



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**METABOLİK SENDROM VE İNSÜLİN DİRENCİ OLAN
HASTALARDA ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ DÜZEYİ**

Dr. MUHİTTİN PEKUZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DÜZCE-2011



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**METABOLİK SENDROM VE İNSÜLİN DİRENCİ OLAN
HASTALARDA ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ DÜZEYİ**

Dr. MUHİTTİN PEKUZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Doç. Dr. YUSUF AYDIN

DÜZCE-2011

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve eğitim sürecimde maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım çok değerli hocam ve Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Yusuf AYDIN' a,

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle büyük emekleri geçen değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Tansu SAV, Yrd. Doç. Dr. Ali KUTLUCAN, Prof. Dr. Necip AYTUĞ, Doç. Dr. Hakan CİNEMRE, Yrd. Doç. Dr. Orhan KOCAMAN' a, İhtisas sürem boyunca devam ettiğim rotasyonlar sırasında birlikte çalışma fırsat ve şansını bulduğum Doç. Dr. Hakan ÖZHAN, Doç. Dr. Sinan ALBAYRAK, Doç. Dr. Peri ARBAK, Doç. Dr. Öner BALBAY, Doç. Dr. Ali Nihat ANNAKKAYA, Yrd. Doç. Dr. Leyla AYDIN, Prof. Dr. M. Faruk GEYİK, Doç. Dr. Davut ÖZDEMİR, Doç. Dr. Mustafa YILDIRIM' a,

İstatistik çalışmalarında yardımları için Doç. Dr. Handan ANKARALI' ya,

Asistanlığım süresince benden yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşirelerine ve tüm hastane personeline,

Yardımlarını ve sevgilerini benden esirgemeyen sevgili eşime, biricik oğluma, anneme ve babama, tüm kalbimle,

Teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Muhittin PEKUZ

ÖZET

Amaç : Metabolik sendrom (MS), insülin direnci temelinde ortaya çıkan, klinik tablosunda proinflatuar ve protrombotik öğeleri bulunduran, kardiyovasküler hastalık riskinin artışı ile ilişkili risk faktörü topluluğudur. Çalışmamızda, metabolik sendrom ve insülin direnci bulunan hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerinden biri olan ortalama trombosit hacmi (MPV) düzeyleri ile MS komponentleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal-metod : Bu çalışmaya, Kasım 2010 - Ocak 2011 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Endokrinoloji ve Dahiliye Polikliniğine başvuran 122 hasta ve 38 sağlıklı kontrol grubu alındı. Obez hastalardan oluşan vaka grubu MS kriterleri ve insülin direncine göre üç gruba ayrıldı. Hastaların bel/kalça oranı, vücut kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol, açlık kan şekeri, insülin, HbA1c ve MPV ölçümleri yapıldı. HOMA değerleri hesaplandı.

Bulgular : MS'lu hastalarda kontrol grubuna göre, tüm MS parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik mevcuttu. İnsülin direnci olan grupta vücut kitle indeksi, sistolik ve diyastolik tansiyon, trigliserid, LDL kolesterol, açlık kan şekeri, insülin, HbA1c, HOMA-IR, ürik asit, hsCRP değerleri diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Multiple lineer regresyon analizinde hepatosteatoz varlığı ile VKİ, HOMA-IR, ALT ve LDL kolesterol düzeyleri arasında pozitif anlamlı ilişki saptandı. Olguların MPV sonuçları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı.

Sonuç : Çalışmamızda kardiyovasküler hastalık ve trombotik olaylar açısından risk faktörü olduğu öne sürülen MPV'nin MS ve içerdiği kriterlerle ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir. MPV'nin metabolik sendromlu hastaların takibinde ve mikrovasküler komplikasyon riskinin tahmin edilmesinde etkinliğinin değerlendirilmesi için daha büyük çaplı ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler : Metabolik sendrom, insülin direnci, ortalama trombosit hacmi.

ABSTRACT

Purpose: Metabolic syndrome (MS), emerged in the basis of insulin resistance, is a collection of risk factors associated with an increased risk of cardiovascular disease in which there is a clinical picture containing proinflammatory and prothrombotic items. In our study, in patients with metabolic syndrome and insulin resistance, the association between the metabolic syndrome components and the levels of mean platelet volume (MPV) which is one of the cardiovascular risk factors aimed to be evaluated.

Material and method: In this study 122 patients and 38 healthy control subjects admitted to the Duzce University Endocrinology and Internal Medicine clinics between November 2010 – January 2011 included. The case group of patients, who were obese, divided into three groups according to MS criteria and insulin resistance. Patients waist/hip ratio, body mass index, systolic and diastolic blood pressure, triglyceride, LDL cholesterol, HDL cholesterol, fasting blood glucose, insulin, HbA1c, and MPV were measured. HOMA values were calculated.

Results: In the all parameters of the MS there was statistically significant elevation in patients in metabolic syndrome than the control group. In the group with insulin resistance, body mass index, systolic and diastolic blood pressure, triglyceride, LDL cholesterol, fasting blood glucose, insulin, HbA1c, HOMA-IR, uric acid, hsCRP values were found significantly higher than the other groups ($p<0.05$). In multiple regression analysis with the presence of hepatosteatosis, a positive significant relationship was found between the values of BMI, HOMA-IR, ALT, and LDL cholesterol levels. When the MPV results of the cases were examined, there was not any statistically significant differences found in between the groups.

Conclusion: In our study, MPV which is suggested as a risk factor for cardiovascular disease and thrombotic events have shown to be no relationship with MS and its criterias. We believe that to evaluate the efficacy of MPV in the follow-up of patients with metabolic syndrome and predicting the risk of microvascular complications, large-scale and long-term studies are needed.

Key words: Methabolic syndrome, insüline resistance, mean platelet volume.

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv-vi
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	vi-viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Metabolik Sendrom	3
2.1.1. Metabolik sendrom tanımı.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Tanı kriterleri	5
2.1.4. Etyoloji	9
2.2. Metabolik Sendrom ile Birlikte Görülen Klinik Durumlar	10
2.2.1. Obezite.....	10
2.2.2. Hipertansiyon.....	12
2.2.3. Aterojenik dislipidemi.....	13
2.2.4. Glikoz metabolizma bozukluğu	14
2.2.5. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı	15
2.2.6. Hiperkoagülobilite, protrombotik durum	15
2.2.7. Proinflamatuvar durum	16
2.2.8. Endotel fonksiyon bozukluğu	16
2.2.9. Polikistik over sendromu (PKOS)	16
2.3. İnsülin ve İnsülin Direnci	17
2.3.1. İnsülin sekresyonu.....	17

2.3.2. İnsülin direnci	17
2.3.3. İnsülin direnci ölçüm yöntemleri	18
2.3.4. Homeostasis model assesment (HOMA)	19
2.3.5. Karaciğerde insülin direnci.....	20
2.3.6. Kas ve yağ dokusunda insülin direnci.....	20
2.3.7. Beyinde insülin direnci.....	20
2.3.8. Beta hücrelerinde insülin direnci.....	21
2.3.9. Metabolik sendrom,insülin direnci ve ürik asit ilişkisi	21
2.3.10. Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP)	21
2.4. Metabolik Sendrom – Klinik Yaklaşım	22
2.4.1. Fiziksel aktivite	22
2.4.2. İlaç tedavileri	23
2.5. Trombositler	24
2.5.1. OTH.....	24
2.5.2. OTH ölçüm yöntemleri	25
2.5.3. OTH klinik önemi	25
2.5.4. Akut koroner sendrom ve OTH	26
2.5.5. Serebrovasküler hastalık ve OTH	26
2.5.6. Diabetes mellitus ve OTH	27
2.5.7. Hiperlipidemi ve OTH	27
2.5.8. Hipertansiyon ve OTH	28
2.5.9. Sigara ve OTH	28
2.5.10. Gebelik ve OTH.....	28
2.5.11. Egzersiz ve OTH.....	28
2.5.12. Kullanılan ilaçların OTH’a etkisi.....	29

3. MATERİYAL ve METOD	30
3.1. Vakaların Klinik Değerlendirmesi ve Grupların Seçilmesi	30
3.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri	31
3.3. Metabolik Sendrom Tanımlanması	31
3.4. Çalışma Dışında Bırakma Kriterleri	31
3.5. Antropometrik Ölçümler	32
3.6. İstatistiksel Analiz	34
4. BULGULAR	35
4.1. OTH ile İlgili Analizler.....	48
4.2. Hepatosteatoz ile İlgili Analizler	49
4.2.1. Hepatosteatoz ve regresyon analizleri.....	50
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ	58
7. KAYNAKLAR	59

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. ATP III'e göre çeşitli toplumlarda metabolik sendrom prevalansı
Tablo 2. Metabolik sendrom için WHO tanı kriterleri
Tablo 3. EGIR-1999, Metabolik sendrom tanı kriterleri
Tablo 4. NCEP-ATP III 2001 Metabolik sendrom tanı kriterleri
Tablo 5. AACE - 2003 Metabolik sendrom tanı kriterleri
Tablo 6. IDF'ye göre etnik grupların bel çevresi değerleri
Tablo 7. IDF- 2005, Metabolik sendrom tanı kriterleri
Tablo 8. Son ATP III kriterleri
Tablo 9. Erişkinlerde Obezitenin Sınıflandırılması
Tablo 10. İnsülin direncine neden olan edinsel faktörler
Tablo 11. ATP III tedavi hedefleri AHA ve NIH tarafından revize edilmiştir
Tablo 12. OTH'ni değiştiren durumlar

Tablo 13. Grupların klinik özellikleri

Tablo 14. NCEP ATP III -2005, Metabolik sendrom tanı kriterleri

Tablo 15. Erişkinlerde obezitenin sınıflandırması

Tablo 16. Grup 1: Metabolik sendrom ve insülin direnci olmayan obez hastalar

Tablo 17. Grup 2: Metabolik sendromu olan, insülin direnci olmayan obez hastalar

Tablo 18. Grup 3: Metabolik sendrom ve insülin direnci olan obez hastalar

Tablo 19. Grup 4: obezite, metabolik sendrom ve IR olmayan sağlıklı kontrol grubu

Tablo 20. Grup 1 ve Grup 4 özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 21. Grup 1 ve Grup 2 özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 22. Grup 2 ve Grup 3 özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 23. Grup 1 ve Grup 3 özelliklerinin karşılaştırılması

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Metabolik sendrom patogenezi

Şekil 2. Grupların yaş dağılımı

Şekil 3. Grupların demografik özellikleri

Şekil 4. Metabolik Sendrom komponentlerinin gruplara göre dağılımı

Şekil 5.1. Gruplar arasında bazı istatistiksel anlamlı değişiklikler

Şekil 5.2. Gruplar arasında bazı istatistiksel anlamlı değişiklikler

Şekil 5.3. Gruplar arasında bazı istatistiksel anlamlı değişiklikler

Şekil 6. OTH'nin gruplara göre dağılımı

Şekil 7. Hepatosteatoz ve gruplara göre yüzde olarak dağılımı

KISALTMALAR

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

ATP: Erişkin Tedavi Paneli

BAG: Bozulmuş Açlık Glikozu

BGT: Bozulmuş Glikoz Toleransı

BÇ: Bel Çevresi

DM: Diabetes Mellitus

DPP: Diyabet Önleyici Program
E: Erkek, K: Kadın
EDTA: Etilen Diamin Tetra Asetikasit
EGIR: İnsülin Direnci Çalışma Grubu
HbA1c: Hemogloblin A1c
HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HOMA-IR: Homeostasis Model Assesment-İnsülin Direnci
HsCRP: Yüksek Duyarlıklı C-Reaktif Protein
HT: Hipertansiyon
IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IR: İnsülin Rezistansı
KAH: Koroner Arter Hastalığı
MPV: Mean Platelet Volume
MS: Metabolik Sendrom
NASH: Nonalkolik Steatohepatit
NAYKH: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NCEP: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
NHANES III: National Health and Nutrition Examination Survey
NHLBI: Ulusal Kalp-Akciğer-Kan Enstitüsü
OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi
OTH: Ortalama Trombosit Hacmi
PKOS: Polikistik Over Sendromu
RIA: Radyo Immün Assay
TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TKŞ: Tokluk Kan Şekeri
IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
WHO: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Metabolik sendrom (MS), 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. Son 20 yılda, dünya genelinde, obezite ve diyabet prevalansındaki artışla yakından ilişkili olarak, metabolik sendromlu hasta sayısında ciddi artış gözlenmiştir (1).

Tüm dünyada ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmeye başlayan bu konu ile ilgili olarak, 1998'de Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, 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 (2).

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 (3).

Tip 2 diyabet (Tip 2 DM), kardiyovasküler komplikasyonları, aşikar diyabet ortaya çıkmadan önce geliştiği için kardiyovasküler bir hastalık olarak kabul edilir. Makrovasküler komplikasyonların engellenebilmesi ve tip 2 DM gelişiminin geciktirilebilmesi açısından, glikoz tolerans bozukluğu ve bozulmuş açlık glisemisi ile ifade edilebilen prediyabetin tanınması önemlidir. Tip 2 DM ve majör komplikasyonlarının etiyopatogenezinde insülin direnci yer almaktadır. İnsülin direnci, tip 2 DM ve metabolik sendrom varlığının belirlenmesi, hem bu nedenlerden, hem de metabolik sendromda var olan kardiyovasküler hastalık riskinden dolayı önemlidir (4).

Trombositler aterosklerozun akut komplikasyonlarının gelişiminde anahtar rol oynamaktadır. Ateroskleroz gelişiminde ilk aşama, trombositlerin endotele adezyonudur. Akut koroner sendromlar aterosklerotik plakta rüptür, koagülasyon

kaskadının aktivasyonu ve platelet adhezyon, aktivasyon ve agregasyonundan oluşan ortak patofizyolojik mekanizma ile meydana gelmektedir (5).

Daha büyük trombositlerin metabolik olarak daha aktif olması nedeni ile trombosit hacmi, platelet fonksiyonlarının belirleyicilerinden biridir. Daha büyük trombosit hacmini gösteren artmış MPV platelet fonksiyonlarının ve aktivasyonunun göstergesi olarak değerlendirilmekte ve artmış kardiyovasküler hastalık riskinin göstergesi olarak kabul edilmektedir (6).

Koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, renal arter stenozu ve serebrovasküler hastalıklar gibi aterosklerotik hastalıkların varlığında MPV artar. Ayrıca hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, son dönem böbrek yetmezliği ve obezite gibi ateroskleroz için risk faktörlerinin varlığında da MPV'nin artabileceği gösterilmiştir (7).

Çalışmamızda, tip 2 DM tanı ve tedavi öyküsü olmayan metabolik sendrom, obezite ve insülin direnci bulunan hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerinden biri olan MPV düzeyleri ile metabolik sendrom klinik ve laboratuvar bulguları arasında (açlık kan şekeri, HbA1c, HOMA-IR, hsCRP, ürik asit, HDL, trigliserid ve non alkolik karaciğer yağlanması gibi) ilişkinin araştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Metabolik Sendrom

MS, insülin direnci sendromu veya sendrom X olarak da bilinen, birçok metabolik ve kardiyovasküler hastalığı içinde barındıran bir sendromdur. Gerald M Reaven, 1988 yılında insülinle uyarılmış glukoz uptake'ine direnç, glikoz intoleransı, hiperinsülinemi, artmış VLDL, azalmış HDL-kolesterol düzeyleri ve hipertansiyondan oluşan, beraberinde iskemik kalp hastalığı riskinin artışıyla olduğu bulgular bütününe "Sendrom X" adını vermiştir (8).

1989 yılında Kaplan bu tanıma ilave olarak "ölümcül dördlü" (deadly quartet) ifadesini kullanmıştır (9). 1991 Ferrannini insülin direnci sendromu kavramı ile hipertansiyon arasındaki ilişkiyi vurgulamıştır (10). 1992'de Juhan Vague ve ark. metabolik sendrom ile protrombotik bozukluklar arasındaki ilişkileri incelediler (11).

Mikroalbuminürinin; MS, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi ve genetik faktörler 1993'te Yudkin tarafından yayımlandı (12).

2000 yılındaki A. Festa ve ark.'nın yaptığı metabolik sendromda subklinik inflamasyonun önemini gösteren çalışmadan sonra, günümüze kadar başta C-Reaktif Protein olmak üzere MS ile inflamasyon göstergeleri arasındaki ilişkiyi araştıran yüzlerce çalışma yapılmıştır (13).

MS tanımlamalarındaki kavram kargaşasına rağmen insülin direncinin, MS ile eş anlamlı olmadığını unutmamak gerekir. MS'da insüline bağımlı glikoz kullanımına direncin bulunması, diğer metabolik bozuklukların da bulunma olasılığını arttırmaktadır. MS'lu hastalarda kardiyovasküler hastalık ve diyabet riskinin artması dışında; polikistik over sendromu (PKOS), nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), safra taşları, astım, uyku bozukluğu ve bazı kanser formlarının da arttığı ileri sürülmektedir (14).

Aslında MS'un tanımındaki parametrelerin bir hastalığın ortak bulguları mı yoksa bir kaçının beraber olması ile mi bu sendromun oluştuğu artık önemini yitirmiştir. Çünkü diyabet gelişimi ve kardiyovasküler hastalık gelişimini engellemek için önemli olan tanımdan ziyade bireylerde bu riskleri geriletme ve ortadan kaldırmaktır (15).

2.1.2. Epidemiyoloji

MS, çağımızın en önemli sağlık problemlerinden biridir. Modern kent hayatının getirdiği beslenme alışkanlıkları ve sedanter yaşam şekli, MS en önemli kriterlerinden olan obezite sıklığında, dolayısı ile MS sıklığında önlenemez bir yükselişe neden olmuştur. MS prevalansı ile ilgili farklı kriterler kullanılarak çeşitli toplumlar için birçok çalışma yapılmıştır (16).

Türkiye’de MS ile ilgili en önemli epidemiyolojik çalışmalardan biri de TEKHARF (Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasıdır. Çalışmanın başladığı 1990 yılında MS oranı %24.4 iken, 2000 yılında bu oran %36.2’ye yükselmiştir. Bununla birlikte erkeklerde en sık 40-49 yaş aralığında görülen ve bu noktada bir plato yapan MS oranı, kadınlarda 30-39 yaşlarından itibaren giderek yükselip 60-69 yaş grubunda doruğa ulaşmaktadır (17).

Tablo 1. ATP III’e göre çeşitli toplumlarda MS prevelansı (16)

Ülke	Yaş Grubu	Kaynak	Prevalans(%)	
			Erkek	Kadın
Hindistan	>20	Gupta ve ark.(23)	7.9	17.5
İran	20-75	Azizi ve ark.(24)	24	42
Meksika	20-69	Aguilar-Salinas ve ark.(25)	26.6	
Umman	>20	Al-Lawati ve ark.(26)	19.5	23
Finlandiya	42-60	Laaksonen ve ark.(27)	13.7	--
İrlanda	50-69	Villegas ve ark.(28)	21.8	21.5
İskoçya	45-64	Sattar ve ark.(29)	26.2	--
Türkiye	>31	Onat ve ark.(30)	27	38.6
Avustralya	>24	Yayımlanmamış veri	19.5	17.2
Fransa	30-64	Balkau ve ark.(22)	10	7
ABD	45-49	Resnick ve ark.(31)	43.6	56.7
ABD(filipinli amerikalılar)	50-69	Araneta ve ark.(32)	--	34.3
ABD(ispanyol olmayan beyazlar)	30-79	Meigs ve ark.(33)	24.7	21.3

2004 yılında MS araştırma grubunun (METSAR) yaptığı çalışmaya göre ülkemizde kentsel yerleşimlerde MS sıklığı ortalama %33.82’dir. Kadınlarda sendromun sıklığı %41.1, erkeklerde %28.8 olarak tespit edilmiştir. Bu durum Avrupa ve ABD verileriyle paralellik göstermektedir. Abdominal obezite kadınlarda

%54.8, erkeklerde %17.2 oranında görülmektedir. Bölgelere göre yapılan ayrım da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, genel popülasyonda MS görülme sıklığı %33.9 iken Karadeniz bölgesinde %37.7 olarak belirlenmiştir (18).

2.1.3. Tanı kriterleri

MS'un bu tarihsel yolculuğu sırasında elde edilen bilgiler ışığında, tüm dünyada sendromun kriterlerini ve bileşenlerini net olarak sınıflandırabilmek ve bu süreçte oluşan kavram kargaşasını giderebilmek amacıyla çeşitli kurumlarca hazırlanmış kılavuzlar ile belirlenen tanı kriterleri oluşturulmuştur.

Bunlardan ilki 1998 yılında WHO tarafından düzenlenmiştir. İnsülin direnci, bozulmuş glikoz toleransı ve aşikar diyabet durumlarından en az birinin MS tanısı için şart olduğunu öne süren bu kılavuzda HT, dislipidemi, abdominal obezitenin yanında mikroalbuminüri de kriterler arasında yer almaktadır (19).

Tablo 2. MS için WHO tanı kriterleri (19)

Aşağıdaki klinik durumların biri ile insülin direnci tanısı:	Aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin insülin direncine eşlik etmesi:
•Tip 2 DM •IFT •IGT •Glikoz uptake'inin incelenen pulasyonun en düşük yüzdesinin altında olması	•Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg •Trigliserid ≥ 150 mg/dL •HDL erkekte <35, kadında <39 mg/dL •Vücut Kitle İndeksi (VKİ) >30 kg/m² veya bel/kalça oranı erkekte >0.9; kadında >0.85 •Üriner albumin atılımı (≥ 20mcg/dk veya albumin/kreatinin oranı ≥ 30 mg/g)

*IFT (Bozulmuş açlık glikozu): Açlık kan şekeri değerinin 110-126 mg/dL olması; IGT (bozulmuş glikoz toleransı): 75 gr. glikoz ile yapılan OGTT'nin 2. saatinde ölçülen kan şekeri değerinin 140-200 mg/dL arasında olması.

WHO kriterlerinin ardından Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (European Group for Study of insulin Resistance: EGIR) tarafından bu kriterlere benzer bir sınıflama yapılmıştır. Farklı olarak sendrom insülin direnci sendromu

olarak kabul edilmiş ve diyabetik hastalar sendrom tanımı içerisine alınmamıştır. Bunun yanı sıra insülin direncinin tespiti için açlık insülin düzeyi ölçümü, obezitenin tespiti için de bel çevresi yeterli görülmüştür (20).

Tablo 3. EGIR-1999, MS tanı kriterleri (20)

- 1) Açlık insülin düzeyi yüksekliği ve,
- 2) Aşağıdakilerden iki ya da daha fazlası
 - Bozulmuş glikoz toleransı (BGT) veya Bozulmuş açlık glikozu (BAG)
 - Arteriyel kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak
 - Trigliserid ≥ 200 mg/dL
 - HDL-K < 50 mg/dL veya dislipidemi tedavisi alıyor olmak
 - Bel çevresi erkek için ≥ 94 cm. kadın için ≥ 80 cm.

2001 yılına kadar tanımlanan tanı kriterlerinin toplum taramaları için pratik olmamaları nedeni ile NCEP-ATP III (Ulusal Kolesterol Eğitim Programı - Erişkin Tedavi Paneli 3), MS'un tanımlanması için farklı tanı kriterleri sunmuştur. NCEP-ATP III kriterlerine göre insülin direncinin gösterilmesini gerekmemektedir. NCEP-ATP III kriterleri tanı için risk faktörlerinden birini zorunlu kılmayıp, bunun yerine risk faktörlerinden en az üçünün varlığını temel almıştır (21). Bunlar abdominal obezite, trigliserid yüksekliği, HDL-kolesterol düşüklüğü, kan basıncı yüksekliği ve açlık kan şekeri yüksekliğidir (IGT veya tip 2 DM).

Tablo 4. NCEP-ATP III 2001 MS tanı kriterleri (21)

- Aşağıdaki kriterlerden üç veya daha fazlasının bulunması;
- Bel çevresi erkek ≥ 102 cm. kadın ≥ 88 cm.
 - Arteriyel kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg
 - Trigliserid ≥ 150 mg/dL
 - HDL-K erkek < 40 mg/dL kadın < 50 mg/dL
 - Açlık kan glikozu ≥ 110 mg/dL

Bugüne kadar yapılan tüm sınıflamalar içersinde klinik çalışmalarda en çok yararlanılan kılavuz olmuştur. Ancak insülin direnci kavramına yer verilmemiş olması özellikle açlık kan glikozu < 110 mg/dL olan hasta grubunda da insülin direnci görülebildiği düşünülürse bu sınıflamanın eksik bir yönü olarak görünmektedir.

Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE) 2003 yılında yayımladığı bildiride farklı kriterler ile bir tanımlama yapılmıştır. Bu tanımlamaya göre obezite için Vücut Kitle İndeksi (VKİ) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ifadesini kullanılmış, bozulmuş açlık glikozu (BAG) ve bozulmuş glikoz toleransı (BGT) durumlarında gelişen insülin direnci major risk faktörü olarak belirtilmiş, ancak bilinen diyabetli vakalar bu gruba alınmamıştır. Ayrıca MS tanısı için gerekli bir kriter sayısı da vurgulanmamıştır. Bunun yanısıra aile öyküsü, sedanter yaşam, yaş, yüksek riskli etnik gruba dahil olma, PKOS gibi daha önceki kılavuzlarda yer almayan noktaları belirtmiştir (22).

Tablo 5. AACE - 2003 MS tanı kriterleri (22)

Obezite VKİ $\geq 25 \text{ kg/m}^2$
Trigliserid $\geq 150 \text{ mg/dL}$
HDL-K erkek < 40 mg/dL kadın < 50 mg/dL
Arteriyel kan basıncı $\geq 130/85$
BAG veya BGT (DM hariç)
İnsülin direnci ve metabolik sendrom için diğer risk faktörleri:
Diyabet, HT, KAH için aile öyküsü
Polikistik over sendromu
İleri yaş
Sedanter yaşam tarzı
Diyabet ve insülin direnci için yüksek riskli etnik gruba mensup olmak

Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation: IDF) 2005 yılında yeni bir tanımlamayı ortaya koymuştur. Bu sınıflama, NCEP-ATP III kriterlerinde bazı değişiklikler öngörmüş ve abdominal obeziteyi MS tanısı için zorunlu kılmıştır. Bununla birlikte kılavuzun getirdiği en önemli yenilik, değişik etnik gruplar için abdominal obezitenin farklı tanımlarının yapılmış olmasıdır (23).

Tablo 6. IDF’ye göre etnik grupların bel çevresi değerleri (23)

1. Europoid’ler: Erkek 94 cm, kadın 80 cm;
2. Güney Asyalı: Erkek 90 cm, kadın 80 cm;
3. Çinli: Erkek 90 cm, kadın 80 cm;
4. Japon: Erkek 85 cm, kadın 90 cm;
5. Etnik Güney ve Santral Amerikalı, Sub-Saharan Afrikalılar, Doğu Akdeniz ve Orta Doğu toplumları için daha spesifik bilgi edilene kadar Avrupa kriterleri kullanılmasını önermişlerdir.

IDF sınıflamasında, açlık kan glikozu sınırı da 110 mg/dL den 100 mg/dL’ye çekilmiştir. Açlık kan glikozu > 100 mg/dL olan hastalara 2 saatlik Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT) önerilmiş, ancak bunun metabolik sendrom tanısı için bir zorunluluk olmadığı belirtilmiştir (23).

Tablo 7. IDF- 2005, MS tanı kriterleri (23)

1) Abdominal obezite (farklı etnik kökenlere göre)
2) Abdominal obeziteye ek aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı
•Trigliserid düzeyi > 150 mg/dL yada bu lipid anormalliği için spesifik tedavi
•HDL düzeyleri: Erkek < 40 mg/dL, Kadın < 50 mg/dL) yada bu lipid anormalliği için spesifik tedavi
•Kan basıncı $\geq$ 130/85 mmHg yada daha önce tanı konulmuş hipertansiyonun tedavisi
•Açlık kan şekeri $\geq$ 100 mg/dL ya da daha önce tanı konulmuş diyabet.

Tüm bu farklı tanı kriterlerinden en fazla kullanılan ATP III ve IDF kriterleridir. ATP III kriterleri 2005 yılında AHA (Amerikan Kalp Cemiyeti) ve NHLBI (Ulusal Kalp-Akciğer-Kan Enstitüsü) önerileri doğrultusunda yeniden düzenlenmiştir.

Bu öneriler; ADA (Amerikan Diabet Cemiyeti), bozulmuş açlık glikozu için eşik değer olarak 100 mg/dL olarak kabul etmiş, ayrıca hiperlipidemi ve hipertansiyon için ilaç kullanımı da tanı kriterleri içine girmiştir, MS tanısı için yine üç kriterin sağlanması gerekli görülmüştür (4).

Tablo 8. 2005 ATP III kriterleri MS için aşağıdaki kriterleri içermektedir (4).

- Bel çevresi erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm.
- Serum trigliserid seviyesi ≥ 150 mg/dL veya trigliserit düşürücü ilaç kullanıyor olmak.
- Serum HDL kolesterol seviyesi < 40 mg/dL erkeklerde, < 50 mg/dL kadınlarda veya HDL düşürücü ilaç kullanıyor olmak.
- Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg veya hipertansiyon ilacı kullanıyor olmak.
- Açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dL veya kan şekeri düşürücü ilaç kullanıyor olmak.

2.1.4. Etiyoloji

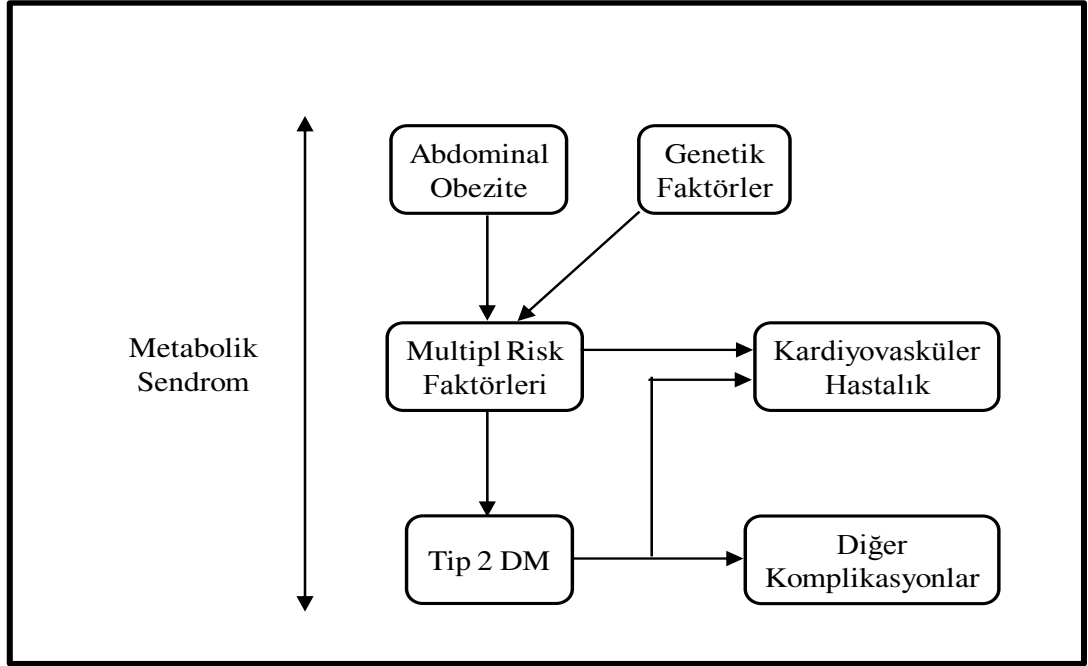
MS'un etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Abdominal obezite, dislipidemi, yüksek kan basıncı, glikoz intoleransı, proinflamatuvar durumlar MS'u belirleyen faktörlerdir (24).

MS etyolojisi temel olarak üç önemli kısımda incelenebilir:

1. İnsülin direnci ve glikoz metabolizma bozuklukları
2. Obezite, adipoz doku ve lipid metabolizması ile ilgili bozukluklar
3. Diğer bağımsız faktörler (vasküler, hepatik ve immünolojik kökenli moleküller gibi)

Bu kadar geniş yelpazeye sahip olan esas patolojinin kaynağı hakkında yapılmış çalışmalar dikkatleri insülin direnci ve hiperinsülinemi üzerinde yoğunlaştırmaktadır. MS'un temelinde, dokuların insüline yanıtında bir bozukluk olduğu, insülin direncine bağlı olarak pankreasın beta hücrelerinin fazla miktarda insülin salgıladığı ve sonuçta hiperinsülinemi geliştiği ortaya konulmuştur. Hipertansiyon, dislipidemi, obezite, diyabet ve aterosklerotik damar hastalığı da insülin direnci ve hiperinsülinemi temelinden gelişerek MS'un komponentlerini oluştururlar (25).

Şekil 1. MS patogenezi (Haslam DW ve ark.)



Sendromun bileşenleri ile ilgili yapılan yeni çalışmalar ışığında hiperürisemi, pıhtılaşmaya eğilim, subklinik inflamatuvar süreç ve adipoz dokunun inflamatuvar sürece katkısı gündeme gelmektedir. Bu durumun biyokimyasal olarak kanıtlanabilmesi için, son dönemde başta yüksek duyarlılıklı C-Reaktif Protein (hsCRP) olmak üzere, Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), Fibrinojen, İnterlökin-6 (IL-6), Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), Açlık ile uyarılmış adipoz faktör (FIAF), APO A1, APO B, Resistin, Leptin, Adiponektin, gibi markerlar ile ilgili artan sayıda araştırmalar yapılmaktadır (26).

2.2. Metabolik Sendrom ile Birlikte Görülen Klinik Durumlar

2.2.1. Obezite

MS'un temel unsurlarından olan obezite günümüzde birçok gelişmiş toplumda epidemi olarak kabul edilmektedir. MS'un diğer komponentleri olan hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyon da obezitenin en önemli sonuçlarıdır.

Diyabet, kardiyovasküler ve serebrovasküler olayların gelişimindeki artış, obezite insidansının yükselmesine bağlanmaktadır (27).

Obezite Nedenleri:

- Yaygın ya da yaşam tarzı ile ilişkili obezite (> %95):
 - Genetik duyarlılık (poligenik)
 - Obezijenik çevre (enerji aşırı alınması, azalmış harcanması)
- Obezogenik İlaçlar
- Endokrin Hastalıklar
 - Hipotiroidi
 - Cushing Sendromu
 - Polikistik Over Sendromu
 - Hipotalamik hastalıklar
 - Hipofizer hastalıklar: (panhipopitüitarizm, büyüme hormonu eksikliği)
- Kalıtsal sendromlar
 - Prader Willi Sendromu
 - Bardet Biedl Sendromu
 - Alström Sendromu
 - Fragile X Sendromu

Obezite gelişiminde; genetik yatkınlık, beslenme ve fiziksel aktivite ile metabolizmanın karşılıklı etkileşimi söz konusudur. Diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde, vücut yağ dokusu oranının artması önemli bir risk faktörüdür. Obeziteye bağlı komplikasyonlar ile vücuttaki yağ dağılımı arasında ilişki mevcuttur. MS'da insülin direnci için risk teşkil eden santral obezitedir. Bu dokularda artmış lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesi ile bazal lipoliz hızı daha yüksektir. Santral adipoziteyi esas olarak, omentum ve mezenter yağ dokularını kapsayan visseral adipozite temsil eder (28).

Visseral obeziteyi klinik olarak yansıtan ise abdominal obezitedir. Bunun en iyi göstergesi ise bel-kalça oranı ile bel çevresi ölçümüdür. Bel çevresi genişliği (abdominal obezite) insülin direncinin kesin bir göstergesi olmamakla beraber, insülin direncinin varlığı ve derecesi ile ilişkili bir antropometrik değişkendir. Obez kişilerin tümünde insülin direnci olmadığı gibi insülin direnci sadece obezlerde görülmemektedir (29).

Visseral yağ dokusu sadece enerji kaynağı değil, aynı zamanda bir endokrin organ sayılmaktadır. Dolaşıma çok sayıda sitokin ve polipeptid salgıladığı gösterilmiştir. Yağ dokusundan salgılanan ve adipositokinler olarak adlandırılan TNF- α , IL-6, leptin, adinopektin ve rezistin gibi çeşitli aktif moleküllerin insülin direnci, hipertansiyon ve ateroskleroz gelişiminde etkili oldukları düşünülmektedir (13).

WHO' ne göre Vücut Kitle İndeksi (VKİ) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ veya bel/kalça oranı erkeklerde $> 0,9$ kadında $> 0,85$ olan bireyler obez kabul edilmelidir. VKİ kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boy ölçümünün karesine oranıdır (81).

Tablo 9. WHO' ya göre Obezitenin Sınıflandırılması (81).

Sınıflandırma	Vücut Kitle İndeksi (ağırlık (kg)/boy ² (m ²))
Zayıf	≤ 18.5
Normal	18.5 - 24.9
Aşırı kilo	≥ 25
Preobez	25.0 - 29.9
Obez Sınıf 1	30.0 - 34.9
Obez Sınıf 2	35.0 - 39.9
Obez Sınıf 3	≥ 40

Kesitsel ve topluma dayalı olarak yürütülen bir çalışmada Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması (TURDEP) yirmi yaş üzeri 24788 kişide şişmanlık prevalansı %22.3 (erkek: %12.9; kadın: %29.9) oranında saptanmıştır. Prevalans kentlerde %23.8 ve kırsal kesimde ise %19.6 olarak bulunmuştur (32).

2.2.2. Hipertansiyon

Metabolik sendrom komponentleri arasında, en sık görülen durumlardan biri de yüksek kan basıncıdır. İlk kez Reaven metabolik sendromda insülin direncinin HT' a yol açabileceğini belirtmiştir. Hipertansif hastaların yaklaşık yarısı VKİ' ne göre obezdir. MS' lu hastaların da yaklaşık üçte biri hipertansiftir.

MS' lu hastalarda HT' un gelişim mekanizmaları ile ilgili birçok teori vardır (33):

- Visseral / abdominal obezite,
- İnsülin rezistansı,
- Artmış semptomimetik aktivite,
- Oksidatif stres,
- Renin-Anjiyotensin sisteminde aktivasyon artışı,
- İnflamatuar faktörlerin artan salınımı,
- Endotel disfonksiyonu, Nitrik Oksit (NO) salınımında azalma,
- Böbreklerde Na / su geri emiliminin artması,
- Vazodilatatör özellikteki Prostoglandinlerin sentezinde azalma,
- Tuza karşı vasküler duyarlılıkta artış.

İnsülin direnci; hipertansiyon ve vasküler hastalıkların gelişimi ile ilişkili olup, endotel fonksiyonu ve vasküler sinyalizasyon üzerine NO gibi medyatörler aracılığıyla direkt etki gösterebilir. Ayrıca artmış insülin seviyeleri, sempatik sistem aktivitesini ve böbrekten sodyum tutulumunu arttırabilir (34).

2.2.3. Aterojenik dislipidemi ve kardiyovasküler hastalık

MS'lu hastalarda viseral obezite ve insülin direnci etkisi ile dislipidemi gelişmektedir. Lipid parametrelerindeki bu değişiklik HDL düşüklüğü ve trigliserid yüksekliği ile karakterizedir. LDL genellikle normal düzeylerde ancak apolipoprotein-B partikülleri artmıştır. Bunun sebebi, daha kolay okside olan ve dolayısıyla daha fazla aterojenik özelliği olan küçük ve yoğun LDL alt grubundaki artıştır (35).

MS'da görülen bu dislipidemi tipinde temel bozukluklar ve oluşum aşamaları şunlardır (36) :

1. Abdominal obez bireylerde insülin direnci varlığında Hormona Duyarlı Lipaz aktivitesi baskılanamaz.
2. Adipoz dokudan aşırı serbest yağ asidi salınımı olur.
3. Karaciğere fazla miktarda gelen bu yağ asitleri, trigliseridden zengin ve APO B içeren VLDL yapımını artırır.

4. VLDL obezlerde aktivitesi artmış olan CETP ve Hepatik Lipaz yoluyla aterojenik etkili küçük-yoğun LDL' ye dönüşür.
5. Artmış enzim aktivitesi, anti-aterojen özellikteki HDL-2'nin katabolizmasını da hızlandırır.
6. Trigliseridden zengin HDL, daha çabuk yıkılmaya eğilimlidir. Bu nedenle trigliserid yüksekliği olan bireylerde HDL değerleri normale göre düşük bulunur.

2.2.4. Glikoz metabolizma bozukluğu

MS' da glikoz metabolizma bozukluğunun sonuçları, tip 2 DM, bozulmuş açlık glikozu ve bozulmuş glikoz toleransı olarak sınıflanabilir. Diğer tüm komponentler gibi glikoz metabolizması bozukluğu da, obezite ve insülin direnci ekseninde gelişmektedir. İnsülin direnci ve serbest yağ asitlerinin artması sonucunda karaciğerde glukoneogenez baskılanamaz ve periferik dokularda glikoz kullanımı azalır. Bozulmuş açlık glikozu ve bozulmuş glikoz toleransı olan kişilerde aşikar diyabet gelişme riski artmıştır ve bu hastalar “pre-diyabet” olarak tanımlanmaktadır (37).

A. Açlık plazma glikoz değerlerine göre;

Açlık plazma glikozu < 100 mg/dL ise normal

Açlık plazma glikozu 100-125 mg/dL ise bozulmuş açlık glikozu (BAG)

Açlık plazma glikozu $\geq$ 126 mg/dL ise (iki kez ölçülen) DM

B. OGTT değerlerine göre;

2. saat plazma glikozu < 140 mg/dL ise normal

2. saat plazma glikozu 140-199 mg/dL ise bozulmuş glikoz toleransı (BGT)

2. saat plazma glikozu $\geq$ 200 mg/dL ise DM

Obez bireylerin, kan glikozunu normal sınırlarda tutabilmek için normal bireylere göre daha fazla miktarda insüline ihtiyaçları vardır. Bu nedenle sürekli yüksek düzeyde insülin salgılamak zorunda kalan pankreas beta hücrelerinde zamanla yetmezlik gelişmektedir. İşte aşikar hiperglisemi genellikle bu dönemde tespit edilmektedir.

2.2.5. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH)

Günde 20 gr.'dan fazla alkol tüketmeyen ve bilinen karaciğer hastalığı olmayan kişilerde histopatolojik olarak karaciğer ağırlığının %5 ila %10 undan fazlasında yağ depolanması bulunması şeklinde tanımlanmaktadır. NAYKH'nın üç farklı tipi mevcuttur; Non-alkolik karaciğer yağlanması, Non-alkolik Steatohepatitis (NASH) ve yağlı siroz.

Son dönemde yapılan araştırmalarda NAYKH'nın, metabolik sendromlu hasta grubunda obeziteden bağımsız olarak metabolik sendromun tüm komponentleri ile anlamlı ilişkileri tanımlanmıştır (38).

Bunun yanı sıra NAYKH saptanan bireylerde, kardiyovasküler hastalıkların normal popülasyona göre anlamlı olarak daha sık görüldüğü belirlenmiştir. Ayrıca bu hasta grubunda tip 2 DM ve son dönem karaciğer hastalığı gelişme riski de artmıştır (39).

2.2.6. Hiperkoagülabilité, protombotik durumlar

Son yapılan çalışmalar MS'un bir komponenti olarak hiperkoagülabilitéyi işaret etmektedir. Pıhtılaşma faktörlerinin (doku faktörü, plazminojen aktivatör inhibitör-1, faktör 7, faktör 8, von-Willebrand faktör ve fibrinojen) düzeylerinin arttığı ve fibrinolitik sistemin inhibe edildiği bu süreç, MS' un kardiyovasküler sonuçları ile yakından ilgilidir (40).

Endotel disfonksiyonu ile dislipidemi varlığında platelet agregasyonu, takibende arteriyel ve venöz sistemde tromboembolizm tetiklenmektedir. Protrombotik sürecin başlangıcı, abdominal obeziteyi izleyen bozulmuş adiposit fonksiyonları, artan inflamatuvar aktivite ve trombin üretimi ile olmaktadır (41).

MS'un morbidite ve mortalitesinin temelini oluşturan kardiyovasküler olayların önlenmesi için öncelikle protrombotik sürecin başarıyla yönetilmesi gereklidir.

2.2.7. Proinflatuar durum

MS'lu hastalarda, sıklıkla, sitokinler (örn. TNF- α , IL-6) ve akut faz reaktanlarında (örn. CRP, fibrinojen) yükselme ile gösterilen proinflatuar bir durum bulunmaktadır. Serumda akut faz reaktanı olarak bulunan CRP'nin, özellikle kadınlarda, MS'un diğer bileşenleri ile güçlü şekilde ilişkili ve kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (42).

2.2.8. Endotel fonksiyon bozukluğu

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 2 ve tromboksan ise konstriksiyona yol açarlar. Bu ajanlar sadece arter tonusunu düzenlemekle kalmayıp ateroskleroza yol açan diğer parametreleri de etkilemektedirler (43).

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. Yine endotel fonksiyon bozukluğunun bir sonucu olan mikroalbuminüri de kardiyovasküler hastalık için bir morbidite göstergesidir (43).

2.2.9. Polikistik over sendromu

1935 yılında Dr. Stein ve Dr. Leventhal tarafından, polikistik overler, amenorea, hirsutizm ve obezitenin birlikteliği olarak tanımlanan PKOS yaklaşık % 5-10 prevalansı ile üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrinopatidir (44).

PKOS'un patogeneğinde 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. Yaşları 14-44 arasında değişen 254 hastalık bir çalışmada, PKOS'lu hastaların % 31.1'inde bozulmuş glikoz toleransı, % 7.5'inde diyabet saptanmıştır (44).

2.3. İnsülin ve İnsülin Direnci

2.3.1. İnsülin sekresyonu

Pankreas, normal erişkinde günde 40-50 IU insülin salgılar. 24 saatte salgılanan insülinin % 50'si bazalde, kalanı yemeğe yanıt olarak salgılanır. İnsülin salgısı pulsatildir. 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 (46).

Bazal insülin salgısı, dışarıdan bir uyarı olmaksızın, açlık durumunda salgılanan insülin miktarıdır. 80-100 mg/dl nin altındaki glikoz düzeyleri insülin salgısını uyarır. Uyarılmış insülin salgısı, ekzojen uyarana cevap olarak ortaya çıkar. İn 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). Yüksek glikoz ile uzun süre uyarıldığında (in vitro ≥ 4 h.), beta hücrelerinin glikoz yanıtında geçici desensitizasyon olur (46).

2.3.2. İnsülin direnci

İnsülin direnci; insülinin kendisine duyarlı dokulardaki karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını düzenleme yeteneğinin bozulmuş olduğunu anlatan bir deyimdir. İnsülin direnci olan bireylerde, belirli bir biyolojik fonksiyonun yerine getirilebilmesi için ihtiyaç duyulan insülin miktarı artmıştır. Hedef dokular, insüline

uygun yanıt vermeyerek hiperglisemiye ve pankreatik beta hücrelerinden daha fazla insülinin sekrete edilmesine neden olurlar. Başka bir ifade ile insülin direnci, belirli bir konsantrasyondaki insülinin glukoz uptake'ini uyarma etkisinin azalmasıdır (47).

İnsülin direncine neden olan mekanizmalar başlıca 4 grupta toplanabilir:

1. Pre-reseptör 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 fosforilasyonu
4. GLUT-4'ün azalması.

Günümüz sanayileşmiş toplumlarında özellikle sağlıksız beslenme, sedanter yaşam şekli ve obezite başta olmak üzere pek çok faktörün çeşitli mekanizmalarla insülin direnci ve bununla ilişkili klinik tablolara zemin hazırladığı kabul edilmektedir (49).

2.3.3. 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 (50) :

1. İnsülin duyarlılık indeksleri
2. İnsülin - glikoz - 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)

Tablo 10. İnsülin direncine neden olan edinsel faktörler (49)

Fizyolojik Nedenler
a) Puberte, yaşlılık, hamilelik b) Uzun süreli yatak istirahati c) İlaçlar (Steroid, beta blokerler, diüretik,oral kontraseptif)
Metabolik Nedenler
a) Tip 1 ve Tip 2 DM, diyabetik ketosidoz b)İnsülin tedavisi sonrası gelişen hipoglisemi c) Ağır malnütrisyon, obezite d) Hiperürisemi, aşırı alkol kullanımı, dislipidemi
Endokrin Nedenler
a) Tirotoksikoz, hipotiroidi b) Cushing sendromu, feokromasitoma, akromegali c) Polikistik over sendromu
Endokrin Dışı Nedenler
a) Kronik kalp yetmezliği, esansiyel hipertansiyon b) Kronik karaciğer yetmezliği c) Romatoid artrit, myotonik distrofiler d) Neoplastik kaşeksi e) Kronik inflamasyon f) Travma, yanık, cerrahi g) Enfeksiyonlar, sepsis h) Sigara kullanımı, sedanter yaşam
Ekspresimental Nedenler
a) Hiperglisemi, hipoglisemi, hiperinsülinemi, hipoinsülinemi b) Aşırı miktarda parenteral yağ ve aminoasit infüzyonu c) Kontraregülatuar etkili ilaç/hormon infüzyonu d) Asidoz

2.3.4. 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. On 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).

HOMA-IR= [HOMA: açlık insülini (µu/ml) x açlık plazma glikozu (mg/dl) / 405]]
HOMA-% beta=[20x Açlık insülini(mU/ml)] / [Açlık glikozu (mmol/L) -3,5]

2.3.5. Karaciğerde insülin 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 (51).

Karaciğerde, insülin direncinde, artmış neoglikojenez ve/veya baskılanmış glikojenoliz ile beraber, karaciğerin glikoz alımında bozukluk söz konusudur. Kronik hiperinsülinemi, karaciğerde IRS-2 ekspresyonunda azalma sonucunda artmış glikoneogenez ve trigliserid üretimine neden olur (52).

2.3.6. Kas ve yağ dokuda insülin direnci

Kas ve yağ doku hücrelerinde saptanan insüline bağlı glikoz taşınmasındaki bozukluk, insüline bağlı glikojen sentezindeki azalmada suçlanmıştır. 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 (53).

İnsülin direncinde, kas ve yağ dokuda, insülinin reseptörüne bağlanmasında, reseptör fosforilasyonu ve tirozin kinaz aktivitesinde azalma olur (54).

2.3.7. Beyinde insülin direnci

Glikozun dolaşımdan serebral hücrelerin çoğuna geçişi GLUT-1'lerle olur ve insülinden bağımsızdır. GLUT-1'ler kan beyin bariyerinde mikrodamarlarda yerleşmiştir. Hipotalamus ve diğer bazı özel beyin bölgeleri, insüline duyarlı GLUT-

4'leri eksprese ederler. Bunların harabiyeti, diyetle indüklenen insülin direnci ve gıda alımını arttırmıştır (55).

2.3.8. Beta hücresinde insülin direnci

Periferik insülin direnci, MS'da erken ve temel sorun olsa bile, hiperglisemiye belirleyen faktör, beta hücresinin yeterliliğidir. Beta hücresinde bir anormallik yok ise, insülin direnci hiperinsülinemi ile aşılabacak ve hiperglisemi gelişmeyecektir. Beta hücre fonksiyonunda yetersizlik başladığında, glikoz tolerans bozukluğu da başlar. Beta hücre insülin reseptör gen ablasyonu yapılan farelerde, beta hücre fonksiyonlarında ilerleyici bozulma ve tip 2 diyabettekine benzer insülin sekresyon bozukluğu ortaya çıkar. Bunun glikokinaz enzim ekspresyonundaki bozukluktan kaynaklandığı düşünülmektedir (52).

2.3.9. MS, insülin direnci ve ürik asit ilişkisi

Ürik asit, nükleer materyalin katabolizması sonucu açığa çıkan adenosin ve guanozin bazlı pürinlerin metabolizmasının son ürünüdür. Vücuttaki ürik asit, endojen (özellikle kas hücreleri) ve eksojen kaynaklı olabilir (56).

MS'lu bireylerde serum ürik asit seviyeleri sıklıkla yüksektir. Ancak belirlenen tanısal kriterlerden hiçbiri MS tanımında serum ürik asit düzeylerini içermemektedir. MS komponentleri ile hiperinsülinemi ilişkisini vurgulayan büyük epidemiyolojik çalışmalar, MS tanımında serum ürik asit düzeylerinin yer almasını önermişlerdir. Bazı araştırmacılar ürik asit yüksekliğinin, MS'un insülin direncini yansıtan bir komponenti olduğunu düşünmektedir (57).

2.3.10. Yüksek duyarlılık C-reaktif protein

C-reaktif protein (CRP), akut faz reaktanı gibi davrandığı tespit edilen ilk proteindir. İlk kez pnömokokların somatik C-polisakkaridlerine bağlanıp presipite ettiği tespit edildiği için bu isim verilmiştir. CRP karaciğer tarafından sentezlenirler

ve IL-6, TNF-a gibi sitokinler aracılığı ile sentezi uyarılır. CRP inflamasyonun en önemli belirteçidir. Artmış CRP düzeyleri, inflamasyonun varlığını ve şiddetini belirlemektedir (58).

CRP düzeyi; yaş, günlük içilen sigara miktarı, vücut kitle indeksi, sistolik ve diastolik kan basıncı, total kolesterol, trigliserid, homosistein, fibrinojen ve D-dimer miktarı ile istatistik anlamda pozitif korelasyon; HDL, egzersiz miktarı, ile anlamlı negatif korelasyon göstermektedir (59).

hs-CRP ölçümleri, kardiyovasküler hastalık göstergesi olarak konvansiyonel CRP ölçümlerine göre daha güvenilir sonuçlar vermektedir. Amerikan Kalp Cemiyetinin önerdiği hs-CRP değerlendirmesinde (60); hs-CRP düzeyi ve kardiyovasküler risk: < 1 mg/L düşük risk, 1-3 mg/L orta risk, > 3 mg/L yüksek risk şeklindedir.

2.4. MS’da Klinik Yaklaşım

2.4.1. Fiziksel aktivite ve yaşam tarzı değişiklikleri

Metabolik sendromun gelişiminde en önemli iki faktör obezite ve insülin direncidir. Her iki faktör için de azaltılmış kalori alımı ve düzenli egzersiz belirgin yarar sağlamaktadır. Tek başına yaşam tarzı değişikliği ve kilo kaybı tek başına ilaç tedavisinden daha etkili bulunmuştur (4).

Hedeflenen yaşam tarzı değişiklikleri;

- 6-12 ay içinde vücut ağırlığının %5-10’unun kaybedilmesi,
- VKİ’nin 25 kg/m²’nin altına indirilmesi,
- Haftada 5 kez en az 30 dk. süren, orta derecede fiziksel aktivite,
- Diyetle doymuş yağ alımının %5’in altında tutulması,
- Toplam kalorinin en fazla %25-30’unun yağlardan oluşması,
- Şeker ve tuz kullanımının azaltılması, sigaranın bırakılmasıdır.

2.4.2. İlaç tedavileri

MS tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri ve fiziksel aktivite ile birlikte ilaçlar da kullanılmaktadır. Sendrom birbirinden farklı bir çok komponentten oluştuğu için şimdilik en iyi yaklaşım komponentlerin hepsi için spesifik, uygun doz ve sürede ilaç kullanmaktır.

Bilinen en önemli ve ölümcül komplikasyon olan kardiyovasküler hastalıklardan korunma için, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokerleri, statinler, fibratlar yoğun olarak kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra klinikte yaygın kullanılan, insülin direncini azaltan metformin ve thiazolidindion grubu ile ilgili geniş kapsamlı olumlu çalışmalar mevcuttur (61).

Günümüzde yeni tedavi seçenekleri üzerinde çalışmalar yapılmaktadır (62):

- İnsülin reseptör aktivasyonu
- Adenozin Monofosfat kinaz
- Endokannabinoid reseptörleri
- Nükleer Reseptörler ve mitokondrial oksidatif süreç

Tablo 11. ATP III tedavi hedefleri AHA ve NIH tarafından revize edilmiştir (21)

<u>Yaşam Tarzı Değişikliği</u> Abdominal Obezite Fiziksel İnaktivite Aterojenik Diyet	<u>Öneriler</u> İlk yıl %7-10 kilo kaybı, sonrası için hedef VKİ < 25 Haftada en az 5 kez, en az 30 dk. süreyle (tercihen 60 dk.) Doymuş yağ ve kolesterol alımını azaltması önerilmeli
<u>Metabolik Risk Faktörleri</u> • Dislipidemi: LDL (mg/dL)-kol. NonHDL (mg/dL)-kol. HDL-kolesterol • Kan Basıncı (mmHg) • Kan Glikozu • Protrombotik risk • Proinflamatuvar risk	Yüksek risklilerde <100, orta risk <130, düşük risk <160 Yüksek risklilerde <130, orta risk <160, düşük risk <190 Kilo kaybı ve egzersizle yükseltilebildiği kadar <140/90, diyabetiklerde <130/80 BAG: Egzersiz ve kilo vermesini öner Tip 2 DM: HbA1c<7 Yüksek risklilerde düşük doz aspirin Yaşam tarzı değişikliği öner

2.5. Trombositler

Trombositler hemostaz, tromboz ve koagülasyonda esansiyel rol oynayan, küçük, çekirdeksiz, oval / yuvarlak diskoid şekilli 2-4µm çapında özelleşmiş kan hücreleridir. Kemik iliğinde megakaryositlerce oluşturulur. Periferik kanda normal konsantrasyonu $150-400 \times 10^3/L$ 'dir. Trombositlerin yarı ömrü 8-12 gündür, yarından fazlası dalakta olmak üzere doku makrofaj sistemi tarafından uzaklaştırılır (63).

Aterogenezin her aşamasında lezyon üzerinde trombosit kümeleri veya mural trombüsler görülebilir. Endotel hasarı sonucu tetiklenen trombosit aktivasyonu, agregasyonu ve degranülasyonu aterogenezde rol oynamaktadır (66).

Artmış katekolamin düzeyi, stres ve sigara içimi trombosit agregasyonunu artırarak bu mekanizmayı hızlandırır. Trombosit sayısının artışı, artmış vasküler tromboz riskine eşlik etmektedir. Trombositler damar hasarı veya endotel kaybının olduğu bölgede açığa çıkan subendotel yüzeyle, özellikle kollojenle etkileşirler (67).

2.5.1. Ortalama trombosit hacmi (OTH)

Trombosit volüm parametreleri, trombosit büyüklüğünü değerlendirmede objektif parametrelerdir ve ekstra maliyet oluşturmada otomatik tam kan sayımı sırasında bakılabilirler (69). OTH, trombosit fonksiyon ve aktivasyonunun bir göstergesidir. Normal OTH değerleri antikoagülan olarak sodyum sitrat kullanıldığında 4.5-8.5 fL iken, Etilen Diamin Tetra Asetikası (EDTA) kullanıldığında bu değer 7-13 fL (femtolitre) olarak ölçülmektedir. Çocuklarda ve genç erişkinlerde daha yüksek olup kadın ve erkeklerde değişiklik göstermez (70).

OTH periferik trombosit yıkımının arttığı hallerde artar, trombosit üretiminin bozulduğu hallerde azalır. Çeşitli çalışmalarda OTH'nin aterosklerotik hastalıklar için gösterge olduğu saptanmıştır (71). Trombosit hacmi ateroskleroz ile birlikte hipertansiyon, hiperlipidemi, Diyabetes mellitus, son dönem böbrek yetmezliği ve obezite gibi ateroskleroz için risk faktörlerinin varlığında artar (72).

Artmış OTH, daha büyük trombosit hacmini gösterir. Büyük trombositler metabolik olarak daha aktiftir ve küçük olanlara göre adezyona ve agregasyona daha yatkındır (73).

2.5.2. OTH ölçüm yöntemleri

Trombosit şekli ve ultrastruktürü, antikoagülan olarak kullanılan EDTA ile, ortam ısısı ve kullanılan metoda bağlı olarak değişir. EDTA ile toplanan kanda trombositler küre şeklinde, sitratla toplanan da ise diskoid şekildedir. EDTA trombositlerin zamanla şişmesine neden olur (74).

Mansour Sıavash ve arkadaşları OTH'ni EDTA ve sodyum sitrat kullanarak ölçüp karşılaştırmışlar ve anlamlı bir fark olmadığını göstermişlerdir. Bath ve arkadaşları daha önceki çalışmalarda OTH ölçümünün EDTA kullanılarak yapıldığını ve bunun da trombositlerde şişmeye neden olduğunu göz önünde bulundurarak OTH'ni sodyum sitrat kullanarak ölçmüşlerdir. Bu çalışmada hipertansif hastalarla sağlıklı kontrol grubu arasında farklılık bulunmamıştır (75).

2.5.3. OTH klinik önemi

Ortalama trombosit hacminin trombosit aktivasyon ve agregasyon belirteçleri olan platelet faktor 4, β tromboglobulin gibi faktörlerle birlikteliği pek çok çalışmada gösterilmiştir (76). Yapılan çalışmalar sonucu büyük trombositlerin daha aktif trombositler olduğu gösterilmiştir. Büyük trombositler, ADP, kollojen, adrenalin gibi trombosit agregasyon agonistleriyle daha kolay çökerler. Bu büyük trombositler, araşidonik asit metabolitleri, serotonin ve ATP gibi protrombotik ve vasoaktif faktörleri daha çok üretirler ve daha dens granüllere sahiptirler.

Yapılan çalışmalarda diyabetes mellitus, akut koroner sendrom, inme, preeklampsi, renal arter stenozu ve hiperkolesterolemi gibi hastalıklarda OTH artışı olduğu gösterilmiştir (77).

Tablo 12. OTH’ni değiştiren durumlar

Yüksek OTH	Düşük OTH
Akut koroner sendromlar Akut iskemik olaylar Kadınlar (PE, HRT) Aterosklerotik hastalıklar (Renal arter stenozu) Diyabet Hipertansiyon Obezite Hiperkolesterolemi İnflamatuvar barsak hastalıkları Hematolojik hastalıklar (İTP)	Romatizmal kalp hastalığı Kronik böbrek yetmezliği Nefrotik sendrom Akut poststreptokoksik glomerulonefrit Reaktif trombositoz Hipersplenizm Kemoterapi sonrası Kemik iliği aplazisi

2.5.4. Akut koroner sendromda OTH

Koroner arter trombozu oluşumunda trombositler önemli rol oynarlar. Yüksek OTH, daha reaktif ve büyük trombositlerin varlığını gösterir ve myokard infarktüsü için bir risk faktörü olabilir. Akut myokard infarktüsü sırasında OTH artmıştır (78). Büyük ve aktif trombositler anstabil anjina koroner arter tıkanması ile ilişkilidir. OTH myokard infarktüsü sonrası mortalitenin önemli bir göstergesidir. Myokard infarktüsünden 6 ay sonra OTH’nin artışı reinfarkt riskini artırır (79).

2.5.5. Serebrovasküler olay ve OTH

Hipertansiyonun sebep olduğu serebrovasküler hastalıklar, yaşlılardaki en sık nörolojik hastalıklardır. Boyun damarlarının aterosklerotik lezyonları, geçici iskemik atak, trombotik veya embolik inmelere neden olur. İnmeden 1 ay sonra azalmış trombosit sayısı ve artmış OTH bulunur (80). Bu infarkt alanında trombosit tüketiminin artmasına bağlıdır. OTH’de her 1fL artış, iskemik inme rölatif riskinde %12 artışa neden olur. OTH inmenin 6. gününde maksimum değere ulaşır, 45 günde normale döner (84).

2.5.6. Diyabetes mellitus ve OTH

Tip 2 DM doku insülin rezistansı ve bozulmuş insülin sekresyonu ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalarda sekonder vasküler komplikasyonlar sık gözlenir. HT ve dislipidemi gibi klasik risk faktörlerine ek olarak Diyabetik hastalarda görülen aterosklerozisin hızlanmasında endotelyal disfonksiyon, bozulmuş fibrinolizis ve tromboza eğilimin artması, artmış trombosit aktivasyonu-agregasyonu gibi birkaç faktör rol oynar (82).

DM da artmış trombosit hacminin mekanizması artmış kan glikozu ve bazı artmış glikoz metabolitlerine bağlı gelişen osmatik şişmedir. Diğer olası bir mekanizma diyabetiklerde trombositlerin yaşam süresinin daha kısa olmasıdır. Trombosit hacmi megakaryositden üretim zamanı ile belirlenir. Trombositteki bu hacim büyüklüğünün megakaryosit serideki kök hücresi fonksiyon bozukluğuna bağlayan çalışmalar da mevcuttur (83).

Bazı çalışmalarda makroanjiopatik diyabetik hastaların OTH seviyelerinin normal kontrollere göre yüksek olduğu saptanmasına rağmen diğer birçok çalışmada vasküler komplikasyonlarla OTH arasında istatistiksel ilişki saptanmamıştır (82).

Sıkı metabolik kontrolün diyabetteki bu hiperaktiviteyi normale döndürüp döndüremeyeceği tartışma konusudur. Demirtunç ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada glisemik kontroldeki düzelme ile OTH’nde azalma olduğu gösterilirken, Betteridge D J. ve Tschoepe D. tarafından yapılan çalışmalarda da HbA1c ile OTH arasında ilişki olmadığı rapor edilmiştir (84).

2.5.7. Hiperlipidemi ve OTH

Aterosklerozun ve trombotik komplikasyonların sık görüldüğü tip 2a ailesel hiperlipidemisi olan hastaların trombositleri, agregasyona neden olan uyarılara daha duyarlıdır ve normal insan trombositlerine göre daha fazla TXA2 üretirler. Tip 2a hiperlipidemisi olan hastalarda normal kişilere kıyasla daha fazla sayıda megatrombositler görülmüştür (85).

Bu hastaların trombositlerinin membran lipid konsantrasyonu hiperlipidemiye bağılı olarak değişmiştir ve trombositleri daha sensitif ve agregasyona daha yatkın hale getirmiştir. Kolesterol dūřürücü tedavi ile trombositlerin agregasyonu azalır (86).

2.5.8. Hipertansiyon ve OTH

Hipertansif hastalarda, trombositler, normotansiflere göre daha aktiftirler. Esansiyel hipertansiyonda OTH değişmezken, HT ile kombine renal arter stenozunda veya semptomatik periferik vasküler hastalıklarda ve hiperlipidemide OTH artmıştır (87).

2.5.9. Sigara ve OTH

Sigara içen yaşlılarda OTH'nin arttığı gösterilmiştir. Sigara içen aterosklerotik hastalarda trombosit sayısı ve OTH, sigara içmeyen ve ateroskleroza olmayan gruba göre yüksektir. Aterosklerotik grupta sigarayı bıraktıktan 1-3 ay sonra OTH %10 azalmıştır. Sigara nedeniyle artan OTH aterosklerozun hızlanmasına yardımcı olur (88).

2.5.10. Gebelik ve OTH

OTH, hamileliğin indüklediği hipertansiyon olan preeklampsi riskini saptamada kullanılabilir. 28 haftalık gestasyonda OTH'nin 11 fL'den büyük olması, preeklampsi için risk faktörüdür. Normal gebelik sırasında OTH sabittir (89).

2.5.11. Egzersiz ve OTH

Kısa süreli egzersizde trombosit sayısı geçici olarak yükselir ama OTH değişmez. Uzun süreli egzersizde ise OTH düşer (90).

2.5.12. Kullanılan ilaçların OTH'ne etkileri

Artmış OTH, vasküler hastalıklarda trombosit fonksiyonunu göstermede önemli bir parametre olduğundan OTH'nin tedavi ile değişimi araştırılmış ve vasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların OTH üzerindeki etkileri açıklanamamıştır (91).

Esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanılan propranolol OTH'ni artırmış, kinaprilin OTH'ye etkisi olmamıştır.

Esansiyel hipertansiyon monoterapide kullanılan alfa blokerler ve Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü (ACEİ), plazma beta tromboglobulini azaltarak trombosit fonksiyonlarını olumlu etkileyebilir, beta bloker ve kalsiyum antagonistlerinin böyle bir etkisi olmamıştır (91).

Tip 2a hiperkolesterolemik hastalarda uzun süreli lovastatin kullanımı ile ADP'ye bağlı trombosit agregasyonu ve fibrinojen seviyeleri azalmıştır (92). Ayrıca düşük tuz alımının 7 günde OTH'ni düşürdüğü görülmüştür.

Trombosit agregasyonunu azaltan, akut myokard infarktusu ve inmede tekrarlayan olayları engelleyen balık yağının OTH üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür (68).

3. MATERYAL ve METOD

Çalışmamız, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji polikliniklerine Kasım 2010 ile Ocak 2011 tarihleri arasında başvuran hastalardan oluşturuldu. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra Helsinki Bildirgesine uyularak hastalardan onam formları alındı ve çalışmaya başlandı. Çalışmaya polikliniğimize genel sağlık kontrolü amaçlı başvurmuş, yaşı 25-50 arasında, vücut kitle indeksi 25'in üzerinde olan obezite veya metabolik sendrom tanısı almış 20 erkek, 102 kadın olmak üzere toplam 122 hasta alındı. Kontrol grubu ise vücut kitle indeksi 18,5-24,9 arasında yine aynı bölgede yaşayan benzer etnik köken, beslenme alışkanlığı ve sosyo-kültürel özelliklere sahip, genel sağlık kontrolü amacıyla polikliniğimize başvurmuş, obezite veya metabolik sendrom kriterlerini taşımayan, bilinen ciddi bir hastalığı olmayan 10 erkek 28 kadın toplam 38 kişiden oluşturuldu. Hastaların başvuru anında boy, kilo, bel ve kalça ölçümleri alındı. Kontrol grubunda da aynı ölçümleri, fizik muayene ve anamnezleri alındı.

3.1.Vakaların klinik değerlendirmesi ve grupların seçilmesi

Çalışmaya alınanların detaylı tıbbi öyküleri alındı. Tıbbi öyküde sigara, alkol ve ilaç kullanım öyküsü, bilinen ve geçirilmiş hastalık öyküleri kayıt edildi. Obez hastalardan oluşan vaka grubu metabolik sendrom kriterleri ve insülin direncine göre üç gruba ayrıldı, kontrol grubu ile birlikte toplam dört grup oluşturuldu.

Tablo 13. Grupların klinik özellikleri

Grup 1: Metabolik sendrom ve insülin direnci olmayan obezler (n=42)
Grup 2: Metabolik sendromu olan, insülin direnci olmayan obezler (n=38)
Grup 3: Metabolik sendrom ve insülin direnci olan obezler (n=42)
Grup 4: Obezite, metabolik sendrom ve insülin direnci olmayan sağlıklı kontrol grubu (n=38)

3.2. Çalışmaya alınma kriterleri

- Yaş 25-50 arası olmak,
- Metabolik sendrom kriterlerini karşılayan,
- Daha önceden ilaç (antihipertansif, antiobezite ve antidiyabetik) kullanıyor olmamak.

3.3. MS tanımlanması

Metabolik sendrom kriterleri olarak ATP III referans alınmıştır. Son ATP III kriterleri metabolik sendrom için aşağıdaki 5 kriteri içerir:

Tablo 14. NCEP ATP III -2005, MS tanı kriterleri (4).

- Bel çevresi erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm olarak kabul edilmektedir.
- Serum trigliserid seviyesi ≥ 150 mg/dL veya trigliserit düşürücü ilaç kullanıyor olmak.
- Serum HDL kolesterol seviyesi <40 mg/dL erkeklerde, <50 mg/dL kadınlarda veya HDL düşürücü ilaç kullanıyor olmak.
- Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg veya hipertansiyon ilacı kullanıyor olmak.
- Açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dL veya kan şekeri düşürücü ilaç kullanıyor olmak.

*Bu kriterlerden 3veya daha fazlası olan hastalar MS tanısı ile çalışmaya alındı.

3.4. Çalışma dışında bırakma kriterleri

Çalışmaya metabolik sendrom parametrelerinin etkilenebilme olasılığı düşünülerek bazı kriterleri taşıyan hastalar alınmamıştır

- Kardiyovasküler, serebrovasküler olay hikayesi olanlar,
- Bilinen konjestif kalp yetmezliği, karaciğer hastalığı, kronik renal hastalık, aşikar tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar,

- Tip 1 veya Tip 2 DM tanısı olanlar,
- Hipertansiyon tanısı olanlar,
- Daha önceden obezite ve/veya bozulmuş glikoz toleransı nedeniyle diyet ya da ilaç tedavisi almış olanlar,
- Aşırı alkol kullanımı,
- Pankreatit öyküsü olanlar,
- Polikistik böbrek hastalığı tanısı olanlar,
- ACE inhibitörü, ARB, metformin, glitazon grubu ilaç kullananlar,
- 20 yaş altı veya 65 yaş üzeri olmak,
- Klinik hipotiroidi ve hipertiroidi hastaları,
- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler.

3.5. Antropometrik Ölçümler

Vücut kitle endeksi: (VKİ) = Kilo (kg) / (Boy)² (m²) formülüyle hesaplanarak aşağıdaki kriterlere göre sınıflandırıldı.

Tablo 15. Erişkinlerde obezitenin sınıflandırması (81).

Sınıflandırma	Vücut Kitle İndeksi (ağırlık (kg)/boy ² (m ²))
Zayıf	≤18,5
Normal	18,5 - 24,9
Aşırı kilo	≥25
Preobez	25,0 - 29,9
Obez Sınıf 1	30,0 - 34,9
Obez Sınıf 2	35,0 - 39,9
Obez Sınıf 3	≥40

*Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmasına göre vücut kitle indeksi 30 kg/m²'nin üzerinde olanlar obez olarak sınıflandırılır.

Bel çevresi; cm. cinsinden 12. kosta alt sınırı ile spina ischiadica major arasında kalan mesafenin tam ortasından paralel olarak ölçüldü. Sınır olarak erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm. olarak kabul edildi.

Kalça çevresi; cm. cinsinden önde pubis arkada gluteus maksimuslar üzerinden geçen en geniş çap olarak ölçüldü. Bu iki ölçümün birbirine oranı bel/kalça oranı olarak kayıt edildi.

Kan basıncı ölçümleri; sistolik ve diastolik olarak, Birleşik Ulusal Komite (JNC) kriterlerine uygun olarak en az 5 dakika dinlenme sonrası her iki koldan ikişer kez ölçülerek matematiksel ortalamaları kayıtlara alındı.

Kan örnekleri; hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerden 8-12 saat açlığı takiben sabah saatlerinde venöz kan örnekleri, serum örnekleri için herhangi bir koruyucu ve antikoagülan madde içermeyen tüplere ve plazma örnekleri için ise antikoagülan olarak EDTA içeren tüplere alındı. Biyokimyasal parametrelerden açlık kan şekeri, 2.saat tokluk kan şekeri, bazal insülin, hsCRP, ürik asit, kreatin, ALT, AST, ALP, GGT, BUN, kalsiyum, fosfor, ferritin, vitamin B12, folik asit, TSH, HbA1c, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid ve CBC ölçümü yapıldı.

İnsülin direncini değerlendirmek için Homeostatic Model Assesment (HOMA-IR) testi kullanıldı.

$HOMA-IR = \text{Açlık insülini (mU/l)} \times \text{Açlık plazma glukozu (mg/dl)} / 405$ kullanıldı. HOMA-IR değeri 2,7 ve üzeri olanlarda insülin direnci var olarak kabul edildi (*TEMED metabolik sendrom kılavuzu 2009*).

İdrar; sabah ilk idrarda spot idrarda albumin ve kreatinin düzeyleri ölçüldü. Mikroalbuminüriyi saptamak için spot idrarda albumin/kreatinin oranı (mg/g) ve spot idrar stripleri ile çalışıldı. 30-300 mg/g arasındaki değerler mikroalbuminüri olarak değerlendirildi.

Hepatobilier USG Değerlendirmesi: Hepatobilier USG değerlendirmeleri; 3,75 MHz'lik konveks probe ile Toshiba marka Powervision 6000 model Doppler Ultrasonografi cihazı ile yapıldı.

Biyokimyasal analizler: Glukoz, lipid parametreleri, albumin, kreatinin, BUN, ALT, AST parametreleri 10 saat açlıktan sonra sabah 07-09 saatleri arasında,

Cobas C501 Roche-Hitachi cihazında orijinal kitleriyle çalışıldı. Serum TSH, hsCRP, İnsülin ve HbA1c düzeyleri İmmülite 1000 Siemens cihazıyla çalışıldı.

CBC (hemoglobin, hemotokrit, trombosit, MCV ve MPV) düzeyleri ise Cell-Dyn 3700 cihazı ile bakıldı. Ölçüm aşamasında rutin protokoller uygulandı.

3.6. İstatistiksel Analiz

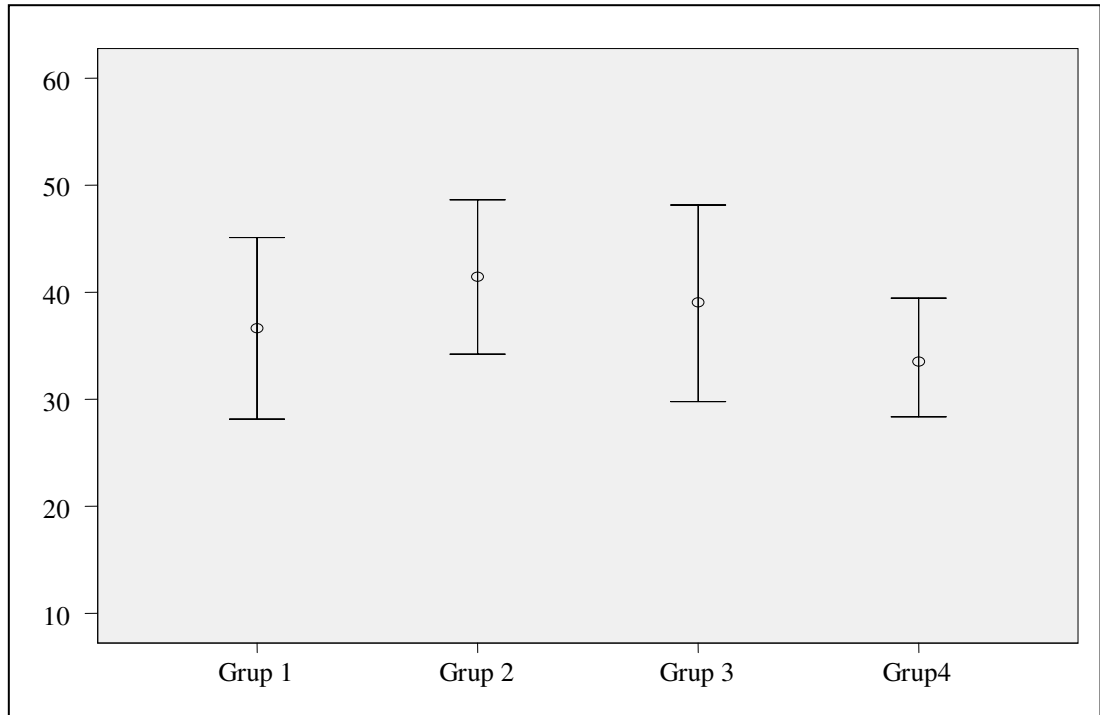
Bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS 18,0-Windows istatistik paket programı kullanıldı. Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve analitik verilerinin dağılım analizleri Shapiro Wilk dağılım analizi ile yapıldı. Sayısal ölçümlerin gruplardaki normallik dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Dört grubun karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi veya Kruskal-Wallis testlerinden uygun olanı kullanılmıştır. Farklı gruplar post hoc Tukey testi veya Dunn testi ile incelenmiştir. Kategorik özellikler açısından grupların karşılaştırılmasında Likelihood ki-kare testi kullanılmıştır. Parametreler arasındaki ilişkiler multiple lineer regresyon analizi ile bakıldı. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 25-50 arasında değişen 122 obez (20 erkek, 102 kadın) ve 38 kişiden oluşan kontrol grubu (10 erkek, 28 kadın) toplam 160 kişi dahil edildi. Obezlerden oluşan vaka grubu ATP 3 2005 kriterleri ve insülin direncine göre üç gruba ayrıldı, kontrol grubu ile birlikte toplam dört grup oluşturuldu.

MS'u ve insülin direnci olmayan obez hastaların (**grup 1**) yaş ortalaması 36.6 (± 8.5), MS'u olan, insülin direnci olmayan obez hastaların (**grup 2**) 41.5 (± 7.5), MS'u ve insülin direnci olan obez hastaların (**grup 3**) 39.1 (± 9.0) ve kontrol grubunun ise (**grup 4**) 33.5 (± 5.4) idi. Gruplar arasında (grup 1 ve grup 2, grup 2 ve grup 4, grup 3 ve grup 4) yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P değerleri sırasıyla; 0.03, 0.001, ve 0.01).

Şekil 2. Grupların yaş dağılımı



*Grup 1: MS ve IR olmayan obez, Grup 2: MS olan, IR olmayan obez, Grup 3: MS ve IR olan obez, Grup 4: kontrol grubu.

Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir:

Tablo 16. Grup 1: MS ve insülin direnci olmayan obez hastalar

Grup 1	Laboratuvar Değerlerimiz	N	Ortalama	Standart Deviasyon	Minimum	Maksimum
Yaş		42	36.6	8.5	25	50
Boy		42	160.6	6.1	150	173
Kilo		42	84.0	9.0	64	98
VKİ		42	31.6	2.9	27	37
Bel çevresi		42	96.6	9.8	77	130
Kalça çevresi		42	104.1	9.3	91	126
Boyun çevresi		42	31.8	3.9	28	40
Sistolik TA		42	121.6	11.9	100	140
Diastolik TA		42	78.0	9.6	60	90
AKŞ	74 - 109 mg/dL	42	93.3	8.7	73	115
TKŞ	110 - 140 mg/dL	42	110.4	20.7	76	164
İnsülin	6 - 28 µIU/mL	42	5.9	2.8	2.0	9.8
HbA1c	% 4.4 - 6.0	42	5.6	0.3	4.9	6.2
Oggt-2	< 140 mg/dL	42	112.5	21.1	72	167
Homa-IR	< 2.7	42	1.5	0.7	0.4	2.6
hs-CRP	0 - 3 mg/L	42	5.0	5.7	0.5	20.2
Albumin/Kreatinin	0 - 29 mg/g	42	8.3	10.8	0.6	60.0
TSH	0.4 - 4 uIU/mL	42	2.1	1.1	0.2	4.7
Hemoglobin	12 - 18 g/dL	42	12.8	1.1	10.0	15.4
Hemotokrit	% 37 - 52	42	37.9	3.2	30	44
MCV	80 - 99 fL	42	82.0	4.1	72	92
Trombosit	130 - 400 10 ³ /uL	42	287.6	74.4	154	144
OTH	7.20 - 11.10 fL	42	8.4	1.2	6.2	11.4
LDL Kolesterol	100 - 129 mg/dL	42	107.9	29.7	64	191
HDL Kolesterol	45 - 65 mg/dL	42	44.3	13.7	32	93
Total Kolesterol	120 - 200 mg/dL	42	177.0	32.4	122	287
Trigliserid	40 - 150 mg/dL	42	114.9	40.5	51	238
Kreatinin	0.5 - 0.9 mg/dL	42	0.6	0.1	0.5	1.0
BUN	6 - 20 mg/dL	42	12.1	4.7	6	25
Kalsiyum	8.4 - 10.2 mg/dL	42	9.3	0.5	7.0	10.7
Fosfor	2.7 - 4.5 mg/dL	42	3.4	0.4	2.6	4.1
Ürik asit	2.4 - 5.7 mg/dL	42	4.2	0.9	2.6	6.8
ALT	5 - 33 U/L	42	23.6	8.2	8	41
AST	5 - 32 IU/L	42	22.5	5.8	13	39
ALP	35 - 104 IU/L	42	73.4	25.2	34	162
GGT	5 - 36 IU/L	42	17.2	7.6	6	42

Tablo 17. Grup 2: MS’u olan, insülin direnci olmayan obez hastalar

Grup 2	Laboratuvar Değerlerimiz	N	Ortalama	Standart Deviasyon	Minimum	Maksimum
Yaş		38	41.5	7.5	25	50
Boy		38	160.4	4.3	152	169
Kilo		38	92.0	11.2	67	120
VKİ		38	34.8	3.6	27	43
Bel çevresi		38	103.5	11.1	89	124
Kalça çevresi		38	110.7	14.0	94	141
Boyun çevresi		38	33.9	5.1	29	44
Sistolik TA		38	129.2	8.1	110	140
Diastolik TA		38	85.7	7.0	70	95
AKŞ	74 - 109 mg/dL	38	99.9	12.3	67	117
TKŞ	110 - 140 mg/dL	38	116.9	20.2	76	162
İnsülin	6 - 28 µIU/mL	38	6.3	2.8	2.0	11.0
HbA1c	% 4.4 - 6.0	38	5.7	0.3	5.1	6.3
Oggt-2	< 140 mg/dL	38	126.2	29.2	71	183
Homa-IR	< 2.7	38	1.6	0.5	0.6	2.8
hs-CRP	0 - 3 mg/L	38	6.1	3.5	0.5	15.0
Albumin/Kreatinin	0 - 29 mg/g	38	22.9	40.4	2.1	229.0
TSH	0.4 - 4 uIU/mL	38	2.1	1.4	0.2	4.7
Hemoglobin	12 - 18 g/dL	38	12.4	1.3	10.6	16.7
Hemotokrit	% 37 - 52	38	38.1	3.7	28	46
MCV	80 - 99 fL	38	80.7	5.8	62	90
Trombosit	130 - 400 10 ³ /uL	38	285	58.4	182	428
OTH	7.20 - 11.10 fL	38	8.4	1.3	6.8	13.2
LDL Kolesterol	100 - 129 mg/dL	38	110.2	38.0	57	225
HDL Kolesterol	45 - 65 mg/dL	38	43.5	8.0	29	62
Total Kolesterol	120 - 200 mg/dL	38	187.3	38.6	129	343
Trigliserid	40 - 150 mg/dL	38	155.6	69.4	68	380
Kreatinin	0.5 - 0.9 mg/dL	38	0.7	0.1	0.5	1.2
BUN	6 - 20 mg/dL	38	12.3	3.8	8	23
Kalsiyum	8.4 - 10.2 mg/dL	38	9.4	0.4	8.4	10.1
Fosfor	2.7 - 4.5 mg/dL	38	3.5	0.6	2.4	5.5
Ürik asit	2.4 - 5.7 mg/dL	38	4.7	1.1	2.9	8.0
ALT	5 - 33 U/L	38	24.8	8.4	7	46
AST	5 - 32 IU/L	38	23.5	5.6	13	35
ALP	35 - 104 IU/L	38	76.0	18.3	29	121
GGT	5 - 36 IU/L	38	26.1	24.1	8	118

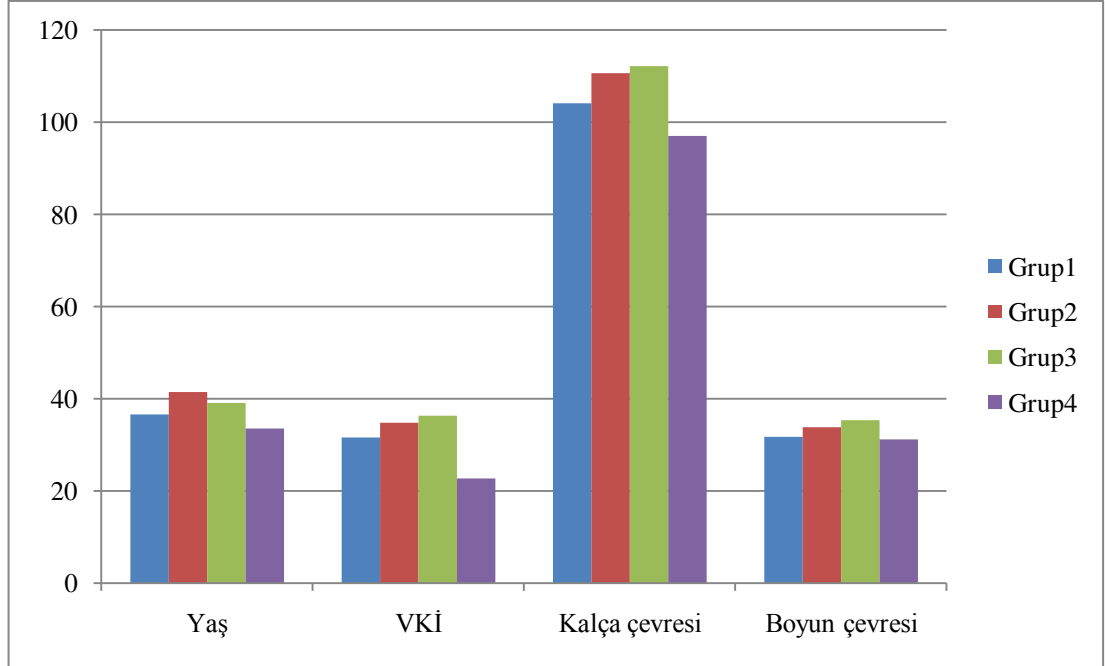
Tablo 18. Grup 3: MS ve insülin direnci olan obez hastalar

Grup 3	Laboratuvar Değerlerimiz	N	Ortalama	Standart Deviasyon	Minimum	Maksimum
Yaş		42	39.1	9.0	25	50
Boy		42	162.6	6.6	154	185
Kilo		42	98.1	13.0	76	125
VKİ		42	36.4	3.8	28	45
Bel çevresi		42	106.9	10.9	88	134
Kalça çevresi		42	112.2	12.6	92	136
Boyun çevresi		42	35.4	4.7	30	48
Sistolik TA		42	131.3	10.1	110	150
Diastolik TA		42	87.3	6.7	70	100
AKŞ	74 - 109 mg/dL	42	104.3	9.8	85	124
TKŞ	110 - 140 mg/dL	42	123.0	27.2	78	210
İnsülin	6 - 28 µIU/mL	42	20.4	7.6	6.0	43.0
HbA1c	% 4.4 - 6.0	42	5.8	0.3	5.1	6.4
Oggt-2	< 140 mg/dL	42	128.6	36.0	64	198
Homa-IR	< 2.7	42	5.2	2.0	2.7	10.4
hs-CRP	0 - 3 mg/L	42	10.5	13.2	0.4	61.1
Albumin/Kreatinin	0 - 29 mg/g	42	31.1	60.7	4.8	320.0
TSH	0.4 - 4 uIU/mL	42	1.8	1.4	0.2	4.8
Hemoglobin	12 - 18 g/dL	42	13.1	1.6	10.1	17.7
Hemotokrit	% 37 - 52	42	38.6	4.6	29	51
MCV	80 - 99 fL	42	81.3	5.9	58	89
Trombosit	130 - 400 10 ³ /uL	42	314.8	88.7	185	541
OTH	7.20 - 11.10 fL	42	8.3	0.8	7.1	10.3
LDL Kolesterol	100 - 129 mg/dL	42	117.0	32.8	52	185
HDL Kolesterol	45 - 65 mg/dL	42	39.0	7.9	27	62
Total Kolesterol	120 - 200 mg/dL	42	193.6	40.5	111	271
Trigliserid	40 - 150 mg/dL	42	173.1	59.9	83	316
Kreatinin	0.5 - 0.9 mg/dL	42	0.7	0.2	0.6	1.7
BUN	6 - 20 mg/dL	42	13.7	3.8	9	24
Kalsiyum	8.4 - 10.2 mg/dL	42	9.4	0.5	8.0	10.3
Fosfor	2.7 - 4.5 mg/dL	42	3.3	0.6	2.1	4.4
Ürik asit	2.4 - 5.7 mg/dL	42	5.7	1.7	3.0	9.6
ALT	5 - 33 U/L	42	31.9	16.3	9	71
AST	5 - 32 IU/L	42	28.9	13.1	15	81
ALP	35 - 104 IU/L	42	79.9	24.2	17	138
GGT	5 - 36 IU/L	42	32.6	22.9	10	92

Tablo 19. Grup 4: obezite, MS ve insülin direnci olmayan kontrol grubu

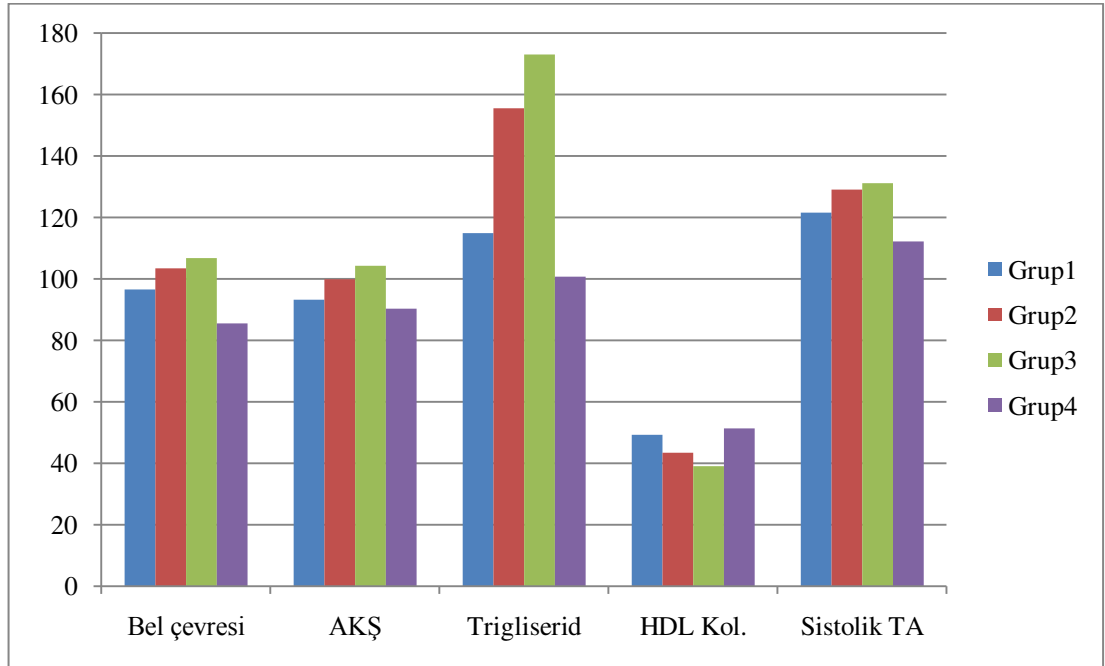
Grup 4	Laboratuvar Değerlerimiz	N	Ortalama	Standart Deviasyon	Minimum	Maksimum
Yaş		38	33.5	5.4	26	44
Boy		38	168.3	9.1	153	192
Kilo		38	66.6	9.4	43	89
VKİ		38	22.7	1.6	20	25
Bel çevresi		38	85.5	8.0	63	99
Kalça çevresi		38	97.1	4.2	84	138
Boyun çevresi		38	31.2	2.2	26	38
Sistolik TA		38	112.3	5.8	100	125
Diastolik TA		38	71.7	4.9	60	80
AKŞ	74 - 109 mg/dL	38	90.3	9.0	73	115
TKŞ	110 - 140 mg/dL	38	106.8	15.9	69	142
İnsülin	6 - 28 µIU/mL	38	4.0	2.0	2.0	8.6
HbA1c	% 4.4 - 6.0	38	5.4	0.3	4.1	6.0
Oggt-2	< 140 mg/dL	38	105.3	18.1	76	152
Homa-IR	< 2.7	38	1.2	0.5	0.4	2.2
hs-CRP	0 - 3 mg/L	38	1.8	3.2	0.1	19.5
Albumin/Kreatinin	0 - 29 mg/g	38	3.0	4.5	0.4	22.6
TSH	0.4 - 4 uIU/mL	38	1.5	1.2	0.3	4.3
Hemoglobin	12 - 18 g/dL	38	13.2	1.5	10.1	16.3
Hemotokrit	% 37 - 52	38	39.2	4.2	32	49
MCV	80 - 99 fL	38	83.5	4.4	72	91
Trombosit	130 - 400 10 ³ /uL	38	274.5	65.9	138	419
OTH	7.20 - 11.10 fL	38	8.4	1.1	6.7	11.4
LDL Kolesterol	100 - 129 mg/dL	38	97.2	26.1	52	155
HDL Kolesterol	45 - 65 mg/dL	38	51.4	13.1	33	83
Total Kolesterol	120 - 200 mg/dL	38	168.0	33.8	122	264
Trigliserid	40 - 150 mg/dL	38	100.7	37.0	44	202
Kreatinin	0.5 - 0.9 mg/dL	38	0.7	0.1	0.3	1.1
BUN	6 - 20 mg/dL	38	11.0	3.0	4	18
Kalsiyum	8.4 - 10.2 mg/dL	38	9.4	0.5	8.1	10.5
Fosfor	2.7 - 4.5 mg/dL	38	3.6	0.5	2.4	4.7
Ürik asit	2.4 - 5.7 mg/dL	38	4.0	1.1	1.3	6.4
ALT	5 - 33 U/L	38	21.3	9.1	7	48
AST	5 - 32 IU/L	38	19.3	4.3	10	28
ALP	35 - 104 IU/L	38	57.3	20.6	12	90
GGT	5 - 36 IU/L	38	19.6	10.1	7	42

Şekil 3. Grupların demografik özellikleri



*Grup 1: MS ve IR olmayan obez, Grup 2: MS olan, IR olmayan obez, Grup 3: MS ve IR olan obez, Grup 4: kontrol grubu.

Şekil 4. MS komponentlerinin gruplara göre dağılımı



*Grup 1: MS ve IR olmayan obez, Grup 2: MS olan, IR olmayan obez, Grup 3: MS ve IR olan obez, Grup 4: kontrol grubu

Obez hasta grubu (MS ve IR olmayan), kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yaş da fark olmamasına karşın kilo, VKİ, bel ve kalça çevreleri obez grubunda anlamlı olarak daha fazla bulundu (P değerleri sırasıyla, 0.0001, 0.0001, 0.0001, 0.022). Hem sistolik hem de diyastolik tansiyon obez hasta grubunda daha yüksekti (P değerleri sırasıyla, 0.0001, 0.001). Tablo 20

Obez hasta grubu (MS ve IR olmayan), MS'ü olan obezlerle (IR olmayan) karşılaştırıldığında yaş, kilo, VKİ, bel ve kalça çevreleri MS olan obez grubunda anlamlı olarak daha fazla bulundu (P değerleri sırasıyla, 0.033, 0.006, 0.0001, 0.012, 0.034). Sistolik ve diyastolik tansiyon MS olan obez hasta grubunda daha yüksekti (P değerleri sırasıyla, 0.002, 0.001). Tablo 21

MS olan obez hasta grubu (IR olmayan), MS'ü ve insülin direnci olan obezlerle karşılaştırıldığında yaş, kilo, VKİ, bel ve kalça çevreleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Vücut kitle indeksi MS ve IR olan obez grupta (36.4 ± 3.8), MS olan (IR olmayan) obez grupta (34.8 ± 3.6) olup P değerleri 0.05 di. Sistolik ve diyastolik tansiyonda iki grup arasında anlamlı fark yoktu (P değerleri 0.74, 0.73). Tablo 22

MS ve IR olan obez hasta grubu, MS ve IR olmayan obezlerle karşılaştırıldığında yaş da fark olmamasına karşın kilo, VKİ, bel ve kalça çevreleri MS ve IR olan obez grubunda anlamlı olarak daha fazla bulundu (P değerleri sırasıyla, 0.0001, 0.0001, 0.0001, 0.004). Hem sistolik hem de diyastolik tansiyon MS ve IR olan obez grubunda daha yüksekti (P değerleri sırasıyla, 0.001, 0.001). Tablo 23

Serum parametrelerine bakıldığında obez hasta grubu (MS ve IR olmayan), kontrol grubuyla karşılaştırıldığında gruplar arasında; AKŞ, TKŞ, insülin, HbA1c, OGTT sonrası 2.saat kan şekeri, hs-CRP, HOMA-IR, ürik asit, idrar albumin/kreatinin oranı, TSH, ALT ve AST değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Tablo 20

Lipid profillerinden trigliserid ve LDL kolesterol düzeyi obez hasta grubunda daha yüksek saptanmışken, HDL kolesterol düzeyi kontrol grubunda daha yüksek saptandı ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Tablo 20

Obez hasta grubu (MS ve IR olmayan), MS'u olan obezlerle (IR olmayan) karşılaştırıldığında gruplar arasında AKŞ, MS olan obez hasta grubunda anlamlı olarak daha fazla bulundu (P değeri 0.029). TKŞ, insülin, HbA1c, OGTT sonrası 2.saat kan şekeri, hs-CRP, HOMA-IR, ürik asit, alb/kre oranı, TSH, ALT ve AST değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Tablo 21

Lipid profillerinden trigliserid düzeyi metabolik sendromu olan obez hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı (P değeri 0.005). HDL kolesterol düzeyi MS ve IR olmayan hasta grubunda daha yüksek saptanmasına karşın anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Tablo 21

MS olan obez hasta grubu (IR olmayan), MS'u ve insülin direnci olan obezlerle karşılaştırıldığında; insülin, hs-CRP, HOMA-IR, ürik asit, ALT ve AST düzeyleri MS ve IR olan obez hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı (P değeri $<0,05$). AKŞ ve HbA1c düzeyi MS ve IR olan obez hasta grubunda daha yüksek saptanmasına karşın anlamlı fark yoktu (P değerleri sırasıyla 0.201, 0.159). Tablo 22

Lipid profillerinden trigliserid ve LDL kolesterol düzeyi MS ve IR olan Obez hasta grubunda daha yüksek saptanmışken, HDL kolesterol düzeyi MS olan obez hasta grubunda daha yüksek saptandı ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Tablo 22

MS ve IR olmayan obez hasta grubu, MS ve IR olan obezlerle karşılaştırıldığında gruplar arasında AKŞ, TKŞ, insülin, HbA1c, hs-CRP, HOMA-IR, ürik asit, alb/kre oranı, ALT ve AST değerleri MS ve IR olan obez hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı (P değeri $<0,05$). OGTT sonrası 2. saat kan şekeri MS ve IR olan obez hasta grubunda daha yüksek saptanmasına karşın anlamlı fark yoktu (P değeri 0.067). Tablo 23

Lipid profillerinden trigliserid düzeyi MS ve IR olan Obez hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı (P değeri $<0,05$). Total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri MS ve IR olan Obez hasta grubunda daha yüksek olmasına karşın anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). HDL kolesterol düzeyi MS ve IR olmayan obez hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı (P değeri $<0,05$). Tablo 23

Tablo 20. Grup 1 ve Grup 4 özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup 1			Grup 4			P Değeri
	N	Ortalama	St. Deviasyon	N	Ortalama	St. Deviasyon	
Yaş	42	36.6	8.5	38	33.5	5.4	0.282
Boy	42	160.6	6.1	38	168.3	9.1	0.0001
Kilo	42	84.0	9.0	38	66.6	9.4	0.0001
VKİ	42	31.6	2.9	38	22.7	1.6	0.0001
Bel çevresi	42	96.6	9.8	38	85.5	8.0	0.0001
Kalça çevresi	42	104.1	9.3	38	97.1	4.2	0.022
Boyun çevresi	42	31.8	3.9	38	31.2	2.2	0.926
Sistolik TA	42	121.6	11.9	38	112.3	5.8	0.0001
Diastolik TA	42	78.0	9.6	38	71.7	4.9	0.001
AKŞ	42	93.3	8.7	38	90.3	9.0	0.470
TKŞ	42	110.4	20.7	38	106.8	15.9	0.874
İnsülin	42	5.9	2.8	38	4.0	2.0	0.245
Hba1c	42	5.6	0.3	38	5.4	0.3	0.095
Oggt-2	42	112.5	21.1	38	105.3	18.1	0.637
Homa-IR	42	1.5	0.7	38	1.2	0.5	0.629
hs-CRP	42	5.0	5.7	38	1.8	3.2	0.066
Albumin/Kreatinin	42	8.3	10.8	38	3.0	4.5	0.919
TSH	42	2.1	1.1	38	1.5	1.2	0.142
Hemoglobin	42	12.8	1.1	38	13.2	1.5	0.499
Hemotokrit	42	37.9	3.2	38	39.2	4.2	0.462
MCV	42	82.0	4.1	38	83.5	4.4	0.539
Trombosit	42	287.6	74.4	38	274.5	65.9	0.853
OTH	42	8.4	1.2	38	8.4	1.1	0.995
LDL Kolesterol	42	107.9	29.7	38	97.2	26.1	0.399
HDL Kolesterol	42	44.3	13.7	38	51.4	13.1	0.842
Total Kolesterol	42	177.0	32.4	38	168.0	33.8	0.688
Trigliserid	42	114.9	40.5	38	100.7	37.0	0.637
Kreatinin	42	0.6	0.1	38	0.7	0.1	0.520
BUN	42	12.1	4.7	38	11.0	3.0	0.557
Kalsiyum	42	9.3	0.5	38	9.4	0.5	0.753
Fosfor	42	3.4	0.4	38	3.6	0.5	0.636
Ürik asit	42	4.2	0.9	38	4.0	1.1	0.964
ALT	42	23.6	8.2	38	21.3	9.1	0.889
AST	42	22.5	5.8	38	19.3	4.3	0.307
ALP	42	73.4	25.2	38	57.3	20.6	0.008
GGT	42	17.2	7.6	38	19.6	10.1	0.933

* Grup 1: MS ve IR olmayan obez, Grup 4: sağlıklı kontrol grubu. ** (p < 0.05 anlamlı)

Tablo 21. Grup 1 ve Grup 2 özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup 1			Grup 2			P Değeri
	N	Ortalama	St. Deviasyon	N	Ortalama	St. Deviasyon	
Yaş	42	36.6	8.5	38	41.5	7.5	0.033
Boy	42	160.6	6.1	38	160.4	4.3	1.000
Kilo	42	84.0	9.0	38	92.0	11.2	0.006
VKİ	42	31.6	2.9	38	34.8	3.6	0.0001
Bel çevresi	42	96.6	9.8	38	103.5	11.1	0.012
Kalça çevresi	42	104.1	9.3	38	110.7	14.0	0.034
Boyun çevresi	42	31.8	3.9	38	33.9	5.1	0.109
Sistolik TA	42	121.6	11.9	38	129.2	8.1	0.002
Diastolik TA	42	78.0	9.6	38	85.7	7.0	0.0001
AKŞ	42	93.3	8.7	38	99.9	12.3	0.029
TKŞ	42	110.4	20.7	38	116.9	20.2	0.532
İnsülin	42	5.9	2.8	38	6.3	2.8	0.973
Hba1c	42	5.6	0.3	38	5.7	0.3	0.313
Oggt-2	42	112.5	21.1	38	126.2	29.2	0.087
Homa-IR	42	1.5	0.7	38	1.6	0.5	0.986
hs-CRP	42	5.0	5.7	38	6.1	3.5	0.915
Albumin/Kreatinin	42	8.3	10.8	38	22.9	40.4	0.306
TSH	42	2.1	1.1	38	2.1	1.4	0.997
Hemoglobin	42	12.8	1.1	38	12.4	1.3	0.715
Hemotokrit	42	37.9	3.2	38	38.1	3.7	0.922
MCV	42	82.0	4.1	38	80.7	5.8	0.640
Trombosit	42	287.6	74.4	38	285	58.4	0.999
OTH	42	8.4	1.2	38	8.4	1.3	0.999
LDL Kolesterol	42	107.9	29.7	38	110.2	38.0	0.985
HDL Kolesterol	42	44.3	13.7	38	43.5	8.0	0.085
Total Kolesterol	42	177.0	32.4	38	187.3	38.6	0.596
Trigliserid	42	114.9	40.5	38	155.6	69.4	0.005
Kreatinin	42	0.6	0.1	38	0.7	0.1	0.610
BUN	42	12.1	4.7	38	12.3	3.8	0.996
Kalsiyum	42	9.3	0.5	38	9.4	0.4	0.906
Fosfor	42	3.4	0.4	38	3.5	0.6	0.744
Ürik asit	42	4.2	0.9	38	4.7	1.1	0.221
ALT	42	23.6	8.2	38	24.8	8.4	0.999
AST	42	22.5	5.8	38	23.5	5.6	0.964
ALP	42	73.4	25.2	38	76.0	18.3	0.960
GGT	42	17.2	7.6	38	26.1	24.1	0.119

* Grup 1: MS ve IR olmayan obez, Grup 2: MS olan, IR olmayan obez. ** (p < 0.05 anlamlı)

Tablo 22. Grup 2 ve Grup 3 özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup 2			Grup 3			P Değeri
	N	Ortalama	St. Deviasyon	N	Ortalama	St. Deviasyon	
Yaş	38	41.5	7.5	42	39.1	9.0	0.515
Boy	38	160.4	4.3	42	162.6	6.6	0.501
Kilo	38	92.0	11.2	42	98.1	13.0	0.05
VKİ	38	34.8	3.6	42	36.4	3.8	0.05
Bel çevresi	38	103.5	11.1	42	106.9	10.9	0.513
Kalça çevresi	38	110.7	14.0	42	112.2	12.6	0.917
Boyun çevresi	38	33.9	5.1	42	35.4	4.7	0.331
Sistolik TA	38	129.2	8.1	42	131.3	10.1	0.749
Diastolik TA	38	85.7	7.0	42	87.3	6.7	0.732
AKŞ	38	99.9	12.3	42	104.3	9.8	0.201
TKŞ	38	116.9	20.2	42	123.0	27.2	0.586
İnsülin	38	6.3	2.8	42	20.4	7.6	0.0001
Hba1c	38	5.7	0.3	42	5.8	0.3	0.159
Oggt-2	38	126.2	29.2	42	128.6	36.0	0.890
Homa-IR	38	1.6	0.5	42	5.2	2.0	0.0001
hs-CRP	38	6.1	3.5	42	10.5	13.2	0.04
Albumin/Kreatinin	38	22.9	40.4	42	31.1	60.7	0.759
TSH	38	2.1	1.4	42	1.8	1.4	0.724
Hemoglobin	38	12.4	1.3	42	13.1	1.6	0.144
Hemotokrit	38	38.1	3.7	42	38.6	4.6	0.896
MCV	38	80.7	5.8	42	81.3	5.9	0.945
Trombosit	38	285	58.4	42	314.8	88.7	0.279
OTH	38	8.4	1.3	42	8.3	0.8	0.974
LDL Kolesterol	38	110.2	38.0	42	117.0	32.8	0.754
HDL Kolesterol	38	43.5	8.0	42	39.0	7.9	0.266
Total Kolesterol	38	187.3	38.6	42	193.6	40.5	0.868
Trigliserid	38	155.6	69.4	42	173.1	59.9	0.458
Kreatinin	38	0.7	0.1	42	0.7	0.2	0.823
BUN	38	12.3	3.8	42	13.7	3.8	0.387
Kalsiyum	38	9.4	0.4	42	9.4	0.5	0.992
Fosfor	38	3.5	0.6	42	3.3	0.6	0.133
Ürik asit	38	4.7	1.1	42	5.7	1.7	0.002
ALT	38	24.8	8.4	42	31.9	16.3	0.004
AST	38	23.5	5.6	42	28.9	13.1	0.04
ALP	38	76.0	18.3	42	79.9	24.2	0.725
GGT	38	26.1	24.1	42	32.6	22.9	0.369

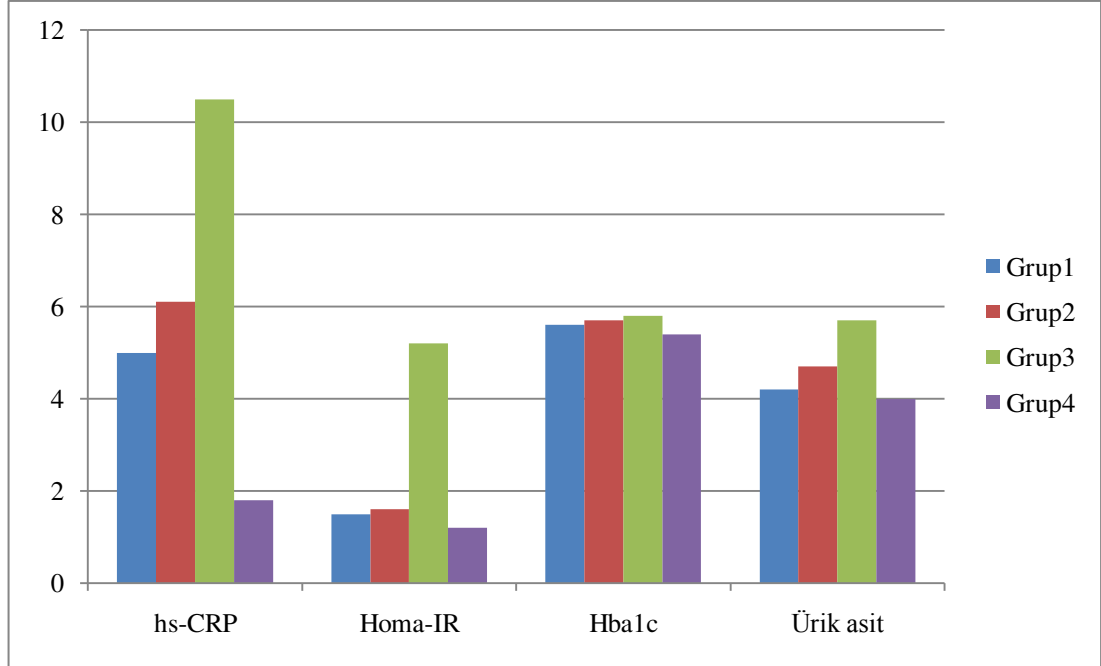
* Grup 2: MS olan, IR olmayan obez, Grup 3: MS ve IR olan obez. ** (p < 0.05 anlamlı)

Tablo 23. Grup 1 ve Grup 3 özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup 1			Grup 3			P Değeri
	N	Ortalama	St. Deviasyon	N	Ortalama	St. Deviasyon	
Yaş	42	36.6	8.5	42	39.1	9.0	0.491
Boy	42	160.6	6.1	42	162.6	6.6	0.521
Kilo	42	84.0	9.0	42	98.1	13.0	0.0001
VKİ	42	31.6	2.9	42	36.4	3.8	0.0001
Bel çevresi	42	96.6	9.8	42	106.9	10.9	0.0001
Kalça çevresi	42	104.1	9.3	42	112.2	12.6	0.004
Boyun çevresi	42	31.8	3.9	42	35.4	4.7	0.0001
Sistolik TA	42	121.6	11.9	42	131.3	10.1	0.0001
Diastolik TA	42	78.0	9.6	42	87.3	6.7	0.0001
AKŞ	42	93.3	8.7	42	104.3	9.8	0.0001
TKŞ	42	110.4	20.7	42	123.0	27.2	0.04
İnsülin	42	5.9	2.8	42	20.4	7.6	0.0001
Hba1c	42	5.6	0.3	42	5.8	0.3	0.001
Oggt-2	42	112.5	21.1	42	128.6	36.0	0.067
Homa-IR	42	1.5	0.7	42	5.2	2.0	0.0001
hs-CRP	42	5.0	5.7	42	10.5	13.2	0.01
Albumin/Kreatinin	42	8.3	10.8	42	31.1	60.7	0.029
TSH	42	2.1	1.1	42	1.8	1.4	0.582
Hemoglobin	42	12.8	1.1	42	13.1	1.6	0.683
Hemotokrit	42	37.9	3.2	42	38.6	4.6	0.874
MCV	42	82.0	4.1	42	81.3	5.9	0.918
Trombosit	42	287.6	74.4	42	314.8	88.7	0.325
OTH	42	8.4	1.2	42	8.3	0.8	0.992
LDL Kolesterol	42	107.9	29.7	42	117.0	32.8	0.514
HDL Kolesterol	42	44.3	13.7	42	39.0	7.9	0.0001
Total Kolesterol	42	177.0	32.4	42	193.6	40.5	0.167
Trigliserid	42	114.9	40.5	42	173.1	59.9	0.0001
Kreatinin	42	0.6	0.1	42	0.7	0.2	0.430
BUN	42	12.1	4.7	42	13.7	3.8	0.246
Kalsiyum	42	9.3	0.5	42	9.4	0.5	0.759
Fosfor	42	3.4	0.4	42	3.3	0.6	0.627
Ürik asit	42	4.2	0.9	42	5.7	1.7	0.0001
ALT	42	23.6	8.2	42	31.9	16.3	0.003
AST	42	22.5	5.8	42	28.9	13.1	0.014
ALP	42	73.4	25.2	42	79.9	24.2	0.687
GGT	42	17.2	7.6	42	32.6	22.9	0.001

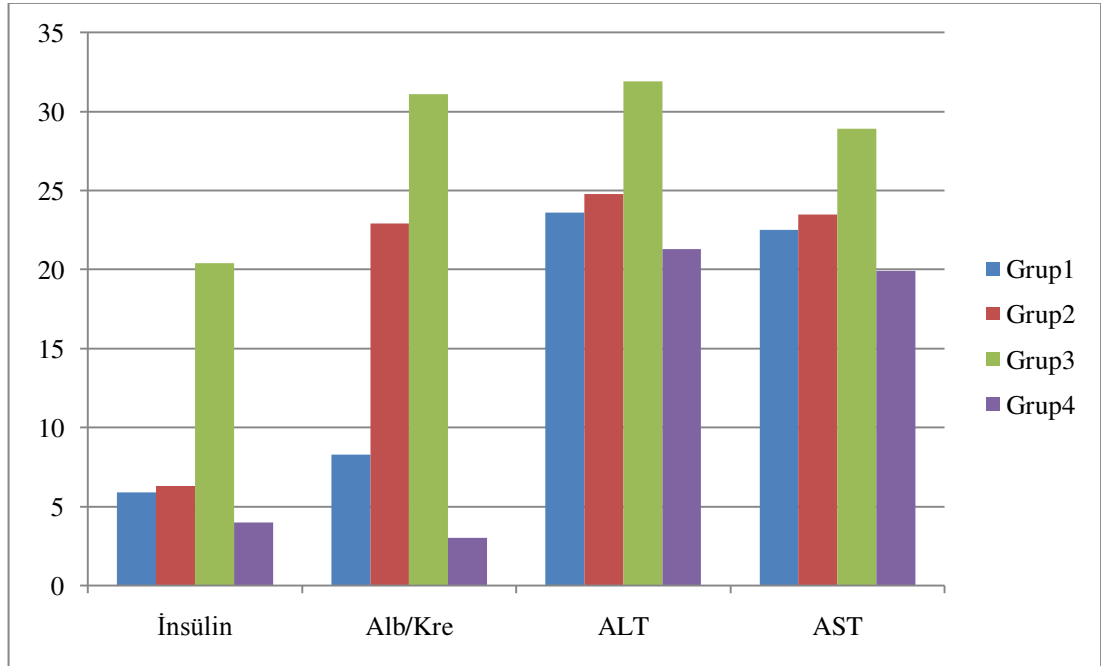
* Grup 1: MS ve IR olmayan obez, Grup 3: MS ve IR olan obez. ** (p < 0.05 anlamlı)

Şekil 5.1. Gruplar arasında bazı istatistiksel anlamlı değişiklikler



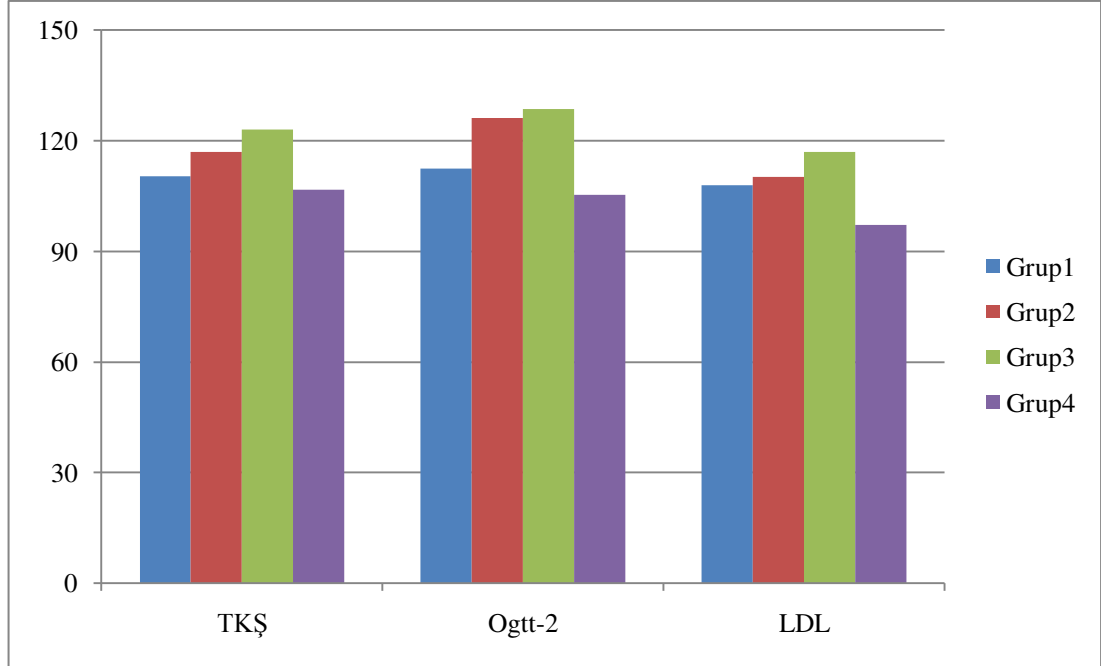
*Grup 1: MS ve IR olmayan obez, Grup 2: MS olan, IR olmayan obez, Grup 3: MS ve IR olan obez, Grup 4: kontrol grubu

Şekil 5.2. Gruplar arasında bazı istatistiksel anlamlı değişiklikler



*Grup 1: MS ve IR olmayan obez, Grup 2: MS olan, IR olmayan obez, Grup 3: MS ve IR olan obez, Grup 4: kontrol grubu

Şekil 5.3. Gruplar arasında bazı istatistiksel anlamlı değişiklikler



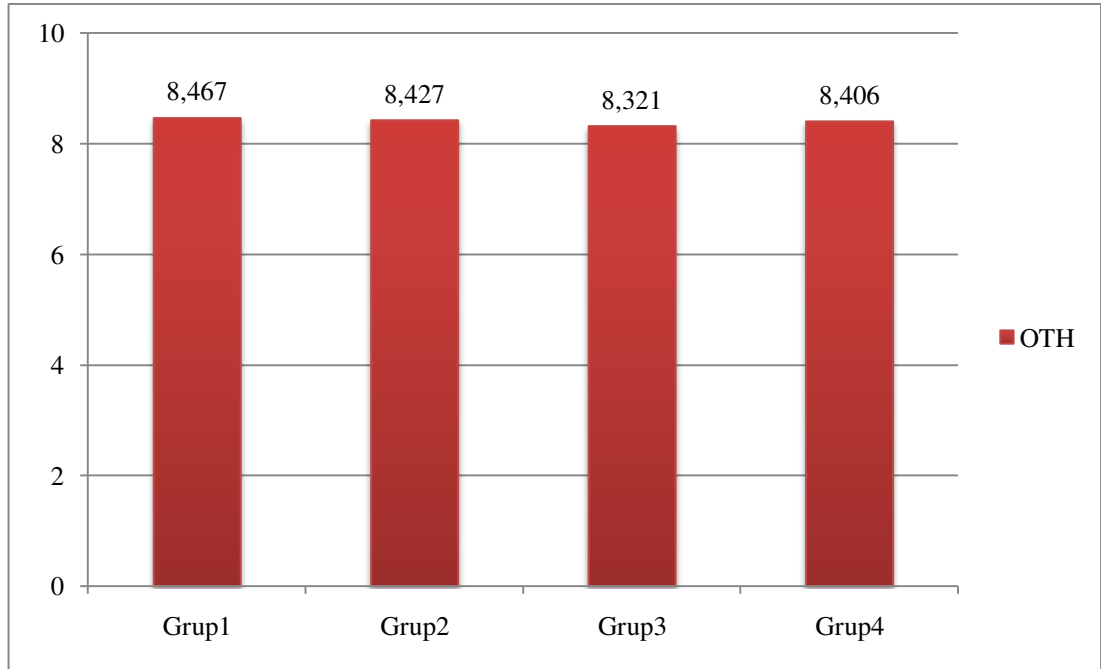
*Grup 1: MS ve IR olmayan obez, Grup 2: MS olan, IR olmayan obez, Grup 3: MS ve IR olan obez, Grup 4: kontrol grubu

4.1. OTH ile İlgili Analizler

Olguların ortalama trombosit hacmi sonuçları incelendiğinde tüm gruplar arasında OTH yönünden anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). Grupların OTH değerleri sırasıyla Grup 1; 8.4 ± 1.2 , Grup 2; 8.4 ± 1.3 , Grup 3; 8.3 ± 0.8 ve kontrol grubunda 8.4 ± 1.1 olarak saptandı.

Grupların yaş ortalaması ile OTH arasındaki korelasyon incelendiğinde OTH ile yaş arasında korelasyon olmadığı görüldü. ($p>0,05$).

Şekil 6. OTH'nin gruplara göre dağılımı



*Grup 1: MS ve IR olmayan obez, Grup 2: MS olan, IR olmayan obez, Grup 3: MS ve IR olan obez, Grup 4: kontrol grubu

4.2. Hepatosteatoz ile İlgili Analizler

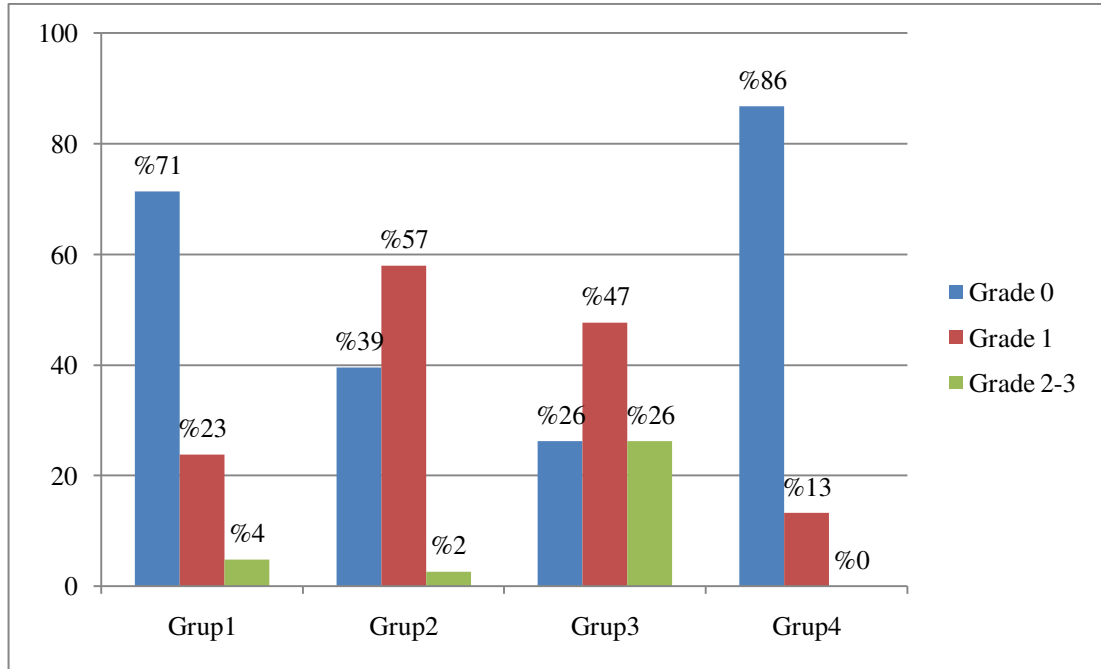
Gruplar arasında abdomen USG ile NAYKH araştırıldığında MS ve IR olmayan obez hasta grubunda (grup 1) 42 bireyin 12'sinde (% 28.6) değişik derecelerde karaciğer yağlanması tespit edilir iken, 30'unda karaciğer yağlanması saptanmadı (%71.4).

MS olan (IR olmayan) obez hasta grubunda (grup 2) 38 bireyin 23'ünde (% 60.5) değişik derecelerde karaciğer yağlanması tespit edilir iken, 15'inde karaciğer yağlanması saptanmadı (% 39.5).

MS ve IR olan obez hasta grubunda (grup 3) 42 bireyin 31'inde (% 73.8) değişik derecelerde karaciğer yağlanması tespit edilir iken, 11'inde karaciğer yağlanması saptanmadı (% 26.2).

MS, IR ve obezitesi olmayan kontrol grubunda ise (grup 4) 38 bireyin 5'inde (% 13.2) birinci derecede karaciğer yağlanması tespit edilirken, 33'ünde karaciğer yağlanması saptanmadı (% 86.8).

Şekil 7. Hepatosteatoz ve gruplara göre yüzde olarak dağılımı



*Grade 0: Karaciğer yağlanması yok, grade 1: Hafif derecede karaciğer yağlanması, grade 2:Orta derecede karaciğer yağlanması, grade 3: İleri derecede karaciğer yağlanması.

4.2.1. Hepatosteatoz ve regresyon analizleri

USG görüntüleme sonucunda değişik derecelerde karaciğer yağlanması varlığı ile VKİ, bel çevresi, hs-CRP, HOMA-IR, ALT, LDL kolesterol, ürik asit, AKŞ, insülin ve HbA1c arasındaki ilişkiler çoklu binary lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir ve aşağıdaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

1-Karaciğer yağlanması varlığı ile VKİ, HOMA-IR, ALT, LDL kolesterol ve insülin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı regresyon saptandı ($p < 0.05$).

2- Karaciğer yağlanması varlığı ile bel çevresi, hs-CRP, AKŞ, HbA1c ve ürik asit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı regresyon saptanmadı ($p > 0.05$).

Yapılan hesaplamalar sonucunda VKİ ve HOMA-IR ile USG'de hepatosteatoz varlığı arasında pozitif anlamlı ilişki bulunmuş (p değerleri sırasıyla 0.003 ve 0.02) ve VKİ 1 birim arttığında USG varlığı 1.168 kat artmaktadır. Ayrıca HOMA-IR 1 birim arttığında ise USG pozitifliği 1.346 kat artmaktadır. Buna karşın bel çevresi ve hs-CRP ile USG'de hepatosteatoz varlığı arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır (p değerleri sırasıyla 0.648 ve 0.679).

5. TARTIŞMA

MS’u ve insülin direnci bulunan hastalarda MPV düzeylerinin araştırıldığı çalışmamızda; MS tanılı 122 hasta ile sağlıklı 38 kontrol grubu arasında istatistiksel olarak MPV düzeyleri açısından anlamlı fark bulunamadı. İlave olarak MS hastalarında IR olanlar ile IR olmayanlar arasında da MPV düzeyleri açısından anlamlı fark saptanamadı. Ancak hsCRP düzeyleri MS bulunan hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. HsCRP düzeyleri IR olan hastalarda IR olmayanlara kıyasla daha yüksek saptandı. Hepatosteatoz MS’lu hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla bulunmakla birlikte IR olan hastalarda IR olmayanlara kıyasla daha yüksek oranda saptandı. Serum ürik asit seviyeleri ise MS olan hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunurken, IR olan hastalarda da olmayanlara kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek saptandı.

Obezite, glikoz intoleransı, hipertansiyon, dislipidemi gibi temelinde insülin direncinin yer aldığı düşünülen ve değişik kinlik tabloların birlikteliğini ifade eden MS, ilk kez 1988 yılında Gerald Reaven tarafından tanımlanmıştır. MS asemptomatik bir endokrinopatidir ve zamanla kardiyovasküler hastalık ve diyabet riskinde artışa neden olması yönüyle önemli bir halk sağlığı sorunudur (8).

MS tanısı için, son on yılda birçok farklı tanı kriteri oluşturulmuştur. 2005 yılında NCEP-ATP III; açlık kan şekeri, kan basıncı, HDL, trigliserid ve bel çevresini içeren ve sık klinik ölçümlere dayanan kriterler tanımlamıştır. NCEP-ATP III tanı kriterleri, hem klinik pratikte hem de epidemiyolojik çalışmalarda sıkça kullanılmaktadır (4).

Trombositler, ateroskleroz ve akut komplikasyonlarının gelişiminde anahtar rol oynayan hücrelerdir. Trombositlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri, büyüklüğüne bağlıdır. Daha büyük trombositlerin daha aktif olması nedeni ile trombosit hacmi, platelet fonksiyonunun belirleyicilerinden biridir. MPV, tek başına trombosit aktivasyon belirteci olarak da kabul edilmektedir. Büyük trombositler küçük olanlara göre daha fazla granül ve daha fazla platelet kaynaklı maddeler içerirler ve adezyona ve agregasyona daha yatkınlardır. Literatürde; diyabetes mellitus, akut koroner sendrom, inme, preeklampsi, renal arter stenozu ve hiperkolesterolemi gibi hastalıklarda MPV artışı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yüksek MPV’nin koroner kalp

hastalığına sahip hastalarda miyokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (5).

Akut koroner sendromda yüksek MPV'nin sebebinin, hızlı tüketilen trombositlere sekonder olarak, kemik iliğinden henüz olgunlaşmadan salınan büyük hacimli trombositlere bağlı olabileceği, ayrıca koroner olaylarda küçük hacimli trombositlerin büyük hacimlilere göre daha önce tüketilmesinin de MPV'deki artıştan sorumlu olabileceği Swell ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada belirtilmiştir (93).

Akut iskemik olaylardan sonra trombosit hacmi artışının takip eden günlerde normale döndüğü çalışmalarla gösterilmiştir. Deniz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, iskemik stroklu hastalarda MPV yüksekliğinin zamanla normalleştiği, sebat eden yüksekliğin ise kötü prognozla ilişkili olduğu sonucuna vardılar. Benzer şekilde miyokard infarktüsünden sonra da artan MPV zamanla normalleşmektedir. Yüksek seyreden değerler komplikasyonlarla ilişkilidir (94).

Sharpe ve Trinick diyabetik hastalarda ve sağlıklı kontrollerde MPV'yi karşılaştırmışlar ve diyabetiklerde MPV'nin sağlıklı kontrollere göre anlamlı arttığını göstermişlerdir (7). Bath ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 5 yıl içinde inme ya da geçici iskemik atak geçiren 6105 hastayı ortalama 3.9 yıl takip etmişler ve öncesinde serebrovasküler hastalık öyküsü olan yüksek riskli kişilerde inme riski ile MPV arasında pozitif bir birliktelik göstermişlerdir. MPV'deki her 1 fL'lik artışın inme riskinde %12'lik artmış relatif risk ile birlikte olduğunu göstermişlerdir. Bu gözlenen birliktelik diğer belirleyici etmenlerden bağımsızdır (80).

Dislipidemide MPV'nin yüksek olduğunu gösteren birçok çalışma vardır. Bunlardan biri de Domenico ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmadır. Bu çalışmada dislipidemik hastaların MPV'si dislipidemisi olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Dislipidemide MPV yüksekliğinin nedeni trombositlerin aterogeneizde aktive olmasındandır (95).

Papanas ve arkadaşları MPV ile diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından biri olan retinopati arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yapmış oldukları çalışmada diyabetik hastalarda belirgin olarak MPV'yi daha yüksek bulmuşlardır (96).

Diyabetik retinopatisi olan hastalarda yapılmış araştırmalarda MPV ile agregasyon sırasında salınan spesifik bir protein olan β -tromboglobulin düzeyi açısından diyabet grubunda anlamlı yükseklik bildirilmemiştir (96,97).

Son olarak Doğru ve ark. 868 erişkin hasta grubu ile yaptığı geniş popülasyonlu çalışmada (461 hasta MS tanısı almış) MS ve kontrol grubu arasında MPV açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ek olarak MPV ile VKİ, kan basıncı, lipid profili ve açlık kan glikozu arasında da korelasyon bulunmamıştır (98).

MPV ile ilişkili bilgilerin çoğu diyabet tanısı olan hastalardan yapılmış çalışmalardan elde edilmiştir. Megakaryosit-platelet sisteminin diyabetik hastalarda aktive olduğu öngörülmüştür. Buna uygun olarak diyabeti ya da hiperglisemisi olan hastalarda MPV yüksekliği sıklıkla bildirilmiştir (99).

Ek olarak kötü kontrollü ya da komplike diyabetiklerde trombosit sağkalım süresi azalır ve turnoveri artar. Bu da megakaryositik öncül hücre aktivitesinde artış ve büyük, yeni trombosit sentezinin ve MPV düzeyinin artmasına neden olabilir (100).

Bizim çalışmamızda diyabet tanısı olanlar, antidiyabetik ilaç kullananlar ve laboratuvar tetkiklerinde yeni diyabet tanısı alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu da MPV'nin MS ve kontrol grubu arasında anlamlı çıkmamasının bir sebebi olabilir.

Ayrıca eşlik eden vasküler hastalığı olan hastaların daha büyük ve aktif trombositlere sahip oldukları bildirilmiştir. Ek olarak artmış MPV değerleri genellikle akut miyokard infarktüsü ve inme gibi akut durumlarla daha güçlü ilişkilidir ve stabil koroner kalp hastalığı olanlarda bile normal MPV değerleri saptanabilir (101).

Bizim çalışmamızda, daha önce MS komponentlerinden herhangi biriyle ilişkili vasküler komplikasyonu olan hastalar ve kardiyovasküler, serebrovasküler olay hikayesi olanlar, bilinen hipertansiyon, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, renal arter stenozu olan veya antihipertansif ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu da MS'lu hastalarda MPV değerinin farklı çıkmamasının bir diğer sebebi olabilir.

Çalışmamızda; MS ve kontrol grupları arasında AKŞ, trigliserid, HDL, kan basıncı, bel çevresi ve VKİ gibi MS parametreleri karşılaştırıldığında; MS grubunda

ortalama AKŞ, trigliserid, kan basıncı, bel çevresi ve VKİ değerlerinin daha yüksek, HDL değerlerinin ise daha düşük olduğu gözlemlendi. Bu bulgular beklenen sonuçlar olarak yorumlandı.

MS grubunda AKŞ, trigliserid, HDL, LDL, kan basıncı, bel çevresi, VKİ, AST, ALT, GGT, ALP, hs-CRP, ürik asit, insülin, TKŞ, HbA1c, OGTT 2 ve HOMA-IR değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti.

İnsülin direnci, MS'un temelindeki esas patolojik olay olarak görülmektedir. MS'u oluşturan patolojilerin (hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi, obezite) hepsinin temelinde insülin direncinin yer aldığı düşünülmektedir (102).

Haffner ve arkadaşları; 8 yıl takip ettikleri sağlıklı bireylerde başlangıçta insülin düzeyleri daha yüksek olanların, bu süre sonunda insülin düzeyleri göreceli olarak daha düşük olanlara göre, daha fazla HT, dislipidemi ve tip 2 diyabet geliştirdiklerini gözlemlemişlerdir (103).

Bunnag ve arkadaşları; 103 erkek, 118 kadından oluşan 221 MS'lu hastada HOMA-IR yöntemi ile insülin direncine bakmışlar ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada insülin direnci ile MS komponentleri arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğu bulunmuştur (104).

Mau ve arkadaşları ise MS komponentleri arasındaki ilişkiyi incelemek üzere Hawai'li 574 MS olgusunda açlık serum insülin düzeylerine bakmışlar ve MS'un her bir parametresi ile (hipertansiyon, glikoz intoleransı, düşük HDL düzeyi, yüksek trigliserid düzeyi, abdominal obezite) pozitif yönde bir korelasyon bulmuşlardır (105).

Çalışmamızda MS grubundaki IR olan olguların açlık serum insülin ve HOMA-IR düzeyleri, kontrol grubu, obez hasta grubu ve IR olmayan MS grubundaki olguların açlık serum insülin ve HOMA-IR düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır.

Ayrıca MS ve IR olan olgularda, MS'un tüm komponentlerinin (bel çevresi, TG, HDL, AKŞ, kan basıncı) diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi. Bu sonuçlar daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak MS komponentlerinin temelinde insülin direncinin varlığını desteklemektedir.

Amerikan Kalp Cemiyeti 2003 yılında hsCRP ölçümünün inflamasyonun sensitif bir göstergesi olduğunu ve kardiyovasküler risk değerlendirmesinde diğer kanıtlanmış risk faktörlerine ilave edilebileceğini açıklamıştır (106).

Arıkan ve arkadaşlarının hsCRP ile insülin direncinin ilişkisini inceleyen çalışmalarında, insülin direnci ve açlık insülin düzeyleri ile hsCRP arasında pozitif yönde bir korelasyon saptamışlardır (107).

Rutter ve arkadaşlarının 3037 olguyu kapsayan çalışmalarında ise hsCRP ile insülin direnci ve MS'un ilişkilerini göstermişler ve MS komponentleri arttıkça hsCRP'nin de yükseldiğini ifade etmişlerdir (42).

Lee ve arkadaşları, NECP-ATP III tanı kriterlerine göre 760 MS olgusunu kapsayan bir çalışma yapmışlar ve bu olgularda MS komponentleri ile hsCRP arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Sonuç olarak; hsCRP konsantrasyonları ile VKİ, bel çevresi, trigliserid, kan basıncı, AKŞ ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde bir korelasyon, HDL kolesterol değerleri ile negatif yönde bir korelasyon tespit etmişlerdir (108).

Yapmış olduğumuz çalışmada MS grubu ile kontrol grubu arasında hsCRP düzeyi yönünden karşılaştırıldığında; hsCRP düzeyinin MS olgularında kontrol grubuna göre literatürle uyumlu olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu. Ayrıca IR olan MS' lu hasta grubunda, IR olmayan MS' lu hastalara göre hsCRP düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Büyük epidemiyolojik çalışmalarda MS ile serum ürik asit düzeyleri arasındaki ilişki ortaya konulmaya çalışılmıştır. Bu çalışmalarda araştırmacılar serum ürik asit konsantrasyonlarının; kan basıncı, bel-kalça oranı, HOMA-IR, VKİ, AKŞ, insülin, trigliserid, CRP ile pozitif ilişkili ve HDL düzeyleri ile negatif ilişkili olduğunu saptamışlardır (109).

Ayrıca insülin direnci ve hiperinsülinemi, pürin biyosentezinde artışa neden olarak serum ürik asit düzeyini artırabilir (110).

Rathmann ve arkadaşları Tayvanlı yetişkinlerde yapmış oldukları bir çalışmada; MS'lu olgularda trigliserid, AKŞ, kan basıncı ve obeziteden bağımsız olarak hiperürisemi ve hiperinsülinemi arasında pozitif bir korelasyon gözlemlemişlerdir (111).

Çalışmamızda da MS grubundaki ürik asit düzeyleri, kontrol grubu olgularının ürik asit düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ve IR olan MS'lu hasta grubunda, IR olmayan MS'lu hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bu sonuçlar da mevcut çalışmalarla uyumlu olarak MS ve komponentleri ile serum ürik asit seviyesinin ilişkilerini göstermektedir.

NAYKH; temel olarak MS'un komponentleri olan obezite, diyabet, dislipidemi ve insülin direnci gibi özellikler ile ilişkilidir. Bazı araştırmacılar NAYKH'nın, MS'un karaciğerdeki belirtisi olduğunu düşünmektedir NAYKH'nın prevelansı; tip 2 diyabet ve trigiserid yüksekliği olan hastalarda %50-55'e, obez bireylerde % 75'e çıkmaktadır ve obez olan diyabetik bireylerin hemen tamamında mevcuttur (112).

Yapmış olduğumuz çalışmada NCEP-ATP III tanı kriterlerine göre 80 MS olgusunu (IR olan ve olmayan) inceledik ve 54 (% 67,5) olguda değişik derecelerde karaciğer yağlanması tespit ettik.

Sakurai ve arkadaşları; 2007 yılında karaciğer biyopsisi ile karaciğer yağlanması tespit edilen 131 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, karaciğer stage ve grade'i ile HOMA-IR değerleri arasında önemli korelasyonlar bulmuşlardır . Bizim çalışmamızda da MS grubu olgularını karaciğer yağlanması yönünden karaciğer yağlanması olmayan grade 0, grade 1 yağlanması olan ve grade 2-3 yağlanması olan olmak üzere alt gruplara ayırdığımızda; yağlanma derecesi arttıkça, insülin ve HOMA-IR değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseldiği gözlemlendi. Bu sonuçlar NAYKH'nda insülin direncinin önemli bir etyolojik faktör olduğunu mevcut çalışmalarla paralel bir şekilde destekledi (113).

NAYKH'nda en yaygın laboratuvar bulguları; hafif ya da orta düzeyde yükselmiş AST veya ALT yada her ikisinde yükselme ($AST/ALT >1$) ve genellikle normalin üst sınırının 2-3 katını aşmayan artışlardır. Olguların bir kısmında ALP ve GGT değerleri de yüksek düzeyde olabilir ve normalin üst sınırının 2-3 katı civarına yükselebilir (114).

NAYKH'nda; karaciğerde fibrozis gelişiminin obezite ve diyabet varlığında hızlandığı ve aminotransferaz seviyeleri ile korelasyon gösterdiği, Adams ve arkadaşlarının 103 hastayı içeren çalışmalarında gösterilmiştir (115).

Luyckx ve arkadaşları ise; NAYKH’nda karaciğer yağlanması’nın ciddiyeti ile ALT, AST ve GGT seviyeleri arasında pozitif korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir (116).

Çalışmamızda MS hastaları ile kontrol grubu arasında ALT, AST, GGT ve ALP değerleri karşılaştırıldığında; MS grubunda istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı.

6. SONUÇ

Metabolik sendrom ve insülin direnci bulunan hastalarda MPV düzeylerinin araştırıldığı çalışmamızda; MS tanılı hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. İlave olarak MS hastalarında IR olanlar ile olmayanlar arasında da MPV düzeyleri açısından fark saptanmadı.

Gerek çalışmamız, gerekse literatürdeki çalışmaların ışığında MS ve insülin direnci ile serum ürik asit, insülin, hsCRP, HOMA-IR değerleri ve NAYKH arasında yakın ilişki bulundu.

Sonuç olarak çalışmamızda kardiyovasküler hastalık ve trombotik olaylar açısından risk faktörü olduğu öne sürülen MPV'nin MS ve içerdiği kriterlerle ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir. MPV'nin metabolik sendromlu hastalarının takibinde ve mikrovasküler komplikasyon riskinin tahmin edilmesinde etkinliğinin değerlendirilmesi için daha büyük çaplı ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Fulop T, Tessier D, Carpentier A. The metabolic syndrome. *Pathologie Biologie*, 2006;54: 375-86.
2. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*, 1998;15: 539- 53.
3. 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.
4. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, SavagePJ, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association /National Heart, Lung and Blood Insitute Scientific Statement. *Circulation*, 2005;112:2735-52.
5. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, Jordanova N, Christ G, Thalhammer R, Huber K, Sunder-Plassmann R. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br JHaematol*. 2002;117:399-404.
6. Grove EL, Orntoft TF, Lassen JF, Jensen HK, Kristensen SD. The platelet polymorphism PIA2 is a genetic risk factor for myocardial infarction. *J Intern Med*. 2004;255(6):637-44.
7. Sharpe PC, Trinick T. Mean trombositol volume in diabetes mellitus. *Quarterly Journal of Medicine* 1993;86: 739-42.
8. Reaven G. Role of Insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
9. Kaplan NM The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hipertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989;149:1514-20.
10. Ferrannini E. The insuline resistance syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1992;1: 291-8.

11. Juhan-Vague I et al; ECAT Angina Pectoris Study Group; involvement of the hemostatic system in the insulin resistance syndrome. *Arterioscler Tromb*;1993;13: 1865
12. Yudkin IS; microalbuminuria a genetic link between diabetes and cardiovascular disease. *Ann Med* 1992;6: 517-22.
13. Festa A. et al; Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*. 2000; 102(1): 42-7
14. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106(3): 286-8.
15. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 2289.
16. A.J.Cameron et al The metabolic syndrome: prevalence in world wide populations *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004; 33: 351-75
17. Onat A, Senocak M. Obesity in Turkish adults: prevalence, validity as a coronary risk factor and interrelation with other risk factors. *Int J Ang* 1995; 4: 94-8.
18. Metabolik Sendrom Arastırma Grubu (Kozan O, Oguz A, Erol C ve ark.). METSAR sonuçlar. XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya, 2004.
19. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications; Part 1, Geneva: WHO Department of Noncommunicable Disease Surveillance; 1999.
20. 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(5): 442-3.
21. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; National Heart, Lung and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110(2): 227-39.

22. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003; 9(3): 237-52.
23. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome 2006
24. Isıldak M, Sain Güven G, Gürlek A. Metabolik sendrom ve insulin direnci *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35: 96-9.
25. Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet. Özata M, Yöner A. (Editörler). 1. baskı. İstanbul Medical Yayıncılık; 2006: 550-63.
26. You T, Nicklas BJ Effects of Exercise on Adipokines and the Metabolic Syndrome *Current Diabetes Reports* 2008; 8: 7-11
27. Ryan MC, Farin HMF, Abbasi F, Reaven GM, Comparison of Waist Circumference Versus Body Mass Index in Diagnosing Metabolic Syndrome and Identifying Apparently Healthy Subjects at Increased Risk of Cardiovascular Disease *Am J Cardiol* 2008; 102: 40-6
28. Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994; 73(7): 460-8.
29. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *J Clin Invest* 1997; 100(5): 1166-73.
30. Raz I, Eldor R, Cernea S, Shafrir E. Diabetes: insulin resistance and derangements in lipid metabolism. Cure through intervention in fat transport and storage. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21(1): 3-14.
31. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities -the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334(6): 374-81.
32. Sargin M, Dinccag N, Karsidag K, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25(9): 1551-6.

33. Yanai H., Tomono Y., Furutani N., Yoshida H., Tada N., The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome Nutrition Journal 2008; 7: 10-11
34. Reaven GM. Insulin Resistance/Compensatory Hyperinsulinemia, Essential Hypertension, and Cardiovascular Disease The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2003; 88: 2399-403
35. Brunzell JD, Hokanson JE. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. Diabetes Care 1999; 22(3):10-3.
36. Kendall DM, Harmel AP. The metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease: understanding the role of insulin resistance. Am J Manag Care 2002; 8(20): 635-53.
37. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. Am J Epidemiol 2002;156:1070-7.
38. Huang HL, Lin WY, Lee LT, Lee WJ, Huang KC, Wang HH. Metabolic Syndrome Is Related to Nonalcoholic Steatohepatitis in Severely Obese Subjects. Obesity Surgery. 2007; 17(11): 1457-63.
39. Kotronen A. Yiki-Jarvinen H. Fatty Liver: A Novel component of the Metabolic Syndrome Arterioscler Thromb Vasc Biol.2008;28(1):27-38
40. Nieuwdorp M. Stoes ES. Meijers JC, Hypercoagulability in the metabolic syndrome Current Opinion in Pharmacology 2005; 5: 155-59
41. Deedwania PC, Mechanisms of Endothelial Dysfunction in the Metabolic Syndrome Current Diabetes Reports 2003; 3: 289–92
42. 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.
43. Caballero AE. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: A road to diabetes and heart disease. Obesity Research 2003; 11: 1278-89.
44. Legro RS, Kunselman 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: 165-69.
45. Lobo RA, Carmina E. The importance of diagnosing polycystic ovary syndrome. *Annals of Internal Medicine*, 2000; 132:989-93.
46. 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.
47. Bolu E, Taşpınar A. İnsülin Direncinin Moleküler Mekanizmaları. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Endokrinoloji J Med Sci* 2006; 2 (3): 8-17.
48. Karşıdağ K. İnsülin Direnç Mekanizmaları. İnsülin Direnci ve Tip 2 Diyabet Haziran 2004, cilt:1 Sayfa:15-7.
49. Reaven GM, Hollenbeck CB, Chen YD. Relationship between glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in non-obese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *Diabetologia* 1989; 32(1) :52-5.
50. Wallace JM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004;27: 1487-95.
51. Lauro D, Kido Y, Castle AL, Zarnowski MJ, Hayashi H, Ebina Y, et al. Impaired glucose tolerance in mice with a targeted impairment of insulin action in muscle and adipose tissue. *Nature Genetics*, 1998;20:294-98.
52. Karşıdağ K. Karaciğer ve Beta Hücrelerinde İnsülin Direnci.1. Metabolik Sendrom Sempozyumu. Antalya, 2004: 75-7.
53. Sesti G. Pathophysiology of insulin resistance. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2006;20:665-79.
54. Yumuk V. Yağ ve kas dokuda insülin direnci. 1. Metabolik Sendrom Sempozyumu. Antalya, 2004: 79-80.
55. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action. *The New England Journal of Medicine*, 1999;341:248-57.
56. Tsouli SG, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Athyros VG, Elisaf MS. Elevated serum uric acid levels in metabolic syndrome: an active component or an innocent bystander, *Metabolism* 2006; 55(10): 1293-301.

57. Yoo TW, Sung KC, Shin HS, Kim BJ, Kim BS. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circ J* 2005; 69(8): 928-33.
58. Buğdaycı G, Polat Düzgün A, Koca Y, Sezer S, Turhan T. Metabolik Sendromu olan ve Olmayan Yaşlı Bireylerde hs-CRP'nin Önemi. *Türk Geriatri Dergisi* 2005; 8(2): 57-60.
59. González AS, Guerrero DB, Soto MB, Díaz SP, Martinez-Olmos M, Vidal O. Metabolic syndrome, insulin resistance and the inflammation markers Creactive protein and ferritin. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60(6): 802-9.
60. Pearson T, Mensah AG, Alexander WR, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease *Circulation* 2003; 107: 499- 511
61. Akbar HD et al. Effect of Metformin and Sulfonylurea on C-Reactive Protein Level in Well-Controlled Type 2 Diabetics with Metabolic Syndrome *Endocrine*, 2003; 20(3): 215–8
62. Matfin G. Challenges in Developing Drugs for the Metabolic Syndrome *Current Diabetes Reports* 2008; 8: 31-6
63. Guyton, Arthur C. Textbook of medical physiology eighth edition.1991 W. B. Saunder company Philadelphia, Hemoastasis and blood coagulation p 390-97.
64. Li D, Turner A, Sinclair AJ. Relationship between trombosit phospholipid and mean trombosit volume in healthy man. *Lipids* 2002;37:901-06.
65. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke R. Dislipidemi, Diğer Risk Faktorleri ve Koroner Kalp Hastalıklarının Onlenmesi. *The Heart* 10. Baskı 2002:1131-44.
66. Souza DD. Trombosit activation and arterial thrombosis. *Lancet* 1994;344:991-95.
67. Mathur A, Robinson M, Cottton J, et al. Trombosit reactivity in acute coronary syndroms: evidence for differences in trombosit behaviour between unstable anjina and myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2001;85: 989-94.
68. Bath PM, Butterworth RJ. Trombosit size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996;7:157-61.
69. Dow RB. The Clinical and laboratory utility of trombosit volume parameters. *Jnl Medical Science* 1994;15: 1-15.

70. Bancroft AJ, Abel W. Mean trombosit volume is a useful parameter: reproducibleroutine method using a modified Coulter Thrombocytometer. Trombosits 2000;11: 379-87.
71. Henning BF, Zidek W, Tepel M. Mean trombosit volume and coronary heart disease in hemodialysis patients. Kidney Blood Press Res. 2002;25 (2):103-08.
72. Coban E, Yazicioğlu G, Berkant Avci A, Akcıt F. The mean trombosit volume in patients with essential and white coat hypertension. Trombosits. 2005;16:435-38.
73. Park Y, Schoene N, Haris W. Mean trombosit volume as an indicator of trombosit activation: methodological issues. Trombosits. 2002;13 (5-6):301-06
74. Jackson SR, Carter JM. Trombosit volume: laboratory measurement and clinical application. Blood Reviews 1993;7:104-13.
75. Mansour Siavash, Emami, Tajolmolouk, Alireza and Amini, Masoud Mean trombosit volume measurement, EDTA or citrate? Hematology, 11:5,317-19
76. Trowbridge EA, Martin JF. The trombosit volume distribution: a signature of the prethrombotic state in coronary heart disease. Thromb Haemost 1987;58: 714-17.
77. Tschoepe D, Roesen P, Eser J, et al. Large trombosit circulate in an activated state in diabetes mellitus. Semin Thromb Heamost 1991;17: 433-39.
78. Şenaran H, İleri M, Altınbaş A, et al. Thrombopoietin and mean trombosit volume in coronary artery disease. Clin Cardiol 2001;24: 405-08.
79. Butkiewicz A, Kemona H, Dymicka V, et al. In unstable anjina, trombosit activation and β thromboglobulin. Kardiologia Polska 2003;58.
80. Bath P, Algert C, et al. Association of mean trombosit volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovasculer disease. Stroke 2004;35: 622-26.
81. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, 3-5 June 1997. Geneva: World Health Organization, 1998 WHO/NUT/NCD/98.
82. Trombosit Dysfunction in Type 2 Diyabetes Aaron ı. Vınık, Tomrıserbas, Tae sun park, Roger nolan, Gary ı. Pittenger, Diyabetes Care 24: 1476-85, 2001
83. Tschope D, Langer E, Schauseil S, Rosen P, et al. Increased trombosit volume sign of impaired thrombopoiesis in diabetes mellitus. Klin Wochenschr 1989;15;67(4):253-9.

84. D'erasmo E, Aliberti G, Celi FS, et al. The trombosit count, mean trombosit volume and their relation to prognosis in cerebral infarction. *J Intern Med* 1990;227: 11-14.
85. Robless PA, Okonko D, Lintott P. Increased trombosit aggregation and activation in peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25: 16-22.
86. Laufs U, Gertz K, Huang P, et al. Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases trombosit activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. *Stroke* 2000;31: 2437-49.
87. Hernandez R, Carvajal AR, Pajuelo JG, et al. The effect of doxazosin on trombosit aggregation in normotensive subjects and patients with hypertension. *Am Heart J* 1991;121:389-94.
88. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean trombosit volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haemat* 1992;14: 281-87.
89. Dow RB. The Clinical and laboratory utility of trombosit volume parameters. *Jnl Medical Science* 1994;15: 1-15.
90. Li D, Turner A, Sinclair AJ. Relationship between trombosit phospholipid and mean trombosit volume in healthy man. *Lipids* 2002;37: 901-06.
91. Gomi T, Ikeda T, Shibuya Y, Nagao R. Effect of antihypertensive treatment on trombosit function in essential hypertension. *Hypertens Res* 2000;23: 567-71
92. Mayer J, Eller T, Brauer P, et al. Effects of long term treatment with lovastatin on the clotting system ad blood trombosit. *Ann Hematol* 1992;64: 196-201.
93. Sewell R, Ibbotson RM, Philips R, Carson P: High mean platelet volume After myocardial infarction: is it due consumption of small platelets? *BMJ* 1984;289:1576-78.
94. Park Y, Schoene N, Haris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets*. 2002;13(5-6):301-06
95. Domenico P, Rogasi PG, Panicca R, et al. Altered lipid composition and thromboxane formation in trombosit from patients affected by type II a hyperlipoproteinemia. *Thrombosis Research* 1988;50: 593-604.

96. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, Mavridis G, Karavageli E, Vosnakidis T, Lakasas G. Mean trombosit volume in patients with type 2 Diyabetes mellitus. *Trombosits*. 2004;15 (8):475-78.
97. Porta M, Peters AM, Cousins SA, Cagliero E, FitzPatrick ML, Kohner EM. A study of platelet-relevant parameters in patients with diabetic microangiopathy. *Diabetologia*. 1983 Jul; 25(1):21-5
98. Dogru T, Tascı I, Naharcı M, Sonmez A, Erdem G, Kılıc S, Olgun A, Erbil K, Eriksi S. Mean platelet volume levels in metabolic syndrome. *AJCI* 2007; 1(2):99-105
99. Coban E, Bostan F, Ozdogan M. The mean platelet volume in subjects with impaired fasting glucose. *Platelets* 2006; 17: 67-9.
100. Winocour PD, Kinlough-Rathbone RL, Mustard JF. Platelet survival in rats with spontaneous diabetes mellitus. *J Lab Clin Med* 1987; 109:464-8.
101. Khandekar MM, Khurana AS, Deshmukh SD, Kakrani AL, Katdare AD, Inamdar AK. Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an Indian scenario. *J Clin Pathol* 2006;59: 146-9.
102. Florkowski CM. Management of co-existing diabetes mellitus and dyslipidemia: defining the role of thiazolidinediones. *Am J Cardiovasc Drugs* 2002; 2(1): 15-21.
103. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992; 41(6): 715-22.
104. Bunnag P, Chanprasertyothin S, Kongsuksai A, Ongphiphadhanakul B, Rajatanavin R, Puavilai G. Correlation between serum insulin and features of metabolic syndrome in Thais. *J Med Assoc Thai* 2000; 83(7): 783-9.
105. Mau MK, Grandinetti A, Arakaki RF, Chang HK, Kinney EK, Curb JD. The insulin resistance syndrome in native Hawaiians. Native Hawaiian Health Research (NHHR) Project. *Diabetes Care* 1997; 20(9): 1376-80.
106. Pearson T, Mensah AG, Alexander WR, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. *Circulation*. 2003; 107: 499- 511.
107. Arıkan Ş, Gökalp D, Tuzcu A, Bahceci M. Yüksek Duyarlıklı CRP İnsulin Direncinin Erken Bir Göstergesi Olabilir mi? *Diabet Bilimi* 2007; 5(2): 50-4.

108. Lee WY, Park JS, Noh SY, Rhee EJ, Kang JH, Kim SW, Lee MH, Park JR. C-reactive protein concentrations are related to insulin resistance and metabolic syndrome as defined by the ATP III report. *Int J Cardiol* 2004; 97(1): 101-6.
109. Klein BE, Klein R, Lee KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. *Diabetes Care* 2002; 25(10): 1790-4.
110. Tsouli SG, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Athyros VG, Elisaf MS. Elevated serum uric acid levels in metabolic syndrome: an active component or an innocent bystander? *Metabolism* 2006; 55(10): 1293-301.
111. Rathmann W, Funkhouser E, Dyer AR, Roseman JM. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Ann Epidemiol* 1998; 8(4): 250-61.
112. Tarantino G, Saldalamacchia G, Conca P, Arena A. Non-alcoholic fatty liver disease: further expression of the metabolic syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22(3): 293-303.
113. Sakurai M, Takamura T, Ota T, Ando H, Akahori H, Kaji K, Sasaki M, Nakanuma Y, Miura K, Kaneko S. Liver steatosis, but not fibrosis, is associated with insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2007; 42(4): 312-7.
114. Malnick SD, Beergabel M, Knobler H. Non-alcoholic fatty liver: a common manifestation of a metabolic disorder. *QJM* 2003; 96(10): 699-709.
115. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005; 42(1): 132-8.
116. Luyckx FH, Lefebvre PJ, Scheen AJ. Non-alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diabetes Metab* 2000; 26(2): 98-106.