer hastalıklarına eşlik ettiği düşünülürse NAYKH prevalansının daha yüksek olması beklenir. Hepatosteatoz, eşlik ettiği hastalıkların kliniğini ağırlaştırması açısından da önemlidir. Örneğin, hepatosteatoz ve steatohepatit, Hepatit C ile infekte hastalarda siroz gelişimi için bağımsız bir risk faktörleri olarak bildirilmiştir.^{9,20}

2.1.3. Klinik ve Laboratuvar Bulgular

NAYKH olanların çok büyük kısmı asemptomatiktir. Bazı hastalar yorgunluk, kırgınlık ve sağ üst kadranda ağrı veya dolgunluk hissiyle başvururlar. Bacon ve ark.nın bir çalışmasında, bu şikayetler ile başvuran hastaların üçte birinde histolojik olarak steatohepatit saptanmıştır.²¹ Birçok hastada hepatomegali tek fizik muayene bulgusudur. Çocuklarda akantosis nigrikans gözlenebilir. Kronik karaciğer hastalığı bulguları ve trombositopeni, ilerlemiş hastalıkla beraber siroz olduğunu düşündürür. Kriptojenik sirozlu hastaların büyük kısmı, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı olanlarla benzer klinik ve demografik özelliklere sahiptir ve bu da etiyolojide nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının olduğunu düşündürür.⁷ Obezite veya tip 2 DM ilişkili steatohepatitli hastaların aksine, bazı ilaçlara bağlı stetoza hepatik yetmezlik gelişebilir. Nükleozit analogları, antimitotik ilaçlar ve tetrasiklin ile tedavi sonrasında fulminan hepatik yetmezlik bildirilmiştir. Tirozinemi gibi bazı metabolik hastalıklarda steatozdan siroza gidiş hızlı olur ve hastalar hepatosellüler karsinom dahil olmak üzere karaciğer ilişkili komplikasyonlardan kaybedilir.¹⁵

NAYKH, genellikle, asemptomatik veya diğer hastalıkları nedeniyle tetkik edilen kişilerde anormal karaciğer enzim düzeylerinin saptanması ile tanıda düşünülür. Alkol öyküsü yoktur. Viral, otoimmün markerlar ve kronik hepatitin konjenital nedenleri açısından yapılan testler negatiftir. Serum alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerinde artış, karaciğer yağlanması olan hastalarda baskın laboratuvar bulgusudur.^{15,21} Genellikle AST, ALT veya her ikisi hafif-orta derecede artmıştır. Bu enzimlerin serum düzeyi hepatik inflamasyon veya fibrosisin histolojik ağırlığını tahmin etmekte kullanılamaz. AST/ALT oranı genellikle 1'den azdır. Siroz geliştiğinde bu oran artmaya başlar.¹⁵ Nonalkolik karaciğer yağlanması olanlarda alkalen fosfotaz ve gamaglutamil transpeptidaz (GGT) düzeylerinde yükseklik olabilir. GGT artışının, insülin direncinin duyarlı bir belirteci olduğuna dair bazı kanıtlar mevcuttur. Bu nedenle GGT artışı, NAYKH için erken biyokimyasal bulgular arasında yer alır.²²

NAYKH olanlarda anormal lipid profili (hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi) ve yüksek glikoz düzeyi de sık olup, vakaların % 25 ile % 75'inde bildirilmiştir.^{23,24} Angulo ve ark.²³ serisinde, NAYKH olan hastalarda, ileri yaş, obezite,

DM ve serum AST/ALT oranının 1'den büyük olması histolojik olarak ileri fibrosis ile ilişkili bulunmuştur. Fransa'da yapılan diğer bir çalışmada benzer sonuçlar bulunmuş olmakla beraber, risk faktörü olarak hipertrigliseridemi ön planda gösterilmiştir.²⁵ Bu risk faktörlerinin varlığı veya yokluğu, klinisyenleri biyopsi yapılacak hastaları seçmeleri konusunda yönlendirebilir.

2.1.4. Histoloji

NAYKH'nin histolojik bulguları alkole bağlı karaciğer hastalığında görülenlerle benzerdir. Karaciğer biyopsisi bulguları steatoz (yağlı karaciğer), steatohepatit (yağlı karaciğere ek olarak fokal nekrozun eşlik edebildiği parankim inflamasyonu) ve siroz dahil olmak üzere değişen derecelerde fibrozisdir.¹⁵ Alkolik karaciğer hastalığında olduğu gibi, NAYKH'de de yağlanma makroveziküler ve genellikle yaygındır. Fakat baskın olarak mikroveziküler veya zone 3 (perivenüler) steatozda bildirilmektedir. Nonalkolik steatohepatitte, akut veya kronik inflamatuvar hücrelerle lobüler inflamasyon, balon dejenerasyon, Mallory cisimcikleri ve fibrosis bulunur.^{13,15,26} Hücrel yanıt baskın olarak nötrofilik, lenfositik veya miks olabilir. Mallory cisimciklerinin varlığı değişkendir (% 9-90). Genellikle zone 3'te bulunurlar. NASH'de değişen ağırlıkta perisinüzoidal, sentrilobüler veya septal fibroz bulunabilir.¹³ 673 karaciğer biyopsisi bulguları ışığında, hastaların % 66'sında hafif orta, % 20'sinde ciddi fibroz, % 14'ünde oturmuş siroz olduğu bildirilmiştir.⁷

2.1.5. Patogenez

NAYKH'nin patogenezi net değildir. Bazı hastalarda sadece steatoz, diğerlerinde steatohepatit ve progresif fibroz gelişmesinin nedenleri bilinmemekle beraber, vücut yağ dağılımı veya antioksidan sistemlerdeki farklılıklarla beraber genetik yatkınlık suçlanmaktadır. En fazla destek bulan teori, insülin direncinin hepatik steatoz ve belki de steatohepatite yol açan kilit mekanizma olduğudur. Bazı yazarlar, oksidatif hasarın, steatohepatitin nekroinflamatuvar bileşeninin ortaya çıkmasında gerekli olduğunu savunur.⁷

Hepatik steatoz, trigliseridlerin karaciğerde aşırı oranda birikmesi ile ortaya çıkar. Bu durum serbest yağ asitlerinin yağ dokudan salınımının artması, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) azalmış sentezi veya sekresyonu sonucu karaciğerde birikmesi veya β -oksidasyonun azalması sonucu oluşur. Trigliseridlerin ana kaynağı yağ dokuda depo edilen ve karaciğerde *de nova* sentez ile yapılan yağ asitleridir.²⁷ Temel metabolik bozukluğun, hepatik lipid metabolizmasının alım, sentez, yıkım ve salınım basamaklarında insülin direncinin neden olduğu değişiklikler olduğu öne sürülmektedir.⁷

İnsülin direncinin moleküler patogenezi multifaktöriyel gibi görünmeke olup, insülin etkisinin engellenmesinde rol oynayan birçok moleküler hedef belirlenmiştir. İnsülin direnci, hiperinsülinemi ve lipoliz ile hepatositlerde yağ birikimine neden olur. Yağ asitlerinin hepatositlere yüksek oranda girişiyle, mitokondrial β -oksidasyonu doyumluğa ulaşır. Sonuç olarak, yağ asitleri hepatositlerde birikir. Yağ asitleri, mikrozomal lipoksijenaz P450 2E1 ve 4A'nın substratı ve indükleyicisidirler. Sitokrom P450 2E1 düzeyi, steatohepatitli hastaların karaciğerlerinde değişmez bir şekilde yüksektir ve hepatosit membranlarının lipid peroksidasyonunu indükleyebilen serbest oksijen radikallerinin yapımına neden olur. Hiperinsülinemi, glikolizi artırarak hepatositlerde yağ asidi sentezini artırır ve apolipoprotein B-100'ün karaciğerde yapımını azaltıp, trigliseridlerin hepatositlerde birikmesine neden olur.²⁸

Artmış intrahepatik yağ asidi düzeyleri, steatozdan steatohepatit ve siroza ilerlemeden büyük oranda sorumlu olan oksidatif stres için kaynak teşkil eder. Mitokondria, reaktif oksijen radikallerinin ana hücresel kaynağıdır. Reaktif oksijen radikalleri, lipid peroksidasyonunu tetikleyerek hücre ölümü, Mallory cisim yapımı, kollojen sentezi ve doku inflamasyonuna neden olurlar. Reaktif oksijen radikalleri, ayrıca, tümör nekroz faktör- α (TNF- α), transforme edici büyüme faktör- β (TGF- β) ve interlökin-8 gibi sitokinlerin yapımını indükler. TNF- α ve TGF- β , kaspaz aktivasyonu ve hepatosit ölümüne neden olur. TGF- β , kollojen sentezini ve doku transglutaminaz aktivasyonu ile de mallory hiyalen yapımını uyarır. Bu hepatik fibrojeniz leptin bağımlıdır.²⁹ Leptin ayrıca kronik steatohepatit ve diğer karaciğer hasarlarına yanıt olarak, karaciğer rejenerasyonunda rol alır. Leptin, NASH patogenezinde, hepatositlerde yağ depolanmasını ve steatohepatite hepatik yanıtı düzenleyerek rol oynar.⁹ Hayvan modellerinin aksine, leptin düzeyleri obez kişilerde artar ve reseptör

düzeyinde direnç söz konusudur.¹² Mitokondrial reaktif oksijen radikalleri hepatik antioksidanları azaltarak daha fazla radikalın birikmesine olanak sağlar. Mitokondrial reaktif oksijen radikalleri, hepatositlerde Fas ligand ekspresyonuna neden olur. Bir hepatositteki Fas ligand daha sonra diğer bir hepatosit üzerindeki Fas ile etkileşerek fraksiyonel ölüme yol açar.⁷

2.1.6. Tanı

NAYKH tanısı genellikle asemptomatik karaciğer enzim yüksekliği, karaciğer yağlanması radyolojik bulguları veya açıklanamamış hepatomegalisi olan hastalarda düşünülür. Tanı için alkol kullanımının olmaması gerekir. Erkeklerde 30 gr/gün, kadınlarda 20 gr/gün alkol kullanımı alkolik karaciğer hastalığının ortaya çıkması için yeterli olur. NAYKH tanısı için viral, metabolik, otoimmün ve herediter faktörler ile ilaç veya toksin kullanımı dışlanmalıdır.⁷ Klinik tanı ve karaciğer testleri histolojik evre ile direk ilişkili değildir. Noninvazif görüntüleme yöntemlerinden ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans hepatik steatozu saptayabilir ve tanısal test olarak kullanılabilirler. Fakat bu metodların hiçbirisi hastalığın evresi hakkında güvenilir bilgi veremez. Klinik şüpheyi desteklemek ve histolojik evreleme yapabilmek için altın standart olan yöntem karaciğer biyopsisidir.¹⁵ Histolojik evreleme, NAYKH hakkında önemli prognostik bilgiler sağlar, takip ve tedavi stratejilerinin belirlenmesi konusunda klinisyeni yönlendirir.

2.1.7. Klinik Seyir ve Prognoz

NAYKH'nın seyri tam olarak belirlenememiş olmakla beraber, histolojik hasar ile yakından ilişkili gibi görünmektedir. Beş seride, ortalama 3,5 ile 11 yıl süreyle takip edilen 257 hastanın 54'üne karaciğer biyopsisi yapılmış. Bu hastaların % 28'i progresyon göstermiş, % 59'unda herhangi bir değişiklik olmamışken, % 13'ünde düzelme izlenmiştir.⁷ Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı spektrumunda, karaciğer biyopsisinde sadece steatozu olanların prognozu en iyi iken,³⁰ steatohepatit veya daha ileri fibrozu olanlarda prognoz en kötüdür.^{7,25,31,32}

NAYKH'nın birçok hastada nispeten selim bir seyri olurken, bazılarında hastalık siroz ve komplikasyonlarına ilerleme gösterebilir Kriptojenik kabul edilen sirozların çoğunda altta yatan hastalığın nonalkolik karaciğer hastalığı olduğuna dair yayınların sayısı artmaktadır.⁷

2.1.8. Tedavi

NAYKH'nın tedavisi, hastalıkla ilişkili risk faktörlerinin ortadan kaldırılması veya modifiye edilmesidir. En önemli tedavi yaklaşımı, kilo kaybı, hiperlipidemi ve hipergliseminin tedavisi ve toksik olan ilaçların bırakılmasıdır.¹⁵ % 10'dan fazla kilo kaybının biyokimyasal ve histolojik parametrelerde düzelme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹² Hızlı kilo kaybının, hastalığın seyrini hızlandırdığı ortaya atılmıştır.³³ Seçilmiş hastalarda, ursodeoksikolik asit, metronidazol, amino asit preperatları, glutamin, glukagon ve lipid düşürücü ilaçlarla yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar saptanmış olmakla beraber, bu tedavilerin etkinliği kesinlik kazanmamıştır.¹⁵

Leptin ve insülin dengesindeki bozuklukların deneysel hayvanlarda karaciğer yağlanmasına yol açması,^{34,35} leptin ve insülin direncini azaltan metformin ve thiazolinedion gibi farmakolojik ajanların tedavideki etkinliğinin araştırılmasına neden olmuştur. Marchesini ve ark. metformin alan hastaların aminotransferaz düzeylerinde düzelme bildirmiştir.³⁶ Peroksizom proliferatör aktivatör reseptör-gamma (PPAR-γ) agonisti olan rosiglitazon, aminotransferaz düzeyleri ve histolojik bulgularda gerileme,³⁷ pioglitazon da insülin duyarlılığında artma, metabolik ve sitokin ilişkili sistemik inflamasyon parametrelerinde düzelme, aminotransferaz düzeyleri ve histolojik bulgularda gerileme ile ilişkili bulunmuştur.³⁸ Leptin konusunda dikkat edilmesi gereken nokta hepatik fibrogenesisini uyardığıdır.^{15,29}

Proinflamatuvar sitokinlerin deneysel alkolik karaciğer hastalığındaki yeri ve inflamasyonun NAYKH progresyonunda önemli bir risk faktörü olduğuna dair kanıtlar, bu yolağın inhibisyonunu gündeme getirmiştir. Olası yollar arasında, intestinal dekontaminasyon, antiondotoksin antikorlar ve siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri ile makrofaj aktivasyonunun kısıtlanması ve inflamatuvar mediatörlerin nötralizasyonu yer alır. Fakat bu ajanların NAYKH gibi kronik bir hastalıkta kullanımları kısıtlıdır.¹⁵

Antioksidanlar, potansiyel olarak hücreleri lipid peroksidasyonunun reaktif ürünleri ve serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hasardan korurlar. Steatohepatitli, obez, pediatrik hasta grubunda yapılan bir çalışmada, E vitamininin, kilodan bağımsız olarak aminotransferaz düzeylerinde düşmeye neden olduğu gösterilmiştir.³⁹ Oksidanlar, mitokondrial disfonksiyona ve nükleer DNA'ya zarar vermek yoluyla, DNA tamir enzimlerinin aktivasyonuna neden olurlar. Sonuçta enerji açığı artar. Bu enzimlerin inhibisyonu veya alternatif enerji kaynaklarının sağlanması NAYKH olan hastalarda faydalı olabilir.¹⁵

2.2. İnsülin ve İnsülin Direnci

2.2.1. İnsülin Molekülünün Yapısı

İnsan insülin geni 11.kromozomun kısa kolunda yer alır. Öncü molekülü preproinsülin, mikrozomal enzimlerle proinsüline parçalanır. Golgi cisimciğinde proinsülin, insülin ve c-peptide ayrılır. Proinsülinin yarı ömrü, insülinin 3-4 katıdır. Yarı ömrünün uzun olması, kanda birikmesine ve bazal durumda dolaşımdaki immünreaktif insülinin % 12-20'sini oluşturabilmesine neden olur. Proinsülin, insülinin biyolojik aktivitesinin % 7-8'ine sahiptir. C-peptid, β -hücrelerden insülin ile aynı miktarda salınır. İnsülinin 3-4 katı yarı ömüre sahiptir.⁴⁰ Kanıtlanmış biyolojik aktivitesi olmamakla beraber, böbrek fonksiyonları üzerine direk etki ettiği, glikoz kullanımını arttırdığı ve insüline bağımlı diyabette otonom sinir sistemi üzerine olumlu etkileri olduğu öne sürülmektedir.⁴¹

İnsülin A ve B zincirlerinden oluşan bir moleküldür. Endojen insülinin dolaşımdaki yarı ömrü 3-5 dakikadır. Başlıca karaciğer, böbrek ve plasentada katabolize edilir. Karaciğerden tek geçişte, insülinin % 50'si dolaşımdan alınır.⁴⁰

2.2.2. İnsülin Sekresyonu

Pankreas, normal erişkinde günde 40-50 IU insülin salgılar.⁴⁰ 24 saatte salgılanan insülinin % 50'si bazalde, kalanı yemeğe yanıt olarak salgılanır. İnsülin

salgısı pulsatıldır.⁴¹ Açlıkta bazal insülin düzeyi 10 µU/ml civarındadır. Yemekten 8-10 dakika sonra periferik insülin düzeyi artmaya başlar, 30-45 dakika sonra en yüksek düzeye ulaşır. Bunu postprandial plazma glikozunda hızlı düşme izler ve glikoz 90-120 dakika içinde bazal düzeye iner.⁴⁰

Bazal insülin salgısı, dışardan bir uyarı olmaksızın, açlık durumunda salgılanan insülin miktarıdır. 80-100 mg/dl nin altındaki glikoz düzeyleri insülin salgısını uyarmaz. Uyarılmış insülin salgısı, ekzojen uyarana cevap olarak ortaya çıkar. *In vivo* koşullarda bu, yemeğe karşı β-hücrelerinin yanıtıdır. İnsülin salınımının en güçlü uyarıcı glikozdur ve insülin yanıtı bifaziktir. Glikoz düzeyi aniden arttığında, insülin ani olarak yükselir (1. Faz). Eğer glikoz düzeyi bu seviyede kalırsa, insülin salgısı tedricen azalır ve daha sonra tekrar sabit bir düzeye yükselir (2. Faz).⁴⁰ Yüksek glikoz ile uzun süre uyarıldığında (*in vitro* ≥4 saat), β-hücrelerinin glikoz yanıtında geçici desensitizasyon olur.⁴¹

Bazal ve 24 saatlik insülin salgısı obezlerde daha fazladır. Bu hiperinsülinemik durum BKİ ile kuvvetli korelasyon gösterir. İnsülin dirençli bireylerde, periferik insülin direncine β-hücrelerinin uyum yanıtı olarak, glikozun her düzeyinde insülin salgısı oranı yüksektir. Pulsatil patern bozulmamış olup, obezlerde yemek sonrasında insülin salgısı daha büyük miktarlardadır.⁴¹

Oral glikoz tolerans testi (OGGT) veya yemek sonrasında, insülin düzeyi, bozulmuş glikoz toleransı olanlarda, normal kontrol ve diyabetiklere göre, en yüksek düzeydedir. Bu, β hücre fonksiyonunun kısmen bozulduğu prediyabetik bir durumdur. OGGT sırasında, insülin yanıtında gecikmiş bir cevap vardır. 1. faz insülin yanıtı azalmıştır. Glikoza hafif derecede intoleransı olan, tip 2 diyabetlilerin birinci derece akrabalarında da 1. faz insülin yanıtında bozukluk vardır. Benzer durum, gestasyonel diyabet öyküsü olup normoglisemik olan obezlerde de gözlenir. Öyleyse β-hücre fonksiyonları, aşık diyabet ortaya çıkmadan yıllar öncesinden bozulabilir.⁴¹

İnsülin salınımının direk uyarıcıları, glukoz, c-AMP, lösin, mannoz, vagal stimülasyon ve sülfonilüreler iken, kolesistokinin, sekretin, gastrin, gastrik inhibitör peptid ve glukagon benzeri peptid gibi enterik hormonlar, β-adrenerjik stimülasyon, , arjinin ve yağ asitleri glukozun indüklediği insülin salınımını artırır. Bunun yanında, α-adrenerjik stimülasyon, somatostatin ve içlerinde diazoksid, fenitoin, vinblastin, kolşisinin bulunduğu bazı ilaçlar da insülin salgısını azaltır.^{40,41}

2.2.3. İnsülin Reseptörü ve Sinyal Mekanizması

İnsülinin hedef hücre yüzeyi reseptörüne bağlanması biyolojik yanıtı başlatır. Birçok hücre, özel yüzey insülin reseptörüne sahiptir.⁴⁰

İnsülin reseptörü, reseptör tirozin kinaz ailesinin üyesi olup, disülfid bağlarıyla bağlı 2 α ve 2 β alt ünitesinden oluşan bir glikoproteindir. α ünitesi tamamen ekstraselüler olup, insülinin bağlanma yerini içerir. β ünitesi, ekstraselüler, transmembran ve intrinsik tirozin kinaz aktivitesine sahip olan intraselüler kısımlardan oluşur. İnsülin reseptörünün ekzon 11'in farklı kesiliminden kaynaklanan, A ve B olarak bilinen 2 izoformunun, insülin duyarlılığı açısından farklı olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. İnsülinin α ünitesine bağlanmasıyla, β ünitesinin sitoplazmik kısmındaki tirozin residülerinde otofosforilasyon başlar. Aktive olan β ünitesi, hücre içi substratların fosforilasyonunu sağlar. Bunlar arasında insülin reseptör substrat (IRS) ailesi üyeleri, src homoloji ve kollajen (Shc) protein, büyüme faktör reseptör-2 ilişkili bağlayıcı protein-1 (Gab-1) ve diğerleri yer alır. IRS proteinlerin fosforilasyonu, fosfatidilinositol-3 kinaz (PI3K), tirozin kinazlar, tirozin protein fosfotaz ve birçok küçük proteini aktive eder. Aktive olan PI3 kinaz, lipid fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfat (PIP3) üretir. Artan PIP3, serin/treonin kinazlar olan protein kinaz B (PKB) ve farklı izoformları olan protein kinaz C (PKC)'nin aktive olduğu protein kinaz kaskadını başlatır.⁴²

İnsülin etkisini ileten, birçok molekülün rol aldığı ve sonuçta bir grup protein kinazın aktive olduğu bu karmaşık yolağın 2 yönü vardır. Birincisi, insülinin büyüme üzerindeki etkilerini ileten mitojenik, diğeri besin metabolizmasını düzenleyen metabolik yolaktır. Metabolik sinyal yolağında, PI3 kinaz, iskelet kası ve adipositlerde, glikoz transport edici protein-4 (GLUT-4) içeren veziküllerin hücre membranına hareketine, glikojen ve lipid sentezinin artmasına ve diğer metabolik yolların uyarılmasına yol açar.^{40,43} PI3 kinaz, insülinin metabolik etkilerin ortaya çıkmasında kilit düzeyde rol oynayan bir enzimdir. PKB, glukoz tutulumu, glikoliz, glikojen sentezi ve protein sentezinin stimülasyonu gibi insülinin birçok etkisinde rol oynar.⁴³ PI3 kinaz ve PKB, insülinin birçok etkisinde santral molekül olduklarından, bu moleküllerin aktivitesi, ekspresyon düzeyleri ve muhtemel gen mutasyonları insülin direncinde rol oynayabilir.⁴⁴

İnsülin reseptörlerinin sayı ve duyarlılığı insülin etkisinde önemlidir. İnsülin düzeyi kronik olarak yüksek ise, reseptör sayısı azalır ve bunun tersi de doğrudur. Yüksek insülin düzeyi ve reseptöre azalmış bağlanma ile ilişkili durumlar, obezite, aşırı karbohidrat alımı ve uzun süre yüksek dozda insülin kullanımıdır. Düşük insülin düzeyi ve yüksek bağlanma ile ilişkili durumlar ise açlık ve egzersizdir. Kortizol düzeyinin yüksek olması, insülinin reseptöre bağlanmasını azaltır.⁴⁰

2.2.4. İnsülinin Metabolik Etkileri

Glikoz hücre içine girdikten sonra, heksokinaz ile hızla fosforile edilir. Daha sonra glikojen sentaz ile glikojen olarak depo edilir veya ATP sağlamak için pirüvat kinaz gibi enzimlerle okside edilir. Glikoz, karaciğer ve adipoz dokuda, yağ olarak da depo edilebilir. İnsülin, glikoliz ile glikojen ve lipid sentezinde rol alan enzimlerin bazılarını, fosforilasyon düzeyini etkileyerek düzenler.⁴⁵

İnsülin, karaciğerde glikojen sentez ve depolanmasını artırıp, glikojenolizi inhibe ederek anabolik etki gösterirken, VLDL yapımı, protein ve trigliserid sentezini de artırır. Ayrıca glukoneogenezi ve hepatik ketogenezi inhibe edip, glikolizi uyarır.⁴⁰

İnsülin, kas dokuda, ribozomal protein sentezi ve aminoasit transportunu artırarak protein sentezini uyarır. Kas içine glikoz girişini sağlayıp, glikojen sentazı aktive ve glikojen fosforilazı inhibe ederek glikojen sentezini artırır.⁴⁰

İnsülin, yağ dokuda hormon sensitif lipazı inhibe ederek lipolizi engeller, lipoprotein lipazı aktive ederek de dolaşımdaki lipoproteinlerden dokuya serbest yağ asidi transferini kolaylaştırır.¹ Glikozun hücre içine geçişini sağlayan insülin, serbest yağ asitlerinin trigliseridlere esterifikasyonunda kullanılan α -gliserol fosfatın düzeyini de artırmış olur. Böylece insülin, karaciğere ulaşan yağ asit miktarını azaltarak, hepatik glikoneogenez ve ketogenezi azaltmaktaki kilit rolü üstlenmiş olur.⁴⁰

İnsülin glikoz metabolizmasını dolaylı yoldan da etkileyebilir. Düşük insülin düzeyinde, kas proteinleri ve yağ doku trigliseridlerinin yıkımı, alanin ve serbest yağ asitleri gibi glikoneojenik substratları artırır. Lipolizin insülin ile inhibisyonuna subkütan yağ dokudan daha az duyarlı olan visceral yağ doku, portal ven yoluyla karaciğere yüksek oranda serbest yağ asidi sağlar. Böylece santral obezite, diyabet patogenezeine katkıda bulunmuş olur.⁴⁵

2.2.5. İnsülin Direnci

2.2.5.1. Direnç Mekanizmaları

İnsülin direncine neden olan mekanizmalar başlıca 4 grupta toplanabilir.

1. Prereseptör nedenler: Anormal insülin ve insülin antikorları, kan akım bozukluğu.
2. Reseptöre ait nedenler: Azalmış reseptör sayısı ve affinitesi
3. Post reseptör nedenler: Anormal sinyal iletimi ve fosforilasyon
4. GLUT 4'ün azalması

2.2.5.2. Kas ve Yağ Dokuda İnsülin Direnci

Kas ve yağ doku hücrelerinde saptanan insüline bağlı glikoz taşınmasındaki bozukluk, insüline bağlı glikojen sentezindeki azalmada suçlanmıştır.⁴⁶ Yağ hücresinde GLUT-4 ekspresyonu, bozulmuş glikoz toleransı, tip 2 diyabet ve obezitede azalmıştır. Kas hücresinde ise GLUT-4 ekspresyonu azalmamış olup, GLUT-4'ü taşıyan veziküllerin plazma membranına translokasyonunda ve füzyonunda bozukluk vardır.⁴²

İnsülinin reseptörüne bağlanması, intrinsik tirozin kinaz aktivasyonuna neden olur.⁴² Tip 2 DM'li hastalarda tirozin kinaz aktivitesi % 50 oranına azalmıştır.⁴⁴ İnsan insülin reseptörünün, ekson 11'i taşıyan izoform B tipinin iskelet kasında artmış ekspresyonunu, hiperglisemi ve hiperinsülinemi ile pozitif korelasyon göstermiş olup, iki izoformun hedef dokulardaki kısmi artışının, insülin direncine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür. İzoform B, obez nondiyabetik veya tip 2 diyabetiklerde, nonobezlerle karşılaştırıldığında, yağ doku ve iskelet kasında daha fazla bulunur. İzoform B'nin artmış ekspresyonu, beden-kitle indeksi, açlık glisemisi ve açlık insülin düzeyleri ile koreledir.⁴²

İnsülin direncinde, kas ve yağ dokuda, insülinin reseptörüne bağlanmasında, reseptör fosforilasyonu, tirozin kinaz aktivitesi ve İRS fosforilasyonunda azalma olur.⁴⁶ Fosfotirozin fosfataz (PTPaz), insülin reseptör ve substratlarının defosforilasyonu ile insülin sinyalini engeller. Kas dokuda PTPaz aktivitesi, tip 2 DM'li hastalarda artmış olup, insülin reseptörü ve İRS fosforilasyonunu negatif olarak düzenler.⁴⁷

2.2.5.3. Karaciğerde İnsülin Direnci

İnsülinin karaciğer glikoz üretimi üzerindeki direk etkisine dair kanıtlar, kas ve yağ dokuda insülin reseptörü bloke edilen ve karaciğerde normal insülin sinyalizasyonu olan fare modellerinden elde edilmiştir. Bozulmuş glikoz toleransına rağmen bu modellerde diyabet gelişmemiş olup, aşikar diyabet için hepatik insülin direncinin gerekliliğine dikkat çekilmiştir.⁴⁸ Karaciğerde, insülin direncinde, artmış neoglikojenez ve/veya baskılanmış glikojenoliz ile beraber, karaciğerin glikoz alımında bozukluk söz konusudur.¹

İnsülinin, glikoneojenik prekürsörler, serbest yağ asitleri ve glukagonu baskılayarak hepatik glikoz üretimini baskıladığı ve tip 2 diyabetlilerde açlık hiperglisemisi gelişiminin, hepatik glikoz üretimindeki artıştan kaynaklandığı bilinmektedir. Karaciğerde insülin etkisi engellenirse ağır bir glikoz intoleransı ve insülinin kan şekerini düşürücü etkisine karşı direnç gelişecektir. Kronik hiperinsülinemi, karaciğerde IRS-2 ekspresyonunda azalma sonucunda artmış glikoneojenez ve trigliserid üretimine neden olur.⁴⁹

2.2.5.4. Beyinde İnsülin Direnci

Glikozun dolaşımdan serebral hücrelerin çoğuna geçişi GLUT-1'lerle olur ve insülinin bağımsızdır. GLUT-1'ler kan beyin bariyerinde mikrodamarlarda yerleşmiştir.⁴³ Hipotalamus ve diğer bazı özel beyin bölgeleri, insüline duyarlı GLUT-4'leri eksprese ederler. Bunların harabiyeti, diyetle indüklenen insülin direnci ve gıda alımını arttırmıştır.⁴⁷

2.2.5.5. Beta Hücresinde İnsülin Direnci

Periferik insülin direnci, metabolik sendromda erken ve temel sorun olsa bile, hiperglisemiyi belirleyen faktör, β -hücresinin yeterliliğidir. β -hücresinde bir anormallik yok ise, insülin direnci hiperinsülinemi ile aşılabacak ve hiperglisemi gelişmeyecektir. β -hücre fonksiyonunda yetersizlik başladığında, glikoz tolerans bozukluğu da başlar. β -hücre insülin reseptör gen ablasyonu yapılan farelerde, β -hücre fonksiyonlarında

ilerleyici bozulma ve tip 2 diyabetteki benzer insülin sekresyon bozukluğu ortaya çıkar. Bunun glukokinaz enzim ekspresyonundaki bozukluktan kaynaklandığı düşünülmektedir.⁴⁹

2.2.5.6. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri

İlk defa 1930'lu yıllarda Himsworth ve Kerr, insülin duyarlılığını *in vivo* olarak ölçmek için, OGTT ile standart bir yöntem geliştirmeye çalışmışlardır. İlerleyen yıllarda radioimmunoassay (RIA) ile hassas c-peptid ve insülin ölçümleri, klinikte periferik insülin direncinin kantitatif olarak belirlenebilmesini sağlamıştır.

Günümüzde periferik insülin direncini değerlendirmede kullanılan metodlar şunlardır.

1. İnsülin duyarlılık indeksleri
2. İnsülin- glukoz - C-peptid oranları
3. OGTT
4. Glikozun Sürekli İnfüzyon Modeli (CIGMA)
5. Minimal Model ile sık örnekli iv glikoz tolerans testi
6. İnsülin tolerans testi
7. Hiperinsulinemik Öglisemik Klemp Testi (HECT)
8. Homeostasis Model Assesment (HOMA)

2.2.5.7. Homeostasis Model Assesment (HOMA)

Glikoz ve insülin (veya c-peptid) değerlerinin kullanımıyla beta hücre fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen, özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkanı sağlayan bir testtir. 10 saat mutlak açlık sonrası 5 dakika arayla alınan üç kan örneğinin ortalaması alınır. Fakat pratikte çoğunlukla tek kan örneği alınır ve aşağıdaki formül kullanılır. CIGMA, HECT ve sık örnekli iv glikoz tolerans testi ile korele sonuçlar bildirilmiştir.⁵⁰

$$\text{HOMA-İR} = [\text{Açlık glikozu (mmol/L)} \times \text{Açlık insülini (mU/ml)}] / 22,5$$

$$\text{HOMA-}\beta = (20 \times \text{Açlık insülini}) / (\text{Açlık glikozu} - 3,5)$$

2.2.5.8. İnsülin Direnci, Yağ Asitleri Ve Lipid Metabolizması

İnsülin, yağ dokuda lipolizi engelleyerek ve lipoproteinlerden dokuya serbest yağ asidi transferini sağlayarak anabolik etki gösterir.¹ Plazmadaki serbest yağ asitleri temel olarak, siklik AMP bağımlı hormon sensitif lipaz etkisi ile yağ dokudan salınır. Ayrıca, lipoprotein lipaz etkisi ile dokudaki trigliseridlerden zengin lipoproteinlerin lipolizi ile de açığa çıkarlar. İnsülin, hem antilipoliz, hem de lipoprotein lipazın stimülasyonunda önemlidir. İnsülin etkisinde en duyarlı yolak, yağ dokuda lipolizin engellenmesidir.⁵¹ Yine insülin, yüksek glikoz düzeyinde lipogenezi uyarır. İnsülin direncinde, dolaşımdaki serbest yağ asidi düzeyi artar ve periferde yağ asidi klirensi azalır.¹ İnsülinin serbest yağ asitleri üzerindeki baskılayıcı etkisi, obez, insülin dirençli kişilerde ve tip 2 DM’de bozulmuştur.⁴⁷ Serbest yağ asitlerinin artması, insülinin antilipolitik etkisini engelleyerek lipolize katkıda bulunur.⁵¹

Serbest yağ asidi düzeyindeki artışların, periferik dokular ve karaciğerde önemli sonuçları vardır. Periferik dokularda, serbest yağ asitleri, glikoz alımı ve kullanımını engelleyerek, hiperglisemiye neden olur.⁵² Santral adipositler insülinin antilipolitik etkilerine daha dirençli olduklarından, karaciğere sunulan serbest yağ asitlerinde artış olur.⁴⁵ Serbest yağ asitleri karaciğerde okside edilerek, glikoneogenez ve trigliserid yapımı için substrat teşkil ederler.⁵² İnsülinin glikoneogenez azaltıcı etkisi, kısmen de olsa, dolaşımdaki serbest yağ asidi düzeyini azaltmasından kaynaklanır.⁴⁵

Yalnızca obezite veya tip 2 DM için değil, her türlü insülin direncinde lipoprotein seviyeleri olumsuz etkilenir. İnsülin direnci ile beraber artmış ve non-adipoz dokulara yönelmiş serbest yağ asitleri nedeniyle, trigliserid sentezi ve karaciğerden serbestleşen VLDL-C miktarı artar.⁵¹ VLDL-C iki ayrı metabolik olayda kullanılarak, HDL-C seviyesinin düşmesine ve küçük, yoğun LDL-C parçacıklarının oluşmasına neden olur. HDL-C içindeki kolesterol esterleri VLDL-C’ye, VLDL-C içindeki trigliseridler de HDL-C’e taşınır.⁵³ Yapısındaki trigliserid artan HDL-C, hepatik lipaz ile parçalanır ve düzeyi düşer.⁵⁴ Özellikle azalan HDL 2-C’dir.⁵³

İnsülin direncinde LDL kolesterol düzeyleri genellikle artmaz. Ancak, yapısında değişiklik olur. LDL-C içindeki kolesterol esterleri VLDL-C’ye, VLDL-C içindeki trigliseridlerde LDL-C’ye taşınır. Lipoprotein veya hepatik lipaz ile bu trigliseridler parçalanınca küçük, yoğun LDL-C partikülleri oluşur. İnsülin direnci varlığında hepatik

lipaz aktivitesinin bu şekilde artması, hem HDL-C, hem de LDL-C'den lipidlerin ayrılmasına ve daha küçük, yoğun partiküllerin oluşmasına neden olur. Küçük, yoğun LDL, endotele daha toksik, oksidasyona daha duyarlı, glikozaminoglikanlara daha kolay yapışıp, endotel bazal membranından daha kolay geçtiği için daha aterojeniktir.⁵¹

Sonuç olarak, insülin direncinde, trigliserid, LDL-C ve apo-B düzeyleri artarken, HDL-2C ve Apo-A1 düzeyleri azalır ve ektopik yağ depolanması oluşur. İnsülin direnci, hipertiglisideremi, düşük HDL2-C ve küçük, yoğun LDL partiküllerin varlığıyla tanımlanan aterojenik lipoprotein fenotipine neden olarak kardiyovasküler hastalık riskini artırır.¹

2.3. Metabolik Sendrom

2.3.1. Tanım

Metabolik sendrom, sendrom X ve insülin rezistans sendromu olarak da bilinen, kardiyovasküler hastalık riskinin artışıyla ilişkili bir grup metabolik bozukluğun topluluğudur. Bu metabolik bozukluklar; glikoz intoleransı (tip 2 DM, bozulmuş glikoz toleransı veya bozulmuş açlık glisemisi), insülin direnci, santral obezite, dislipidemi ve hipertansiyondur.¹ Metabolik sendrom kavramı en azından 80 yıldır mevcuttur. 1988'de Reaven bu kliniği, sendrom X olarak tanımlamış ve her bir bileşeni kardiyovasküler hastalık ile ilişkili bulmuştur.⁵⁵

Son 20 yılda, obezite ve diyabet prevalansındaki global artışla yakından ilişkili olarak, metabolik sendromlu hasta sayısında ciddi artış gözlenmiştir.² Dünya çapında ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmeye başlayan bu konu ile ilgili olarak, birçok topluluk farklı tanımlamalar oluşturmuştur. 1998'de WHO, diyabet, glikoz intoleransı, bozulmuş açlık glisemisi veya insülin direnci ile beraber, hipertansiyon, dislipidemi (hipertrigliseridemi ve/veya düşük HDL), obezite veya mikroalbuminüriden en az 2'sinin bulunmasını metabolik sendrom olarak tanımlamıştır.³ Obezite için, BKİ veya bel/kalça oranı önerilmiştir (Tablo1). İnsülin direncini değerlendirmede, öglisemik klemp tekniği kullanılmışsa da, günümüzde açlık hiperinsülinemisi (15 mIU/L) veya HOMA indeksi alternatif olarak kullanılmaktadır.⁵⁶

WHO kriterlerinin klinik uygulama için yeterince basit ve pratik olmaması nedeniyle, zamanla bazı değişiklikler önerilmiştir. Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu'nun (European Group for the Study of Insulin Resistance; EGIR) 1999'daki tanımlaması, insülin direncini temel unsur olarak alması açısından WHO tanımı ile benzerdir. Farklı olarak, insülin direnci için açlık insülin düzeyi ölçümünü yeterli kabul eder.^{51,57} 2001'deki Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; NCEP-ATP III) raporunda ise, insülin direncine metabolik sendrom tanımında yer verilmemiştir (Tablo 1).⁴ ATP III, OGGT'yi gerekli görmemesi ve açlık kan şekeri temel alması nedeniyle daha pratiktir. Bu tanımda eksik görülen nokta, insülin direnci olan hastaları kapsamamasıdır.¹

Tablo 1: Metabolik Sendrom Tanımları^{1,3,4}

DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ (WHO) 1999	ULUSAL KOLESTEROL EĞİTİM PROGRAMI, ERİŞKİN TEDAVİ PANEL III (NCEP ATP III) 2001	ULUSLAR ARASI DİYABET CEMİYETİ, 2005
Diyabet, bozulmuş glikoz toleransı, bozulmuş açlık glisemisi veya insülin direnci ile beraber aşağıdakilerden 2 veya fazlası	Aşağıdakilerden 3 veya daha fazlasının bir arada olması	Santral obezite (Bel çevresi veya BKİ>30 ile tanımlanmış) ve aşağıdakilerden en az 2'sinin
1. Obezite: BKİ>30kg/m ² veya B/K erkeklerde >0,9, kadınlarda >0,85	1. Santral obezite: BÇ; erkeklerde >102, kadınlarda >88	1. Hipertrigliseridemi (≥150 mg/dl) veya tedavi alıyor olmak
2. Dislipidemi: trigliserid>150mg/dl veya HDL-C, kadınlarda <39mg/dl, erkeklerde <35mg/dl	2. Hipertrigliseridemi (≥150 mg/dl)	2. Düşük HDL (erkeklerde<40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl) veya spesifik tedavi alıyor olmak
3. Hipertansiyon: kan basıncı >140/90 mmHg veya anti-hipertansif tedavi alması	3. Düşük HDL kolesterol (erkeklerde<40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl)	3. Hipertansiyon: kan basıncı ≥135/85 veya anti-hipertansif tedavi alması
4. Mikroalbuminüri: albumin atılımı >20µg/dakika veya albumin/kreatinin oranı >30mg/g	4. Hipertansiyon: kan basıncı ≥135/85 veya anti-hipertansif tedavi alması	4. Açlık kan şekeri ≥100mg/dl veya tanı almış tip 2 diyabet.
	5. Açlık kan şekeri ≥110mg/dl	

Amerika Endokrinoloji Cemiyeti, hipertrigliseridemi, düşük HDL-C, hipertansiyon ve açlık veya OGGT sonrası kan şekeri yüksekliğini kilit faktörler olarak alıp, insülin direnci açığını kapatmaya çalışmışsa da, tanımda santral obeziteye yer verilmemiş olması eleştirilmiştir.¹ Obezite, iskemik kalp hastalığı için değiştirilebilir bir risk faktörü olarak kabul edilmişse de, obez kişiler risk yönünden belirgin farklılık

gösterirler. Santral obezite, birbiriyle sinerjistik etki gösteren çok sayıda risk faktörünün birlikte bulunmasına neden olarak, obezitenin metabolik bozukluklara neden olan unsurudur. Tüm obezlerde kardiyovasküler risk artışı olmadığından, klinisyenler için önemli olan metabolik bozuklukları olan obezitenin tanınmasıdır.⁵⁸

Uluslararası Diyabet Cemiyeti (IDF), 2005'te santral obeziteyi, metabolik sendrom patogenezindeki önemine dikkat çekerek, tanımlamanın merkezine almıştır (Tablo1).¹ WHO obezite kriterlerinin Asya halkında pratik olmadığından yola çıkarak, IDF sınıflamasında, obezite için etnik farklılıklar göz önünde bulundurulmuştur.⁵¹

2.3.2. Epidemiyoloji

Son 20-30 yılda, yaşam tarzına bağlı olarak, dünyada obezite sıklığında ciddi artış olması, metabolik sendrom sıklığında bir patlamaya yol açmıştır. Bu artış, beraberindeki kardiyovasküler hastalık riskiyle önemli bir sağlık sorunudur.⁵¹

Metabolik sendrom prevalansı, yaş ve etnik özelliklere göre değişir. Fransa'da, 30-39 yaş grubunda <% 5,6 iken, 60-64 yaş grubunda % 17,5'e yükselmektedir.⁵¹ Amerika Birleşik Devletleri'nde, NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) verilerine göre metabolik sendrom prevalansı, genel popülasyonda % 22, 20-29 yaş grubunda % 7, 60-69 yaş grubunda % 44, 70 yaş üzerinde % 42 olarak bildirilmiştir.⁵⁹ NHANES 1999-2000 verileri, sendromun sıklığının kadınlarda attığına işaret etmektedir.⁶⁰ 1990'ların başında, Framingham Kalp Çalışmasına katılan, diyabet veya kardiyovasküler hastalığı olmayan 3323 kişide, başlangıçta, metabolik sendrom prevalansı erkeklerde % 26,8, kadınlarda % 16,6 bulunmuştur. 8 yıllık takip sonrasında yaşa göre düzeltilmiş değerlerde, prevalansta erkeklerde % 56, kadınlarda % 47'lik artış saptanmıştır.⁶¹

Ülkemizde, 2004 yılı METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzeri erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı % 35 olup, kadınlarımızda metabolik sendrom erkeklere göre daha fazladır (Kadınlarda % 41,1, erkeklerde % 28,8).⁶² Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında, ülkemizdeki erişkinlerde metabolik sendrom, erkeklerin % 31'inde ve kadınların % 43'ünde görülmüştür. NCEP-ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom sıklığı, TEKHFARF çalışmasında 1990 yılında % 24,4 iken, 10 yıl

sonra % 36,2'ye yükselmiştir.⁵⁸ TURDEP (Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi) çalışmasında erişkinlerimizin % 7,2'sinde diyabet, % 6,8'inde glukoz tolerans bozukluğu, % 22'sinde obezite saptanmıştır.⁶³

Obezite metabolik sendrom için majör risk faktörüdür. NHANES III'te, metabolik sendrom, normal kiloda olanların % 5'inde, kilolu olanların % 22'sinde, obezlerin ise % 60'ında saptanmıştır.⁶⁴ Framingham Kalp Çalışması kohortunda, 16 yılda, kiloda 2,25 kg veya daha fazla artış, metabolik sendrom gelişme riskinde % 21-45'lik bir artışa neden olur.⁶⁵ Bel çevresinin normalden fazla olmasının, tek başına, 5 yıl içinde metabolik sendrom gelişecek hastaları % 46 oranında belirleyebildiği bildirilmiştir.⁶⁶

2.3.3. Etiyoloji

Metabolik sendromun ortaya çıkışında en fazla insülin direnci ve obezite suçlanır. Obezite, insülin direncini her aşamasında artırır.¹ Obezite metabolik sendromun ortaya çıkmasını sağlayan temel bileşen olarak tanımlanabilir ise de, tüm obezlerin bozulmuş metabolik profil ve insülin direncine sahip olmadığı⁶⁷ ve yine normal kilolu kişilerde de insülin direnci olabildiği⁵¹ gösterilmiştir. Yağ doku artışı, prematür ateroskleroz ile beraber, insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon gibi birçok metabolik bozuklukla ilişkilidir.⁶⁸

Yağ dokunun lokalizasyonunu, bozulmuş metabolik tabloda önemlidir. Toplam vücut yağı ne olursa olsun, visceral yağ doku fazlası olanlarda, insülin direnci ve metabolik sendrom riski fazladır.⁶⁹ Visceral adipositler insülin dirençlidir. Bu, katekolamin ilişkili lipolizin artması ve insülin ilişkili anti-lipolizin azalması sonucunda plazma serbest yağ asidi düzeyinin yükselmesine neden olur. Portal ven yoluyla, visceral dokudan karaciğere sunulan serbest yağ asidi miktarı arttığından, karaciğerde glikoz, trigliserid ve VLDL yapımı artar.⁷⁰ Ek olarak, santral obezite, lipoprotein lipaz ve lipid metabolizmasını düzenleyerek, plazma lipid içeriğinin değişmesini sağlar. Böylece, karaciğerde insülin direnci, hiperinsülinemi, glikoz toleransı ve hipertrigliseridemi, düşük HDL ve LDL ile karakterize dislipidemiye neden olur.¹

Yağ doku, sadece lipidlerin depolanma ve metabolizmasından sorumlu olmayıp endokrin fonksiyonları da olan bir organdır. Özellikle visceral yağ dokusu, parakrin ve

otokrin aktiviteleri olan adipokin denilen bazı maddeler salgılar. Adipokinler, ateroskleroz ve metabolik sendrom ile yakından ilişkili olan insülin direnci, inflamasyon, dislipidemi hiperkoagulobilité ve endotel disfonksiyonuna neden olabilirler.¹ Viseral yağ dokunun kendisi veya infiltre eden makrofajlar, TNF- α ve interlökin-6 gibi proinflamatuvar sitokinler salgırlarlar.⁷¹ Kronik inflamasyonun insülin direnci patogenezinde önemli rolü olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Birçok çalışma, proinflamatuvar sitokinler ve akut faz reaktanlarının, insülin direnci, insülin düzeyi, BKİ, bel çevresi, trigliserid ve HDL düzeyleri gibi metabolik sendromun klinik özellikleri ile korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur.⁴² TNF- α ve interlökin-6'nın viseral obezlerde arttığı ve insülin direnciyle bağlantılı oldukları gösterilmiştir. TNF- α , leptin ve interlökin-6 ekspresyonunu artırır, adiponektini inhibe eder. Ayrıca, lipolizi uyarır, insülin sinyal basamaklarını etkileyerek, insülin direnci, hiperinsülinemi ve hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur.¹ IL-6, C-reaktif protein (CRP) yapımının da en güçlü uyarandır.⁷² CRP, miyokard enfaktüsü riski için belirleyici olduğu kabul edilen ve plazma düzeyi santral obezitesi olanlarda artan bir inflamatuvar belirteçtir.⁷⁰

Adipokinlerden en önemlilerinden biri olan adiponektin, anti-diyabetik, anti-aterosklerotik ve antiinflamatuvar aktivitelere sahiptir. Viseral obezitesi olanlarda, adiponektin düzeyi düşüktür.¹ Obez farelere adiponektin verilmesi, kas ve karaciğerdeki trigliserid miktarları ve insülin direncinde azalma sağlamıştır.⁴⁰ Glukoz ve lipid hemostazında önemli rolü vardır. Adiponektin düzeyi ile CRP, fibrinojen düzeyleri, hipertansiyon ve endotel fonksiyonları ters orantılıdır.¹ Bir diğér adipokin olan resistin de farelerde insülin direncine neden olur.⁷²

2.3.4. Metabolik Sendromda Sık Saptanan Durumlar

2.3.4.1. İnsülin Direnci, Glukoz Tolerans Bozukluğu, Diyabet

İnsülin direnci, diğér risk faktörlerinden bağımsız olarak ateroskleroz ve kardiyovasküler olayların gelişimini etkilemektedir. İnsülin direnci plazma glukoz düzeyleri normal iken de bulunabilir.⁶ İnsülin direnci, diğér risk faktörlerinden bağımsız olarak, ateroskleroz ve kardiyovasküler olayların gelişimini etkilemektedir. Diyabette görülen kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde, hiperglisemi, hiperinsülinemi, ve

insülin direncinin tetiklediği çeşitli hücrel ve metabolik mekanizmalar rol almaktadır. Diyabetli bir hastada miyokard infarktüsü riski, diyabeti olmayan, miyokard infarktüsü geçirmiş bir hastanın tekrar miyokard infarktüsü geçirme riski ile benzer bulunmuştur.⁷³ Bu nedenle ATP III kılavuzunda diabetes mellituslu hastalardaki kardiyovasküler risk, koroner arter hastalarındaki ile eşit kabul edilmiş ve diabetes mellitus bir koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak tanımlanmıştır. Bozulmuş glikoz toleransı olan kişilerde, kardiyovasküler olaylara bağlı ölüm gelişme riski normal glikoz toleransı olanlara göre daha yüksek bulunmuştur.⁷⁴ Diyabetiklerde diğer metabolik sendrom faktörlerinin bir arada bulunması, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için daha yüksek bir risk ifade eder.⁷⁵

Tablo 2: 2003 Amerika Diyabet Cemiyeti (ADA) Diyabet Tanı Kriterleri⁷⁶

	AÇLIK KAN ŞEKERİ	OGGT 2. SAAT
NORMAL	<100 mg/dl	<140 mg/dl
BOZULMUŞ AÇLIK GLİSEMİSİ	100-125 mg/dl	---
BOZULUŞ GLİKOZ TOLERANSI	---	140-199 mg/dl
DİYABET	≥126 mg/dl	≥200 mg/dl.

ATP III kılavuzu metabolik sendrom tanısı için tek başına açlık glikoz ölçümünü önermiş olsa da, glikoz tolerans testinin ve insülin duyarlılığı ölçümünün gerekliliği de hala tartışılmaktadır.

2.3.4.2. Hipertansiyon

Hipertansiyon tanımlaması zaman içinde değişmiş, daha düşük değerler riskli kabul edilerek sınırlar aşağıya çekilmiştir. Amerikan Ulusal Yüksek Kan Basıncı Önleme, Tanıma, Değerlendirme ve Tedavi Komitesi VII. raporunda (JNC VII) normal kan basıncı olarak <120/80 mmHg olarak kabul edilmiş, önceki kılavuzdaki normal tansiyon sınırları içinde bulunan sistolik 120-139 mmHg ve diyastolik 80-89 mmHg kan basınçları prehipertansiyon olarak sınıflandırılmıştır.⁷⁷ Metabolik sendrom kriteri olarak kan basıncı sınırlarında, kılavuzlar arasında da farklılık vardır. ATP III kılavuzunda kan basıncı kriteri 130/85 mmHg ve üzeri iken, WHO ve EGIR sınıflamalarında 140/90 mmHg alt sınırdır.⁷⁸

Esansiyel hipertansiyonu olanlarda sıklıkla insülin direnci vardır ve tersi de doğrudur.⁷⁹ İnsülin, sağlam endotelde, nitrik oksit (NO) yoluyla vazodilatasyon sağlar. İnsülin direncinde, azalmış NO, endotelin-1'in vazokonstriktif etkisini karşılayamadığı için arteriyel vazokonstriksiyon olur.¹ İnsülin direnci ve hiperinsülineminin ile renal sodyum atılımında azalma, sempatik sistem aktivasyonu ve vasküler fonksiyonlarda bozulma hipertansiyon gelişiminde etkilidir.⁸⁰

2.3.4.3. Endotel Fonksiyon Bozukluğu

Endotel fonksiyon bozukluğu, vazokonstriktör ile vazodilatör, büyümeyi uyaran ile engelleyen, pro-aterojenik ile anti-aterojenik ve pro-koagulan ile anti-koagulan faktörler arasındaki dengenin kısmi veya tam kaybı olarak tanımlanabilir.⁶ Son yıllarda kardiyovasküler olayların patofizyolojisinde endotel fonksiyonlarının merkezi bir rol üstlendiği anlaşılmıştır. Endotel, endokrin, parakrin ve otokrin fonksiyonları ile vücudun en aktif ve yaygın dokularından biridir. Başlıca fonksiyonları, damar tonusunun, geçirgenliğinin düzenlenmesi, lökositlerin ve trombositlerin damar duvarına adezyonu ve trombosit agregasyonunun ayarlanması ve damar duvarının biçimlenmesidir. Çeşitli vazodilatör ve vazokonstriktör ajanlar damar endoteli üzerine etki ile damar tonusunu düzenlerler. NO, prostasiklin ve bradikinin damar duvarını dilate ederken endotelin, superoksit anyonu, anjiyotensin II ve tromboksan ise konstriksiyona yol açarlar. Bu ajanlar sadece arter tonusunu düzenlemekle kalmayıp ateroskleroza yol açan diğer parametreleri de etkilemektedirler.⁸¹

Dislipidemi, hipertansiyon, diyabet ve sigara içimi gibi risk faktörleri ile oluşan oksidatif stress, endotel fonksiyon bozukluğu ve damarda inflamasyona yol açar. Vazodilatör etkili NO düzeyi düşer, oksidatif stres daha da artar, diğer biyolojik araçlar aktifleşir ve vasküler komplikasyonlara yol açan çeşitli patofizyolojik olaylar başlatılmış olur.⁸²

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, NO ve diğer vazodilatörlerin azalmasına, adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin salınımını uyarak reaktif oksijen radikallerinin ve TNF- α , IL-1 gibi inflamatuvar araçların artışına neden olarak endotel fonksiyonlarını bozar. Tip 2 diyabetli kişilerin birinci derece akrabalarında endotel fonksiyon bozukluğu olduğu gösterilmiştir. Yine endotel fonksiyon bozukluğunun bir

sonucu olan mikroalbuminüri de kardiovasküler hastalık için bir morbidite göstergesidir.⁸¹

2.3.4.4. Proinflamatuvar Durum

Metabolik sendromlu kişilerde, sıklıkla, sitokinler (örn. TNF- α , İL-6) ve akut faz reaktanlarında (örn. CRP, fibrinojen) yükselme ile gösterilen proinflamatuvar bir durum bulunmaktadır.⁵¹ Serumda akut faz reaktanı olarak bulunan CRP'nin, özellikle kadınlarda, metabolik sendromun diğer bileşenleri ile güçlü şekilde ilişkili ve kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.⁸³

2.3.4.5. Protrombotik Durum

Metabolik sendromu olan hastalarda aterosklerozun hızlanmasında muhtemel mekanizmalarından biri de koagülasyon artışıdır. Fizyolojik koşullarda fibrinolitik sistem vasküler trombozu sınırlandırır ve damar hasarı tamir edildikten sonra trombusün çözülmesini sağlar. İnsülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon gibi durumlarda endotel fonksiyonlarının bozulması ile normalde plazminojen aktivatörleri ve inhibitörleri arasında bulunan denge inhibitörler lehine bozulur ve buna bağlı olarak fibrinolizde göreceli olarak azalma gözlenir. Doku plazminojen aktivatörü (t-PA) salınımı azalır, fibrinolitik sistemin temel düzenleyicilerinden biri olan ve t-PA ve u-PA (ürokinaz plazminojen aktivatörü)'nü inhibe eden plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) seviyeleri ise artar. PAI-1 artışı, düz kas hücrelerinin fibröz kapsülü oluşturmak üzere neointimaya göçünü engeller. Sonuç olarak, aterom plağında yumuşak lipid çekirdeği saran fibröz kapsül zayıflayacağından plağın yırtılması kolaylaşır.⁸⁴ Yüksek PAI-1 düzeyleri, dislipidemi, hipertansiyon ve hiperinsülinemi ile de ilişkili olup, kardiyovasküler hastalık riskinde artışa işaret eder.⁸⁵

2.3.4.6. Polikistik Over Sendromu

1935 yılında Dr. Stein ve Dr. Leventhal tarafından, polikistik overler, amenorea, hirsutizm ve obezitenin birlikteliği olarak tanımlanan polikistik over sendromu (PKOS),

yaklaşık % 5-10 prevalansı ile üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrinopatidir. Klinik bulgular, akne veya hirsutizm gibi hiperandrojenizm semptomları, oligo veya amenoredir. Kesin tanıda, sekonder nedenler (hiperprolaktinemi, hipotiroidi, konjenital adrenal hiperplazi, over ve adrenallerin hormon salgılayan tümörleri) ekarte edilmelidir.⁸⁶

Polikistik over sendromunun patogenezinde anahtar rolü, hiperinsülinemi ile beraber olan insülin direnci ve overlerde lüteinizan hormona bağımlı androjen yapımının artışı oynuyor gibi görünmektedir. Hastaların yaklaşık % 50'si obezdir (özellikle santral obezite) ve % 50-60'ında insülin direnci vardır.⁴⁰ Yaşları 14-44 arasında değişen 254 hastalık bir çalışmada, PKOS'lu hastaların % 31,1'inde bozulmuş glikoz toleransı, % 7,5'inde diyabet saptanmıştır.⁸⁷ İnsülin direnci sıklıkla obezite ile ilişkili olmakla beraber, normal kilolu hastalarda da olabilir. PKOS'lu hastalarda, dislipidemik tablo ve bozulmuş fibrinolitik aktivite gösterilmiştir. Risk faktörlerinin prevalansındaki artıştan dolayı, PKOS'lu hastalarda aterosklerozun arttığı ve miyokard enfarktüsü riskinin 7 kat fazla olduğu bildirilmiştir.⁸⁸

2.3.4.7. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

NAYKH, diğer insülin direnci sendromlarında olduğu gibi, obezite, hipertrigliseridemi, diyabet ve hipertansiyon ile yakından ilişkilidir. Farklı popülasyonlarda % 10-24 oranında görülür.⁷ Diyabet, BKİ'den bağımsız olarak, NASH görülme sıklık ve ağırlığını artırır. Tedavi, obezite ve insülin direncine yöneliktir.⁸⁹

2.3.5. Metabolik Sendromun Klinik Yönetimi

2.3.5.1. Yönetimde Amaçlar

Öncelikli amaç; klinik olarak aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) riskini azaltmaktır. Tedavi, istenenin üzerinde olan LDL-C düzeyi, hipertansiyon ve diyabete yöneliktir. Tip 2 diyabeti olmayan metabolik sendromlu hastalarda, tip 2 diyabetin önlenmesi diğer bir önemli amaçtır. Tanı almış diyabeti olan hastalarda yönetim, kardiyovasküler hastalık açısından yüksek olan riski azaltmayı hedef alır. Metabolik

sendrom yönetiminde esas olan, obezite, insülin direnci, fiziksel inaktivite ve aterojenik diyet gibi altta yatan risk faktörlerinin, yaşam tarzı değişiklikleri ile düzenlenmesidir. Mutlak risk yeterince yüksek ise ilaç tedavisine geçilmelidir. İlaçlı tedavide öncelik, LDL düzeyleri, hipertansiyon ve kan şekere yöneliktir.⁵

2.3.5.2. Metabolik Sendromda Risk Değerlendirmesi

2.3.5.2.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz damar duvarının ve esnekliğinin kaybolması ile karakterize arteriyel hastalık grubunun bir parçasıdır. Elastik arterlerin ve orta, büyük musküler arterlerin hastalığıdır. Arter yatağını düzenli bir şekilde tutmaz, fokal olma eğilimindedir.⁹⁰

Obezite, insülin direnci ve diyabette sık gözlenen endotel fonksiyon bozukluğunun, aterosklerozun başlamasından, son evresi olan plak rüptürüne kadar her aşamasında önemli rolü vardır.⁹¹ Temelde santral obezite ve insülin direncinin neden olduğu proinflamatuvar ve protrombotik durum yanında, hipertansiyon kan şekeri yüksekliği ve aterojenik dislipidemi gibi diğer metabolik risk faktörleri de ASKH riskini arttırmaktadır. Birçok çalışma, metabolik sendromu olan orta yaşlı kişilerin, yakın gelecekte mutlak ASKH riskinin artmış olduğuna işaret eder. Ama uzun dönemdeki risk daha dikkat çekicidir. Yaşam boyu ASKH riskini artıran alevlendirici faktör, prematür tip 2 diyabet mellitus gelişme eğiliminin fazla olmasıdır. Öncelikli amaç, altta yatan risk faktörlerinin azaltılmasıdır.⁵

2.3.5.2.2. Tip 2 Diyabet Mellitus

Diyabeti olan hastalarda, metabolik sendromun diğer faktörlerinin birlikteliği, gelecekte ASKH gelişimi için daha yüksek risk ifade eder.⁷⁵ Diğer metabolik risk faktörleriyle karşılaştırıldığında, bozulmuş açlık glisemisi (AKŞ:100-125 mg/dl), diyabet açısından en büyük belirleyici güce sahiptir. Bozulmuş açlık glisemisi ve glikoz tolerans bozukluğu için Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) tarafından prediyabet terimi kullanılmıştır. Bazı otoriteler, metabolik sendromu olan normoglisemik kişilere,

glikoz tolerans bozukluğu veya gizli diyabeti saptamak için OGGT yapılmasını önermektedir. Glikoz tolerans bozukluğu, bozulmuş açlık glisemisinden daha fazla görülür ve diyabet için artmış riske sahip bireyleri açığa çıkarır. Rutin uygulamada OGGT ihtiyacını azaltmak için ADA, yakın zamanda, bozulmuş açlık glisemisi için eşik değeri 110 mg/dl'den 100 mg/dl'ye çekmiştir. Yoğun yaşam tarzı değişiklikleri, bozulmuş açlık glisemisi veya glikoz intoleransı olan bireylerde aşikar diyabet gelişimini geciktirecektir.⁵

2.3.5.3. Metabolik Sendromda Risk Faktörlerinin Yönetimi

2.3.5.3.1. Abdominal Obezite

Kalori alımının azaltılması ve egzersiz ile kilo verilmesi yanında, bunun idame ettirilmesi, abdominal obezite ve metabolik sendromu olan hastalarda öncelikli tedavi yaklaşımıdır. Amaç, 6-12 ayda, başlangıç kilosunun % 7-10'u kadar kilo kaybının sağlanmasıdır. Bu günlük kalori alımının 500-1000 kalori azaltılmasını gerektirir. Yüksek riskli, seçilmiş hastalarda, ilk tedavi seçenekleri olmamakla beraber, kar-zarar hesabı göz önünde bulundurularak, ilaç veya cerrahi tedaviler düşünülebilir.⁵

2.3.5.3.2. Fiziksel İnaktivite

Fiziksel aktivitenin artırılması, kilo kaybına yardımcı olacağı gibi, metabolik risk faktörlerinde düzelme ve özellikle ASKH riskinde azalmaya yol açacaktır. Güncel yaklaşım, tempolu yürüyüş gibi egzersizlerin, tercihen her gün, 30-60 dakika yapılmasıdır.⁵

2.3.5.3.3. Aterojenik veya Diyabetojenik Diyetler

Kilo kaybı ve günlük kalori alımının azaltılması yanında, diyet, doymuş yağ, basit şekerler, tuz ve kolesterolden fakir, sebze, meyve ve tam tahıllardan zengin olmalıdır. Yüksek karbohidrat alımı dislipidemiye arttırabilir. ATP III, günlük kalorisinin % 25-35'inin yağlardan sağlanmasını önermektedir. Yağ içeriği % 35'i geçerse LDL'yi

korumak için gereken düşük doymuş yağ alımını sürdürmek zor olmakta, % 25'in altına düşerse de, trigliseridler yükselip, HDL düşebilmektedir. Bu nedenle çok düşük yağ içeren diyetler, metabolik sendromlu hastalarda aterojenik dislipidemiye alevlendirebilir.⁵

2.3.5.3.4. Aterojenik Dislipidemi

Aterojenik dislipidemi, anormal trigliserid ve apo-B düzeyleri, küçük LDL partikülleri ve düşük HDL den oluşmaktadır. ATP III'e göre aterojenik dislipidemi, normal LDL hedefine erişildikten sonra lipid düşürücü tedavi için bir hedef haline gelebilmektedir. Yani, yüksek LDL metabolik sendromda tedavinin birinci hedefidir. Aterojenik dislipidemi olup, trigliserid $\geq$ 200mg/dl olan hastalarda, HDL dışı kolesterol (non-HDL-C), LDL düzeyi normale eriştikten sonra diğer bir tedavi hedefi olmaktadır. Bir diğer ikincil hedef yüksek LDL'deki proteinin % 95'ini oluşturan apo-B'dir.⁵ Bazı yazarlar, toplam apo-B'yi lipid düşürücü tedavinin hedefi olarak non-HDL-C'ye daha üstün tutarlar.⁹² ATP III, LDL den sonra ikincil hedef olarak, apo-B'den ziyade non-HDL-C üzerinde durmaktadır.⁹³

2.3.5.3.5. Kan Basıncı Kontrolü

Hipertansif hastalarda, diyabet veya kronik böbrek hastalığı yokluğunda, tedavide amaç, kan basıncının <140/90 mmHg olması iken, diyabet veya kronik böbrek hastalığı varlığında hedef <130/80 mmHg'dir.⁹⁴ Kan basıncındaki hafif yükseklikler, kilo kontrolü, fiziksel aktivitenin artırılması, tuz alımının azaltılması ve diyet gibi yaşam tarzı değişiklikleri ile kontrol edilebilir. Bunlar yetersiz ise anti-hipertansif tedaviye geçilir. Bazı araştırmacılar, metabolik sendromda, özellikle tip 2 DM ya da kronik renal hastalık varlığında, hipertansiyonda birinci basamak tedavi olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, bunları tolere edemeyen hastalarda ise anjiyotensin reseptör blokerlerini (ARB) önermektedir. ACE inhibitörleri veya ARB ile renin anjiyotensin sisteminin inhibisyonu diyabetin ortaya çıkma riskini düşürebilir.⁵

Diüretikler kardiyovasküler olayların riskini düşürseler de, ALLHAT çalışması, bozulmuş açlık glukozu ya da bozulmuş glukoz toleransı bulunan hastalarda diüretik

kullanımının tip 2 DM gelişimi riskini arttırabileceğini ortaya koymuştur.⁹⁵ Hipertansiyon alanındaki birçok araştırmacı, düşük doz diüretiklerin olası yararlarının, arttırdığı bu riskten daha fazla olduğuna inanmaktadır.⁵

2.3.5.3.6. Yüksek Kan Şekeri

Bozulmuş açlık glisemisi veya glikoz tolerans bozukluğu olan metabolik sendromlu hastalarda, kilo kaybı ve fiziksel aktivitenin artırılması tip 2 diyabet gelişimini geciktirebilir.⁵ Tip 2 diyabetli hastalarda, dislipidemi ve hipertansiyon tedavisi yanında, mikro ve makrovasküler komplikasyonların azaltılması için, hemoglobin A1C değerinin < % 7 olması hedeflenmelidir.⁹⁶

2.3.5.3.7. Protrombotik ve Proinflamatuvar Durumlar

Metabolik sendromda görülen protrombotik durum için en uygun yaklaşım, kontraendike olmadığı durumlarda, kanıtlanmış ASKH'sı olan veya ASKH açısından yüksek riskli olan hastalarda düşük doz aspirin kullanılmasıdır. Metabolik sendromda sık gözlenen ve tespit edilebilen başka bir neden olmaksızın, CRP>3 mg/dl olması şeklinde tanımlanabilen proinflamatuvar durumda, statin, nikotinik asit, fibrat, ACE inhibitörleri ve thiazolidinedion gibi birçok ilacın etkili bildirilmiş olsa da önerilen bir tedavi yoktur.⁵

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Ocak 2006 ve Mart 2007 arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Dahiliye polikliniğine genel sağlık kontrolü amacıyla başvuran ve karaciğer ultrasonografisinde hepatosteatozu saptanan 230 kişi alındı.

Ultrasonografi, Gastroenteroloji Ana Bilim Dalında, 3,5 megahertz konveks probe Toshiba nemio marka cihaz ile yapıldı. Karaciğer ultrasonografisinde, böbrek ile karşılaştırıldığında, karaciğer parenkiminde homojen ekojenite artışı ve/veya damarsal yapılarda silinme görülen kişilere yağlı karaciğer hastalığı tanısı kondu. Yağlı karaciğeri saptanan kişilerin, ayrıntılı anamnezleri alınarak, fizik muayeneleri yapıldı.

Tip 2 diyabet, Hepatit B, Hepatit C, siroz tanısı ve tedavisi, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, alkol kullanım öyküsü (kadınlarda>20 gr/gün, erkeklerde>30 gr/gün), amiodaron, kortikosteroid, metotreksat, tamoksifen ve oral kontraseptif gibi sürekli ilaç kullanımı, jejunioileal bypass veya geniş ince barsak rezeksiyonu, malignensi, hipo-hipertiroidi ve gebeliği olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Katılma kriterlerini sağlayan hastaların boy ve kiloları ölçüldü. Bel çevresi, alt kaburga hizası ile iliak kanadın orta noktasından ölçüldü. BKİ, hastanın kilogram cinsinden kilosu, metrekaresi cinsinden boyunun karesine bölünerek hesaplandı. BKİ 18,5-25 arasında olanlar normal, BKİ, 25-29,9 arasında olanlar fazla kilolu, BKİ, 30-35 arasında olanlar birinci derecede obez, BKİ, 35-40 arasında olanlar ikinci derecede obez ve BKİ>40 olanlar üçüncü derecede (morbid) obez olarak değerlendirildi. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirilip, onayları alındı. Tüm hastaların en az 10 dakikalık istirahat sonrasında, sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçüldü.

Tüm hastaların 12 saatlik açlık sonrasında kan şekeri ölçüldü. ADA 2003 tanı kriterlerine göre, açlık kan şekeri<100mg/dl olanlar normal, 100-125mg/dl olanlar bozulmuş açlık glisemisi (BAG) ve ≥126mg/dl olanlar tip 2 diyabet olarak kabul edildi. Daha sonra tüm hastalara 75 gr glikoz ile OGGT yapıldı. Yine ADA 2003 tanı kriterlerine göre, OGGT 2.saat kan şekeri düzeyi <140 mg/dl olan hastalar normal, 140-199 mg/dl olanlar bozulmuş glikoz toleransı (BGT) ve ≥200 olanlar tip 2 diyabet olarak kabul edildi.

Tüm hastaların karaciğer enzimleri (AST, ALT, ALP, GGT) Modüler DPP (Roche Diagnostic, Germany) enzimatik kalorimetrik yöntemle, bilirubin ve albümin

düzeyleri Modüler DPP (Roche Diagnostic, Germany) kalorimetrik yöntemi ile çalışıldı. Tam kan sayımı Coulter Comter LH-750 (Beckman) otomatik tam kan sayım sistemi, protrombin zamanı Max 200 amouma yöntemi ile çalışıldı. Hepatit markerları chemiluminessance DXI-800, Beckman ile çalışıldı. Anti-mitokondrial antikor (AMA), anti-nükleer antikor (ANA) ve düz kas antikoru (SMA) mikro ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) Alifax cihazıyla ve C-reaktif protein ise Dade Behring BN II otoanalizöründe particle enhanced nephelometric immunoassay (PENIA) yöntemiyle çalışıldı. Serum demiri, total demir bağlama kapasitesi Modüler DPP (Roche Diagnostic, Germany) kalorimetrik yöntemle çalışıldı. Seruloplazmin ve α -1 aminotripsin, E170 innuneassay (Roche Diagnostic, Germany) yöntemiyle çalışıldı. Tiroid fonksiyonları elecsis (E-170) ile çalışıldı.

Laboratuar sonuçlarına göre, Hepatit B veya C pozitifliği, otoantikor pozitifliği, hereditör bozuklukları, hipo-hipertiroidisi, lökopeni, trombositopeni, hiperbilirubinemi, hipoalbuminemi, hiperglobulinemisi olan veya protrombin zamanı normalin üst sınırından 5 saniyeden fazla uzun olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. ALT düzeyinin ≥ 25 olması ALT aktivitesinin artması olarak değerlendirildi.

Lipidler, 12 saatlik açlık sonrasında alınan kanda, Modüler DPP (Roche Diagnostic, Germany) kalorimetrik yöntemle çalışıldı. Homosistein, HPLC kromosistem ve kortizol, electrochemo immune assay ile çalışıldı.

İnsülin ve c-peptid düzeyleri, 12 saatlik açlık sonrasında alınan kanda electrochemo immune assay ile çalışıldı. İnsülin direncini değerlendirmek için Homeostasis Model Assesment (HOMA) yöntemi kullanıldı. Açlık glikozu mg/dl'den 18'e bölünerek mmol/L'ye çevrildikten sonra, açlık insülini ile çarpılıp, 22,5'e bölündü. İnsülin direnci, HOMA indeksinin $>2,7$ olması olarak kabul edildi.^{97,98}

$$\text{HOMA-İR} = \left[\text{Açlık glikozu (mmol/L)} \times \text{Açlık insülini (mU/ml)} \right] / 22,5$$

Metabolik sendrom tanısında, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (NCEP-ATP III) tanı kriterleri kullanıldı. Buna göre, aşağıdaki tanı kriterlerinden 3 veya daha fazlasını taşıyan hastaların metabolik sendromunun olduğu kabul edildi.

1. Açlık kan şekerinin ≥ 110 mg/dl olması.
2. Santral obezite: Bel çevresinin erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm' den fazla olması.
3. Trigliserid >150 mg/dl olması.

4. HDL düşüklüğü (Kadınlarda<50 mg/dl, erkeklerde<40 mg/dl).
5. Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq$ 135/85 mmHg veya anti-hipertansif tedavi alıyor olmak).

WHO kriterlerine göre diyabet, bozulmuş glikoz toleransı, bozulmuş açlık glisemisi ile beraber aşağıdakilerden 2 veya fazlasını bir arada taşıyanlar metabolik sendrom tanısı almıştır.

1. Obezite: BKİ $\geq$ 30 kg/m² veya B/K oranının erkeklerde>0,9, kadınlarda>0,85 olması.
2. Dislipidemi: Trigliserid>150mg/dl veya HDL-C, kadınlarda<40 mg/dl, erkeklerde<35 mg/dl olması.
3. Hipertansiyon: kan basıncı>140/90 mmHg veya anti-hipertansif tedavi alması
4. Mikroalbuminüri: albumin atılımı>20 µg/dakika veya albumin/kreatinin oranının>30mg/g olması.

Çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi'nden onay alındı.

İstatistik:

Veriler SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Science) programı ile bilgisayar ortamına aktarıldı. Değerler ortalama değer $\pm$ standart sapma (Alt değer-Üst değer) veya yüzdelik olarak verildi. Gruplar arasındaki değerlerin karşılaştırılmasında Student's t-test, kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki Kare testi kullanıldı. Çoklu grupların değerlerinin analizinde Annova testi kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman's korelasyon testi kullanıldı. Pearson korelasyon sabiti için $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya, kriterleri taşıyan 230 hepatosteatozlu hasta alındı. Hastaların 141'i (% 61,3) kadın, 89'u (% 38,7) erkekti. Hastaların yaş ortalamaları 50,3±10,6 (18-95) yıl idi. Tüm hastaların demografik bilgileri Tablo 3'te gösterilmiştir.

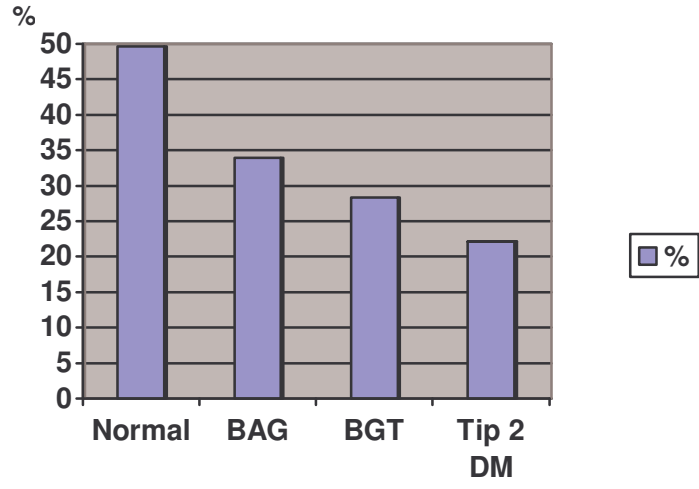
Tablo 3: Tüm Hastaların Demografik ve Laboratuvar Özellikleri

	TÜM HASTALAR	
	Ortalama Değer± SS	Alt sınır- Üst Sınır
KADIN*	141 (% 61,3)	
YAŞ (yıl)	50,3±10,6	(18-85)
BEDEN-KİTLE İNDEKSİ (kg/m ²)	30,5± 4,9	(18,9-50)
BEL ÇEVRESİ (cm)	104,8±10,0	(74-140)
AÇLIK KAN ŞEKERİ (mg/dl)	101,39±27,9	(69-364)
OGGT 2. saat KAN ŞEKERİ (mg/dl)	142,8±52,7	(53-452),
AÇLIK İNSÜLİN (mU/ml)	13,2± 8,1	(2-66,7)
C-PEPTİD (ng/ml)	3,1±1,1	(1,0-8,7)
HOMA	3,3 ±2,3	(0,5-26,4)
HBA1C (%)	5,8±0,8	(4,7-11,3)
AST (U/L)	28,0 ±15,4	(2-102)
ALT (U/L)	33,2±22,1	(6-143)
ALP (U/L)	207,9±90,8	(62-1192)
GGT (U/L)	29,9 ±21,8	(7-183)
T.Kolesterol (mg/dl)	200,5±53,8	(17-439)
HDL (mg/dl)	48,3±13,9	(12-122)
LDL (mg/dl)	120,7±42,2	(46-351)
Trigliserid (mg/dl)	163,8±92,8	(18-778)
APO-A (mg/dl)	137,6±29,6	(48,5-264,1)
APO-B (mg/dl)	95,8±28,5	(15-205)
Homosistein (µmol/L)	13,4 ±5,4	(4,3-2,4)
Kortizol (µg/dl)	14 ±5,5	(1,6-43,4)
CRP (mg/L)	7,1± 9,2	(2,9-72)
ESR (mm/saat)	11,2±11,3	(2-64)

* Hasta sayısı ve yüzde olarak verilmiştir.

230 hastanın 138'inin (% 60) açlık kan şekeri normal sınırlarda iken, 78 hastada (% 33,9) bozulmuş açlık glisemisi (BAG), 14 hastada (% 6,1) tip 2 diyabetes mellitus saptanmıştır

OGGTsonrası 2.saat değerlerine göre hastaların 114'ü (% 49,6) normal iken, 65 hastada (% 28,3) bozulmuş glikoz toleransı (BGT) ve 51 hastada (% 22,1) tip 2 diyabetes mellitus saptanmıştır (Şekil 1)



Şekil 1: OGGT sonuçlarına göre normal, BGT, tip 2 DM ve açlık glikozuna göre BAG yüzdeleri (BAG: Bozulmuş açlık glisemisi, BGT: Bozulmuş glikoz toleransı, DM: Diyabetes Mellitus)

OGGT değerlerine göre normal, BGT ve tip 2 diyabet olduğu saptanan hastaların klinik ve laboratuvar değerleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Normal, Bozulmuş Glikoz Toleransı ve Tip 2 Diyabetik Hastaların Klinik ve Laboratuvar Bulguları

	NORMAL n: 114	BGT n: 65	DIYABET n: 51	p değeri	Normal ve BGT p değeri	Normal ve DM p değeri	BGT ve DM p değeri
Kadın**	63 (55,3)	41 (63,1)	36 (70,6)	,160			
Yaş * (yıl)	48,5 ± 10,7 50 (18- 76)	52,7 ± 9,9 52 (33- 85)	51,3±10,7 (31- 76)	,030	,10	,134	,447
BKİ* (kg/m ²)	29,9 ± 4,4 (21,79-42,96)	31,0 ± 5,8 (20,7- 50)	31,2 ± 5,0 (18,93-42,6)	,223	,194	,102	,790
Bel Çevresi * (cm)	103,3 ± 9,4 (76- 127)	105,3 ± 9,7 (86- 132)	107,5±11,4 (80- 140)	,045	,197	,016	,259
Sistolik Kan Basıncı*(mmHg)	128,2 ± 21,3 (90- 190)	135,8 ± 17,8 (100- 180)	137,9 ± 1,5 (9- 180)	,005	,012	,05	,523
Diastol Kan Basıncı*(mmHg)	77,3 ± 13,9 (60- 110)	81,3 ± 13,0 (50- 110)	85,1 ± 13,6 (60- 110)	,002	,058	,001	,130
HOMA*	2,4 ± 1,2 (0,8- 6,7)	3,6±2,0 (1,2- 13,4)	5,1 ± 4,0 (0,5- 26,5)	,0001	,0001	,0001	,015
HbA1C * (%)	5,5±0,4 (4,7- 6,6)	5,8 ±0,4 (5,6- 9)	6,5±1,1 (5- 11,3)	,0001	,0001	,0001	,0001
İnsülin * (mU/L)	10,7 ± 4,6 (3,3- 26,2)	14,6 ± 8,9 (5,3- 55,5)	16,8 ± 11,2 (2,0- 66,7)	,0001	,0001	,0001	,235
C-Peptid* (ng/ml)	2,7 ± 0,8 (1,1- 7,3)	3,3 ± 1,2 (1,4- 8,7)	3,7 ± 1,3 (1,0- 7,6)	,0001	,0001	,0001	,108
T.Kolesterol * (mg/dl)	199,1 ± 47,7 (88- 421)	195,3 ± 56,8 (17- 353)	210,1 ± 62,0 (88- 439)	,315	,633	,214	,183
HDL* (mg/dl)	51,2 ± 14,6 (27- 122)	46,8 ± 13,6 (12- 77)	44 ± 11 (20- 71)	,005	,048	,002	,242
LDL* (mg/dl)	120,0 ± 38,6 (49- 280)	117,5 ± 38,7 (46- 224)	126,3 ± 53,0 (46- 351)	,526	,679	,394	,306
Trigliserid* (mg/dl)	150,9 ± 78,0 (18- 494)	156,3 ± 72,3 (40- 336)	202,6±130,8 (64- 778)	,003	,647	,011	,026
APO-B* (mg/dl)	95,43 ± 27,0 (19- 185)	92,5 ± 27,7 (42,3- 185)	100,8 ± 32,3 (15- 205,4)	,296	,490	,270	,141
AST * (U/L)	26,9 ± 11,8 (10- 95)	25,0 ± 15,7 20 (2- 102)	34,2 ± 20,2 27 (9- 102)	,003	,342	,020	,009
ALT* (U/L)	33,5 ± 22,3 (6- 143)	27,8 ± 17,9 (6- 93)	39,6 ± 25,0 (8- 131)	,017	,082	,121	,006
GGT* (U/L)	27,7±17,9 (8- 97)	25,2±13,9 (7- 63)	41,1± 32,3 (9- 183)	,0001	0,29	0,007	0,001
CRP* (mg/L)	6,0 ± 8,3 (2,89- 60)	6,4 ± 5,2 (2,98- 24,4)	10,6 ± 13,6 (2,98- 72)	,009	,692	,028	,025
ESR* (mm/saat)	11,3±11,1 (2- 64)	12,1±11,8 (2- 47)	14,4±10,7 (2- 49)	,287	,669	,108	,290
Kortizol* (µg/dl)	13,5±5,1 (5,1- 29,1)	14,1±5,6 (1,6- 28,3)	14,8± 6,2 (5,7- 43,4)	,378	,524	,164	,488
Homosistein* (µmol/L)	12,7±5,5 (4,5-27,8)	13,9±4,9 (4,5- 26)	14,4±6,7 (4,3- 28,4)	,116	,105	,110	,687

* Ortalama değer ± Standart Sapma, (Alt Değer- Üst Değer) olarak verilmiştir.

** Hasta sayısı ve yüzdelik olarak verilmiştir. (BGT: Bozulmuş glikoz toleransı, DM: Tip 2 Diyabet)

OGGT'ye göre, normal, bozulmuş glikoz toleransı ve tip 2 DM'li kişiler karşılaştırıldığında, tüm gruplar arasında; yaş, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basınçları, HOMA, HbA1C, insülin, c-peptid, HDL, trigliserid, AST, ALT, CRP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanırken ($p<0,05$), diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 2).

Normal ve BGT grubundaki hastalar karşılaştırıldığında; sistolik kan basıncı, HOMA, HbA1C, insülin, c-peptid ve HDL değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$) (Tablo 2).

Normal ve diyabet grubundaki hastalar karşılaştırıldığında, diyabetik hastalarda; bel çevresi, diyastolik kan basıncı, HOMA, HbA1C, insülin, c-peptid, HDL, trigliserid, AST ve CRP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı ($p<0,05$) (Tablo 2).

Diyabet ve BGT grubundaki hastalar karşılaştırıldığında, diyabetik hastalarda; sistolik kan basıncı, HOMA, HbA1C, AST, ALT, trigliserid ve CRP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanırken ($p<0,05$), insülin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 2).

Ailede tip 2 diyabet öyküsü olan 75 hastanın (% 32,6) 22'sinde (% 29,3) bozulmuş glikoz toleransı, 20'sinde (% 26,7) ise tip 2 diyabet saptanırken, aile öyküsü olmayan 155 hastanın (% 67,4) 43'ünde (% 27,7) bozulmuş glikoz toleransı, 31'inde (% 20) tip 2 diyabet saptanmıştır. NAYKH olan hastalarda tip 2 DM açısından pozitif aile öyküsü ile tip 2 DM veya bozulmuş glikoz toleransı görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamamıştır ($p=0,372$). Bulgular Tablo 5'de gösterilmiştir.

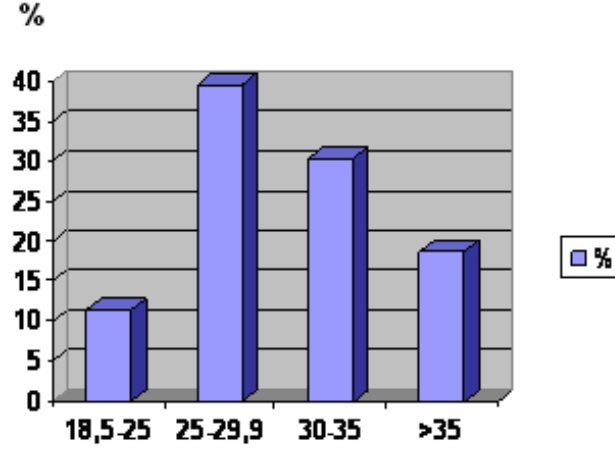
Tablo 5: Ailede Diyabet Öyküsü İle Bozulmuş Glikoz Toleransı ve Tip 2 DM Görülmesi Arasındaki İlişki

Ailede DM öyküsü	Normal	BGT	Tip 2 DM	Toplam
Var n (%)	33 (44)	22 (29,3)	20 (26,7)	75
Yok n (%)	81 (52,3)	43 (27,7)	31 (20)	155

$p=0,372$ (BGT: Bozulmuş glikoz toleransı, DM: Diabetes Mellitus)

Hastaların beden-kitle indekslerine göre dağılımına bakılığında, 26'sı (% 11,3) normal kilolu ($BKİ=18,5-25$), 91'i (% 39,6) fazla kilolu ($BKİ=25-29,9$), 70'i (% 30,4)

hafif obez (BKİ=30-35) ve 43'ü (% 18,7) orta veya ileri derecede obezdir (BKİ>35). Hastaların beden-kitle indeksine göre dağılımları Şekil 2'de verilmiştir.



Şekil 2: Hastaların beden-kitle indekslerine (BKİ) göre yüzdesel dağılımları

Olgular beden-kitle indekslerine göre gruplandığında, tüm gruplar arasında; sistolik ve diyastolik kan basınçları, insülin, HbA1C, AST ve ALT'de, tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenirken ($p<0,05$), diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Bulgular Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Hastaların Beden-Kitle İndekslerine Göre Klinik ve Laboratuvar Değerleri

	BKİ<25 n=26	BKİ: 25-29,9 n=91	BKİ: 30-35 n=70	BKİ >35 n=43	p değeri
YAŞ (yıl)**	51,47± 10,9 (27- 70)	49,8 ± 11,8 (18- 85)	51,3±9,3 (33- 76)	49±9,7 (23-76)	,619
Sistolik kan basıncı (mmHg)*	121,5 ± 18 (90- 160)	129 ± 20,2 (90- 180)	136,6 ±18,7 (90- 190)	139,7±19,4 (100-180)	,0001
Diastolik kan basıncı (mmHg)*	70,7 ± 12,3 (50- 100)	77,6 ± 13,4 (60- 110)	83,5 ± 12,8 (60- 110)	85,6±13,9 (60-110)	,0001
AKŞ* (mg/dl)	110±57,5 (77-364)	100,9±24,5 (74-292)	101±21,4 (69-186)	97,9±14,4 (71-132)	,366
OGGT 2.SAAT* (mg/dl)	136,9±36,1 (72- 206)	133,5± 57,0 (55- 452)	152,7± 49,6 (68- 312)	149,4±53,8 (53-250)	,103
İNSÜLİN* (mU/L)	11,1± 9,6 (1,92- 55,45)	11,8± 6,3 (3,26- 49,2)	14,9±9,96 (4,46- 66,68)	14,4±6,6 (5,4-33,1)	,030
C-PEPTİD* (ng/ml)	2,84±1,43 (1,37- 8,69)	2,93± 0,97 (1,12- 7,27)	3,37 ± 1,25 (1,64- 7,57)	3,2±1,0 (1-6,4)	,068
HOMA*	2,79± 2,33 (0,49- 13,4)	2,94± 1,81 (0,77- 14,21)	3,92± 3,51 (0,9- 26,4)	3,6±2,0 (1,2-9,5)	,059
HBA1C* (%)	5,63± 0,65 (4,8- 8,0)	5,71± 0,85 (4,7- 11,3)	5,97± 0,67 (4,9- 8,7)	5,9±0,6 (5-7,6)	,030
AST* (U/L)	33,4±21,8 28,5 (2- 95)	29,4± 14,9 24 (13- 102)	27,4±13,1 23 (9- 71)	22,8±14,4 (8-102)	,030
ALT* (U/L)	38,5± 29,7 31 (8-143)	35,5± 29,7 31 (8- 143)	33,4±20,1 27,5 (8- 89)	24,8±17 (6-93)	,032
T.KOLESTEROL (mg/dl)	204,2± 69,8 (118- 439)	205,8± 59,4 (53- 421)	197,9± 42,9 (108- 360)	191,1±46 (17-268)	,480
HDL* (mg/dl)	48,1± 20,8 (17- 122)	48,71±12,9 (21- 93)	49,4±13,9 (12- 87)	46±10,2 (27-72)	,646
LDL* (mg/dl)	124,2± 60,6 (46- 351)	127,7± 44,5 (21- 93)	111,8± 35,3 (12- 87)	118,3±31,2 (46-171)	,112
TG* (mg/dl)	158,4±71,3 (64- 340)	157,0± 103,4 (18-778)	182,4± 94,7 (68- 589)	151,6±74,3 (49-356)	,247
APO-B* (mg/dl)	92,2± 29,3 (15- 147,9)	100,1± 33,2 (19- 185)	94,4± 24,3 (47,9- 205,4)	91,1±22,5 (42,3-144)	,286
KORTİZOL* (µg/dl)	13,7± 4,6 (4,6- 26)	14,5± 5,6 (4,2- 29,1)	13,6± 5,9 (1,61- 43,4)	13,2±4,8 (5-24,1)	,540
CRP* (mg/L)	7,9± 11,6 (2,98- 60)	7,3±11,4 (2,98- 72)	5,5±3,7 (2,98- 20,8)	9,03±8,5 (3-50,6)	,240
HOMOSİSTEİN* (µmol/L)	14,1± 5,2 (6- 26)	13,3±5,4 (4,3- 28,4)	13± 5,6 (4,5- 26)	23,7±5,4 (6-28,2)	,805

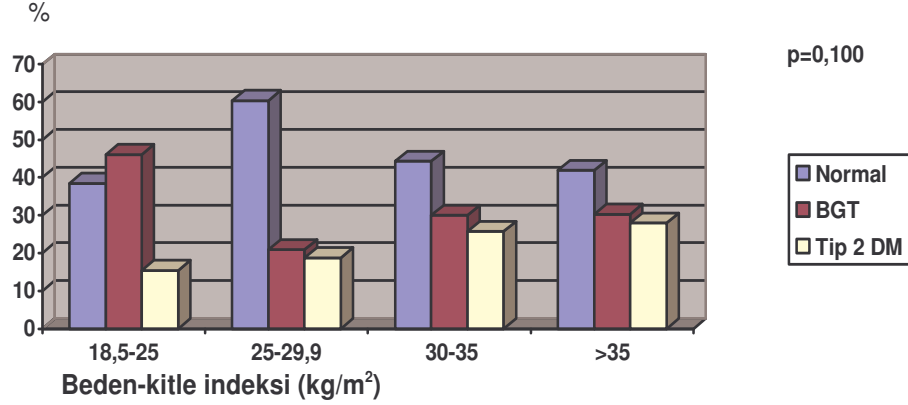
* Ortalama değer ± Standart Sapma, (Alt Değer- Üst Değer) olarak verilmiştir.

** Hasta sayısı ve yüzdelik olarak verilmiştir.

(BKİ: Beden-kitle indeksi)

Beden-kitle indeksi 18,5-25 olan 26 hastanın 12'sinde (% 46,1) bozulmuş glikoz toleransı (BGT), 4'ünde (% 15,4) tip 2 DM saptandı. BKİ=25-29,9 olan 91 hastanın 19'unda (% 20,9) BGT, 17'sinde (% 18,7) tip 2 DM saptandı. BKİ=30-35 olan 70 hastanın 21'inde (% 30) BGT, 18'inde (% 25,7) tip 2 DM saptandı. BKİ>30 olan 43 hastanın 13'ünde (% 30,2) BGT, 12'sinde (% 27,9) tip 2 DM saptandı. Beden-kitle

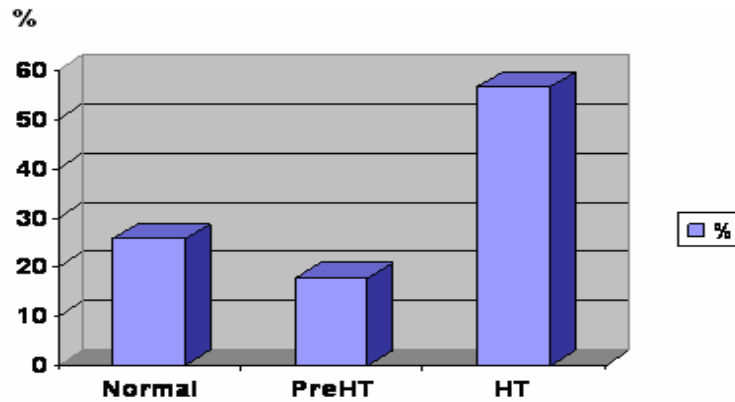
indeksi ile, BGT ve tip 2 DM görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,100). Değerler Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3: Bozulmuş glikoz toleransı ve diyabeti olanların beden-kitle indekslerine göre yüzdeleri.
(N: Normal, BGT: Bozulmuş glikoz toleransı, DM:Tip 2 Diyabetes mellitus, BKİ: Beden-kitle indeksi)

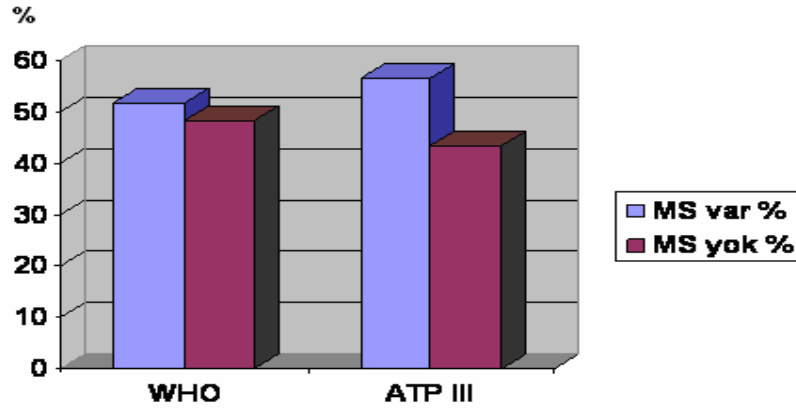
Hastaların 77'sinin (% 33,5) hiperlipidemisi olup, 37'si (% 16,1) lipid düşürücü tedavi almaktaydı. Hastaların 47'si (% 20,4) sigara kullanmakta iken, 9'u (% 3,9) geçmişte kullanıp bırakmıştı.

Hastaların 108'inin (% 47) hipertansiyon öyküsü olup, 94'ü (% 40,9) anti-hipertansif tedavi almaktaydı. 230 hastanın 59'unun (% 25,7) kan basıncı normal sınırlarda iken 41'inin (% 17,8) prehipertansiyonu mevcuttu. 130 hastanın (% 56,5) hipertansiyonu vardı veya antihipertansif tedavi almaktaydı (Şekil:4).



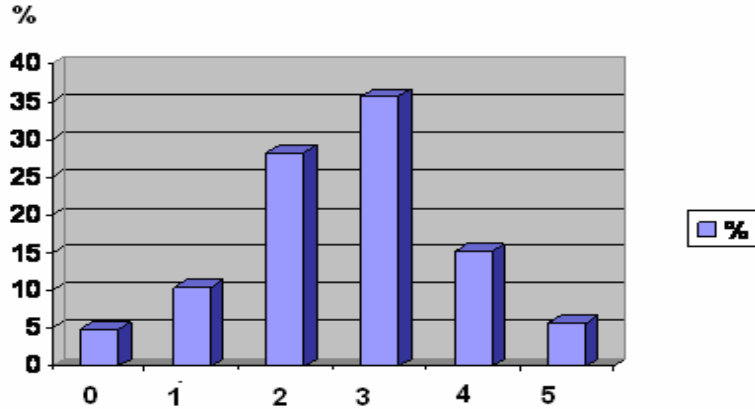
Şekil 4: Hastaların Tansiyon Değerlerine Göre Yüzdeleri (Pre HT: Prehipertansiyon, HT: Hipertansiyon)

WHO tanımlaması esas alındığında metabolik sendrom, hastaların 119'unda (% 51,7) saptanmıştır. NCEP-ATP III tanımlaması esas alındığında ise hastaların 130'unda (% 56,5) metabolik sendrom saptanmıştır. Bulgular Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5: Hastalarda WHO ve ATP III'e göre metabolik sendrom görülme yüzdeleri.
(MS: Metabolik Sendrom, WHO: Dünya Sağlık Örgütü, ATP III: Erişkin Tedavi Paneli III)

Metabolik sendrom saptanan hastaların 82'si (% 63,1) ATP III kriterlerinden 3'ünü, 35'i (% 26,9) 4'ünü, 13'ü (% 10) 5'ini beraber taşımaktadır (Şekil:6)



Şekil 6: Hastaların ATPIII kriterlerini taşıma yüzdeleri.

NCEP-ATP III kriterlerine göre metabolik sendromu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında beden-kitle indeksi ($p=0,002$), bel çevresi ($p=0,0001$), sistolik kan basıncı ($p=0,0001$) ve diyastolik kan basıncı ($p=0,0001$) değerlerinde istatistiksel olarak

anlamlı farklılık saptanmıştır. Yaş ile metabolik sendrom arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır (p=0,096). Bulgular Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: Metabolik Sendromda (MS) Klinik ve Laboratuvar Parametreler

	MS YOK	MS VAR	p değeri
Yaş (yıl) *	49 ± 10,6 (23- 76)	51,4 ± 10,5 (18- 85)	,096
Beden Kitle İndeksi (kg/m ²) *	29,4±4,8 (20,7- 44,0)	31,4±4,9 (18,9- 50)	,002
Bel Çevresi (cm) *	100,8± 9,8 (74-130)	107,8±9,2 (80-140)	,0001
Bel /Kalça Oranı*	0,9±0,1 (0,8- 1,2)	1,0±0,01 (0,8- 1,1)	,0001
Sistolik kan Basıncı (mmHg) *	126,8±21,3 (90-180)	136,9±18,1 (100- 190)	,0001
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)I*	76,2±14,5 (50- 110)	83,2±12,7 (60- 110)	,0001
Açlık kan şekeri * (mg/dl)	91,9±8,5 (74- 117)	108,7±34,8 (69- 364)	,0001
OGGT 2.saat* (mg/dl)	124,3±36,8 (55- 218)	157,7± 58,7 (53- 422)	,0001
İnsülin* (mU/L)	10,7±5,7 (3,3- 49,2)	15,1±9,1 (3,9- 66,7)	,0001
C-peptid* (ng/ml)	2,6±0,8 (1,1- 5,8)	3,5±1,2 (1- 8,7)	,0001
HOMA*	2,5±1,6 (0,5- 14,2)	3,9±2,4 (1,2- 16,5)	,0001
HbA1C* (%)	5,5±0,5 (4,7- 6,8)	6,0±0,8 (4,8- 10,3)	,0001

* Ortalama değer ± SS, (Alt Değer- Üst Değer) olarak verilmiştir.

Metabolik sendromu olan ve olmayan hastalar arasında, açlık kan şekeri, OGGT 2. saat kan şekeri, insülin, c-peptid, HOMA ve HbA1C değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,05). Bulgular Tablo 7’de gösterilmiştir.

Ailede tip 2 DM öyküsü olan 75 hastanın (% 32,7) 44’ünde (% 58,7) metabolik sendrom saptanırken, aile öyküsü olmayan 155 hastanın (% 67,3) 86’sında (% 55,4) metabolik sendrom saptandı. Tip 2 DM açısından pozitif aile öyküsü ile metabolik sendrom arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (p=0,648). Bulgular Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8: Ailede Tip 2 DM Öyküsüyle Metabolik Sendrom (MS) Arasındaki İlişki

Tip 2 DM öyküsü	MS VAR	MS YOK	TOPLAM
VAR n(%)	44 (58,7)	31 (41,3)	75 (32,7)
YOK n(%)	86 (55,4)	69 (44,6)	155 (67,3)
TOPLAM n(%)	130 (56,5)	100 (43,5)	230 (100)

p: 0,648

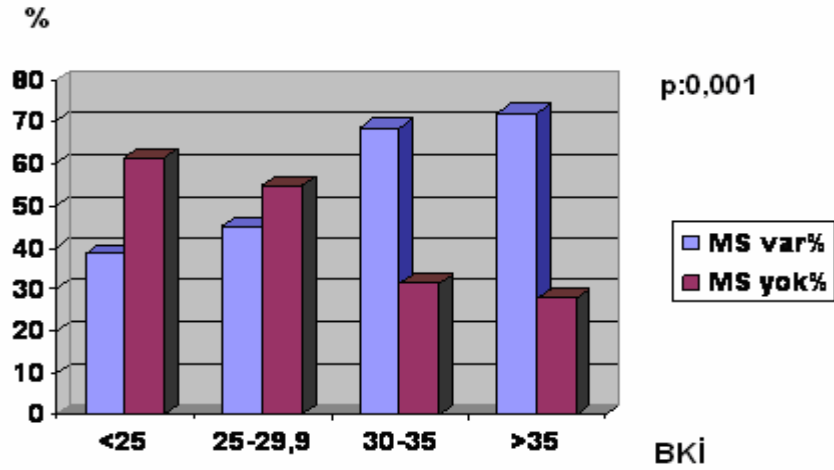
Metabolik sendromu olan ve olmayan hastalar arasında, total kolesterol (p=0,218) ve LDL (p=0,406) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmezken, HDL (p=0,0001), trigliserid (p=0,0001), apo-A (p=0,0001) ve apo-B (p=0,001) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Bulgular Tablo 9'da gösterilmiştir

Tablo 9: Metabolik Sendromda Lipid Değerleri

	MS yok	MS var	p değeri
T.KOLESTEROL* (mg/dl)	196,3±49,8 195 (53- 327)	204,9±54,3 199,5 (108- 439)	,218
TRİGLİSERİD* (mg/dl)	124,7±60,8 116,5 (40- 390)	194,0±101,8 168,5 (18- 778)	,0001
HDL* (mg/dl)	55,1±13,8 55 (17- 102)	43±10,6 42 (12- 77)	,0001
LDL* (mg/dl)	118,1±38,6 115,5 (46- 230)	122,8±44,8 115,5 (46- 351)	,406
APO-A* (mg/dl)	145,8±28,8 144,6 (81,9- 258,6)	131,3±28,8 130,1 (48,5- 264,1)	,0001
APO-B* (mg/dl)	88,8±28,6 86,5 (15- 157)	101,2±27,3 95,3 (47,9- 205,4)	,001

* Ortalama değer ± Standart Sapma, Ortanca Değer (Alt Değer- Üst Değer) olarak verilmiştir

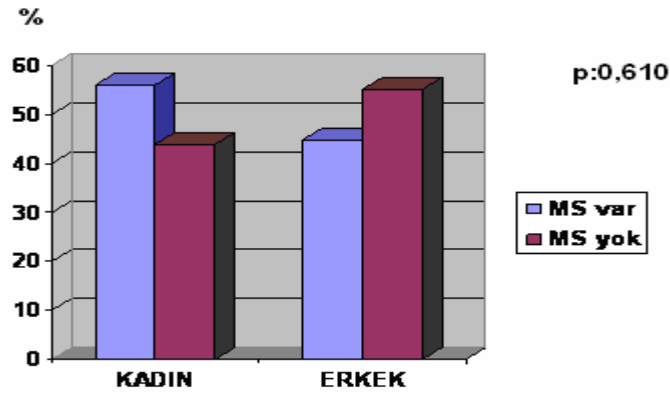
NCEP-ATP III kriterleri ile metabolik sendrom, BKİ=18,5-25 olan 26 hastanın 10'unda (% 38,5), BKİ=25-29,9 olan 91 hastanın 41'inde (% 45,1), BKİ=30-35 olan 70 hastanın 48'inde (% 68,6) ve BKİ>35 olan 43 hastanın 31'inde(% 72,1) saptanmıştır. Metabolik sendrom obezite ile artış göstermiştir(p=0,001) (Şekil 7).



Şekil 7: Beden-kitle indeksine (BKİ) göre metabolik sendrom (MS) yüzdeleri.

BKİ ile ATP III kriter sayısının artışı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,349$, $p=0,0001$)

Metabolik sendrom kadınların 81'inde (% 57,9), erkeklerin ise 49'unda (% 54,4) görülmüş olup, cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,610$) (Şekil 8).



Şekil 8: Metabolik sendromun (MS) cinsiyete göre dağılımı.

Hastaların ortalama AST değeri $28,0 \pm 15,4$ (2-102), ALT değeri ise $33,2 \pm 22,1$ (6-143) olarak saptanmıştır. Hastaların 101'inin (% 43,9) AST, 123'ünün (% 53,5) ise ALT değeri 25'ten büyüktür.

ALT düzeyi ile HOMA ($r=0,148$, $p=0,025$) ve AKŞ ($r=0,137$, $p=0,038$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyon saptanmışken, OGGT 2.saat kan şekeri ile

istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$). ALT ile BKİ ($r=0,190$, $p=0,004$) ve bel çevresi ($r=-0,137$, $p=0,038$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif korelasyon saptanmışken, B/K oranı ile istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,131$, $p=0,048$). ALT ve lipid değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$). AST düzeyi ile AKŞ arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyon saptanmışken ($r=0,273$, $p=0,0001$), OGGT 2.saat kan şekeri, insülin ve HOMA ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$). AST, BKİ ($r=0,223$, $p=0,001$) ile negatif korele iken, B/K oranı ile istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyon mevcuttur ($r=0,144$, $p=0,029$). Korelasyonlar Tablo 10'da gösterilmiştir. Karaciğer enzimlerinden GGT ile AKŞ ($r=0,291$, $p=0,0001$) ve HOMA ($r=0,177$, $p=0,007$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır

Tablo 10: AST ve ALT'nin Korelasyonları

	HOMA	AKŞ mg/dl	İnsülin mU/L	BKİ kg/m ²	BÇ cm	B/K oranı	T.kol mg/dl	HDL mg/dl	LDL mg/dl	TG mg/dl	Apo-B mg/dl
AST	*	$p=0,0001$ $r=0,273$	*	$p=0,001$ $r=-0,223$	*	$p=0,029$ $r=0,144$	$p=0,008$ $r=0,175$	*	*	*	*
ALT	$p=0,025$ $r=0,148$	$p=0,038$ $r=0,137$	$p=0,043$ $r=0,058$	$p=0,004$ $r=-0,190$	$p=0,038$ $r=-0,137$	$p=0,048$ $r=0,131$	*	*	*	*	*

* İstatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Metabolik sendromu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, karaciğer enzim düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Değerler Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11: Metabolik Sendrom (ATP III'e göre) ve Karaciğer Enzim Düzeyleri

	MS var	MS yok	p değeri
AST* (U/L)	28,8±16,1 23 (2-102)	27± 14,6 23 (11-102)	,388
ALT* (U/L)	33,2±21,4 26 (6-131)	33,2± 23,2 26,5 (8-143)	,988
ALP* (U/L)	204,1±65,1 193,5 (77-522)	202,9±61,1 196 (62-356)	,894
GGT* (U/L)	30,6±19,6 25 (7-113)	28,4±20,8 19 (7-107)	,414

* Ortalama değer ± Standart Sapma, ortanca değer (Alt Değer-Üst Değer) olarak verilmiştir.

BKİ $\geq$ 30 olan 112 (% 48,7) hastanın 52'sinin (% 43,9) ALT düzeyi 25'ten büyük iken, beden-kitle indeksi 30'un altında olan 118 (% 51,3) hastanın 52'sinin (% 43,9) ALT düzeyi 25'ten büyüktür. Artan BKİ ile ALT'de düşüş gözlenmiştir. Bulgular Tablo 12'de gösterilmiştir

Tablo 12: Beden-Kitle İndeksine Göre Karaciğer Enzim Yüksekliği

	ALT <25	ALT $\geq$ 25	Toplam n (%)
BKİ<30 n (%)	47 (39,8)	71 (60,2)	118 (51,3)
BKİ $\geq$ 30 n (%)	60 (56,1)	52 (43,9)	112 (48,7)
Toplam n (%)	107 (46,5)	123 (53,5)	230 (100)

p= 0,037

Metabolik sendromu olan ve olmayan hastaların homosistein düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamışken (p>0,05), kortizol düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,028)(Tablo 13)

Tablo 13: Metabolik Sendromda Homosistein ve Kortizol Düzeyleri

	MS VAR	MS YOK	p değeri
Homosistein * (μ mol/L)	14,0 $\pm$ 5,9 (4,5-28,4)	12,6 $\pm$ 4,6 (4,3-26)	,051
Kortizol* (μ g/dl)	14,6 $\pm$ 5,5 (3,6-33,4)	13,1 $\pm$ 4,9 (4,3-28,3)	,028

*Ortalama değer $\pm$ Standart Sapma, (Alt Değer-Üst Değer) olarak verilmiştir.

Metabolik sendromu olan hastaların CRP ve ESR değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanamamıştır (p>0,05). Bulgular Tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 14: Metabolik Sendromda ESR ve CRP Düzeyleri

	MS VAR	MSYOK	p değeri
CRP * (mg/L)	7,7 $\pm$ 9,2 (2,9-72)	6,4 $\pm$ 9,2 (3-60)	,268
ESR * (mm/saat)	12,7 $\pm$ 11,1 (2-49)	11,6 $\pm$ 11,5 (2-64)	,464

* Ortalama değer $\pm$ Standart Sapma, (Alt Değer-Üst Değer) olarak verilmiştir.

Beden-kitle indeksi ile açlık kan şekeri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanırken (r=0,138, p=0,036), OGGT 2.saat kan şekeri ile

saptanmamıştır ($r=0,131$, $p=0,051$). BKİ ile insülin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanırken, ($r=0,150$, $p=0,023$), BKİ ile c-peptid düzeyi ($r=0,150$, $p=0,116$) ve HOMA-IR arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanamamıştır ($r=0,124$, $p=0,061$). Bulgular Tablo 15’de gösterilmiştir.

Tablo 15: Beden - Kitle İndeksi ve Bel Çevresinin Korelasyonları

	HOMA	AKŞ	OGGT 2.saat	İnsülin	C-peptid
BKİ (kg/m^2)	$p = 0,061$ $r = 0,124$	$p = 0,036$ $r = 0,138$	$p = 0,051$ $r = 0,131$	$p = 0,023$ $r = 0,150$	$p = 0,116$ $r = 0,150$
BÇ (cm)	$p = 0,024$ $r = 0,148$	$p = 0,463$ $r = -0,49$	$p = 0,006$ $r = 0,183$	$p = 0,013$ $r = 0,163$	$p = 0,005$ $r = 0,185$

(HOMA: Homeostasis Model Assessment, BKİ: Beden-kitle indeksi, BÇ; Bel çevresi, AKŞ: Açlık kan şekeri, OGGT: Oral glikoz tolerans testi,)

Bel çevresi ile HOMA-IR ($r=0,148$, $p=0,024$), OGGT 2.saat kan şekeri ($r=0,183$, $p=0,006$), insülin ($r=0,163$, $p=0,013$) ve c-peptid ($r=0,185$, $p=0,005$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmışken, açık kan şekeri ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($r=-0,49$, $p=0,463$). Bulgular Tablo 15’te gösterilmiştir.

HOMA-IR ile OGGT 2. saat kan şekeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,393$, $p=0,0001$). OGGT’ye göre, 2.saat kan şekeri normal olan 114 hastanın 38’inin (% 33,3), bozulmuş glikoz toleransı olan 65 hastanın 46’sının (% 70,8) ve tip 2 diyabeti olan 51 hastanın 44’ünün (% 86,3) HOMA-IR değeri 2,7’den büyüktür. HOMA-IR’nin 2,7’den büyük olması ile bozulmuş glikoz toleransı ve tip2 DM arasındaki ilişkili istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,0001$) (Tablo 16).

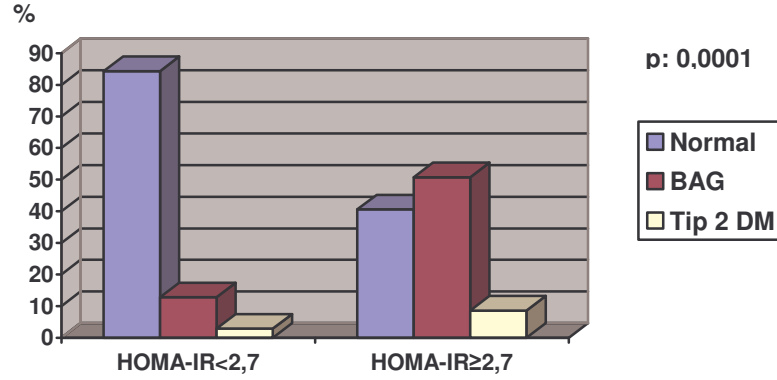
Tablo 16: Bozulmuş Glikoz Toleransı ve Tip2 Diyabette HOMA-IR Değerinin Dağılımı

	Normal n (%)	Bozulmuş Glikoz Toleransı n (%)	Tip 2 Diyabet n (%)	TOPLAM n (%)
HOMA-IR<2,7	76 (66,7)	19 (29,2)	7 (13,7)	102 (44,3)
HOMA-IR $\geq$ 2,7	38 (33,3)	46 (70,8)	44 (86,3)	128 (55,7)
TOPLAM n (%)	114 (49,5)	65 (28,3)	51 (22,2)	230 (100)

$p= 0,0001$

Açlık kan şekeri ile HOMA-IR değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r=0,333$, $p=0,0001$). HOMA-IR<2,7 olan 102 hastanın (%)

44,3), 13'ünde (% 12,8) bozulmuş açlık glisemisi ve 3'ünde (% 2,9) tip 2 DM saptanmıştır. HOMA-IR $\geq$ 2,7 olan 128 hastanın (% 55,7), 65'inde (% 50,8) bozulmuş açlık glisemisi ve 11'inde (% 8,6) tip 2 DM saptanmıştır. HOMA-IR'nin 2,7'den büyük olmasıyla, bozulmuş açlık glisemisi ve tip 2 DM görülme sıklığında artış saptanmıştır (p=0,0001) (Şekil 9).



Şekil 9: HOMA-IR gruplarına göre bozulmuş açlık glisemisi ve tip 2 DM görülme yüzdeleri
(HOMA-IR: Homeostasis Model Assesment-Insulin Resistance, BAG: Bozulmuş açlık glisemisi, DM: Diyabetes Mellitus)

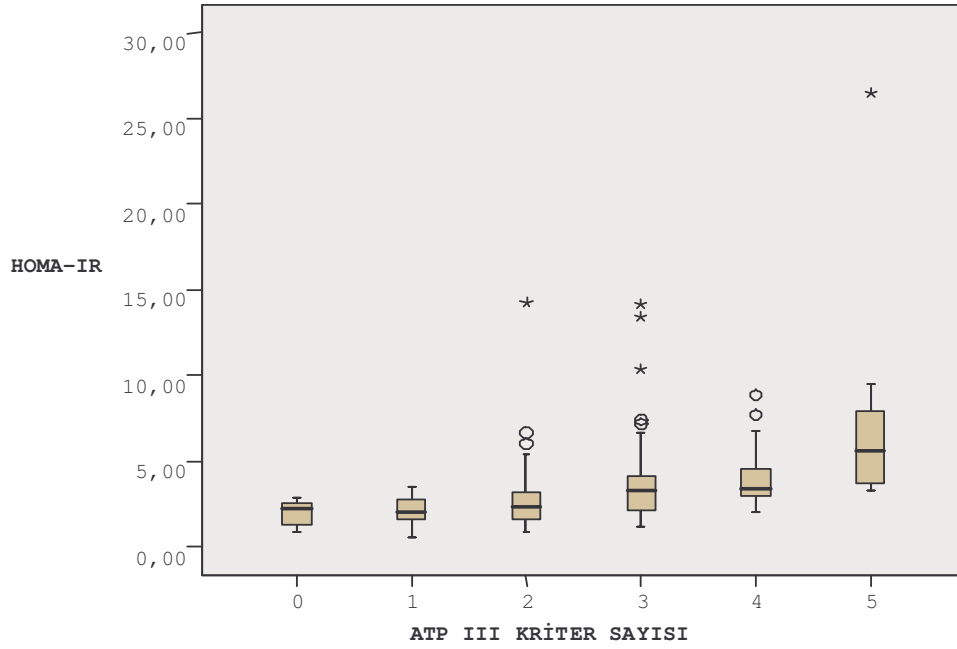
Hastaların ortalama HOMA-IR değerleri $3,3 \pm 2,6$ (0,5-26,5) olarak bulunmuştur. Metabolik sendromu olanların ortalama HOMA-IR değerleri, $3,9 \pm 2,4$ (1,2-16,5) olmayanların ise $2,5 \pm 1,6$ (0,5-14,2) olarak belirlenmiştir (p=0,0001). HOMA-IR değeri <2,7 olan 103 (% 44,8) hastanın 37'sinde (% 35,9) metabolik sendrom saptanırken, HOMA-IR $\geq$ 2,7 olan 127 (% 55,2) hastanın 93'ünde (% 73,2) metabolik sendrom saptanmıştır. HOMA-IR $\geq$ 2,7 olması ile metabolik sendrom görülmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik saptanmıştır (p=0,0001). Bulgular Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17: HOMA-IR Gruplarına Göre Metabolik Sendrom Görülme Oranları

	MS VAR	MS YOK n (%)	TOPLAM HASTA n (%)
HOMA-IR< 2,7 n(%)	37 (35,9)	66 (64,1)	103 (44,8)
HOMA-IR≥ 2,7 n (%)	93 (73,2)	44 (26,8)	127 (55,2)
TOPLAM n (%)	130 (56,5)	100 (43,5)	230 (100)

p=0,0001 (HOMA-IR: Homeostasis Model Assesment-Insulin Resistance, MS: Metabolik sendrom)

HOMA-IR değerleri ile ATP III kriter sayısı arasındaki ilişki box plot grafiği ile gösterilmiştir (Şekil 10). HOMA-IR değeri ile kriter sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (r=0,409, p=0,0001). ATP III kriter sayısı ile insülin düzeyi (r=0,329, p=0,0001) ve bel/ kalça oranı (r=0,333, p=0,0001) arasında da istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır.



Şekil 10: ATP III kriter sayısı ile HOMA arasındaki ilişkinin box plot grafiği ile gösterilmesi.

CRP ile HOMA-IR arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır (r=0,461, p=0,49). CRP ile açlık kan şekeri (r=0,161, p=0,015), OGGT 2.saat değeri (r=0,149, p=0,026) ve c-peptid (r=0,172, p=0,009) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanırken, HDL ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (r=-165, p=0,012,). CRP ile sistolik ve diyastolik kan basınçları, total kolesterol, LDL, trigliserid, AST, ALT, apo-B ve ATP III kriter sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır (p>0,05).

Bel çevresi ile HOMA-IR arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,148$, $p=0,024$). Bel çevresi ile OGGT 2.saat değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r=0,183$, $p=0,006$). Bel çevresi ile sistolik kan basıncı ($r=0,307$, $p=0,0001$) ve diyastolik kan basıncı ($r=0,311$, $p=0,0001$) arasında da istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır (Tablo 18).

Lipid düzeylerine bakıldığında, HDL düzeyi, açlık kan şekeri, OGGT 2.saat kan şekeri, HOMA ve bel kalça oranı ile istatistiksel olarak anlamlı negatif, trigliserid düzeyi ise pozitif korelasyon göstermiştir (p ve r değerleri tabloda gösterilmiştir). LDL ile açlık kan şekeri ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,264$, $p=0,0001$). Korelasyonlar Tablo 18’de gösterilmiştir

Tablo 18: HOMA, Beden - Kitle İndeksi ve Bel Çevresinin Korelasyonları.

	AKŞ	OGGT 2.s	insülin	c-peptid	Sistol KB	Diyastol KB	T TG	HDL	LDL	APO-B
HOMA-IR	$p = ,0001$ $r = ,333$	$p = ,0001$ $r = ,393$	$p = ,0001$ $r = ,948$	$p = ,0001$ $r = ,743$	$p = ,010$ $r = ,169$	$p = ,036$ $r = ,181$	$p = ,0001$ $r = ,232$	$p = ,016$ $r = -,158$	*	$p = ,027$ $r = ,147$
BKİ	$p = ,036$ $r = ,138$	$p = ,051$ $r = ,131$	$p = ,023$ $r = 0,150$	*	$p = ,0001$ $r = ,335$	$p = ,0001$ $r = ,374$	*	*	*	*
BÇ	*	$p = ,006$ $r = ,183$	$p = ,013$ $r = ,163$	$p = ,005$ $r = ,185$	$p = ,0001$ $r = ,307$	$p = ,0001$ $r = ,311$	*	*	*	*
B/K	*	*	*	*	*	*	$p = ,02$ $r = ,200$	$p = ,05$ $r = -,185$	*	*
AKŞ							$p = ,005$ $r = ,186$	$p = ,0001$ $r = -,229$	$p = ,0001$ $r = ,264$	$p = ,015$ $r = ,162$
OGGT 2.s							$p = ,0001$ $r = ,231$	$p = ,008$ $r = -,175$	*	*

*İstatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktur.

(HOMA-IR: Homeostasis Model Assesment-Insulin Resistance, BKİ: Beden-kitle indeksi, B/K: Bel/ kaça oranı, BÇ: Bel çevresi, AKŞ: Açlık kan şekeri, OGGT: Oral glikoz tolerans testi, TG: Trigliserid, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, Apo-B: Apolipoprotein-B)

Kadın hastaların 6’sı (% 4,3) infertil olup, 4’ünde metabolik sendrom saptanmıştır ($p:0,630$). Fertilite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kadın hastaların hirşutismus skoru 8’in altındaydı. 141 hastanın 33’ünün (% 23,4) adetleri düzenli, 16’sının (% 11,3) düzensiz olup, 92’si (% 65,2) menapozda idi. Adetleri düzensiz olan 16 hastanın 10’unda (% 62,5) ve düzenli olan 33 kadının 19’unda (% 57,6) metabolik sendrom saptanmıştır. Menapozdaki 92 hastanın 52’sinde (% 56,5) metabolik sendrom saptanmıştır. Hastaların adet düzeni veya menapoz ile metabolik sendrom prevalansı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,905$).

5. TARTIŞMA

NAYKH'nin farklı ülkelerde genel popülasyonun % 10-24'ünde görüldüğü bildirilmiştir.⁷ Prevalansı dünya genelinde giderek artmaktadır. Basit steatozdan, steatohepatit, ilerlemiş fibrozis ve siroza kadar uzanan geniş bir spektrumu olması nedeniyle son zamanlarda giderek daha fazla dikkat çekmeye başlayan bir klinikopatolojik durumdur. Önceki yıllarda benign bir patoloji olduğu düşünülmeyle beraber, NAYKH'nin siroza ilerleme potansiyeli gösterilmiştir.^{7,32}

NAYKH'nin patogenezi net olarak bilinmemekle beraber insülin direnci ve metabolik sendromun obezite, santral obezite, diyabet, dislipidemi, hipertansiyon ve ateroskleroz gibi özellikleri ile yakından ilişkili olması, insülin direncinin, patogeneizde merkezi bir rol üstlendiği lehindeki görüşleri artırmaktadır.⁷ NAYKH'nin prevalans ve ağırlığı, yaş, tip 2 diyabet, obezite ve hipertrigliseridemi ile artar. Obezite ve tip 2 diyabet yokluğunda hiperinsülinemi ve insülin direnci, NAYKH ve ALT aktivitesi ile ilişkilidir. Hiperinsülinemi ve insülin direncinin varlığı ve non alkolik yağlı karaciğer hastalığının metabolik sendrom karakterleriyle olan ilişkisi, NAYKH'nin metabolik sendromun bir parçası olabileceğini düşündürmektedir.²²

Metabolik sendrom, diabetes mellitus gelişme riskinin yanı sıra, kardiyovasküler hastalık ve NAYKH dahil olmak üzere, diğer nedenlere bağlı morbidite ve mortalitenin arttığı bir durumdur. Kardiyovasküler komplikasyonları diyabet aşıkarak olmadan önce ortaya çıktığından, tip 2 diyabet kardiyovasküler bir hastalık olarak kabul edilir. Bu nedenle diyabet ve prediyabet olarak kabul edilen bozulmuş açlık glisemisi ve bozulmuş glikoz toleransının erken tanı ve tedavisi önemlidir.⁵ NAYKH metabolik sendromda sık saptanan bir durumdur ve patogenezinde insülin direnci üzerinde yoğunlaşmaktadır. Metabolik sendromun prognoz üzerindeki olumsuz etkisi nedeniyle, bu çalışmada, NAYKH olan erişkinlerde, metabolik sendrom, insülin direnci, diabetes mellitus, bozulmuş açlık glikozu ve glikoz tolerans bozukluğu gibi klinik durumların görülme sıklığını belirlemeye çalıştık.

Çalışmamızda, NAYKH olanlarda metabolik sendrom, ATP III kriterleri esas alınarak % 56,5 oranında saptanmıştır. Aynı kriterlerle metabolik sendrom, NHANES III verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde, genel popülasyonun % 22'sinde,⁵⁹

ülkemizde ise 20 yaş ve üzeri erişkinlerin % 35'inde bildirilmiştir.⁶² NAYKH'de metabolik sendrom prevalansı artmıştır. Çalışmalarda farklı oranlar bildirilmiştir.

Hamaguchi ve ark.⁹⁹ longitudinal çalışmalarının bir parçası olarak ultrasonografide steatozu saptanan 478 erkek hastanın 194'ünde (% 41), 113 kadın hastanın ise 33'ünde (% 29) ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom saptamışlardır. Çalışmada hastalar ikinci kez ultrasonografi ile değerlendirilmiş. Daha önce steatozu saptanmayan fakat metabolik sendromu olan erkeklerin % 14'ü ve kadınların % 5'inde NAYKH saptanmış ve metabolik sendromun gelecekte NAYKH gelişimi için 4- 11 kat artmış risk taşıdığı bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda metabolik sendrom, BKİ=18,5-25 olan kişilerde % 38,5, BKİ=25-29,9 olan kişilerde % 45,1, BKİ=30-35 olan kişilerde % 68,6, BKİ>35 olan kişilerde ise % 72,1 oranında görülmüştür. Metabolik sendrom görülme sıklığı, beden kitle indeksi ile korele olarak artmıştır (p=0,001). Marchesini ve ark.¹⁰⁰ bilinen diyabeti olmayan 304 non alkolik yağlı karaciğer hastası ile yaptığı çalışmada, metabolik sendrom prevalansını, normal kilolu hastalarda % 18, obezlerde ise % 67 oranında saptamışlardır. Karaciğer biyopsisi mevcut olan 163 (% 54) hastanın 120 sinde (% 73,6) steatohepatit gözlenmiş olup, steatohepatiti olan bu hastaların da % 88'inde metabolik sendrom saptanmıştır. Bunun yanında sadece hepatosteatozu olanların % 53'ünde metabolik sendrom tespit edilmiş ve NAYKH'de metabolik sendrom birlikteliğinin, steatohepatit ve ciddi fibroz ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, kendi çalışmamızda da olduğu gibi HOMA-IR'nin metabolik sendromla istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmıştır.

Siqueira ve ark.⁹⁷ klinik ve histolojik olarak NAYKH olan 64 hastalık serilerinde, hastaların % 29,7'sinin ATP III tanı kriterlerinden 3 ve daha fazlasını taşıdığını saptamıştır. Chitturi ve ark.¹⁰¹ biyopsi verileri olan 66 NASH hastasında, metabolik sendrom sıklığını WHO kriterleri ile % 87 olarak belirlemişlerdir. WHO kriterleri ile metabolik sendrom, bizim olgularımızın % 51,7'sinde gözlenmiştir. Oh ve ark.¹⁰² NAYKH olan 3091 Kore'li hastada yaptığı çalışmada, IDF kriterlerini kullanarak metabolik sendrom prevalansını % 32,3 olarak bildirmiştir.

Çalışmalarda, NAYKH'de metabolik sendrom için farklı prevalans oranları bildirilmiştir. Metabolik sendrom, ileri evre steatoz veya fibrozis ile ilişkili olduğundan,^{97,100} hastaların histolojik evrelerindeki farklılıklar prevalansı değiştirebilir.

Obezitenin fibrozis ile ilişkisi gösterildiğinden,^{11,23} alınan hastaların ortalama beden-kitle indeksi, sonuçlarda değişikliklere neden olabilir. Çalışmamızın eksikliği, karaciğer biyopsisi ile hastaların histolojik evreleri hakkında bilgi sahibi olamayışımızdır ve invaziv bir işlem olduğu için yapılmamıştır. Ultrasonografi, % 30'dan az steatozun saptanması için güvenilir olmadığı gibi,¹⁰³ histoloji hakkında da bilgi vermez. Saverymattu ve ark.¹⁰⁴ ultrasonografinin, steatozu tespit etmekte % 89 sensitif ve % 93 spesifik, fibrozu belirlemekte ise % 77 sensitif, % 89 spesifik olduğunu bildirmişlerdir. Bu nedenle ultrasonografi geniş hasta grubunda orta ve ağır steatozun belirlenmesinde güvenilir ve non invaziv bir metottur. Yine çalışmalarda metabolik sendromun farklı kriterlere göre değerlendirilmesi de sonuçlar üzerinde etkili olabilir.

NAYKH ve metabolik sendromun patogeneğinde en fazla üzerinde durulan konu olan insülin direncinin belirlenmesinde altın standart olan yöntem, öglisemik klemp tekniğidir. Cömert ve ark.¹⁰⁵ NASH olan 13 ve sağlıklı 12 bireyde, öglisemik klemp tekniğini kullanarak, hasta grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde glikoz kullanımının azaldığı, bazal insülin ve c-peptid düzeylerinin ise arttığını saptayıp, NASH patogeneğinde insülin direncine dikkat çekmişlerdir. Fakat kolay uygulanabilir bir yöntem olmaması, öglisemik klemp tekniğinin geniş hasta gruplarını içeren çalışmalarda kullanımını sınırlandırmaktadır. Bu zorluk klinisyenleri açlık veya OGGT sonuçları ile ölçülen glikoz, c-peptid ve insülin gibi daha pratik yöntemler oluşturmaya yönlendirmiştir. HOMA-IR, açlık kan şekeri ve insülin veya c-peptid değerlerine dayanan, öglisemik klemp metoduyla iyi derecede korele olduğu ortaya konmuş ve geniş hasta gruplarını içeren çalışmalarda kullanıma uygun bir yöntemdir.⁵⁰

Çalışmalarda, NAYKH'de insülin direncinin, normal popülasyona göre arttığı gösterilmiştir. Marchesini ve ark.²² insülin direncini HOMA ile değerlendirdikleri 46 hastalık kontrollü çalışmada, NAYKH'de ortalama HOMA-IR değerini, kontrol grubunda $1,8 \pm 0,6$ (0,9-2,4), hasta grubunda ise $3,3 \pm 1,0$ (2,2-5,6) bulmuşlardır ($p < 0,001$). Bizim olgularımızın $3,3 \pm 2,6$ olan ortalama HOMA-IR değeri, bu çalışmayla benzerdir. Siqueira ve ark.⁹⁷ klinik ve histolojik olarak NAYKH olup, ortalama BKİ $28 \pm 3,5$ olan 64 hasta ile yaptığı çalışmada, hastaların ortalama HOMA-IR değerini $2,7 \pm 1,7$ bulmuşlardır. Gökçel ve ark.¹⁰⁶ 1774 hastalık hastane temelli çalışmalarında, HOMA-IR değerini; sağlıklı zayıf kişilerde ortalama $2,24 \pm 1,26$, BKİ > 30 olan kontrollerde $3,55 \pm 1,91$, obez olmayan diyabetiklerde $3,59 \pm 2,08$ olarak saptamışlardır.

HOMA-IR $\geq$ 2,7 olarak tanımladığımız insülin direnci, hastalarımızın 127'sinde (% 55,2) saptanmıştır. ATP III kriterleriyle metabolik sendromu saptanan hastalarımızın % 73,3'ünün HOMA-IR indeksi 2,7'nin üzerindedir ve istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p=0,0001). Bonora ve ark.⁹⁸ insülin direnci prevalans çalışmasında, insülin direnci tanımında HOMA-IR $\geq$ 2,77'yi esas almış ve normal kilolu olan 225 kişiden metabolik sendrom saptanan sadece 1 hastanın HOMA değerini 2,77'nin altında bulmuşlardır. Siqueira ve ark.⁹⁷ klinik ve histolojik olarak NAYKH olan 64 hasta ile yaptıkları çalışmada, metabolik sendromu olanlarda ortalama HOMA indeksini 3,6 $\pm$ 2,1 saptamışlardır. Bu değer, metabolik sendromu olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Siqueira ve ark insülin direnci için HOMA $\geq$ 3'ü kabul etmiştir. Bu seride insülin direnci hastaların % 33'ünde saptanmıştır. Bu oran, bizim değerimizden ve daha önceki serilerde bildirilenlerden oldukça düşüktür. Chitturi ve ark.¹⁰¹ biyopsi verileri olan 66 NASH hastasında insülin direncini % 98 olarak belirtmiştir. Pagano ve ark.¹⁰⁷ 19 NASH ve 19 kontrol hastası ile yaptıkları ve insülin direncini sık örnekli iv glikoz tolerans testi ile değerlendirdikleri çalışmada, Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR) kriterleri ile insülin direncini % 47 bildirmişlerdir.

Willner ve ark.¹⁰⁸ ise NASH'lı 90 hastanın % 85'inde insülin direnci saptamışlardır. Siqueira ve ark.⁹⁷'nin serisinde hastaların % 78'inde karaciğer biyopsisinde fibrozis mevcuttu ve HOMA $\geq$ 3,0 değerleri insülin direnci olarak kabul edilmişti. Çalışmaya katılan hastaların beden-kitle indeksleri ortalama 28 $\pm$ 3,5 idi. Diğer çalışmalara nazaran kısmen zayıf bir hasta grubu alınmıştı. Chitturi ve ark.¹⁰¹ karaciğer biyopsisi verilerine göre, 21'inde ileri, 45'inde hafif derece fibrozis olan 66 NASH hastasında NASH'ın, obeziteden bağımsız olarak, hemen değişmez bir şekilde insülin direnci ve hiperinsülinemiyle ilişkili olduğu göstermişlerdir. Dixon ve ark.¹⁶ metabolik sendromun bileşenleri olan insülin direnci ve hipertansiyonun, NAYKH'nin ileri evreleri ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermişlerdir. İnsülin direnci prevalansındaki bu farklılıklar hastaların histolojik evreleriyle ilişkili olabileceği gibi, insülin direncinin farklı metodlarla ölçülmesi ve insülin direnci tanımında farklı eşik değerler alınması da sonuçlar üzerinde etkili olabilir.

Çalışmamızda HOMA-IR ile BKİ arasında korelasyon saptanmamıştır (r=0,124, p=0,061). Bizim hastalarımızdaki ortalama bel çevresinin (104,8 $\pm$ 10) yüksek ve insülin direncinin sağlıklı popülasyonda bildirilenlere nazaran artmış olması¹⁰⁶, bel çevresinin

artması ile ifade edilen santral obezitenin, NAYKH'deki önemine dikkat çekebilir. Fakat, HOMA ile bel çevresi arasındaki korelasyon zayıf pozitifdir ($r=0,148$, $p=0,024$). Ayrıca bel/kalça oranıyla HOMA arasında da korelasyon yoktur ($r=0,078$, $p=0,240$). Bu sonuçlar Marchesini ve ark.²²'nin bulguları ile uyumlu olup, NAYKH'de muhtemelen santral obezite ile beraber olsa da, insülin direncinin asıl mekanizma olduğuna işaret edebilir. Marchesini ve ark.²² insülin direncini HOMA ile değerlendirdikleri 46 hastalık kontrollü çalışmada, NAYKH'nin, BKİ ve bel/ kalça oranından bağımsız olarak insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir

Çalışmamızdaki bulguların aksine, BKİ ile HOMA arasında ilişki saptanan çalışmalar da vardır. Bonora ve ark.⁹⁸ rastgele seçimle belirledikleri 888 hastalık prevalans çalışmalarında, fazla kilolu ($BKİ>25$) olarak belirledikleri hastaların yaklaşık % 40'ında insülin direnci saptamışlardır. Rocha ve ark.¹⁰⁹ ise NAYKH'de BKİ ile HOMA arasında zayıf ama anlamlı korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. (HOMA için; $r=0,29$, $p=0,02$). Bunun yanında bel çevresinin, insülin direnci ve metabolik sendrom ile güçlü birlikteliğini, fakat HOMA ile korelasyon göstermediğini belirtmişlerdir. Rocha ve ark.¹⁰⁹ bu çalışmalarında, BKİ ve HOMA'yı metabolik sendromla ilişkili bulmuştur. Chitturi ve ark.¹⁰¹ obeziteden bağımsız olarak NASH'ın hemen değişmez bir şekilde insülin direnci ve hiperinsülinemiyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Siqueira ve ark.⁹⁷ klinik ve histolojik olarak NAYKH olanlarda, BKİ ile insülin direnci arasında korelasyon saptamıştır. İnsülin direnci olan hastaların % 70,6'sının bel çevresi artmış iken, insülin direnci olmayanlarda bu oran % 15,4'te kalmıştır. Bel çevresinin insülin direnci ile BKİ'den daha güçlü bir korelasyonu olduğunu ortaya koymuşlardır. İnsülin direncinin santral obeziteyi temsil eden bel çevresinin artması ile BKİ'den daha fazla korele olması sonucu bizim çalışmamız ile uyumludur. Çalışmamızda, HOMA, BKİ ile korelasyon göstermez iken ($r=0,124$, $p=0,061$), bel çevresi ile korelasyonu mevcuttur ($r=0,148$, $p=0,024$). Bu sonuç, NAYKH'de bel çevresinin, insülin direnci ve metabolik sendromu belirlemekte daha duyarlı bir parametre olduğunu gösterebilir.

Çalışmamızda açlık kan şekere göre, hastaların % 33,9'unda bozulmuş açlık glisemisi (BAG) ve % 6,1'inde tip 2 DM saptanmıştır. OGGT sonuçlarına göre ise, hastaların % 28,3'ünde bozulmuş glikoz toleransı (BGT), % 22,1'inde ise tip 2 DM saptanmıştır. Hasta grubumuzda, tip 2 DM açısından pozitif aile öyküsünün olması, tip

2 DM, BGT veya BAG saptanması açısından anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Sargın ve ark.¹¹⁰ ülkemizde yaptıkları bir çalışmada, NAYKH'de glikoz tolerans bozukluğu veya tip 2 diyabeti, % 44 oranında saptamışlardır. Aynı çalışmada, pozitif aile öyküsü, normoglisemik bireylerde, olmayanlara göre daha az saptanmış olup, fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada, BGT veya tip 2 diyabet saptanan hastaların yaş, insülin ve HOMA değerleri, normoglisemiklere göre anlamlı derecede yüksek olup, bizim çalışmamızdaki bulgularla uyumludur. Yine bu çalışmada, BAG veya tip 2 DM, kadın cinsiyette daha fazla gözlenmiş olsa da, bizim çalışmamızda cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

NAYKH'de kan şekerinin yüksek olduğunu ve diyabet riskinin atıldığını bildiren başka çalışmalar da vardır. Oh ve ark.¹¹¹ NAYKH olan 3091 hastanın % 44,1'inde AKŞ>100 olarak saptamıştır. Fan ve ark.¹¹² 3125 hastalık prevalans çalışmalarında, 661 hastada karaciğer yağlanması, bunlarında % 42,3'ünde BGT saptamışlardır. Seppala-Lindroos ve ark.¹¹³ NAYKH olan bireylerin olmayanlara göre, BKİ, yaş, cinsiyet ve ırk açısından benzer özelliklere sahip olsalar da, 2 kat artmış diyabet riski taşıdıklarını bildirmişlerdir. Lee ve ark.¹¹⁴ NAYKH'de , hiperinsülinemi ve glikoz tolerans bozukluğunun obez ve normal kilolu bireylerde birbirine benzer olduğunu, yağlı karaciğeri olup normoglisemik olan zayıf hastaların, metabolik sendromun tip 2 DM ve glikoz tolerans bozukluğuna ilerleyebilecek erken evresi olduğunu ortaya koymuştur.

Türkiye'de TURDEP çalışması⁶³ verilerine göre 40-60 yaş grubunda yeni tip 2 DM ve BGT görülme oranı yaklaşık % 15'tir. NAYKH 'da Sargın ve ark.nın¹¹⁰ % 44 ve çalışmamızdaki % 54 oranları oldukça yüksektir. Glikoz tolerans bozukluğu olan hastaların aşikar diyabete progresyon gösterme ihtimali de göz önünde bulundurularak, NAYKH'nın diyabet açısından bir belirteç olduğunu düşünebiliriz.

BKİ<25 olan hastalarımızın % 46,1'inde BGT saptanmıştır. Bu BKİ grupları arasındaki en yüksek BGT oranıdır. BKİ<25 olan hastaların HOMA-IR ortalaması $2,79 \pm 2,33$ olup, normoglisemiklerdeki $2,4 \pm 1,2$ değeriyle karşılaştırıldığında nispeten yüksektir. Zaten BKİ grupları arasında HOMA açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan zayıf bireylerde de insülin direncinin atıldığına işaret eder. Seppala-Lindroos ve ark.¹¹³ nispeten normale yakın BKİ olup, diyabetik olmayan sağlıklı erkek bireylerde yaptıkları çalışmada, normal veya hafif kilolu hastalarda hepatik insülin direncinin, BKİ, intraabdominal ve subkütan yağ

dokudan bağımsız olarak, hepatik yağ miktarı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Hepatik yağ miktarının açlık hiperinsülinemisi, hipertrigliseridemi, düşük HDL, sistolik hipertansiyon ve ALT yüksekliği ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Yine endojen glikoz üretiminin baskılanmasının azalmasıyla da açlık hiperglisemisi ortaya çıkmaktadır. Şüphesiz kilolu veya obez hastalarda da hepatik yağ miktarı artmaktadır. Fakat çalışmamızda olduğu gibi, BKİ ile HOMA arasında korelasyon izlenmemesi, BKİ düşük ve yüksek olan hastaların serum lipid düzeyleri arasında anlamlı farklılıkların olmaması, zayıf hastalarda, hepatik trigliserid miktarının insülin direncinin bir belirleyicisi olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda hastaların % 53,5'inin ALT'si ≥ 25 iken, % 48,7'sinin ALT'si ≥ 30 'dur. Oh ve ark.¹¹¹ NAYKH saptanan hastalarda ultrasonografi ile yaptıkları çalışmada, karaciğer enzim yüksekliği için sınır değeri ALT > 40 olarak belirlenmiş ve hastaların % 26,7'sinde saptamıştır. ALT artışı, santral obezite, trigliserid yüksekliği, HDL düşüklüğü ve bozulmuş açlık glisemisi ile güçlü şekilde ilişkili bulunmuştur. Bedogni ve ark.¹⁰³ ALT yüksekliğini > 30 olarak almışlar ve NAYKH'li hastalarının % 54'ünde tespit etmişlerdir. Ama düşük ALT düzeylerinde de histolojik olarak ciddi karaciğer hasarı gözlenebileceğini bildirmişlerdir. Rocha ve ark.¹⁰⁹ NAYKH olan 81 hasta ile yaptıkları çalışmada da ALT ile BKİ ve bel çevresi arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda ise ALT, BKİ ve bel çevresi ile negatif korelasyon gösterirken, bel/kalça oranıyla pozitif korelasyon göstermiştir. ALT düzeyleriyle lipid değerleri arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Oh ve ark.¹¹¹ ayrıca, ALT ile HOMA, açlık kan şekeri, insülin ve diyastolik kan basıncı arasında da ilişki bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda ALT ile HOMA ($r=0,148$, $p=0,025$) ve AKŞ ($r=0,137$, $p=0,038$,) arasında korelasyon saptadık. Fakat ALT ile sistolik veya diyastolik kan basınçları arasında korelasyon saptamadık.

Çalışmamızda, GGT değeri ile AKŞ ve HOMA arasında anlamlı korelasyon saptanırken, OGGT 2. saat kan şekeri ile korelasyon saptanmamıştır. AKŞ'nin diyabet açısından en büyük belirleyici güce sahip olduğu daha önce bildirilmiştir.⁵ Lee ve ark.¹¹⁵ 4088 Koreli işçi ile yaptıkları prospektif çalışmada, GGT artışının, diyabet gelişimi için erken ve duyarlı bir parametre olduğunu öne sürmüşlerdir. Wannamethee ve ark.¹¹⁶ 3500 hasta ile yaptıkları 5 yıllık takipte, ALT ve GGT artışının, yaşlı erkek hastalarda tip 2 diyabetin bağımsız belirteçleri olduğunu öne sürmüşlerdir. Nakanishi ve

ark.¹¹⁷ orta yaşlı Japon hastalarda, GGT yüksekliği ile BAG ve tip 2 DM gelişme riskinin arttığını belirtmiş, ancak AST veya ALT ile BAG veya tip 2 DM arasında ilişki saptamamışlardır. Çalışmamızda normoglisemik, bozulmuş glikoz toleransı ve tip 2 diyabeti olan 3 hasta grubu arasında, AST, ALT ve GGT değerlerinde anlamlı farklılıklar saptadık. BGT ve tip 2 diyabeti olan hastalar karşılaştırıldığında, her üç parametredeki anlamlı farklılık devam ederken, normoglisemik ve BGT olan hastalar karşılaştırıldığında bu fark ortadan kalkmaktaydı. Normoglisemik ve tip 2 diyabeti olan hastalar arasında ise, AST ve GGT değerlerindeki anlamlı farklılık devam ederken, ALT değerlerinde anlamlı fark saptanamadı. Karaciğer enzimleri ile tip 2 DM veya bozulmuş açlık glisemisi gelişme riski üzerine yukarıda sözü edilen çalışmalar prospektif olup, çalışmamızda, normoglisemik ve tip 2 diyabeti olan hastalar arasında ALT açısından anlamlı bir farklılık saptayamamamızın nedeni, çalışmamızın prospektif olmamasından kaynaklanabilir. Fakat, ALT ile HOMA ve AKŞ arasında pozitif anlamlı korelasyon saptanmış olması, diyabet riskinin artmış olmasına işaret edebilir.

Vazarova ve ark.¹¹⁸ vücut yağ miktarını ölçtükleri, insülin duyarlılığı ve sekresyonunu direk yollarla değerlendirdikleri, diyabetik olmayan 451 hastayı 7 yıl takip ettikleri çalışmada, ALT düzeyini, vücut yağ miktarından bağımsız olarak, hepatik insülin duyarlılığının azalması ve tip 2 DM riskiyle ilişkili bulmuşlardır. İnsülin direncinin göstergesi olarak kabul edilen HOMA ile ALT arasında korelasyon saptamış olmamız, bu çalışmanın verileri ile uyumluluk göstermektedir.

Hanley ve ark.¹¹⁹ insülin direnci ateroskleroz çalışması kohortunda ortalama 5,2 yıllık takip sonrasında, diyabetik olmayan 906 hastada insülin yanıtını sık örnekli iv glikoz tolerans testi ile ölçmüşlerdir. Tip 2 DM gelişen hastaların, daha yaşlı, daha yüksek AKŞ, OGGT 2.saat glikozu, BKİ, bel çevresi, insülin, CRP, AST ve ALT değerleri olduğunu saptamışlardır. AST ve ALT'nin BKİ, bel çevresi, insülin, açlık ve OGGT 2.saat kan şekeri ile pozitif, HDL ile negatif korelasyon gösterdiği gösterilmiştir. AST ve ALT'nin, obeziteden bağımsız olarak, artmış 5 yıllık diyabet riski ile anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da, AST ve ALT ile BKİ, BÇ ve AKŞ arasında korelasyon saptanırken ($p<0,05$), trigliserid, LDL ve HDL ile anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmamızda, HOMA ile ATP III kriter sayısı artışı ve insülin düzeyi arasında korelasyon saptanmıştır ($r=0,409$, $p=0,0001$). Saely ve ark.¹²⁰ 164'ü tip 2 diyabetik olan

750 hastada ATP III kriter sayısının artması ile HOMA ve LDL düzeylerinin arttığını, serum insülin düzeyinin, HOMA ve metabolik sendrom kriter sayısı ile korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Yine kardiyovasküler riskin, insülin dirençli diyabetik ve nondiyabetik bireylerde arttığını, HOMA ve metabolik sendromun vasküler olaylar için belirleyici olduğunu ve metabolik sendrom kriter sayısının artışıyla vasküler olay insidansında artış olduğunu bildirmişlerdir. Bonora ve ark.⁹⁸ metabolik hastalıklarda insülin direnci prevalans çalışmasında, insülin direncinin, metabolik bozuklukların sayısı ile doğrusal olarak arttığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da NAYKH’de, ATP III kriter sayısı ile HOMA ve insülin değerleri arasında korelasyon saptanmış olması bu çalışma ile uyumludur. Fan ve ark.¹¹² metabolik sendrom kriter sayısının artması ile BKİ artışı arasında anlamlı ilişki saptamıştır. Çalışmamızda da uyumlu sonuçlar saptanmıştır. NAYKH’daki diyabet riski, metabolik sendrom oranı ve insülin direncinin artması, bu hastalardaki kardiyovasküler olay riskinin de artışına işaret etmektedir.

Çalışmamızda, yaygın bir inflamatuvar gösterge olan CRP ile açlık ve OGGT 2. saat kan şekeri arasında korelasyon saptanmıştır. Hanley ve ark.¹¹⁹ insülin direnci ateroskleroz çalışması kohortunda CRP>3 mg/dl olan hastalarda diyabet riskinin 2 kat arttığını bildirmiştir. Hashimoto ve ark.¹²¹ diyabet öyküsü olmayıp, OGGT yapılarak diyabeti saptanmayan, otoimmün, inflamatuvar veya malign hastalığı olmayan, sigara içmeyen 123 hastadan bozulmuş glikoz toleransı olan bireylerin CRP değerlerinin, normoglisemiklere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Yine Hashimoto ve ark.¹²¹ CRP değerlerinin, BKİ, trigliserid, OGGT 1. ve 2. saat kan şekeri ile pozitif, HDL ile negatif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Sonuç olarak, BKİ ve OGGT 2. saat kan şekeri CRP için belirleyici olarak öne sürülmüştür. Kendi çalışmamızda, CRP ve BKİ arasında korelasyon yok iken, HDL ile anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Bu da, bilindiği gibi ateroskleroza karşı HDL’nin koruyucu bir faktör olduğuna işaret etmektedir.

Aranson ve ark.¹²² da, CRP ile açlık kan şekeri arasında korelasyon bildirmiştir. Tamakashi ve ark.¹²³ CRP ile açlık kan şekeri, BKİ, LDL, trigliserid, açlık insülini, sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında korelasyon olduğunu saptayıp, CRP’nin metabolik sendrom kriter sayısının artması ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır.

Lim ve ark.¹²⁴ 9773 hastalık kohortta, CRP'nin metabolik sendromda arttığını, bel çevresi, HDL ve açlık kan şekeri ile de korele olduğunu saptamışlardır.

Çalışmamızda metabolik sendromu olan ve olmayan hastalar arasında CRP değerlerinde anlamlı farklılık saptanamamış olup, CRP, bel çevresi veya HOMA ile de korele bulunmamıştır. Fakat CRP, normoglisemik ve tip 2 DM'si olan hastalar arasında anlamlı derecede farklı bulunmuştur. CRP, inflamasyonun göstergesi olarak, tip 2 diyabet gelişiminin ve dolayısıyla kardiyovasküler risk artışının önemli bir belirteçidir.

Çalışmamızda metabolik sendromu olan ve olmayan hastalar arasında, yaş açısından anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. Ford ve ark.⁶⁰ obezite ve metabolik sendromun yaş ile arttığını belirtmiş, Bedogni ve ark.¹⁰³ ise NAYKH'nin sistematik olarak yaş ile ilişkili olmadığını ortaya koymuşlardır.

Apo-B'nin, büyük epidemiyolojik çalışmalarda, koroner olayları LDL'den daha iyi tahmin edebildiği saptanmıştır.¹²⁵ Çalışmamızda apo-B'nin açlık kan şekeri, trigliserid ve LDL ile güçlü korelasyonu saptanmıştır. Ayrıca, metabolik sendromu olanların apo-B düzeylerinde anlamlı yükseklik mevcuttur. Bunlar Sattar ve ark.⁹² bulgularıyla uyumludur. Ayrıca bu çalışmada, HDL'nin apo-B ile güçlü negatif korelasyonu da bildirilmiştir. Fakat biz, HDL ile apo-B arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık. Sattar ve ark, apo-B'nin artmış olduğu hipertrigliseridemili hastaların, apo-B'nin normal olduğu bireylere göre daha fazla kardiyovasküler riske sahip olduklarını bildirmişlerdir.

Homosistinürinin prematür vasküler hastalıkla ilişkili olması ve bu hastalarda tromboembolik olay insidansının artmış olması nedeniyle homosisteinin ateroskleeroz ve metabolik sendromdaki yeri araştırılmıştır. Nygadr ve ark.¹²⁶ homosisteinin koroner arter hastalığında mortalitenin bir belirteci olduğunu bildirmişlerdir. Meigs ve ark.¹²⁷ hiperhomosisteinemisinin hiperinsülinemi ile ilişkili olduğunu ve endotelial hasarı yansıttığından, insülin direncindeki kardiyovasküler hastalık riski artışından sorumlu olabileceğini öne sürmüşlerdir. Godsland ve ark.¹²⁸ ise koroner arter kalsifikasyon skoru ile homosistein ilişkisini incelemiş ve anlamlı bir sonuç elde edememişlerdir. Bizim hasta grubumuzda metabolik sendromu olan ve olmayanlar arasında homosistein düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanamamıştır.

NAHYK olanlardan oluşan hasta grubumuzda nispeten yüksek sayılabilecek ortalama bel çevresi (104,8±10), metabolik sendromu olanlarda olmayanlara göre

anlamlı olarak daha yüksektir(0,0001). Bel çevresi visceral obezitenin göstergesidir. Bu, literatürdeki visceral obezitesi olanlarda insülin direnci ve metabolik sendrom riskinin yüksek olduğu⁶⁹ bilgisiyle koreledir. Ayrıca, İDF, WHO kriterlerinin Asya halkında doğru ve pratik olmadığı gözleminden yola çıkarak, obezite tanımında etnik farklılıkları dikkate almıştır.⁵¹.Buradan yola çıkılarak, ülkemizin de içinde bulunduğu coğrafyada, santral obezite tanımında bel çevresi için sınır değerin, kadınlarda 80cm, erkeklerde 94cm kabul edilmesi görüşü kabul görmektedir. Bu değerlerin esas alınması durumunda, NAYKH'de metabolik sendrom prevalansının daha yüksek olacağı şüphesizdir.

Sonuç olarak, NAYKH olanlarda tip 2 diyabet, bozulmuş glikoz toleransı, insülin direnci ve metabolik sendrom prevalansı artmıştır. İnsülin direnci ve kan şekerindeki artış beden kitle indeksinden bağımsız iken, metabolik sendrom prevalansı beden kitle indeksiyle artış göstermektedir. Çalışmamızın bulgularına dayanarak, NAYKH olan bireylerin, insülin direnci, diyabetes mellitus ve metabolik sendrom yönünden taranması ve önleyici tedavilerin başlanması gerektiği sonucunu çıkarabiliriz.

6. SONUÇLAR

NAYKH'de insülin direnci ve metabolik sendrom prevalansını araştırmayı amaçlayan çalışmamızda şu sonuçlar saptanmıştır.

1. NAYKH'de metabolik sendrom prevalansı artmıştır (% 56,5).
2. NAYKH'de metabolik sendrom prevalansı, BKİ ile ilişkilidir.
3. NAYKH'de BGT (% 28,3) ve tip 2 diyabet (% 22,1) prevalansı, aile öyküsünden ve BKİ'den bağımsız olarak artmıştır.
4. NAYKH'de tip 2 diyabet varlığı, AST ve GGT yüksekliği ile ilişkilidir.
5. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında HOMA ile değerlendirilen insülin direnci BKİ'den bağımsız olarak artmıştır..
6. Metabolik sendrom ile CRP arasında ilişki saptanamamıştır.
7. CRP, tip 2 diyabetle ilişkilidir.
8. Metabolik sendromun eşlik ettiği NAYKH'de homosistein düzeyi artmamıştır.

NAYKH'de metabolik sendrom, insülin direnci ve tip 2 diyabet sıklığının artması beraberinde kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini getirmektedir. NAYKH'de, bu klinik durumların erken tanınması, risk değerlendirilmesi yapılması, obezite, dislipidemi, diyet ve fiziksel inaktivite gibi düzeltilebilecek faktörlerin belirlenmesi ve erken tedavisi önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. **Fulop T, Tessier D, Carpentier A.** The metabolic syndrome. *Pathologie Biologie*, **2006**;54:375-386.
2. **Zimmet P, Alberti KG, Shaw J.** Global and social implications of the diabetes epidemic. *Nature*, **2001**;414:782-87.
3. **Alberti KG, Zimmet PZ.** Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*, **1998**;15:539- 53.
4. **Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).** *JAMA* **2001**;285:2486-97.
5. **Grundey SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, SavagePJ, Smith SC, Spertus JA, Costa F.** Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association /National Heart, Lung and Blood Insitute Scientific Statement. *Circulation*, **2005**;112:2735-2752.
6. **Haffner SM.** Prediabetes, insulin resistance, inflammation and CVD risk. *Diabetes Res Clin Pract*, **2003**; 61 (Supp 1): 9-18.
7. **Angulo P.** Non alcoholic fatty liver disease. *New England Journal of Medicine*, **2002**; 16: 1221-31.
8. **Wanless IR, Lentz JS.** Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology*,**1990**; 12: 1106-10.
9. **Farrell GC.** Nonalcoholic steatohepatitis :What is it, ad why is it important in the Asia- Pasific region?. *J of Gastroenterology and Hepatology*, **2003**; 18:124-138.
10. **Abrams GA, Kunde SS, Lazenby AJ, Clements RH.** Portal fibrosis and hepatic steatosis in morbidly obese subjects. A spectrum of non alcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, **2004**; 40:475-83.
11. **Marceau P, Biron S, Hould FS, Marceau S, Simard S, Thung SN, Kral JG.** Liver pathology and te metabolic syndrome X in severe obesity. *J of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **1999**;84:1513-1517.
12. **Younossi ZM, Diehl AM, Ong JP.** Non alcoholic fatty liver disease: An Agenda for cinical research. *Hepatology*, **2002**; 35:746-752.
13. **Sheth SG, Gordon FD, Chopra S.** Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* **1997**; 126:137.
14. **Clark JM, Brancati FL, Diehl AM.** Non alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, **2002**; 122: 1649-1657.
15. **Diehl AM, Poordad F.** Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. *Gastrointestinal and Liver Disease*. 7th ed,Volume 2 ,Philadelphia: Saunders, **2002**:1393-1401.
16. **Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE.** Non alcoholic fatty liver disease: Predictors of steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology*, **2001**;121:91-100.
17. **Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, Mullen KD.** The utility of radiological imaging in non alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, **2002**; 57:23-33.

18. **Bellentani S, Saccoccio G Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F, Cristaninni G, Tribelli C.** Prevalance of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy. *Ann Intern Med*, **2000**; 132: 112-7.
19. **Skelly MM,James PD, Ryder SD.** Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. *J Hepatology*, **2001**;35:195-199.
20. **Ong J, Younossi ZM, Speer C, Olano A, Gramlich T, Boparai N.** Chronic hepatitis C an superimposed non alcoholic fatty liver disease. *Liver* **2001**; 21:266-271.
21. **Bacon BR, Farahvash MJ, Janney JG, Neuschwander-Tetri BA.** Nonalcoholic Steatohepatitis: An expanded clinical entity. *Gastroenterology* **1994**;107:1103-1106.
22. **Marchesini G, Brizi M, Morselli Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, Forlani G, Melchionda N.** Associaton of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *The American Journal of Medicine*, **1999**;107:450-455.
23. **Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD.** Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, **1999**; 30:1356-62.
24. **Sheth, SG, Gordon, FD, Chopra, S.** Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med*, **1997**; 126:137.
25. **Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, Khalil L, Turpin G, Opolon P, Poynard T.** Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology*, **2000**;118:1117-1123.
26. **Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, Mc Cullough AJ.** Non alcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*, **1999**; 116:1413 -1419.
27. **Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Baldt MD, Parks EJ.** Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Clinical Investigation*, **2005**; 115:1343.
28. **Leclercq IA, Farell GC, Field J, Bell DR, Gonzalez FJ, Robertson GR.** CYP2E1 and CYP4A as microsomal catalysts of lipid peroxides in murine nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of Clinical Investigation* , **2000**;105:1067-75.
29. **Leclercq IA, Farrell CG, Schriemer R, Robertson GR.** Leptin essential for the hepatic fibrogenic response to chronic liver injury. *Journal of Hepatology*, **2002**;37:206 -13.
30. **Teli MR, James OFW, Burt AD, Bennett MK, Day CP.** The natural history of non alcoholic fatty liver: a follow up study. *Hepatology*, **1995**;22:1714-9.
31. **Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW.** The natural history of non alcoholic steatohepatitis: a follow up study of forty two patients for up to 21 years. *Hepatology*, **1990**;11:74-80.
32. **Matteoni CA,Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, Mc Cullough AJ.** Non alcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*, **1999**; 116: 1413-1419.
33. **Anderson T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P.** Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *Journal of Hepatology*, **1991**;12:224-229.
34. **Lin HZ, Yang SQ, Kujhada F.** Metformin reverses nonalcoholic faty liver disease in obese leptin deficient mice. *Nat Med*, **2000**;6: 998-1003.
35. **Shimomura I, Hammer RE, Ikemoto S, Brown MS, Goldstein JL.** Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature*, **1999**;401: 73-76.

36. **Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomasetti S, Zoli M, Mechionda N.** Metformin in nonalcoholic steatohepatitis. *Lancet*, **2001**;358:893-894.
37. **Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KB, Oliver B, Bacon BR.** Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with PPAR gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology*, **2003**;38:1008-1017.
38. **Belfort B, Harrison SA, Brown K, Darland J, Finch J, Hardies J, Balas B, Gastaldelli A, Tio F, Pulcini J, Berria R, Ma JZ.** A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*, **2006**;12:2297-2307.
39. **Lavine JE.** Vitamin E treatment on nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr*, **2000**;136:734-738.
40. **Greenspan FS, Gardner DG.** Basic and Clinical Endocrinology. 7th ed, New York, Mc Graw Hill, **2004**: 660-666.
41. **Henquin JC.** Cell Biology of Insulin Secretion. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. *Diabetes Mellitus*. 14th ed, Boston: Lippincott Williams and Wilkins, **2005**: 83-102.
42. **Sesti G.** Pathophysiology of insulin resistance. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, **2006**;20:665-679.
43. **Shepherd PR, Kahn BB.** Glucose transporters and insulin action. *The New England Journal of Medicine*, **1999**;341:248-257.
44. **Bolu E.** İnsülin Etkisi ve İnsülin Direnci Mekanizmaları. 1. Metabolik Sendrom Sempozyumu. Antalya, **2004**:47-69.
45. **Kahn CR, Saltiel AR.** The Molecular Mechanism of Insulin Action and the Regulation of Glucose and Lipid Metabolism. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. *Diabetes Mellitus*. 14th ed, Boston: Lippincott Williams and Wilkins, **2005**: 145- 164.
46. **Yumuk V.** Yağ ve kas dokuda insülin direnci. 1. Metabolik Sendrom Sempozyumu. Antalya, **2004**: 79- 80.
47. **Hawkins M, Rosetti L** Insulin Resistance and Its Role in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. *Diabetes Mellitus*. 14th ed, Boston: Lippincott Williams and Wilkins, **2005**: 425-441.
48. **Lauro D, Kido Y, Castle AL, Zarnowski MJ, Hayashi H, Ebina Y, Acilci D.** Impaired glucose tolerance in mice with a targeted impairment of insulin action in muscle and adipose tissue. *Nature Genetics*, **1998**;20:294-98.
49. **Karşıdağ K.** Karaciğer ve Beta Hücrelerinde İnsülin Direnci.1. Metabolik Sendrom Sempozyumu. Antalya, **2004**:75-77.
50. **Wallace JM, Levy JC, Matthews DR.** Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* **2004**;27:1487-1495.
51. **Zimmet ZP, Grundy SM, Eckel RE.** The metabolic syndrome. *Lancet*, **2005**;365:1415-28.
52. **Boden G.** Effect of free fatty acids (FFA) on glucose metabolism: significance for insulin resistance and type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, **2003**;111:121-4.
53. **Murakami T, Michelagnoli S, Longhi R, Gianfranceschi F, Calabresi L, Sirtari CR, Franceschini G.** Triglycerides are major determinants of cholesterol esterification / transfer and HDL remodelling in human plasma. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, **1995**;15:1819-28.

54. **Brinton EA, Eisenberg S, Breslow JL.** Increased apo A-I and apo A-II fractional catabolic rate in patients with low high density lipoprotein-cholesterol levels with or without hypertriglyceridemia. *J Clin Invest* **1991**;87:536-44.
55. **Deen D.** Metabolic syndrome: time for action. *American Family Physician*, **2004**;69:2875-2882.
56. **Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, Jain AK, Henderson J, Lu W, Howard BV; Strong Heart Study.** İnsulin resistance, the metabolic syndrome , and risk of cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care*, **2003**;26: 861- 7.
57. **Balkau B, Charles MA.** Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*, **1999**;16:442-43.
58. **Sansoy V.** Dünyada ve Türkiye’de Metabolik Sendrom. 1. Metabolik Sendrom Sempozyumu. Antalya, **2004**:13-15.
59. **Ford ES, Giles WH, Dietz WH.** Prevalance of metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*, **2002**;287:356-59.
60. **Ford ES, Giles WH, Mokdad AH.** Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US Adults. *Diabetes Care*, **2004**; 27:2444.
61. **Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB.** Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, **2005**; 112:3066.
62. **Metabolik Sendrom Araştırma Grubu.** METSAR sonuçları. XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya, **2004**.
63. **Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tutuncu Y, Sargin M, Dincçag N, Karsidag K, Kalaca S, Özcan C, King H.** Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey; the results of Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*, **2002**; 4: 1551-1556.
64. **Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB.** The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*, **2003**; 163:427.
65. **Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB.** Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*, **1999**; 159:1104.
66. **Palaniappan L, Carnethon MR, Wang Y, Hanley AJ, Fortmann SP, Haffner SM, Wagenknecht L.** Insulin resistance and Atherosclerosis Study. Predictors of the incident metabolic syndrome in adults: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*, **2004**; 27:788.
67. **Abbasi F, Brown BW, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM.** Relationship between obesity, insulin resistance and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol*, **2002**;40:937-43.
68. **Hutley L, Prins JB.** Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. *Am J Med Sci*, **2005**;330:280-9.
69. **Despres JP.** Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med*, **2006**;3:52-63.
70. **Despres JP, Lemieux I.** Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, **2006**;444:881-886.
71. **Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW.** Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* , **2003**;112:1796-808.

72. **Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, Capeau J, Feve B.** Recent advances in the relationship between obesity, inflammation and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* **2006**;17:4-12.
73. **Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M.** Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, **1998**; 339: 229-234.
74. **Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Sekikawa A Kato T.** Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care*, **1999** ;22(6):920-4.
75. **Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM, Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP).** NCEP defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age over 50 years and older. *Diabetes*, **2003**; 52:1210-1214.
76. **Genuth S, Alberti KG, Benneth P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebowitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Shaw C, Zimmet P, Stern M.** Follow- up report on diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, **2003**; 26 (11):3160-7.
77. **Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT.** The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA*, **2003**; 289:2560-72.
78. **Brook RD, Julius S.** Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *Am J Hypertens*, **2000** ;13:112–122.
79. **Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lethovirta M, Jacob S, Yki-Jarvinen H.** Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance. *Hypertension*, **1997**;30:1144-9.
80. **Prasad A, Quyyumi AA.** Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome. *Circulation*, **2004**; 110: 1507-1512.
81. **Caballero AE.** Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: A road to diabetes and heart disease. *Obesity Research* **2003**; 11: 1278-1289.
82. **Oğuz A.** Kardiyovasküler Hastalıkların Patogeneğinde, Önlenmesinde ve Tedavisinde Doku Renin Anjiyotensin Sistemi. İstanbul: Mas Matbaacılık, **2002**.
83. **Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, Wilson PW, D'Agostino RB.** C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation*, **2004**; 110:380-85.
84. **Ebstein FH, Kohler HP, Grant PJ.** Plasminogen- activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*, **2000**;342:1794-1801.
85. **Anand SS, Yi Q, Gerstein H, Lonn E, Jacobs R, Vukson V, Teo K, Davis B, Yusuf S, Montague P.** Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease. *Circulation*, **2003**; 108: 420-425.
86. **Greenspan FS, Gardner DG.** Basic and Clinical Endocrinology. 7th ed, New York, Mc Graw Hill, **2004**: 530-535.

87. **Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A.** Prevalance and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab*, **1999**;84:165-169.
88. **Lobo RA, Carmina E.** The importance of diagnosing polycystic ovary syndrome. *Annals of Internal Medicine*, **2000**; 132:989-993.
89. **Agarwal N, Sharma BC.** Insulin resistance and clinical aspects of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Hepatology Research*, **2005**;33:92-96.
90. **Libby P.** The Pathogenesis of Atherosclerosis. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed, New York: Mc Graw Hill, **2005**:1425-1430.
91. **Caballero AE.** Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: A road to diabetes and heart disease. *Obesity Research*, 2003; 11: 1278-1289.
92. **Sattar N, Williams K, Sniderman AD, D'Agostino RB, Haffner SM.** Comparison of the associations of apolipoprotein B and non-high density lipoprotein cholesterol with factors in patients with the metabolic syndrome in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation*, **2004**;110:2687-2693.
93. **Grundy SM, Cleeman JI, Merz JNB, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC, Stone NJ.** Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*, **2004**;110:227-239.
94. **Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee.** The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*, **2003**; 289: 2560–2572.
95. **The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group; The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial.** Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, **2002**; 288: 2981–2997.
96. **American Diabetes Association.** Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, **2005**;38:4-36.
97. **Siqueira ACG, Cotrim HP, Rocha R, Carvalho HM, Freitas LAR, Barreto D, Gouveia L, Landeiro L.** Nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance: importance of risk factors and histological spectrum. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, **2005**;17:837-841.
98. **Bonora E, Kiehl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Muggeo M.** Prevalance of insulin resistance in metabolic disorders. *Diabetes*, **1998**;47:1643-1649.
99. **Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Fujii K, Omatsu T.** The metabolic syndrome as predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann of Int Med*, **2005**;143:722- 28.
100. **Marchesini G, Forlani G, Bugianesi E, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, Rizzetto M.** Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis and metabolic syndrome. *Hepatology*, **2003**;37:917-23.

101. **Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes Walker J, Hui JM, Fung C, Karim R, Lin R.** NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with insulin resistance syndrome. *Hepatology*, **2002**; 35:497-499.
102. **Oh SY, Cho YK, Kang MS, Yoo TW, Park JH, Kim HJ, Park D, Sohn C, Jeon WK, Kim B, Son BH, Shin JH.** The association between increased alanine aminotransferase activity and metabolic factors in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism Clinical and Experimental*, **2006**;5:1604-1609.
103. **Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tribelli C, Marchesini G, Bellentani S.** Prevalance of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: The Dionysos Nutrition and Liver Study. *Hepatology*, **2005**;42:44-52.
104. **Joseph AE, Saverymuttu SH, al-Sam S, Cook MG, Maxwell JD.** Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol*, **1991**;43:26-31.
105. **Comert B, Mas MR, Erdem H, Dinç A, Saglamkaya U, Cigerim M, Kuzhan O, Unal T, Kocabalkan F.** Insulin resistance in nonalcoholic steatohepatitis. *Dig Liver Dis*, **2001**;33:353-8.
106. **Gokcel A, Baltali M, Tarim E, Bagis T, Gumurdulu Y, Karakose H, Yalcin F, Akbaba M, Guvener N.** Detection of insulin resistance in Turkish adults: a hospital based study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **2003**;5:126-130.
107. **Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N, Cassader M, David E, Cavallo- Perin P, Rizzetto M.** Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance and metabolic syndrome: further evidence for an etiological association. *Hepatology*, **2002**;35(2):367-72.
108. **Willner IR, Waters B, Patil SR, Reuben A, Morelli J, Riely CA.** Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency and severity of disease. *Gastroenterology*, **2001**;96:2813-2814.
109. **Rocha R, CotrimHP, Carvalho M, Siqueira AC, Braga H, Freitas LA.** Body mass index and waist circumference in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hum Nutr Dietet*, **2005**;18:365-370.
110. **Sargin M, Bayramiçli UO, sargin H, Orbay E, Yayla A.** Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. Is OGGT indicated in nonalcoholic fatty liver disease? *J Clin Gastroenterol*, **2003**;37:399-402.
111. **Oh SY, Cho YK, Kang MS, Yoo TW, Park JH, Kim HJ, Park D, Sohn C, Jeon WK, Kim B, Son BH, Shin JH.** The association between increased alanine aminotransferase activity and metabolic factors in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism Clinical and Experimental*, **2006**;5:1604-1609.
112. **Fan JG, Zhu J, Li XJ, Chen L, Lu YS, Li L, Dai F, Li F, Chen SY.** Fatty liver and the metabolic syndrome among Shanghai adults. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **2005**;20:1825-1832.
113. **Seppala Lindroos A, Vehkavaara S, Hakinen AM, Goto T, Westerbacka J, Sovijarvi A, Halavaara J, Yki-Jarvinen H.** Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **2002**;87(7):3023-28.
114. **Lee JH, Rhee PL, Lee JK.** Role of hyperinsulinemia and glucose intolerance in pathogenesis of nonalcoholic fatty liver patients with normal body weight. *Korean J Intern Med*, **1998**;13:12-14.
115. **Lee DH, Ho MH, Kim JH, Christiani DC, Gross M, Steffes M, Blomhoff R, Jacob DR.** Gamma glutamyl transferase and diabetes-a 4 year follow up study. *Diabetologia*, **2003**;46:359-364.

116. **Wannamethee SG, Shaper AG, Lenna L, Wincup PH.** Hepatic enzymes, the metabolic syndrome and the risk of type 2 diabetes in older men. *Diabetes Care*, **2005**;28:2913-8.
117. **Nakanishi N, Nishira K, Li W, Sato M, Suzuki K, Tatara K.** Serum Gamma glutamyl transferase and development of impaired fasting glucose and type 2 diabetes in middle aged Japanese men. *Journal of Internal Medicine*, **2003**;254:28-295.
118. **Vazarova B, Stefan N, Lindsay RS, Saremi A, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA.** High alanin aminotransferase is associated with decreased hepatic insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes*, **2002**;51:1889-1895.
119. **Hanley Aj, Williams K, Festa A, Wagenknecht LE, D'agostino RB, Kempf J, Zinman B, Haffner SM;Insulin Resistance Atherosclerosis Study.** Elevations in markers of liver injury and risk of type 2 diabetes, Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes*, **2004**;53:2623-1632.
120. **Saely CH, Aczel S, Marte T, Langer P, Hoefle G, Drexel H.** The metabolic syndrome, insulin resistance and cardiovascular risk in diabetic and nondiabetic patients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **2005**;90:5698-5703.
121. **Hashimoto K, Kasayama S, Yamamoto H, Kurebayashi S, Kawase I, Koga M.** Strong association of C-reactive protein with body mass index and 2h post challenge glucose in nondiabetic, nonsmoker subjects without hypertension. *Diabet Med*, **2004**;21:581-5.
122. **Aranson D, Bartha P, Zinder O, Kerner A, Shitman E, Markiewicz W, Brook GY, Levy Y.** Association between fasting glucose and C-reactive protein in middle aged subjects. *Diabet Med*, **2004**;21:39-44.
123. **Tamakashi K, Yatsuya H, Kanda T, Hori Y, Ishikawa M, Zhang H, Murata C, Otsuka R, Zhu S.** The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low grade inflammatory state. *Int J Obes Relat Metab Disord*, **2003**;27:443-449.
124. **Lim S, Lee HK, Kimm KC, Park C, Shin C, Cho NH.** C-reactive protein level as an independent risk factor of metabolic syndrome in Korean population. CRP as risk factor of metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*, **2005**;70:126-133.
125. **Sniderman AD, Furberg CD, Keech A.** Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin therapy. *Lancet*, **2003**;361:777-780.
126. **Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE.** Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *The New England Journal of Medicine*, **1997**;337:230-236.
127. **Meigs JB, Jacques PF, Selhub J, Singer DE, Nathan DM, Rifai N, D'agostino RB, Wilson PW; Framingham Offspring Study.** Fasting plasma homocysteine level in the insulin resistance syndrome: The Framingham Offspring Study. *Diabetes Care*, **2001**;24:1403-1410.
128. **Godsland IF, Elkeles RS, Fehr MD, Nugaro F, Rubens MB, Khan M, Donovan J, Flather MD; PREDICT Study Group.** Coronary Calcification, homocysteine, C-reactive protein and the metabolic syndrome in type 2 diabetes; The Prospective Evaluation of Diabetic Ischemic Heart Disease by Coronary Tomography (PREDICT) Study. *Diabet Med*, **2006**;23:1192-1200.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Filiz ARAZ
Doğum Tarihi ve Yeri : 1978, İskenderun
Medeni Hali : Bekar
Adres : Çay Mah. 104 sk.. No: 17/10 İskenderun/ HATAY
Telefon : 0 (535) 624 00 20
E-Mail : filiz_araz@yahoo.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Yabancı Dil (ler) : İngilizce