

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA BEYİN NATRİÜRETİK PEPTİD
DÜZEYLERİ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

DR. EYÜP AYTEKİN

TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. AYTEKİN ALÇELİK

BOLU 2011

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince benden bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen tüm öğretim üyesi hocalarıma,

Her zaman babacan yaklaşım ile desteğini esirgemeyen bölüm başkanımız Prof. Dr. Haluk Şalvı hocama,

Nefroloji Bilim Dalı adına verdiği bilgiler nedeniyle ve bende özel yeri olan Yrd. Doç. Dr. Muhittin Ertılav hocama,

Tez çalışmalarım sırasında bana yardımları ile destekte bulunan tüm asistan arkadaşlarıma ve biyokimya bölümünde çalışan arkadaşlarıma,

Tez çalışmamın her aşamasında benden desteklerini esirgemeyen, bilgi ve davranışı ile örnek teşkil eden Yrd. Doç. Dr. Aytekin Alçelik Hocama,

Teşekkür ve saygılarımla...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	2
İÇİNDEKİLER.....	3
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	5
ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ.....	7
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	8
2. GENEL BİLGİLER.....	9
2.1 METABOLİK SENDROM.....	9
2.1.1 Tanım.....	9
2.1.2 Epidemiyoloji.....	9
2.1.3 Etiyoloji ve Patogenez.....	11
2.1.4 Tanı Kriterleri.....	12
2.1.5 Bel Çevresi.....	17
2.1.6 Hipertrigliseridemi.....	19
2.1.7 HDL-K Düşüklüğü.....	19
2.1.8 Hipertansiyon.....	20
2.1.9 Bozulmuş Glukoz Toleransı, Bozulmuş Açlık Glukozu ve Diyabet.....	21
2.1.10 İnsülin Direnci.....	22
2.1.11 Metabolik Sendrom, İnsülin Direnci ve Artmış Kardiyovasküler Risk.....	23
2.2 OBEZİTE.....	24
2.2.1 Tanım.....	24
2.2.2 Obezite Prevalansı.....	25
2.2.3 Obezite ve İnflamasyon.....	25
2.2.4 Obezite ve Metabolik Sendrom.....	27
2.2.5 Vücut Kitle İndeksi.....	27
2.3 NATRİÜRETİK PEPTİDLER.....	29
2.3.1 Beyin Natriüretik Peptidler.....	29
2.3.2 BNP ve NT-Pro BNP.....	29
2.3.3 NT-Pro BNP ve Metabolik Sendrom.....	34
2.3.4. NT-ProBNP ve Obezite.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	36

4. BULGULAR.....	39
5. TARTIşMA.....	45
6. SONUÇLAR.....	52
7. ÖZET.....	53
7. SUMMARY.....	54
8. KAYNAKLAR.....	55

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AACE : Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği

ADA : Amerikan Diabetes Association

AKB :Arteryel Kan Basıncı

AKŞ : Açlık Kan Şekeri

ANP : Atrial Natriüretik Peptid

ASP : Açılasyon Stimülasyon Proteini

ATP III : Adult Treatment Panel

BAG : Bozulmuş Açlık Glukozu

BÇ : Bel Çevresi

BGT : Bozulmuş Glukoz Toleransı

BKO : Bel Kalça Oranı

BNP : Beyin Natriüretik Peptid

CIGMA : Continious Infusion of Glucose With Model Assestment

DM : Diyabetes Mellitus

EGİR : İnsülin Direnci Çalışma Grubu

HDL : Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HOMA : Homeostasis Model Assesment

hs-CRP : Yüksek Duyarlılıklı C Reaktif Protein

HT : Hipertansiyon

IDF : Uluslararası Diyabet Federasyonu

IL : İnterlökin

KKH : Koroner Kalp Hastalığı

KKY : Konjestif Kalp Yetmezliği

KVH : Kardiyovasküler Hastalıklar

KY : Kalp Yetmezliği

LDL : Düşük Dansiteli Lipoprotein

METSAR : Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması

MCP-1 : Monosit Kemoatraktan Protein-1

MS : Metabolik Sendrom

MI : Miyokard İnfarktüsü

NCEP :National Cholesterol Education Program

NEP : Nötral Endopeptidaz

NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey

NP : Natriüretik Peptid

NPR-A : Natriüretik Peptid Reseptör-A

NPR-C : Natriüretik Peptid Reseptör- C

NT-proANP : N- terminal Proatrial Natriüretik Peptid

NT-proBNP : N-terminal Probeyin Natriüretik Peptid

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi

PAI-1 : Plazminojen Aktivatör İnhibitorü-1

RAAS : Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi

SSS : Sempatik Sinir Sistemi

SYA : Serbest Yağ Asidi

TEKHARF : Türkiye Erişkin Kalp Hastalığı Risk Faktörleri Araştırması

TG : Trigliserit

TNF : Tümör Nekroze Edici Faktör

TSH : Tiroid Uyarıcı Hormon

TURDEP : Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması

UKPDS : United Kingdom Prospective Diabetes Study

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ

Şekil 1. METSAR verilerine göre ülkemizde MS prevalansı.....	10
Şekil 2. MS’de ateroskleroz fizyopatolojisi.....	12
Şekil 3. BNP’nin dolaşımdan ayrılmasının şematize edilmesi.....	31
Tablo 1. WHO MS tanı kriterleri.....	13
Tablo 2. EGIR MS tanı kriterleri.....	14
Tablo 3. NCEP ATP III -2001 MS tanı kriterleri.....	15
Tablo 4. AACE MS tanı kriterleri.....	15
Tablo 5. IDF 2005 MS tanı kriterleri.....	16
Tablo 6. Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği MS Tanı Kriterleri.....	17
Tablo 7. Erişkinlerde VKİ’ye göre obezite sınıflaması.....	28
Tablo 8. BNP’lerin özellikleri.....	31
Tablo 9. BNP’nin reseptör affiniteleri.....	32
Tablo 10. Çalışmaya alınma kriterleri.....	36
Tablo 11. Çalışmaya alınmama kriterleri.....	36
Tablo 12. Çalışma gruplarının fizik muayne bulguları ve demografik veriler.....	40
Tablo 13. Çalışma gruplarının laboratuvar verileri.....	41
Tablo 14. Çalışma gruplarının açlık kan şekerleri, açlık insülini ve insülin direnci düzeyleri.....	42
Tablo 15. Çalışma gruplarının obezite yönünden karşılaştırılması.....	42
Tablo 16. MS grubunun kronik ilaç kullanımı.....	43
Resim 1. Çalışma gruplarının açlık kan şekeri (AKŞ), açlık insülini ve insülin direnci (HOMA-IR) parametreleri.....	43
Resim 2. Çalışma gruplarının BNP ortalamaları.....	44
Resim 3. Çalışma gruplarının cinsiyet dağılımı.....	44

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Santral obezite, artmış sistemik kan basıncı, bozulmuş lipid ve glukoz metabolizması bileşenlerinden oluşan riskler kümesine metabolik sendrom (MS) denilmektedir. MS görülme sıklığının artmasının en önemli nedenleri obezite ve fiziksel inaktivitedir. Obezite; hipertansiyon (HT), dislipidemi, diyabetes mellitus (DM), koroner kalp hastalığı, inme, respiratuar problemler, meme kanseri, prostat kanseri ve kolon kanseri gibi hastalıklarla birliktelikler göstermektedir (1, 2). Framingham kalp çalışması da dahil birkaç çalışmada konjestif kalp yetersizliği (KKY) gelişimi bakımından fazla kilo ve obezitenin önemli bir bağımsız risk faktörü olduğu görülmüştür (3, 4). MS'ye sahip bireylerde normal bireylere göre miyokard infarktüsü (MI) ve inme riski 3 kat, bu hastalıklarla ilişkili ölüm riski 2 kat ve DM insidansı 5 kat artmıştır.

Beyin natriüretik peptid (BNP), kardiyak ventriküllerden volüm yükü ve basınç artışına yanıt olarak salınan polipeptid yapıda bir nöroendokrin hormondur. Natriüretik peptid (NP) ler, böbrekten sodyum Emilimini azaltır, arteriyel ve venöz vazodilatasyona neden olurlar (5). Akut MI ve KKY gibi kardiyovasküler hastalıklarda plazma seviyeleri artar (6). Beklenenin aksine obez hastalarda BNP düzeyleri, obez olmayanlara göre daha düşük olma eğilimindedir. Bu sonuçlar kalp yetmezliği olan obezlerde de benzer şekildedir. Bunun altta yatan mekanizması tam olarak anlaşılamamakla birlikte bu durum literatürde “Obezitenin BNP'ye paradoks etkisi” olarak adlandırılmaktadır. Obezlerde BNP değerlerinin düşük olmasına rağmen herhangi bir vücut kitle indeksi (VKİ) ndeki obez olmayanlara göre, artan BNP değerleriyle birlikte kötü klinik sonuçlarda da artış görülür (7, 8).

MS'li hastalarda sınırlı sayıda da olsa BNP düzeylerinin düşük ya da yüksek olarak bildirildiği çalışmalar mevcuttur (9, 10). NP düzeyindeki değişimin mekanizmaları içinde; sempatik sinir sistemi (SSS) aktivitesinde artış, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu, insülin direnci ve böbrek yapısındaki değişiklikler, obezite ve MS ilişkili kardiyovasküler hastalıkların etkileri sorumlu tutulmaktadır. Yapılan çalışmaların birçoğunda MS'nin DM ve HT komponenti ile BNP düzeyleri paralellik göstermektedir (11). Bu çalışmada, MS'li hastalarda BNP düzeylerini ve ilişkili olduğu faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 METABOLİK SENDROM

2.1.1 Tanım

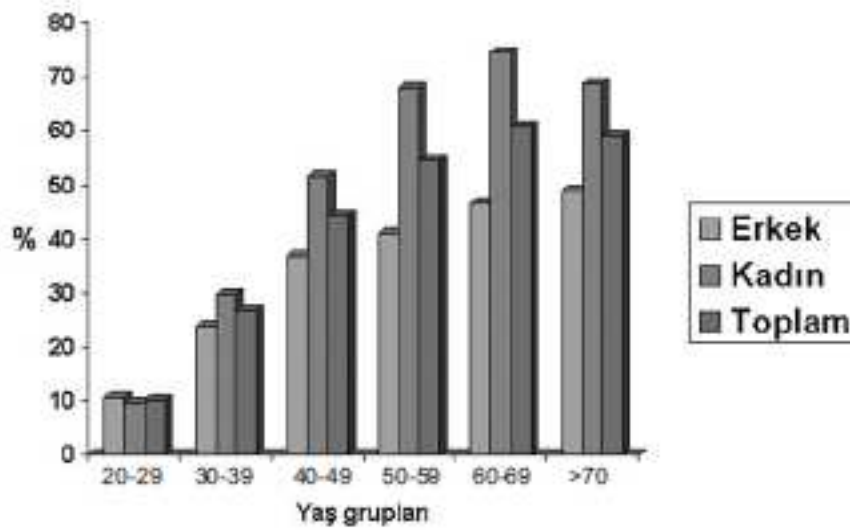
MS, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) veya DM, dislipidemi, HT ve koroner kalp hastalığı (KKH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir (12). Bugün MS olarak tanımlanan metabolik bozukluk ilk kez 1920'lerde Kylin tarafından HT, hiperglisemi ve gut bileşeni şeklinde tanımlanmıştır (13). Yaklaşık 20 yıl sonra Vague tarafından üst vücut yağlanmasını (android ya da erkek tipi obezite) kardiyovasküler hastalık ve diyabette görülen metabolik bozukluklarla ilişkilendirmiştir (14). 1988 yılında Reaven 'Syndrome X' olarak ve bu sendromun klinik önemini obezite kriterini dahil etmeden tanımlamıştır (15). 1989 yılında Kaplan 'ölümcül dördlü' ve daha sonrakiler '*İnsülin Direnci Sendromu*' olarak adlandırmışlardır. Günümüzde kardiyovasküler hastalık ve diyabet gelişme riskiyle ilişkili olan metabolik küme şeklinde tanımlanmaktadır (16, 17).

2.1.2 Epidemiyoloji

Modern çağın getirdiği sedanter yaşam şekli ve değişen beslenme alışkanlığı MS'nin en önemli komponenti olan obezitenin sıklığına ve dolayısıyla MS'de hızlı bir artışa neden olmuştur. Yapılan çalışmalar MS ile obezite epidemiyolojisi arasında paralellik olduğunu göstermiştir (18). Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nun bir çalışmasına göre; normal glukoz toleransına sahip bireylerin % 10'nunda, BGT'li bireylerin % 50'sinde ve tip 2 DM'li hastaların % 80'ninde MS görülmektedir (19). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de 20 yaş ve üzeri kişilerde MS sıklığı % 27 bulunmuş, MS sıklığının kadınlarda daha hızlı olmak üzere artmakta olduğu saptanmıştır (20). 2004 yılında yapılan Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR) sonuçlarına göre 40-49 yaş grubu erkeklerde MS sıklığı % 36.7 ve kadınlarda ise % 51.6'dır (Şekil 1) (21). Yaşla birlikte sıklık oranı artış göstermiş ve 60-69 yaş grubu erkeklerde % 46.6, kadınlarda ise % 74.6 olarak tespit edilmiştir. Türkiye Erişkin Kalp Hastalığı Risk Faktörleri Araştırması (TEKHARF) verilerinde 30 yaş ve üzeri

erişkinlerde MS sıklığı % 32.8 (erkeklerde % 27, kadınlarda % 38.6) bulunmuştur (22). MS, Türk erkeklerinde % 44'lük zirve sıklığına 40-49 yaş grubunda ulaşmış ve daha sonra bir plato kaydetmiştir. Kadınlarımızda ise 30-39 yaş grubunda görülen % 24'lük prevalans, 60-69 yaş grubunda % 56'ya ulaşmıştır. Bu çalışmanın yapıldığı 1990 yılında % 24,4 olan MS oranı 2000 yılında % 36,2'ye yükselmiştir (23).

Şekil 1. METSAR verilerine göre ülkemizde MS prevalansı



WHO, İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR) ve Adult Treatment Panel (ATP III) kriterleri kullanılarak farklı MS prevalansları ortaya konmuştur. Bu veriler AusDiab çalışmasında elde edilen veriler ile de gösterilmiştir (24). Avusturalya populasyonunda % 15-21 MS görülmesine rağmen, sadece % 9.2 populasyon her üç tanımlamanın kriterlerini karşılamıştır. Benzer sonuçlar DECODE çalışmasında da saptanmıştır (25). WHO kriterlerine göre diyabeti olmayan MS prevalansı erkeklerde % 15.7 ve kadınlarda % 14.2 olarak saptanmıştır. ATP III tanımlaması WHO'ya göre bazı kriterlerde (örn. HDL kolesterol ve HT) düşük tanı değerine sahip olmakla birlikte, diğer kriterlerde (örn. obezite) yüksek tanı değerine sahiptir. Fakat populasyonda MS'li kişi oranı WHO ve ATP III tanımlamalarına göre yaklaşık aynı olmakla birlikte, her iki kriterle tanımlanan kişi sayısı AusDiab çalışması ile tamamen uyumlu değildir. San Antonio çalışmasına göre kardiyovasküler mortaliteyi tahmin etmede, ATP III tanımlaması WHO tanımlamasına göre daha üstündür (26). Aynı populasyonda ATP III tanımlaması diyabet tahmininde yine daha üstündür (27). Ancak WHO

tanımlaması Finlilerde daha üstündür (28). Hasta sağlığını geliştirme açısından, her iki tanımlamanın klinik sonlanımı tahmin noktasında yetersiz olduğu ve bu tanımlamaların geliştirilme ihtiyacı olduğunu göstermektedir.

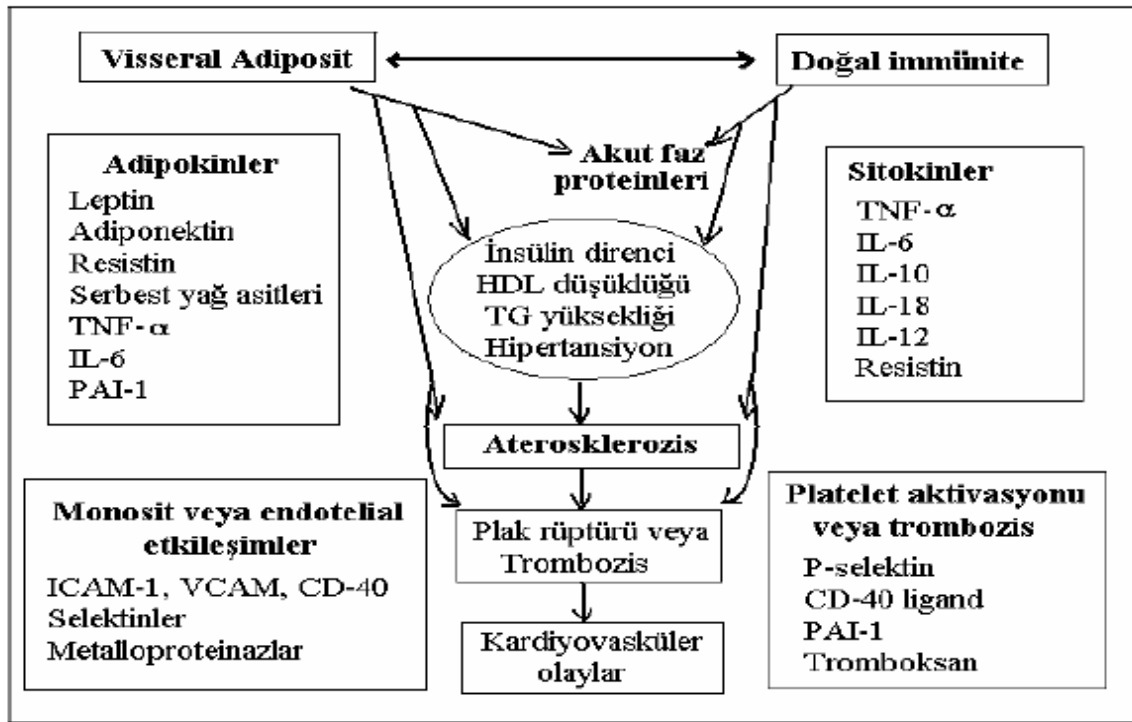
MS'nin bireysel komponentlerinin prevalanslarının toplumlar arasında farklı olması gibi MS prevalansı da farklılık göstermektedir. Genetik yatkınlık, diyet, fiziksel aktivite düzeyi, populasyon yaşı ve cinsiyetteki değişiklikler MS ve prevalansını etkilemektedir (29). Epidemiyolojik verilerden elde edilen bilgiler MS'nin yaygın ve her yerde artan bir problem olduğunu göstermektedir.

2.1.3 Etiyoloji ve Patogenez

MS patogenezi ve her bileşeninin nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır; fakat iki olası neden üzerinde durulmuştur: insülin direnci ve anormal yağ dağılımı (santral obezite). Diğer faktörler; genetik, proinflatuvar durum, sedanter yaşam, hormonal dengesizlik ve yaşlanma gibi nedenler MS gelişiminden sorumlu tutulmuştur (30). Bireylerin VKİ'sine yaklaşık % 30-40 oranında genetik faktörler katkıda bulunurken, % 70 oranına da yağ dağılımındaki farklılıklar etki etmektedir (31). MS'nin gelişiminde adipoz doku bozuklukları, insülin direnci ve immünolojik etkenlerin rol aldığı düşünülmektedir. Vücutta yağ belli bölgelerde biriktiği zaman, metabolik olarak zarar verici olabilmektedir (32). Yağ dokusu sadece enerjinin düzenlenmesinde değil, aynı zamanda çeşitli peptidler ve sitokinler salgılayan aktif bir endokrin organ gibi çalışmaktadır. Yağ dokusundan salgılanan ve adipositokinler olarak adlandırılan bu aktif moleküller arasında serbest yağ asitleri, sitokinler (tümör nekrozis faktör- α), rezistin, adiponektin, leptin ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 yer almaktadır. Adipositokinlerin üretiminde özellikle visseral adipoz doku aktiftir (33). Obez bireylerde, adipoz dokudan tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve rezistin salınımı fazla iken adiponektin üretimi düşüktür. Yağ hücresinden salgılanan TNF- α , insülin reseptörlerinin fonksiyonunu bozarak insülin direncine neden olmaktadır. İnsülin direncinde önemli yeri olan rezistin ise, hücrelerin glukoz alımını ve insülin duyarlılığını azaltarak, insülin direnci gelişimine neden olur (34,35). Yağ dokusundan salgılanan adiponektin insülin duyarlılığını artırır. Adiponektinin bu etkisi, yağların oksidasyonunu arttırması, glukoneogenezin inhibisyonu ve yağ dokusunda TNF- α sinyalini inhibe etmesi gibi özelliklerine bağlıdır (36). İnsülin duyarlılığında etkili olan pek çok faktör, obez bireylerde insülin duyarlılığının önemli derecede azalmasına neden olur (37). MS'yi oluşturan hastalıkların (dislipidemi, hiperglisemi,

HT, obezite) hepsinin temelinde insülin direncinin rolü bulunmaktadır. Bu hastalıklar ve insülin direnci, endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz sürecini hızlandırarak klinikte KKH, inme ve periferik damar hastalığı gibi yüksek mortalite ile seyreden tablolara neden olmaktadır (Şekil 2) (38).

Şekil 2. MS’de ateroskleroz fizyopatolojisi



2.1.4 Tanı Kriterleri

MS ile ilgili günümüze kadar 5 ayrı grup tarafından kriterler tanımlanmıştır. Tanımlamaların en geniş çapta kabul edilenleri WHO, EGIR ve National Cholesterol Education Program (NCEP) tarafından oluşturulmuştur. Tüm gruplar MS’nin çekirdek komponentlerini: obezite, insülin direnci, dislipidemi ve HT olarak tanımlamışlardır. Ancak her grup küme gibi tanımlanan değişik klinik kriterler oluşturmuştur. Örneğin NCEP ve ATP III diğer iki tanımlamanın aksine insülin direncini ana kriter olarak kabul etmemektedir. Ek olarak kriterlerin alt sınırları ve kombinasyonları her tanımlama için farklıdır.

A. WHO MS Tanımı (1999)

Orjinal WHO önerileri eksiksiz bir tanımlama değildir. Ancak gelecekte geliştirilebilir bir çalışma kılavuzu olarak formüle edilmiştir. Öneriler WHO diyabet raporunun (tanımlama, tedavi ve sınıflama) bir parçasıdır. WHO tanımlaması, MS'nin major komponentinin insülin direnci olduğu varsayımının üzerine kurulmuştur (Tablo 1). Bu da MS tanısı konması için insülin direncinin olması gerekliliğini getirmiştir. MS tanısı konması için insülin direncine ek olarak diğer komponentlerden en az ikisinin de bulunması gereklidir.

WHO tarafından oluşturulan kriterler tartışılmıştır. Mikroalbuminürinin bir komponent olarak dahil edilmesi tartışmalı olarak değerlendirilmiştir. Hatta klinikte ve epidemiyolojik çalışmalarda mümkün olmayan, bir hastanın insülin duyarlılığının son çeyreğinde olup olmadığının belirlenmesinin gerekliliği ve insülin direncinin ölçülmesi tartışmalara neden olmuştur. Son olarak santral obezitenin en uygun ölçüm metodu da tartışmalıdır. Hastalık ile ilişkili bilgi taşısa da bel-kalça oranı (BKO) abdominal yağlanmanın göreceli birikiminin kanıtıdır. Bel çevresi (BÇ), abdominal yağlanmanın eksik fakat uygun bir kanıtıdır ve BT ile ölçülen visseral yağ birikimi ile bağlantılı bulunmuştur.

Tablo 1. WHO MS tanı kriterleri (39)

1. Aşağıdakilerin biri ile insülin direnci tanısı	2. Aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin insülin direncine eşlik etmesi
1. Tip 2 DM	1. Arteriyel kan basıncı (AKB) $\geq 140 / 90$ mmHg veya antihipertansif ilaç alıyor olmak
2. Bozulmuş açlık glukozu (BAG)	2. Trigliserit (TG) ≥ 150 mg/dl
3. BGT	3. HDL-K erkekte < 35 mg/dl, kadında < 39 mg/dl
4. Glukoz uptake'i incelenen populasyonun en düşük yüzdenin altında olması	5. VKİ > 30 kg/m ² veya BKO erkekte (E) > 0.9 , kadında (K) > 0.85
	6. Üriner albumin atılımı ≥ 20 µg/dk veya albumin / kreatinin oranı ≥ 30 mg/gün

B. EGIR MS Tanımı (1999)

EGIR, sadece non diyabetik hastalarda kullanılabilen ve insülin direnci ölçümüne gerek olmadığı için epidemiyolojik çalışmalarda kullanılabilecek bir tanımlama geliştirmiştir. EGIR, insülin direnci ve BAG tahmininde, açlık insülin seviyesinin kullanılmasını önermektedir. Ayrıca HT, TG, HDL-K seviyeleri için modifiye alt sınır, santral obezite ve BÇ için değişmiş ölçümleri (BÇ'si E > 94 cm, K > 80 cm) kabul etmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. EGIR MS tanı kriterleri (40)

Hiperinsülinemi (açlıkta diyabeti olmayanlardan % 25 fazla)
Aşağıdakilerden iki veya daha fazlasının olması;
1. Açlık kan şekeri (AKŞ) > 110 mg/dl
2. AKB > 140/90 mmHg
3. TG > 200 mg/dl
4. HDL < 50 mg/dl
5. BÇ E > 94 cm, K > 80 cm

A. NCEP ATP III MS Tanımı (2001)

ATP III tanımı, 2001 yılında koroner kalp hastalıklarını önleme eğitim programının bir parçası olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlama, klinik uygulamada tanıyı kolaylaştırma amaçlı oluşturulmuş ve diğer tanımlamalardan iki önemli farkı vardır: ilk olarak insülin direnci ölçümünü bir komponent olarak içermez, ikincisi ise glukoz merkezli değildir ve tedavi edilen glukoz anormallikleri, tanıyı oluşturan diğer komponentlerle eşit öneme sahiptir. ATP III tanımlamasına göre, kişi beş bileşenden üç veya daha fazlasına sahip ise MS tanısı konmaktadır (Tablo 3). Bu bileşenler; santral obezite, artmış TG seviyesi, azalmış HDL-K seviyesi, yüksek kan basıncı ve yüksek açlık glukozudur. ATP III tanımlaması, BÇ'ni obezitenin bir ölçütü olarak kabul etmektedir.

Tablo 3. NCEP ATP III - 2001 MS tanı kriterleri (41)

Aşağıdaki kriterlerden üç veya daha fazlasının bulunması,
1. BÇ E $\geq$ 102 cm ve K $\geq$ 88 cm
2. AKB $\geq$ 130/85 mmHg
3. TG $\geq$ 150 mg/dl
4. HDL-K E $<$ 40 mg/dl, K $<$ 50 mg/dl
5. AKŞ $\geq$ 110 mg/dl

B. AACE MS Tanımlaması (2002)

Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE) “insülin direnci sendromu” adında bir tanımlama yapmıştır. Bu tanımlamada sendromdaki anormallikleri tanımlamak için artmış TG, azalmış HDL-K, yüksek kan basıncı, BAG ve BGT bileşenleri belirlenmiştir (Tablo 4). Sendromun ortaya çıkmasını arttırabilecek obezite ve HT gibi ek faktörler de belirtilmiştir. AACE önerileri, sendroma spesifik bir tanımlamaya ve tanıyı klinik tahmine dayandırmaya izin vermemektedir.

Tablo 4. AACE MS tanı kriterleri (42)

1. BAG veya BGT (DM hariç)
2. TG $\geq$ 150 mg/dl
3. Obezite VKİ $\geq$ 25 kg/m ²
4. HDL-K E $<$ 40 mg/dl K $<$ 50 mg/dl
5. AKB $\geq$ 130/85 mmHg
İnsülin direnci ve MS için diğer risk faktörleri:
1. DM, HT ve KKH için aile öyküsü
2. Polikistik over sendromu
3. İleri yaş
4. Sedanter yaşam tarzı
5. Diyabet ve insülin direnci için yüksek riskli etnik gruba mensup olmak

C. IDF MS Tanımlaması (2005)

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) çalışma gurubunun MS tanımlama amacı; dünya çapında klinik pratikte ve araştırmalarda kolay kullanılabilir olmasıdır. Bu tanımlamaya göre, MS tanısı için BÇ ölçümü ile belirlenen santral obeziteye ek iki veya daha fazla kriterin olması yeterlidir (Tablo 5).

Tablo 5. IDF 2005 MS tanı kriterleri

1. Abdominal Obezite * Avrupalılar: E > 94 cm ve K > 80 cm Güney-Asyalılar ve Çinliler: E > 90 cm ve K > 80 cm Japonlar: E > 85 cm ve K > 90 cm (Farklı etnik gruplara göre BÇ *)
Ek olarak aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin varlığı ; a) TG $\geq$ 150 mg/ dl veya bu nedenle ilaç kullanımı b) HDL- K E < 40 mg/ dl, K < 50 mg/ dl veya bu nedenle ilaç kullanımı c) AKB $\geq$ 130/ 85 mmHg veya anti hipertansif ilaç kullanımı d) AKŞ $\geq$ 100 mg/ dl veya daha önce tanı konulmuş DM

* Güney ve Orta-Amerikalılar için daha detaylı bilgiler elde edilene kadar Güney-Asyalı grubun verileri kullanılacaktır. Güney-Sahra Afrikalıları, Orta-Doğu ve Arap popülasyonu için daha detaylı veriler elde edilene kadar Avrupalı grubun verileri kullanılacaktır.

Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun önerdiği MS tanı kriterleri; insülin direnci, BGT ve DM'den en az biri ve diğer kriterlerden en az ikisinin olması şeklinde belirlemiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği MS Tanı Kriterleri

Aşağıdakilerden en az biri:

1. İnsulin direnci
2. BGT
3. Aşikar DM

Ve

Aşağıdakilerden en az ikisi:

1. HT (AKB > 130/85 mmHg ve antihipertansif ilaç alıyor olmak)
2. Dislipidemi (TG > 150 mg/dl veya HDL düzeyi E < 40 mg/dl, K < 50 mg/dl)
3. Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m² veya BÇ E > 102 cm, K > 88 cm)
4. Mikroalbuminüri (idrara albumin atılımı > 20 mcg/dk veya albumin / kreatinin oranı > 30 mg/gün)

Bütün bu tanımlamalardaki farklılıklara rağmen amaç ortak olup, kardiyovasküler hastalık gelişme riski yüksek olan bireylerin belirlenmesi, belirli risk faktörleri saptanan kişilerde bulunabilecek diğer risk faktörlerinin sorgulanması ve erken dönemde gerekli ve etkin önlemlerin alınmasıdır (43).

2.1.5 Bel Çevresi

BÇ, kişi ayakta dururken iç çamaşırının üzerinden hafif ekspirasyon sonunda alt kaburga kenarıyla krsta iliaka ortasındaki düzeyden ölçülür. Santral obezite, yağın daha çok karın bölgesinde toplanmasını ifade eder. Değişik ülkelerde yapılan çalışmalar, yağın vücutta dağılım özelliğinin de önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (44). Abdominal adipozite ile obezitenin metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonları arasında güçlü bir ilişkinin gösterilmesi nedeniyle, VKİ ile birlikte BÇ ölçümünün, vücut yağ dağılımının belirlenmesi için gerektiği öne sürülmüştür (45). BÇ E > 102 cm, K > 88 cm olması tip 2 DM, HT, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar için yüksek risk göstergesidir (46). IDF - 2005 tanı kriterlerine göre ise, Avrupalı erkeklerde BÇ > 94 cm, kadınlarda > 80 cm olması risk faktörü olarak kabul edilmiştir. BÇ'nin her 1 cm artışı (BKO'dan bağımsız olarak) visseral yağ doku alanını erkeklerde ortalama 6.8 cm² ve kadınlarda 3 cm² arttırmıştır (47). Abdominal visseral yağ dokusu birikiminin, kardiyovasküler riski ve erken ölüm ihtimalini

arttırdığı gösterilmiştir (48). 2001 TEKHARF çalışmasında, erkeklerde BÇ'de her 10 cm genişlemenin, KKH gelişme riskini % 28 arttırdığı ve kadınlarda ise 12 cm bel genişlemesi veya 5 kg/m² VKİ artışı, anlamlı ve iyi birer öngördürücü olduğu fakat; BKO'nun anlamlı değeri olmadığı görülmüştür. Yapılan çalışmalarda BÇ ile BKO artışının, VKİ'deki artıştan daha önemli birer risk faktörü olduğu görülmüştür (49, 50). 2001/02 yılında yapılan TEKHARF çalışmasında, erişkin erkek ve kadınlarda sırasıyla ortalama, BÇ 90.7 cm ve 90.8 cm, VKİ 27.3 kg/m² ve 29.1 kg/m² olarak tespit edilmiştir (51). Çok değişkenli bir analizde, BÇ'de 6 cm'lik bir genişlemenin DM gelişme riskini erkekte % 43 oranında yükselttiği bildirilmiştir (52, 53). Ülkemizdeki, yıllık 330 bin yetişkin ölümünden yaklaşık 25 bininin, abdominal obezitenin doğrudan sonucu olarak kardiyovasküler hastalıktan kaynaklandığı tahmin edilmektedir (52). İngiltere'de, yılda 30 bini aşan ölümün obeziteye bağlanabileceğine ilişkin tahmin öne sürülmüştür (54). MS'nin, IDF tanımlamasının ATP III tanımlamasından önemli farkı santral obezite olması şartıdır. Santral obezite şartının gerekçesi; MS'nin diğer parametlerinden, insülin direnci ile olan daha güçlü ilişkisidir (55). Birçok veri, santral obezite ve insülin direnci görüşünü desteklemektedir. Santral obezite, etnik grup ve cinsiyete göre BÇ ölçümü ile değerlendirilmektedir. IDF, abdominal obezitede etnik grupların farklılığına önem vermiş ve BÇ'de her milletin kendi ortalama değerlerinin gözönüne alınarak değerlendirilmesi gerektiğini ileri sürmüştür.

IDF'ye göre etnik grupların BÇ değerleri:

1. Avrupalılar: E 94 cm, K 80 cm
2. Güney Asyalı: E 90 cm, K 80 cm
3. Çinli: E 90 cm, K 80 cm
4. Japon: E 85 cm, K 90 cm
5. Etnik Güney ve Santral Amerikalı, Sub-Saharan Afrikalılar, Dogu Akdeniz ve Orta Doğu toplumları için daha spesifik bilgi edilene kadar Avrupa kriterleri kullanılmasını önermişlerdir (56).

2.1.6 Hipertrigliseridemi

Normalde insülin, hormon duyarlı lipazı inhibe ederek ve glukozun yağ hücresi içine girmesini arttırarak TG sentezi ile bu hücrelerdeki TG'leri dengede tutmaktadır. Yemek sonrasında şilomikronların artışına bağlı olarak TG düzeyleri de artar ve bu nedenle TG ölçümleri 10–12 saatlik açlık sonrasında yapılmalıdır. NCEP ATPIII'e göre açlık TG düzeyleri, < 150 mg/dl normal, 150 - 199 mg/dl sınırdaki yüksek, 200 - 499 mg/dl yüksek ve $\geq$ 500 mg/dl çok yüksek olarak sınıflandırılmıştır. İnsülin direnci artışı ile TG düzeylerinde artış olmaktadır. Yine insülin direncinde artmış plazma serbest yağ asidi (SYA) konsantrasyonu gözlenir ve SYA'ları de karaciğerde TG birikimini uyarır (57, 58). Hipertrigliserideminin KKH için bağımsız bir risk faktörü olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır. TG düzeyinin $\geq$ 200 mg/dl ya da 2.0 mmol/l olması, KKH için risk teşkil ettiği belirtilmiştir (59). TEKHARF çalışmasında, 9.3 yıllık izlemde, açlık TG düzeylerinin kalp-damar hastalığını diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak güçlü öngördürücü olduğu sonucuna varılmıştır (60). VKİ ile TG seviyeleri arasındaki güçlü birliktelik tüm çalışmalarda gösterilmiştir (61). Türk erkeklerinin % 39.6'sı, kadınların ise % 29.2'sinde 150 mg/dl sınırından yüksek bir TG düzeylerine sahiptir. Yine bu çalışmada, 10 yıllık izlemde artış gösteren TG düzeyi ile abdominal obezite artışı ilişkilendirilmiştir. MS'li kadınların % 59'unda, erkeklerin % 77'sinde hipertrigliseridemi tespit edilmiştir (62). Büyük çaplı araştırmalarda, plazma NT-proBNP ile TG arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir (63).

2.1.7 HDL-K Düşüklüğü

Yaş, obezite, sigara, fizik aktivite azlığı, TG yüksekliği, tip 2 DM ve aşırı karbonhidrat alımı HDL-K düşüklüğü nedenlerindendir. 2001 yılı Türk Kalp Çalışmasında, her iki cins için HDL-K < 40 mg/dl alındığında, erkeklerin % 74'ünde ve kadınların % 53'ünde düşük rastlanmıştır (72). Ancak TEKHARF 2001/02 çalışmasında, erkeklerin % 64'ünde ve kadınların % 35.5'inde HDL-K düşüklüğü tespit edilmiştir (73). Yetişkinlerimizde rastlanan HDL-K düzeyleri, Amerikan veya Almanlara kıyasla her iki cinsiyette % 20 oranında düşüktür (74). HDL-K, MS'lilerin % 90'nında düşüktür. KKH üzerine etkide, Total kolesterol / HDL-K oranının en değerli belirleyici olduğu belirtilmiştir (74, 75). Kanda ve ark., plazma BNP düzeyi ile HDL-K arasında ilişki olmadığını göstermişlerdir (76). Bir başka çalışmada ise MS'li grupta pozitif ilişki olduğu tespit edilmiştir (77).

2.1.8 Hipertansiyon

Sistolik ve diyastolik kan basıncı, KKH ve serebrovasküler hastalık için önemli bir risk faktörüdür. HT sıklıkla insülin direnci, dislipidemi, glukoz intoleransı ve abdominal obezite ile birliktedir (78). JNC 7. raporuna göre, AKB $\geq 140/90$ mmHg HT ve 120-139/80-89 mmHg prehipertansiyon (preHT) olarak tanımlanmıştır. DM ve böbrek hastalığı gibi durumlarda, preHT sadece bir risk tanımlaması değil, tedavi gerektiren bir durumdur (79). MS'lilerin, yaklaşık 1/3'ünde HT görülmektedir. NHANES III verilerine göre, DM'si olan hastaların % 71'inde yüksek kan basıncı değerlerine rastlanmıştır. Yükselmiş kan basıncı değerleri olanların % 71'i bu durumun farkında olmakla birlikte, % 57'si tedavi almakta, sadece % 12'sinin AKB $< 135/85$ mmHg ve yine sadece % 45'inin AKB $< 140/90$ mmHg'dır (81). AKB $\geq 140/90$ mmHg olan erişkinlerin oranı, kentsel kesimde % 31.7, kırsal kesimde % 36.4 ve Türkiye genelinde ise % 33.7 bulunmuştur. WHO'nun 35-64 yaşlarını dikkate alan standardizasyonu uygulandığında, Türk erkeklerinin ortalama AKB 125/80 mmHg olarak belirlenmiştir. MONICA çalışmasına katılan 44 merkezde, bu değerler 123-147/76-93 mmHg olup ortalama merkezin AKB 135/86 mmHg'dır (82). Türk kadınları ise AKB açısından daha yüksek değerlere sahip olup, yaş standardizasyonlu ortalama AKB 133/82 mmHg olarak bulunmuştur. Bu değer, MONICA çalışmasına katılan merkezlerin ortalama değerine (134/83 mmHg) hemen hemen eşittir. Kadınların erkeklere oranla tansiyon değerlerinin yüksek olması, VKİ'lerinin fazla olması ile ilişkilendirilmiştir. 10 yıllık izlemde, sistolik kan basıncı/diyastolik kan basıncı erkeklerde 4.4/2.7 mmHg, kadınlarda 6.4/4.2 mmHg artış göstermiştir. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) epidemiyolojik çalışmasında, ortalama kan basıncında 10 mmHg'lık düşme DM'ye ilişkin komplikasyonlarda % 12, DM'ye ilişkin ölümlerde % 15, MI'de % 11 ve mikrovasküler komplikasyonlarda % 13'lük bir azalma ile ilişkili bulunmuştur (83). Framingham Kalp çalışmasında, sistolik kan basıncındaki her 10 mmHg'lık artışın, her iki cinsde de, fatal ve nonfatal KKH riskini % 16 oranında arttırdığı bildirilmiştir (84). Wang ve ark., yüksek kan basıncı ile plazma NT-proBNP arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (85).

2.1.9 Bozulmuş Glukoz Toleransı, Bozulmuş Açlık Glukozu ve Diyabet

DM, temel özelliği hiperglisemi olmakla birlikte karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında bozukluklardan oluşan heterojen bir hastalıktır. Ciddi mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları ile önemli morbidite ve mortalite nedenidir. DM etiopatogenezinde, asıl neden insülin etkisi veya sekresyonu azalmasıdır. AKŞ < 100 mg/dl ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) 2. saat < 140 mg/dl normal, AKŞ 100-125 mg/dl BAG, OGTT 2. saat 140 – 199 mg/dl BGT ve AKŞ $\geq$ 126 mg/dl ya da OGTT 2. Saat $\geq$ 200 mg/dl DM olarak değerlendirilmektedir (94). Prediyabetik hastalar, aşikar DM'e dönüşme açısından yüksek risk taşırlar (% 3-11/yıl). Glukoz intoleransı, MS ve birtakım diğer metabolik bozukluklarda sık rastlanan metabolik anormalliklerdendir. BAG bulunan kişilerde, gelecek 5-10 yıl içinde aşikar DM gelişmesi riski % 20-30'dur (95, 96). IDF verilerine göre, 2007 yılı itibarı ile Dünya'da 246 milyon DM'li olduğu, bunların % 46'sının 40-59 yaş grubunda olduğu ve önlem alınmadığı takdirde 2025 yılında 380 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (97). Yine IDF'nin verilerine göre, 2007 itibarı ile 308 milyon tahmin edilen BGT'li nüfusun 2025 yılında 418 milyona ulaşacağı tahmin edilmiştir (97). 1997/98 yıllarında Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması(TURDEP)'in sonuçlarına göre, ülkemizde tip 2 DM prevalansı % 7.2, BGT prevalansı ise % 6.7 bulunmuştur (98). DM'li hastalarda, kardiyovasküler olay riski 2-4 kat daha yüksek ve hastaların % 75'inde mortalite nedeni koroner arter hastalıklarından ileri gelmektedir (99). Diyabette görülen kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde; hiperglisemi, hiperinsülinemi ve insülin direncinin tetiklediği çeşitli hücrel ve metabolik mekanizmalar rol almaktadır (100). NCEP ve ATP III çalışma grupları, DM'yi kardiyovasküler risk faktörleri içerisinde koroner arter hastalığı eşdeğeri kabul etmiştir (101). DECODE çalışmasında, OGTT'nin 2. saat glukoz değerleri kardiyovasküler mortalite riskini gösterdiği, açlık glukozun böyle bir prediktif değeri olmadığı savunulmuştur (102). 2003 yılında Amerikan Diabetes Association (ADA), daha önceleri BAG sınırı olan 110 mg/dl değerini 100 mg/dl sınırına çekmiştir (103). Kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin başlıca etkenlerinden biri olan DM, toplum sağlığı açısından artan öneminden ötürü, Amerikan Kalp Birliği tarafından 10 yıl önce majör risk faktörleri arasına resmen alınmıştır (104). 2007/08 yılında ülkemizde 35 yaş üstü DM prevalansı % 11.3 olarak tahmin edilmiştir. Bu veriler, TURDEP verileri ile örtüşmektedir. Cinsiyetler arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. 65-74 yaş, DM açısından % 22 zirve prevalans değerinde tespit edilmiştir. Ege ve Doğu Anadolu bölgelerinde (% 9 dolayında) en düşük, Güneydoğu ve Karadeniz

bölgelerinde (% 13'ün üzerinde) en yüksek prevalanslara rastlanmaktadır (105). BAG ile glukoz intoleransından oluşan prediyabetin, ülkemizdeki prevalansının 4.1 milyon kişi olduğu tahmin edilmiştir. Diyabetteki artış hızı yılda % 6.7 öngörülmüştür. 2003/04 kohortunda, kadın diyabetlilerin % 98'i aynı zamanda MS'li olduğu saptanırken, erkek DM'lilerde MS sadece % 58 oranında saptanmıştır.

2.1.10 İnsülin Direnci

İnsülin, enerji homeostazisini kontrol eden bir hormondur (64). İnsülin direnci, endojen veya ekzojen insüline karşı normal biyolojik yanıtın bozulması şeklinde tanımlanabilir. İnsülin; karaciğer, kas ve yağ dokusu üzerinde etkisini göstermektedir ve karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar, kas ve yağ dokusuna glukoz alımını ve depolanmasını sağlar. İnsülin direnci gelişiminde preresseptör, reseptör ve özellikle postreseptör düzeyde bozukluklar mevcuttur (65). İnsülin direncinde insülinin; karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glukoz supresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığı ile olan glukoz uptake'i azalır. Bu durumda, insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı oluşturacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilir. Böylelikle, hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını artırır. Sonuçta normoglisemi sağlanırken, insülin düzeylerinde de normale göre 1.5-2 kat yüksek bir seviye oluşur (66). Hepatik ve periferik insülin direnci durumunda, zamanla hiperglisemi gelişir. İnsülin direnci, MS'nin diğer bileşenleri ile sıkı ilişkilidir. Hiperinsülinemi, karaciğerde fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) yapımını uyarmaktadır; bu ikisi de aterogeneze rolü olan protrombotik durumu ortaya çıkarmaktadır (67). İnsülin direnci, tip2 DM ve kardiyovasküler hastalıklarla (KVH) korelasyon göstermektedir. Bir meta-analize göre, diyabeti olmayan erkek ve kadınlarda insülin direnci ile KVH'ler arasında önemli bir ilişki olduğu saptanmıştır (68).

Visseral yağ dokusu, subkutan yağ dokusuna göre insülin direnci gelişimde daha etkili rol oynamaktadır (69). Adipoz doku ve bu dokudan salgılanan hormonlar, hipotalamus-hipofiz-adrenal aks bozuklukları, ilerleyen yaş, genetik ve çevresel nedenler de insülin direnci gelişmesinde rol alan faktörler arasındadır (70). Visseral yağ dokudan salınan SYA'ları ve adipositokinler (TNF-alfa, adiponektin, IL-6, leptin ve rezistin) insülin direncine katkıda bulunmaktadır. Sağlıklı popülasyonda % 25, BGT'de % 60 ve tip2 DM'si olanlarda % 60-75

oranında insülin direnci görülür. İnsülin direncini ölçmek amacıyla birçok araştırmacı tarafından doğrudan ya da dolaylı olarak birçok yöntem geliştirilmiştir. En yaygın kullanılanları aşağıdaki gibi özetlenebilir (71):

A. İndirekt Ölçüm Metotları

- a. Açlık insülin düzeyi,
- b. Açlık insülin/glisemi oranı,
- c. Açlık insülin/C-peptid oranı,
- d. OGTT de, 1. saat insülin düzeyi,
- e. OGTT de, 1. saat insülin/glisemi oranı.

B. Direkt Ölçüm Metotları

- a. Homeostasis model assestment (HOMA),
- b. Continious infusion of glucose with model assestment (CIGMA),
- c. Minimal model (sık aralıklı IVGTT),
- d. Hiperglisemik klemp testi,
- e. Öglisemik hiperinsülinemik klemp testi,
- f. İnsülin tolerans testi.

2.1.11 Metabolik Sendrom, İnsülin Direnci ve Artmış Kardiyovasküler Risk

MS'li kişilerin çoğunda insülin direnci mevcuttur. İnsülin direnci sonucu gelişen hiperinsülinemi, MS ve KVH'ler arasındaki bağlantının temel sebebidir (86, 115). Hiperinsülinemi, endotel hücrelerine direkt etki ile endotel disfonksiyonu oluşturmakta ve aterosklerozun ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır. MS'de kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin artışından diğer sorumlu bir mekanizma da dislipidemi'dir. Dislipidemi, MS ve KVH'ler arasındaki bağlantının nedenlerinden biridir. Kronik inflamasyon, MS ve gelecekteki kardiyovasküler olaylar ile ilişkilidir. Bu durum, artmış yüksek duyarlılıklı C reaktif protein (hs-CRP) ile ifade edilir (88, 115). MS ve CRP ilişkisi, yağ dokusundan sitokinlerin salınımı ile alakalıdır. İnsülin direnci, insülinin hepatik akut faz proteini sentezi üzerine etkisi sonucunda fazla miktarda CRP salınımına sebep olabilir. Kesin mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte MS ve KVH'ler arasındaki ilişkiden insülin direnci, dislipidemi ve inflamatuvar süreç sorumlu gibi görülmektedir (88, 115). İnsülin direnci ile plazma lipoprotein lipaz aktivitesinde azalma ve plazma TG'leri, HDL-K yıkımı ve hepatik glukoneogenez artma olur, karaciğer ve kaslarda glukoz intoleransına yatkınlık ortaya çıkar.

Yine insülin direncinde artmış plazma SYA konsantrasyonu gözlenir ve SYA'ları de karaciğerde TG birikimini uyarır (89, 115). MS bulunmayan normal glukoz regülasyonlu yetişkinlerimizde (90), insülin direnci her iki cinsiyette % 21 prevalansı ile aynıyken, MS'si olan bireylerde ise insülin direnci varlığı kadınlarda % 32.5 ve erkeklerde % 45.5 oranında bulunmuştur. İnsülin direncini değerlendirmek için HOMA-IR indeksi sıklıkla kullanılmaktadır (91). HOMA değerlerinin en önemli belirleyicisi BÇ'dir. Glukoz regülasyonu normal olan bireyler arasında MS'si olmayanlara kıyasla, bu sendomu bulunan hem kadın hem de erkeklerde HOMA değeri anlamlı ölçüde (ortalama % 36 oranında) yüksektir. HOMA indeksinin 1 standart sapması artışına karşılık, 1.5 kat kalp-damar hastalığı riski artmaktadır (92). Kuopio İskemik Kalp Hastalığı çalışmasında, 1209 erkeğin 10 yıldan fazla takibinde NCEP tanımıyla MS olduğu belirlenenlerde, KKH'den ölme riski ve mutad yetişkinlerde KKH'nın MS'den kaynaklanan oranı, erkeklerde % 61, kadınlarda % 69 bulunmuştur (93).

2.2 OBEZİTE

2.2.1 Tanım

Obezite, vücut yağ oranında artış olarak tanımlanan bir hastalıktır. Obezite özellikle gelişmiş ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada prevalansı giderek artmakta olan bir sağlık sorunudur. WHO tarafından, vücut kompozisyonunda insan sağlığını olumsuz şekilde etkileyecek düzeyde yağ miktarının artışı olarak tanımlanmıştır (106, 107). Obezite WHO'ya göre VKİ 25-29.9 kg/m² olan fazla kilo, 30-34.9 kg/m² 1. derece obez, 35-39.9 kg/m² 2. derece obez ve 40 kg/m² üzeri 3. derece (morbid) obez olarak sınıflandırılmaktadır (108). Vücut yağ oranının ortalama olarak erkekte % 25, kadında ise % 35'in üzerinde olmasıdır (106, 109). Obezite multifaktöryel bir hastalık olup nöroendokrin, genetik ve çevresel komponentleri vardır. Obez bir kişinin çocuklarının obez olma olasılığı, obez olmayan bir kişiye göre 2-3 kat daha fazladır (110). Obezite; HT, tip 2 DM, dislipidemi, pulmoner bozukluklar, mekanik ve psikososyal sorunlar ile yakından ilişkilidir. Obezite her iki cinsten de KKH için bağımsız bir risk faktörüdür (3). VKİ > 35 kg/m² olan obezlerde VKİ < 22 kg/m² olanlara göre, tip 2 DM riski 30-40 kat daha fazladır (111). Vücut ağırlığındaki her 1 kg artış

ile DM prevalansının % 9 oranında arttığı bildirilmiştir (112). Kilo artışı ile DM görülme sıklığı arasında doğrusal bir ilişki vardır (113).

2.2.2 Obezite Prevalansı

Obezite ve santral obezite genel mortalitede artışa neden olmaktadır (114). WHO'nun gerçekleştirdiği MONICA çalışmasında, obezite prevalansının ülkeler ve bölgeler arasında değişiklik gösterdiği, ayrıca kadın ve erkekteki prevalansın da paralel gitmediği saptanmıştır (116). Obezitenin global prevalansı % 8.2 olarak hesaplanmaktadır. Çin ve Japonya'da % 5 olan prevalans, Samoa'da % 75'e ulaşmaktadır (117). ABD'de National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III, I ve II çalışması sonuçları karşılaştırıldığında yıllar içinde obezite prevalansındaki artış oldukça dikkat çekicidir (118, 119). VKİ'ye göre obezite prevalansının kadınlarda % 16,5'ten % 25'e, erkeklerde ise % 12'den % 20'ye çıktığı görülmüştür. 1994'den itibaren bildirilen yıllık oranlar obezite prevalansının arttığını göstermekte ve 2025 yılında obezite prevalansının % 50 olması beklenmektedir (119). Türkiye'de obezite prevalansı sonuçları kadınlarda oldukça yüksektir. TEKHARF 2001/02 yılı takibinin 30 yaşını aşkın kohortunda, VKİ > 30 kg/m² olanların prevalansı erkeklerde % 25.3 ve kadınlarda % 44.2 olarak tespit edilmiştir. Bu tespit 10 yıl önce ki obez sayısı ile kıyaslandığında % 90 civarında artış olduğu görülmüştür. Her iki cinste de prevalansın en yüksek değere 50-59 yaş grubunda ulaştığı görülmüştür. Kırsal kesimde kentsel kesime göre hafif bir fark görülmüştür. Obezite prevalansı erkeklerde en yüksek Akdeniz ve Karadeniz bölgelerinde (% 16.9 ve % 16), en düşük Ege'de (% 2.5), kadınlarda en yüksek Karadeniz'de (% 35.6) ve en düşük Akdeniz'de (% 14.1) bulunmuştur. WHO'nun ERICA çalışmasında, aynı yaş diliminde ve aynı kriterle erkeklerde obezite prevalansı Batı ve Kuzey Avrupa'da % 10 ve Güney ve Doğu Avrupa'da % 14-15 olduğu görülmüştür (120). Türk erkeklerinin Avrupalı erkeklere göre obezite prevalansında önemli bir farklılık olmadığını; fakat kadınlarımızın daha obez olduğunu göstermiştir.

2.2.3 Obezite ve İnflamasyon

Abdominal obezite, hipertrofik disfonksiyonel adipozitlerinden kontrolsüz salınan sitokinler aracılığıyla sistemik düşük seviyeli bir inflamasyon ile karakterizedir. Bunların parakrin ve sistemik etkileriyle yağ dokusundaki immün hücrelerin miktarında belirgin artış olur (122). İnflamatuar hücrelerin sayı ve çeşidindeki artış ile fonksiyon kusuru gösteren

adipozitlerle karakterize santral yağ dokusu, daha çok aktive olmuş bir immün organ şeklinde işleyen disfonksiyonel durum oluşturur. Salgılanan adipokinlerin çoğu, dengenin inflamatuvar özelliği besleyenler tarafına kaymasıyla sonuçlanarak MS'nin belirleyicisi olarak patolojik süreçleri başlatır (123). Adipokinler inflamasyondaki rollerine göre pro ve anti-inflamatuvar olarak ikiye ayrılmaktadır.

- **Proinflamatuvar adipokinler;**

1. Sitokin aktivitesi gösterenler: TNF alfa, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), rezistin, leptin
2. Akut faz proteinleri: CRP, serüloplazmin, PAI-1, serum amiloid-A, haptoglobin
3. Alternatif kompleman sistem proteinleri: adipsin, açılasyon stimülasyon proteini (ASP), kompleman C3
4. İmmün hücreler için kemotaktik/kemoatraktanlar: MCP-1, makrofaj migrasyon inhibitör faktör, vasküler adezyon proteini, vasküler hücre adezyon molekülü-1
5. Prostoglandinler.

- **Anti-inflamatuvar adipokinler:** adiponektin, IL-6, IL-10, annexin, transforming growth faktör- β , nitrik oksit, leptin.

Yağ hücresinde depolanmanın başlamasıyla birlikte, adipozit leptin sekresyonunu arttırarak kas glukoz alımını ve yağ ile glukozun oksidasyonunu aktive ederek, periferik organ lipotoksitesine karşı koruyucu etki sağlar (124). Yağ hücresi hipertrofisi ile artan leptin seviyesine karşı duyarsızlaşma, obezitenin önemli bulgularındandır. Obeziteye eşlik eden hiperleptinemi; SSS aktivasyonu, oksidatif stres, endotelin ve renal tuz reabsorbsiyonunda artma ve nitrik oksit düzeyinde azalma ile HT'ye neden olur. Obez ve tip2 DM'lilerde omental ve cilt altı yağ dokusu adiponektin düzeyi, obez ancak normoglisemik olanlara göre daha düşüktür (125). Adiponektin ile visseral yağ kitlesi arasında ters bir ilişki vardır (126). Bazı çalışmalar artmış visseral yağ dokusunun TNF- α (127) ve rezistin (128) artışına ve adiponektin (123) azalmasına neden olduğunu göstermiştir. Yine araştırmalar visseral obezite ile karaciğerde oluşan glukoneogenez artışı, serbest yağ asit (SYA) lerinin oksidasyonu ile ilgili enzimlerde azalma ve hepatik lipogenez artışı gibi durumların tetikleyici faktörü; özellikle artmış SYA yükü yanında, TNF- α , leptin, rezistin ve adiponektin değişikliklerinin de rol aldığı düşünülmektedir (129). Obez hastalarda portal ven plazma IL-6 konsantrasyonu

periferik arter kanından daha yüksektir. Bu durum IL-6 için visseral yağ dokusunun önemli bir kaynak olduğunu düşündürmektedir. Portal ven plazma IL-6 düzeyi ile arteriyel CRP konsantrasyonu arasında doğrudan bir korelasyon mevcuttur. Bu sonuçlar, visseral yağ kitlesi ile sistemik inflamasyon arasındaki ilişkinin direkt kanıtlarını teşkil etmektedir (130). Yapılan bir araştırmada, visseral yağ dokusu hipertrofisi ile MCP-1 düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu ortaya konmuştur (131). Visseral yağ dokusundaki artmış MCP-1, makrofajların yağ dokusunda toplanıp inflamasyonun alevlenmesine ve diğer organlarda insülin sinyallemesini doğrudan etkileyerek insülin direncine neden olmaktadır (132). Obezlerde TNF alfa düzeyi artmakta ve insülin direnci oluşturmaktadır. TNF alfa ile obezite arasındaki ilişki birçok çalışmada ortaya konmuş durumdadır (133).

2.2.4 Obezite ve Metabolik Sendrom

MS vakalarının büyük bir kısmı obezdir. NHANES III verilerine göre, normal kilolularda MS sıklığı % 5 iken, fazla kilolu populasyonda % 22, obezlerde ise % 60 'a varan düzeylerde görülmektedir (134). Framingham Kalp çalışmasında, 16 yıllık izlemde 2.25 kg ve üzerindeki kilo artışı MS gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (135). Obezite; lipid ve glukoz metabolizmasını, kan basıncı kontrolünü, trombolitik ve fibrinolitik sistemi ve inflamatuvar reaksiyonları etkilemektedir (136). Obeziteye bağlı komplikasyonlar ile vücuttaki yağ dağılımı arasında ilişki mevcuttur. MS'de insülin direnci için risk teşkil eden santral obezitedir. Santral adipoziteyi esas olarak omentum ve mezenter yağ dokularını kapsayan visseral adipozite temsil eder. İnsülin direnci, MS, tip2 DM ve KKH ile santral adipozite arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Visseral obeziteyi klinik olarak yansıtan abdominal obezitedir. Bunun en iyi göstergesi ise BKO ile BÇ ölçümüdür. BÇ 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 (137).

2.2.5 Vücut Kitle İndeksi

Obezite tayininde ve takibinde kolay uygulanabilir ve doğruluk oranı yüksek olması nedeniyle VKİ ölçümü önem taşımaktadır. VKİ, vücut yağ oranı ile iyi korele iken yağ dağılımı hakkında bilgi vermez. Bu nedenle büyüme çağındaki çocuklarda, hamilelerde,

sporcularda, yaşlılarda ve ödemle seyreden hastalığı olanlarda VKİ kullanılmamalıdır. Erişkinlerde VKİ'ye göre obezitenin sınıflandırılması tablo 7'de izlenmektedir (138).

Tablo 7. Erişkinlerde VKİ'ye göre obezite sınıflaması

Erişkinler için sınıflama	Vücut Kitle İndeksi*
Zayıf	<18.5
Normal	18.5-24.9
Kilolu	25.0-29.9
Sınıf I	30.0-34.9
Sınıf II	35.0-39.9
Sınıf III (aşırı)	>40

*VKİ = Vücut ağırlığı kg/boy(m²)

VKİ < 25 kg/m² olması normal, 25-30 kg/m² arası kilo fazlalığı, 30-35 kg/m² arası obezite ve >35 kg/m² ise belirgin obezite olarak sınıflandırılmaktadır (139). VKİ'nin sistolik/diyastolik kan basıncı, TG düzeyi ve TK/HDL-K oranıyla doğrusal ilişkili iken HDL-K ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir (48, 140). “Nurses Health Study” 14 yıl boyunca yüz binin üzerinde kadın vakanın takip edildiği bir çalışmadır. Bu çalışmada, KVH riskinin VKİ < 21 kg/m² olanlara göre, VKİ 25-28,9 kg/m² arasında olanlarda 2 kat; >29 kg/m² olanlarda ise yaklaşık 3 kat daha fazla olduğu ortaya konmuştur (141). Bir başka çalışmada, VKİ > 32 kg/m² olan kadınlarda, VKİ < 21 kg/m² olanlara göre serebrovasküler hastalık riskinin 2 kat fazla olduğu gösterilmiştir (142). Yüz binin üzerinde kişinin katılımıyla yapılan INTERSALT çalışmasında, 10 kg'lık kilo artışıyla sistolik kan basıncında 3,0 mmHg'lık ve diyastolik kan basıncında 2,3 mmHg'lık artış olduğu gösterilmiştir (143). VKİ'nin artışıyla total kolesterol, TG ve LDL (61) düzeyinde artış olurken HDL-K düzeyinde ise düşüş olduğu gösterilmiştir (144). TG, küçük yoğunluklu LDL ve apolipoprotein B'nin serum düzeylerinin özellikle trunkal obezitesi olanlarda daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (145).

2.3 NATRİÜRETİK PEPTİDLER

2.3.1 Brain Natriüretik Peptid

BNP, ilk kez 1988 yılında Sudoh ve arkadaşları tarafından domuz beyninden izole edilmiştir. Daha sonraları asıl olarak kardiyak ventriküllerden volüm yükü ve basınç artışına yanıt olarak salınan polipeptid yapıda bir nöroendokrin hormon olduğu anlaşılmıştır (146, 147). Kardiyak NP'lerin vücutta çok çeşitli fizyolojik etkileri vardır. Bunlar arasında; vazodilatasyon ve hipotansif etki, natriürez ve diürez, SSS ile RAAS'a etkileri, endotelin, sitokinler ve vazopressin gibi çeşitli hormonların inhibisyonu, ventriküler ve vasküler hipertrofiye sorumlu patofizyolojik mekanizmaların inhibisyonu gibi etkiler sayılabilir (148-151). Bu peptidlerin dolaşımdaki derişimleri çeşitli fizyolojik faktörlerden etkilenmektedir; yaş, cinsiyet, egzersiz, vücut postürü, sodyum alımı gibi beslenme alışkanlıkları ve bazı ilaçlar (kortikosteroidler, seks steroid hormonlar, tiroid hormonları, diüretikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, adrenerjik agonist ve antagonistler vb) bu faktörler arasında yer almaktadır (148, 149). BNP'ler, iki sistein kalıntısı arasında intra moleküle disülfid köprüsünden oluşan 17 aminoasitli halka yapısına sahiptir.

2.3.2 BNP ve NT-Pro BNP

BNP'nin öncü (precursor) peptid geni 1. kromozomda lokalizedir ve 108 aminoasitli prohormon olan proBNP'yi kodlar (Tablo 8). Dolaşımda biyolojik olarak aktif 32 aminoasitli BNP hormonu, proBNP'den ayrılır. Bu C-ucuna denk gelir; N-ucundan ise 76 aminoasitli NT-proBNP olarak adlandırılan kısmı ayrılır (Şekil-3). Dolaşımda bütün halde proBNP bulunabildiğinden ve ayrılan diğer parçalar da hücre içinde yer aldığından, bu ayrılma işleminin nerede ve ne zaman gerçekleştiği konusu hala tartışmalıdır. In vitro deneylerden elde edilen bilgiler, proteolitik bir enzim olan furinin ayrılma işleminden sorumlu olduğunu göstermektedir (152, 153). Biyoaktif BNP, bütün halde proBNP ve NT-proBNP dolaşımda mevcuttur ve immünolojik yöntemlerle ölçülebilir. NT-proBNP'nin ölçümü ilk kez Hunt tarafından yapılmıştır (153). Normal bireylerde NT-proBNP ve BNP'nin plazma derişimleri benzerdir. Her ikisi de kalpten salınır ve venöz kanda pikomolar düzeylerde saptanabilir. BNP'nin yarı ömrü yaklaşık 22 dakika iken NT-proBNP'nin yarı ömrü 120 dakikadır. NT-proBNP, ekzojen BNP verilmesinden etkilenmez (154) BNP, volüm homeostazında anahtar

rol oynayan bir nörohormondur (155). BNP sentez ve salgılaması için temel uyaran kardiyak duvar gerilimidir. Ayrıca aşırı hacim yüklenmesine ve artmış dolum basıncına cevap olarakta salınır (156). Birçok çalışmada, NP düzeyiyle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül end diyastolik basıncı ve pulmoner wedge basıncı arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (157-159). Kalp yetmezliği (KY) nde NP düzeyinin arttığı birçok çalışmayla ortaya konmuştur (160). NP düzeyleri ventrikül fonksiyon bozukluğuyla doğru orantılıdır (161). NP'lerin tanıdan çok prognozu belirlemede değerli oldukları düşünülmektedir. KY'nin derecesine göre plazmada NP düzeyi 30 katına kadar artabilmektedir (161, 162). Dekompanse KY olanlarda BNP'de belirgin yükselme olurken, sadece sol ventrikül disfonksiyonu olanlarda orta düzeyde artış olmaktadır (162) KY'nin prognozunun değerlendirilmesinde BNP düzeyine bakılması önerilmektedir (163). Avrupa Kalp Cemiyeti'nin hazırladığı kılavuzda, KY'nin tanısının konmasında ya da dışlanmasında NP'lere yer verilmiştir (164). KY tanı ve takibinde, ölçülebilirliğindeki kolaylıklar nedeniyle inaktif form olmasına rağmen NT-ProBNP düzeyleri kullanılmaktadır. BNP ve NT-ProBNP'yi karşılaştıran çalışmalarda, KY tanısında NT-ProBNP'nin BNP' ye göre daha iyi spesifite ve pozitif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (149, 165-167). Akut koroner sendromlu hastalarda artmış BNP düzeyi, artmış kardiyak komplikasyon ve MI sonrası artmış mortalite ile birliktelik gösterir (6, 168). Akut myokardiyal iskemiye gösteren geleneksel biyokimyasal göstergelerin sadece myokard nekrozu olduğunda teşhiste kullanılabildiği, BNP'nin ise nekroz olmadan da iskemi varlığında yükseldiği tespit edilmiştir (168-170). Hipervolemiyle seyredabilen böbrek ve karaciğer yetmezliklerinde, hiperaldosteronizmde (171), sağ KY'ye neden olabilen kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve pulmoner embolide NP düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (172). Sağ KY'deki NP artışının, sol KY'ne göre daha ılımlı olduğu öne sürülmektedir (162). BNP'nin yaşlı insanlarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durum yaşlılıkla birlikte sol ventrikülün gerginliğinin artması ve diyastolik disfonksiyona bağlanmıştır (171). NP'nin cinsiyetler arasındaki farkına dair yapılan çalışmalarda, kadınlarda BNP'nin daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (171, 173). Yapılan bir araştırmada, deneysel MI modelinde ANP ile kıyaslandığında BNP gen ekspresyonunun daha hızlı olduğu gösterilmiştir (153, 174). Normal organizmada her iki peptidin ana kaynağı atriumlardır. Bununla birlikte miyositlerin kronik geriliminde ventriküler peptid üretiminde bir artış olur. Bu artış daha çok BNP ile ilgilidir. Atrial doku referans olarak alındığında, ventriküler BNP üretimi özellikle KY'de ANP'den daha fazladır. Benzer olarak MI sonrası, ventriküler BNP üretimi enfarktlı alanda olası yerel stres mekanizmaları nedeniyle ANP'ye göre daha fazladır (153).

Tablo-8. BNP'lerin özellikleri (152)

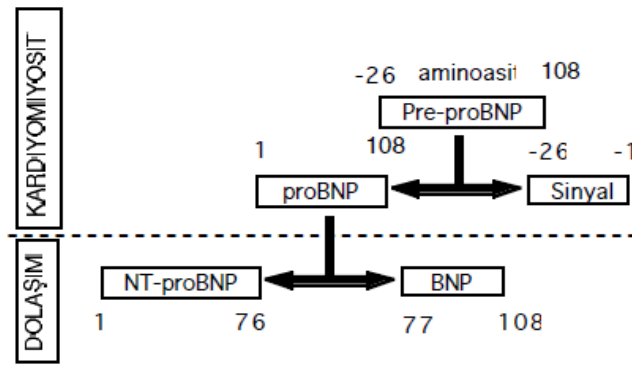
	BNP	
	BNP	NT-proBNP
Kromozom lokalizasyonu	1p36.2	1p36.2
Bileşenleri	32aa	76aa
Yarı ömrü	22 dakika	120 dakika
Klirens mekanizması	NEP NPR-C	Renal klirens
KKY için eşik değeri	100 pg/ml	Yaş < 75: 125 pg/ml Yaş > 75: 450 pg/ml
Doku dağılımı	Beyin, kardiyak ventriküller	Beyin, kardiyak ventriküller

KKY: Konjestif kalp yetmezliği, aa: Aminoasit

NPR-C: Natriüretik Peptid Reseptör C

NEP: Nötral endopeptidaz

NT: Amino-terminal

Şekil-3. BNP'nin dolaşımdan ayrılmasının şematize edilmesi (152)**A. Natriüretik Peptidlerin Reseptörleri**

BNP'ler, NPR-A ve NPR-C olarak adlandırılan ve fizyolojik etkilerine aracılık eden 2 farklı hücre yüzey reseptörüne bağlanır. Her bir reseptör tek bir transmembran ve ekstrasellüler bağlanma bölgesi içerir (152). NPR-A büyük kan damarlarında, adrenal bezlerde ve böbreklerde bulunur. BNP tercihen açık pozisyonda kalabilmek için klor iyonunu kullanan NPR-A'ya bağlanırlar. NPR-A guanilat siklaz reseptör ailesinin bir üyesidir ve siklik guanozin 3', 5' monofosfatın sentezi ve hücre içinde birikmesiyle NP'lerin fizyolojik etkilerini göstermesine yardımcı olur. NPR-C dolaşımdaki NP'lerin klirens reseptörüdür ve guanilat siklaz aktivitesi yoktur. NPR-A esas olarak ANP olmak üzere, hem ANP hem de BNP'yi bağlar. Dolaşımdaki NP'ler, ayrıca endotel hücre yüzeyinde ve böbreklerde bulunan nötral endopeptidaz (NEP)'lerle da inaktif parçalara yıkılır. İlginç olarak NEP'lerin, ANP'ye olan yıkım afiniteleri BNP'den çok daha fazladır. Tablo 9'da BNP'lerin reseptör ilgileri görülmektedir (154, 172).

Tablo-9. BNP'nin reseptör affiniteleri (154)

NPRs	BNP
NPR-A	++++
NPR-B	-
NPR-C	+++

+ = affinite derecesi

B. Natriüretik Peptidlerin Klirensi

NP'lerin plazma derişiminin asıl düzenleyicisi sentez ve salınım hızı iken, dolaşımdan temizlenen peptidlerin oranı da plazma derişimini belirleyen önemli bir faktördür.

Klirens mekanizması iki ana yolu içerir:

1. NEP ile enzimatik yıkılım
2. NPR-C ile endositozisi takiben lizozomal parçalanma (152, 175).

Renal klirens mekanizması ise aktif C ucu için çok az rol oynar. NEP endotel hücre yüzeyinde, düz kas hücrelerinde, kardiyak miyosit ve fibroblastlarda yaygın bir şekilde bulunan bir çinko metallopeptidazdır. Özellikle de böbreklerde proksimal tubulusun membranlarında yoğunur. NP'leri parçalar ve halka yapısını açar. Böylece NP'ler inaktifleşir (152). NPR-C vasküler endotel, düz kas hücresi, kalp, adrenal bezler ve böbrekler gibi birçok

dokuda bulunur. NPR-C blokajının NEP inhibitörlerine göre ANP klirensi üzerine etkisinin olduğu birçok hayvan deneyinde gösterilmesine rağmen, bazı çalışmalarda ANP ve BNP klirens mekanizması üzerine enzimatik ve reseptör klirens mekanizmasının katkısının eşit olduğu bulunmuştur (152).

C. Natriüretik Peptidlerin Etkileri

a) Kardiyovasküler sisteme etkileri; Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalara göre, BNP kan basıncını ve periferik vasküler basıncı düşürmektedir. Kan basıncı azalmasından, kısmen intravasküler sıvının ekstrasvasküler bölüme geçişi sorumludur. BNP venöz kapasitansı artırır ve ön yükü azaltan natriürezi uyarır. BNP'nin önemli merkezi ve periferik sempatoinhibitör etkileri vardır. Ayrıca vagal afferent sinirlerin uyarılma eşiğini yükselterek, önyük azalmasına eşlik edebilecek refleks taşikardi ve vazokonstriksiyonu azaltır. NP'lerin mitozu önleyici etkileri vardır (152).

b) Renal etkileri; NP'lerin böbrekler üzerinde, natriürez ve diürez dahil çok çeşitli etkileri vardır. BNP ilk olarak böbreklerdeki etkilerini glomerüller ve toplayıcı kanallar seviyesinde gösterir. Glomerüllerde afferent renal arterde genişleme, efferent renal arterde ise daralma yaparak glomerüler filtrasyon hızını artırır. Toplayıcı kanallarda sodyum geri emilimini azaltır ve ekskresyonunu artırır. Ayrıca renin, anjiyotensin II ve aldosteron salınmasını engeller (152).

c) Merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri; BNP, kan beyin bariyerini geçemez ve bariyer dışındaki beyin bölgelerine ulaşır (subfornikal organ, hipotalamik median eminens, area postrema). BNP beyinde sentezlenebilir ve beyindeki etkileri periferik etkilerini güçlendirir. Örneğin, santral su ve tuz iştahının azalması, renal diüretik etkiyi tamamlar niteliktedir (176). 20. yüzyılın sonlarında kardiyak troponinler gibi miyokard hasarını saptamada duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek belirteçlerin yanı sıra, miyokard fonksiyonunun güvenilir bir belirteci olan kardiyak NP'lerin ortaya çıkması, kalp hastalığı olan hastaların tanı ve takibinde laboratuvarı önemli bir yere oturtmuştur (177). Bu nedenle yakın zamanda tüm ilgi sol ventriküldeki sistolik fonksiyon bozukluğunun ve akut MI'yı takiben prognozun bir göstergesi olarak BNP, NT-proANP ve NTpro-BNP gibi NP'lerin üzerine odaklanmıştır (178). Hemodinamik stres belirteci olmaları nedeniyle, natriüretik peptidlerin asıl kullanım alanı KKY'nin tanı ve takibi olmuştur (179, 180).

BNP ve NT-proBNP'nin klinik pratikte kullanımı

- KY tanısında, takibinde ve prognozunun belirlenmesinde
- Semptomatik ve asemptomatik ventrikül disfonksiyonlarının tanısında
- MI sonrası sol ventrikül disfonksiyonunun tespitinde ve prognoz belirlenmesinde
- Sağ ventrikülle ilişkili hastalıklarda
- Pulmoner arter HT'yi izleminde
- Acil servise dispne yakınması ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında
- Klasik tedavilere cevap vermeyen KY'de tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır (181).

2.3.3 NT-Pro BNP ve Metabolik Sendrom

MS, abdominal yağlanma ile yakından ilişkili olup bu durum da artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (190, 191). Wang ve ark. MS'li hastalarda, BNP ve NT-proANP düzeylerinin önemli ölçüde azaldığını göstermişlerdir (192). Yüksek kan basıncı ve HDL-K hariç, diğer MS bileşenleri ile plazma NP düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğunu belirlemişlerdir. Fakat ülkemizde Sezen ve ark. kısıtlı sayıda bir hasta grubunda yapmış olduğu çalışmada, MS hastalarında NT-proBNP düzeylerinde önemli bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (10). Kanda ve ark. çalışmalarında, plazma BNP düzeyi ile total kolesterol ve HDL-K arasında ilişki olmadığını belirtmişlerdir(193). Olsen ve ark., plazma NT-proBNP ve açlık plazma glukozu arasında ters bir ilişki olduğunu belirlemişlerdir (9). Fakat bu durum Sezen ve ark. çalışmasında gösterilmemiştir. BNP metabolizması yaş, cinsiyet, böbrek fonksiyonu ve total kolesterol gibi birçok faktörden etkilenebilmektedir. Loke ve ark., plazma BNP ve NT-proBNP düzeylerinin her yaş döneminde bayanlarda erkeklere oranla daha yüksek olduğunu ve yaşla birlikte azalmış renal klirensle bağlı olarak NT-ProBNP düzeyinde ılımlı yükselmelere neden olabileceğini saptamışlardır (194). MS ile plazma NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişki halen belirsiz olup daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.3.4 NT-ProBNP ve Obezite

Yapılan birçok çalışmada, obezite ile plazma BNP düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir. (182, 183). Obez bireylerde düşük NP düzeylerinin sebebi olarak, NP'lerin klirens reseptörlerinin yağ dokusunda bol miktarda bulunduğu (184) ve dolaşımdan NP'lerin temizlenmesinde etkili olduğunu düşündürmektedir. Obez bireylerde NP düzeylerinin düşük olması, HT'den koruyucu etkinin ortadan kalkmasına ve kan basıncı yüksekliğine sebep olabileceği öne sürülmektedir (185, 186). Obezlerde insülin direncinin arttığı bilinmektedir. İnsülin direncinin, SSS aktivitesinde artış, böbreklerden su ve sodyum emilimi, anjiyotensin II tip- 1 reseptörlerinin upregülasyonu gibi mekanizmalarla HT'ye neden olabileceği belirtilmektedir (187). Obez ve obez olmayan bireyler karşılaştırıldığında, obezlerde daha düşük BNP düzeyleri saptanmıştır. Çok sayıda obez hasta üzerinde yapılan Framingham Kalp çalışmasında, hastaların BNP ve ANP düzeyleri ile VKİ ve BÇ arasında ters bir ilişkinin olduğu ortaya konmuştur (182). Benzer diğer çalışmalarda da, BNP düzeyi obezlerde nonobezlere göre, belirgin olarak düşük bulunmuştur (188, 189). Normal kiloya sahip KY olan hastalarda yüksek BNP düzeyleri olmasına rağmen, obez KY olan hastalarda düşük BNP düzeyleri olduğu tespit edilmiştir (188, 189). Hipertansif ve normotansif normal kilolu ve obez vakalar karşılaştırıldığında, serum NP düzeyinin hipertansif-obez grupta en düşük olduğu saptanmıştır (186).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma; Mayıs 2011-Eylül 2011 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Kardiyoloji Polikliniklerine başvuran 108 kişide (53 vaka, 55 kontrol) yapıldı. Vaka grubunu 15 kişi VKİ 20-25 kg/ m² ve 38 kişi VKİ > 25 kg/m² olan MS'liler, kontrol grubunu ise 15 kişi VKİ 20-25 kg/ m² ve 40 kişi VKİ > 25 kg/ m² oluşturdu. Anamnez ve fizik muayene ile KY şüphesi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hasta seçiminde uygulanan kriterler tablo-10 ve tablo-11'de gösterilmiştir.

Tablo 10. Çalışmaya alınma kriterleri

- IDF kriterlerine göre MS olan 53 kişi ve MS olmayan 55 kişi

Tablo 11. Çalışmaya alınmama kriterleri

- Yaş < 25 ve > 65
- Bilinen koroner arter hastalığı
- Atrial fibrilasyon
- KY (EF < %50)
- Ciddi kalp kapak hastalığı
- Böbrek yetmezliği (kreatinin>1.3 mg/dl),
- Kronik karaciğer hastalığı,
- Tiroid fonksiyon bozukluğu,
- Malignite öyküsü
- Yeni geçirilmiş serebrovasküler hadisesi (< 6ay)
- Ciddi HT (TA > 180/110 mmHg)
- Gebelik
- Beta bloker, insülin, glitazon, nitrat ve klopidoğrel kullanımı

Çalışma Mayıs 2011-Eylül 2011 tarihleri arasında İç Hastalıkları ve Kardiyoloji Polikliniklerine başvuran ve alınma kriterlerine uygun hastalar değerlendirilmeye alındı. Bu

hastalar arasında yukarıda belirtilen çalışmaya alınmama kriterlerinin hiçbirisini bulundurmayan vaka grubunda 53 (25 E, 28 K) ve kontrol gurubunda ise 55 (14 E, 41 K) kişi mevcuttu.

Araştırmaya katılan tüm bireylere araştırma ile ilgili ayrıntılı bilgi verilmiş ve onam formu çalışmadan önce imzalatılmıştır.

Çalışmaya alınan kişilerden ayrıntılı öykü alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık ve izlem süreleri, sigara alışkanlıkları, kullandıkları ilaçlar, özgeçmişleri, kardiyovasküler hastalıklar ile ilgili verileri kaydedildi. Kan basıncı, nabız sayısı, boy, kilo ve BÇ ölçümleri yapıldı. Kan basıncı ölçümleri 5 dakika dinlenmeden sonra oturur pozisyonda ve sağ koldan yapıldı.

Hastaların biyokimyasal parametreleri [Glukoz (açlık), kreatinin, ALT, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, TG, insülin], tam kan sayımı, TSH ve BNP 12 saat açlık sonrası sabah 07-09 saatleri arasında venöz kan alınarak incelendi.

Hastalardan alınan venöz kan örneklerinden NT-proBNP ve insülin hariç diğer parametreler hemen çalışıldı. NT-proBNP ve insülin için ayrılan serum örnekleri -80 derecede saklanarak aynı anda çalışıldı. NT-proBNP analizleri Immulite 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL, USA) cihazında ticari kitleri kullanılarak çalışıldı.

Serum glukoz düzeyi enzimatik kolorimetrik ölçümle glukoz oksidaz yöntemi ile Architect c Systems and the Aeroset System cihazında çalışıldı.

Total kolesterol, TG ve HDL-K enzimatik kolorimetrik yöntemi ile Architect c Systems and the Aeroset System cihazında çalışıldı.

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. 30 mg/g'ın üzerindeki rastgele bir albumin/kreatinin oranı, mikroalbuminüriyi saptamada yüksek duyarlılığa sahiptir.

Tam kan sayımı BecmanCoulter Lh780 cihazında çalışıldı.

İnsülin direnci homeostatik modelden (HOMA) yararlanılarak değerlendirildi. Bu modele göre insülin direnci;

$HOMA\ IR = Açlık\ insülin\ düzeyi\ (\mu IU/ml) \times Açlık\ plazma\ glukozu\ (mmol/L) / 22.5$ formülü ile hesaplandı (<2.5 normal, ≥ 2.5 insülin direnci).

VKİ; Quetlet indeksi kullanılarak hastanın kilosunun, boyunun karesine bölünerek (ağırlık/boy²-kg/m²) hesaplandı. WHO sınıflamasına göre aşırı kilo için > 25-29.9 kg/m², obezite için >30 kg/m² olarak kabul edildi.

3.1 İstatiksel incelemeler

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 paket programı ile yapılmıştır. Olgulara ait tüm parametrelerin sonuçları ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. Grupların dağılımları Kolmogorov-Smirnov testi ile sınanmıştır. $P > 0.05$ değerleri bulunan veriler parametrik ve bunun altındaki değerler ise nonparametrik dağılımlı değerler olarak kabul edildi. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde düzensiz dağılımlı parametreler için Spearman's korelasyon testi uygulandı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve Mann Whitney U test kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 25-65 arasında değişen 39 erkek ve 69 kadın olmak üzere toplam 108 kişi alındı. IDF 2005 kriterlerine göre, MS tanısı alanlar hasta grubu (HG) (n=53) ve MS'si olmayanlar kontrol grubu (KG) (n =55) olarak seçildi. Hastaların fizik muayene bulguları ve demografik özellikleri tablo 12'de gösterilmiştir. Hasta ve kontrol grupların yaş yönünden karşılaştırılmasında, MS grubu (43.63 ± 11.9) ve kontrol grubu (40.96 ± 9.4) olup anlamlı farklılık yoktu ($p=0.202$). Cinsiyet yönünden karşılaştırılmasında, MS grubu (E: 25, K: 28) ve kontrol grubu (E: 14, K: 41) arasında anlamlı farklılık vardı ($p= 0.019$). Sistolik/Diyastolik kan basıncı yönünden karşılaştırılmasında, MS grubu ($125.17 \pm 17.8/77.81 \pm 9.7$) ve kontrol grubu ($114.64 \pm 12.2/ 73.00 \pm 8.4$) arasında anlamlı farklılık vardı ($p=0.001/p=0.007$). Nabız sayısı yönünden karşılaştırıldığında, MS grubu (76.42 ± 5.9) ve kontrol grubu (76.40 ± 5.7) arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.989$). BÇ yönünden karşılaştırıldığında, MS grubu (106.40 ± 13.8) ve kontrol grubu (103.09 ± 11.8) arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.185$). Boy yönünden karşılaştırılmasında, MS grubu (166.89 ± 9.9) ve kontrol grubu (162.82 ± 8.1) arasında anlamlı farklılık vardı ($p=0.022$). Kilo yönünden karşılaştırılmasında, MS grubu (82.79 ± 17.3) ve kontrol grubu (77.40 ± 15.4) arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.090$). VKİ yönünden karşılaştırılmasında, MS grubu (29.73 ± 6.3) ve kontrol grubu (29.31 ± 6.3) arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.729$).

Tablo 12. Çalışma grupların fizik muayene bulguları ve demografik veriler

	MS Grubu (n=53) (ortalama ± SS)	Kontrol Grubu (n=55) (ortalama ± SS)	P
Yaş (yıl)	43.63 ± 11.9	40.96 ± 9.4	0.202
Cinsiyet (E/K)	25/28	14/41	0.019
Sistolik Tansiyon (mmHg)	125.17 ± 17.8	114.64 ± 12.2	0.001
Diastolik Tansiyon (mmHg)	77.81 ± 9.7	73.00 ± 8.4	0.007
Nabız (dk)	76.42 ± 5.9	76.40 ± 5.7	0.989
BÇ (cm)	106.40 ± 13.8	103.09 ± 11.8	0.185
Boy (cm)	166.89 ± 9.9	162.82 ± 8.1	0.022
Kilo (kg)	82.79 ± 17.3	77.40 ± 15.4	0.090
VKİ (kg/ m²)	29.73 ± 6.3	29.31 ± 6.3	0.729

Çalışma gruplarının laboratuvar verileri tablo 13'te gösterilmiştir. Hemogloblin düzeyi yönünden karşılaştırıldığında, MS grubu (14.39 ± 1.5) ve kontrol grubu (13.39 ± 1.4) arasında anlamlı farklılık vardı ($p=0.001$). Trombosit düzeyi yönünden karşılaştırıldığında, MS grubu (266.42 ± 65.9) ve kontrol grubu (257.25 ± 57.8) arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.444$). Kreatinin düzeyi yönünden karşılaştırıldığında, MS grubu (0.75 ± 0.1) ve kontrol grubu (0.71 ± 0.1) arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.101$). ALT düzeyi yönünden karşılaştırıldığında, MS grubu (28.42 ± 22.0) ve kontrol grubu (21.16 ± 14.1) arasında anlamlı farklılık vardı ($p=0.044$). Total kolesterol düzeyi yönünden karşılaştırıldığında, MS grubu (193.19 ± 37.6) ve kontrol grubu (190.98 ± 38.0) arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.763$). LDL düzeyi yönünden karşılaştırıldığında, MS grubu (111.92 ± 32.2) ve kontrol grubu (122.55 ± 34.7) arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.103$). HDL düzeyi yönünden karşılaştırıldığında, MS grubu (37.81 ± 7.6) ve kontrol grubu (46.60 ± 9.4) arasında anlamlı farklılık vardı ($p<0.001$). TG düzeyi yönünden karşılaştırıldığında, MS grubu (213.77 ± 166.2) ve kontrol grubu (105.76 ± 41.3) arasında anlamlı farklılık vardı ($p<0.001$). LDL/HDL oranı yönünden karşılaştırıldığında, MS grubu (2.99 ± 0.8) ve kontrol grubu (2.74 ± 0.9) arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.159$). TSH düzeyi yönünden karşılaştırıldığında, MS grubu (1.35 ± 0.7)

ve kontrol grubu (1.23 ± 0.6) arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.402$). İdrar protein/kreatinin oranı yönünden karşılaştırıldığında, MS grubu (0.08) ve kontrol grubu (0.08) arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.530$). BNP düzeyi yönünden karşılaştırıldığında, MS grubu (64.16 ± 39.1) ve kontrol grubu (56.25 ± 35.0) arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.271$).

Tablo 13. Çalışma gruplarının laboratuvar verileri

	MS Grubu (n=53) (ortalama $\pm$ SS)	Kontrol Grubu (n=55) (ortalama $\pm$ SS)	P
Hemoglobin (g/dl)	14.39 $\pm$ 1.5	13.39 $\pm$ 1.4	0.001
Trombosit	266.42 $\pm$ 65.9	257.25 $\pm$ 57.8	0.444
Kreatinin (mg/dl)	0.75 $\pm$ 0.1	0.71 $\pm$ 0.1	0.101
ALT (U/L)	28.42 $\pm$ 22	21.16 $\pm$ 14.1	0.044
Total Kolesterol (mg/dl)	193.19 $\pm$ 37.6	190.98 $\pm$ 38	0.763
LDL (mg/dl)	111.92 $\pm$ 32.2	122.55 $\pm$ 34.7	0.103
HDL (mg/dl)	37.81 $\pm$ 7.6	46.60 $\pm$ 9.4	<0.001
TG (mg/dl)	213.77 $\pm$ 166.2	105.76 $\pm$ 41.3	<0.001
LDL/HDL oranı	2.99 $\pm$ 0.8	2.74 $\pm$ 0.9	0.159
TSH	1.35 $\pm$ 0.7	1.23 $\pm$ 0.6	0.402
İdrar protein/kreatinin (mg/g)	0.08	0.08	0.530
BNP (pg/ml)	64.16 $\pm$ 39.1	56.25 $\pm$ 35	0.271

Çalışma gruplarının insülin direnci, açlık insülini ve açlık kan şekeri tablo 14’de gösterilmiştir. HOMA-IR değeri yönünden karşılaştırıldığında, MS grubu (2.58 ± 2.8) ve kontrol grubu (1.62 ± 1.8) arasında anlamlı farklılık vardı ($p=0.038$). Açlık insülin düzeyi yönünden karşılaştırıldığında, MS grubu (8.80 ± 7.9) ve kontrol grubu (7.23 ± 8.3) arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.320$). Açlık kan şekeri düzeyi yönünden karşılaştırıldığında, MS

grubu (110.81 ± 27.9) ve kontrol grubu (92.22 ± 7.3) arasında anlamlı farklılık vardı ($p < 0.001$).

Tablo 14. Çalışma gruplarının açlık kan şekerleri, açlık insülini ve insülin direnci düzeyleri

	MS Grubu (n=53) (ortalama $\pm$ SS)	Kontrol Grubu (n=55) (ortalama $\pm$ SS)	P
HOMA-IR	2.58 ± 2.8	1.62 ± 1.8	0.038
Açlık insülini (μUI/ml)	8.80 ± 7.9	7.23 ± 8.3	0.320
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	110.81 ± 27.9	92.22 ± 7.3	< 0.001

Sigara içiciliği açısından iki grup arasında belirgin farklılık yoktu ve çalışma grubunun yaklaşık % 17'sini oluşturmaktaydı.

Çalışma gruplarının obezite ve MS yönünden vaka sayıları tablo 15'te gösterilmiştir. Çalışma grubu 15 kişi normal kilo MS, 15 kişi normal kilo sağlıklı, 38 kişi obez MS ve 40 kişi sağlıklı obezden oluşmaktaydı.

Tablo 15. Çalışma gruplarının obezite yönünden karşılaştırılması

	MS Grubu (n=53) (ortalama $\pm$ SS)	Kontrol Grubu (n=55) (ortalama $\pm$ SS)
Normal Kilo	15	15
Obezite	38	40

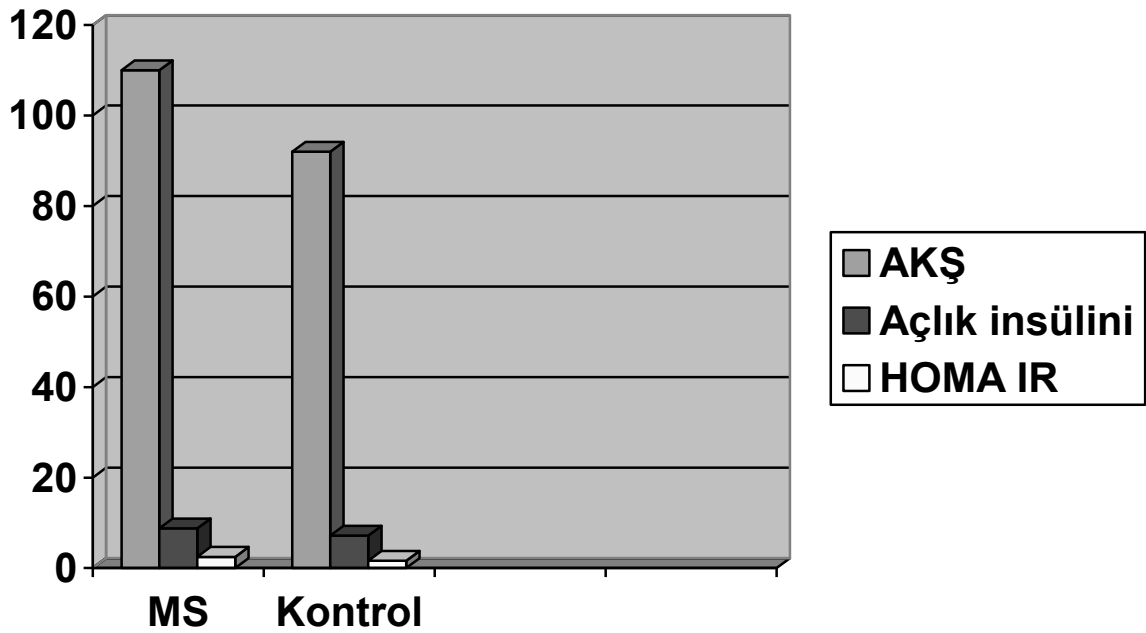
MS grubunun kronik ilaç kullanımı öyküsü tablo 16’da gösterilmiştir.

Tablo 16. MS grubunun kronik ilaç kullanımı

	MS Grubu (n=53) (ortalama $\pm$ SS)
Anjiotensin konvertin enzim inhibitörü	10
Anjiotensin reseptör blokeri	4
Kalsiyum kanal blokeri	6
Statin	6
Fibrat	3
Metformin	13

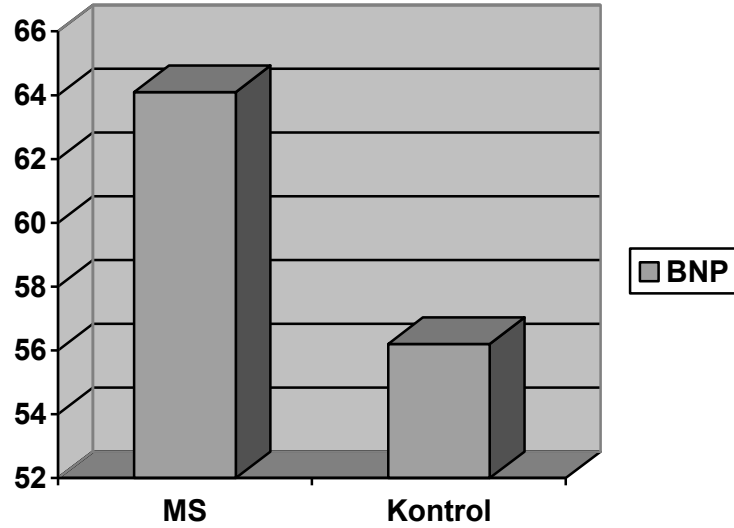
Çalışma gruplarının AKŞ, açlık insülini ve insülin direnci yönünden karşılaştırılması resim 1’de gösterilmiştir.

Resim 1. Çalışma gruplarının açlık kan şekeri (AKŞ), açlık insülini ve insülin direnci (HOMA-IR) parametreleri



Çalışma gruplarının BNP ortalamalarının karşılaştırılması resim 2’de yapılmıştır. MS grubunda daha yüksek BNP düzeyleri vardı fakat anlamlı farklılık yoktu ($p=0.271$).

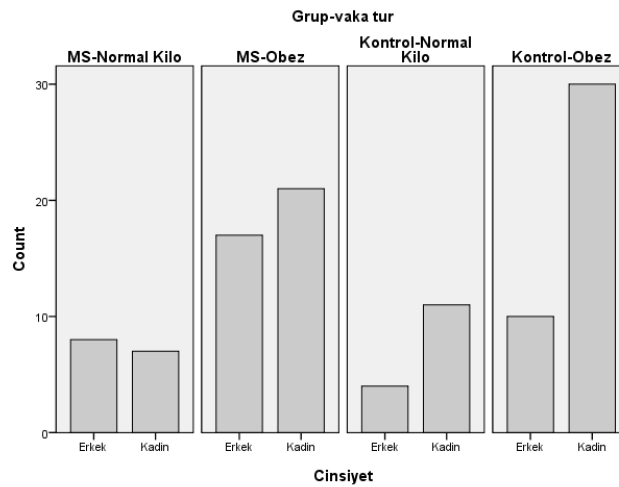
Resim 2. Çalışma gruplarının BNP ortalamaları



Grupların BNP ortalamaları; MS grubunda, 64.16 ± 39.1 pg/ml, kontrol grubunda 56.25 ± 35 pg/ml olarak hesaplandı. MS grubunda $p=0.271$ ve kontrol grubunda $p=0.272$

Çalışma gruplarının cinsiyet dağılımı resim 3’te gösterilmiştir. Çalışma grubunda 15 kişi normal kilo MS (E =8 / K = 7), 15 kişi normal kilo kontrol (E = 4 / K = 11), 38 kişi obez MS (E = 17 / K = 21) ve 40 kişi obez kontrol (E =10 /K = 30) şeklinde oluşmaktaydı.

Resim 3. Çalışma gruplarının cinsiyet dağılımı



5. TARTIŞMA

MS insülin direnci, BGT, tip2 DM, obezite, abdominal yağ birikimi, dislipidemi ve HT gibi çeşitli kardiyovasküler risk faktörlerinin kümелendiği metabolik bir bozukluktur. Son 20 yılda obezite prevalansındaki global artış ile ilişkili olarak MS'li kişi sayısında ciddi artış gözlenmiş ve bu sendrom dünya çapında ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (195). İnsülin direnci bu sendromun çoğu komponentinin temelindeki mekanizmadır ve vücutta aşırı yağ birikimi ile birliktedir. MS'de daha önemli bir yere sahip olan, KVVH'ler ve insülin direnci için risk teşkil eden visseral obezitedir. Visseral obeziteyi klinik olarak yansıtan abdominal obezitedir ki, bunun da en iyi göstergesi BKO ile BÇ ölçümüdür.

Vuksan ve ark. çalışmalarında, MS prevalansının ABD'de 20 yaş ve üzerinde % 27 olduğunu ve özellikle kadınlarda daha hızlı artmakta olduğunu belirtmişlerdir (196). Aguilar-Salinas ve ark., Meksika'da erişkin bireyler arasında MS prevalansının oldukça yüksek (% 26,6) olduğunu bildirmişlerdir (197). Ülkemizde yapılan 2007 yılı METSAR sonuçlarına göre, 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde bu oran daha yüksek olup % 33,9 olarak bulunmuştur (Kadınlarda % 39,6, erkeklerde % 28) (198). 2002 yılında yapılan TEKHARF çalışmasında, MS ülkemiz erişkin erkeklerinde % 31 ve kadınlarında % 43 oranında görülmüştür (199).

NP ailesinden olan BNP, kalpte hacim ve basınç yüküne bağlı artan duvar gerilimine yanıt olarak atriyum ve özellikle ventrikül kaynaklı miyositlerden salgılanan peptid yapısında bir nörohormondur. Ventrikül duvar gerilimi ve volüm yükünün artmasıyla salgılanan proBNP, aktif hormon olan BNP ve inaktif metaboliti olan NT-proBNP'ye parçalanır (149, 200). NT-proBNP, BNP'den daha stabildir (201). İmmünohistokimyasal çalışmalarda, cerrahi girişimler ve otopsi sırasında alınan kalp doku örneklerinde, atriyum ve ventrikül miyositlerindeki sekretuar granüllerde BNP ve ANP'nin birlikte bulunduğu gösterilmiştir (202). Hem BNP hemde NT-proBNP ventrikül disfonksiyonunda duyarlı belirteçler olup ve KY olan hastaların progresyonun izleminde kullanılabilmektedir (203). Ayrıca kalp rahatsızlığı olan hastaların morbidite ve mortalitesinin tahmininde güçlü bir belirleyicidir (204, 205). MS'li hastalarda BNP ile ilgili oldukça sınırlı sayıda çalışma vardır.

Obezite giderek daha büyük bir sağlık sorunu haline gelirken; obezite ile ilişkili hastalıklar da daha sık görülmektedir. Bu hastalıklardan biri de HT'dir. Hipertansif hastaların yaklaşık % 40'ını obez ve fazla kilolular oluşturmaktadır (206). Çalışmalar, NP düzeyinde azalma (182, 186, 207), SSS (208, 209) ve RAAS aktivasyonu (210, 211), artmış insülin

direnci (187), böbrek fonksiyonundaki (212) ve leptin düzeyindeki değişikliklerin (213) obezlerdeki HT eğiliminden sorumlu olabileceğini göstermektedir. İnsülin direnci ya da inflamasyon aracılığı olmayan HT üzerinde, obezite güçlü bir etkiye sahiptir (214). ANP ve BNP kan basıncını, natriürez, sempatik tonusta azalma ve RAAS'ın baskılanması gibi yollarla düşürmektedir. Yapılan birçok çalışmada, obezlerde serum NP düzeylerinin, normal kilolulara göre daha düşük düzeyde olduğu görülmüş ve bu durumun obez bireylerde görülen HT eğiliminin nedenlerinden biri olabileceği düşünülmüştür (182, 189). Ayrıca, NP'lerin klirensinden sorumlu olan NPR-C düzeyi, kişilerdeki kilo ve tansiyon düzeyi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kişilerde NPR-C düzeyindeki artışın, serumda NP'in azalmasına yol açarak, obezite ve HT'den sorumlu bir faktör olabileceği düşünülmektedir (215). Yapılan bazı çalışmalarda, NPR-C ekspresyonunun azalmasının, NP artışına yol açtığı ve artan NP'lerin, lipolitik ve lipomobilize edici etkiye neden olduğu ortaya konmuştur (80). Framingham çalışmasında, normotansif ve hipertansif obezlerde serum NP düzeylerine bakılmış; NP düzeyleri, obezlerde ve fazla kilolularda, VKİ normal olanlara göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Normal kilodakilere göre, obez erkeklerde BNP değerlerinin % 40, N- terminal proatrial natriüretik peptid (NT-proANP) değerlerinin ise % 26 oranında daha düşük olduğu saptanmıştır. Kadınlarda ise bu oranlar sırasıyla, % 38 ve % 26 olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, hipertansif hastalarda genel olarak NP düzeyleri normotansiflere göre daha yüksek tespit edilirken; hipertansif obezlerde, VKİ'leri normal olan hipertansiflere göre NP düzeyi daha düşük bulunmuştur. Fakat bunun tam aksine Wang ve ark. çalışmalarında, obez vakaları normotansif ve hipertansif olmak üzere karşılaştırdıklarında, hipertansif obezlerde NP düzeyinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (182).

Obezite KVVH'ler için önemli bir risk faktörüdür (216). Obezite sol ventrikül remodellingi ve aşikar KY için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (217). Obeziteye sıklıkla eşlik eden diğer komorbid durumlar HT, DM ve insülin direncidir; bunlar da kalp hastalığı gelişiminin patogenezinde rol alabileceği düşünülmektedir (218, 219). McCord ve ark. 2004 yılında yayınladıkları bir çalışmada, KY olan 318 erişkin hasta VKİ'lerine göre sınıflandırılıp, obezite ile BNP düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Obez KY olan hastalar ile normal kilolu KY olan hastalar karşılaştırıldığında, obez KY olan grupta BNP düzeyleri anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur (188, 189). Erişkin obezlerde, KY gibi ek bir hastalığın bulunması halinde bile, BNP düzeyleri değişmemektedir. Yüksek riskli bireylerde vücut ağırlığında % 5-10 azalma ile aşikar DM gelişimi gecikmekte

ya da ortadan kalkmakta, obezite ile ilişkili hastalıkların risk faktörlerini önemli ölçüde azaltmaktadır (220, 221).

Dallas Kalp Çalışmasında, yüksek VKİ ile düşük plazma NT-proBNP ilişkisi gösterilmiştir (183). Olsen ve ark. (9) obezite ve NT-proBNP arasında ters ilişki olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada VKİ'nin, BÇ'ye göre NT-proBNP ile daha fazla korelasyon gösterdiğini belirlemişlerdir. Wang ve ark. (182), BÇ arttıkça plazma BNP ve NT-proANP düzeylerinin azaldığını belirlemişlerdir. Koizumi ve ark., plazma BNP düzeyi ile BÇ ve VKİ arasında benzer bir negatif ilişki olduğunu belirlemişlerdir. VKİ ile BÇ arasındaki farkı, BNP sentezinin, visseral adipoz dokudan daha fazla etkilenmesi ile açıklamışlardır. Aynı çalışmada kadınlara göre erkeklerde VKİ'nin, BNP ile daha zayıf bir negatif ilişkisi varken; BÇ'nin, BNP ile hem erkek hemde kadınlarda ilişkili olduğu görülmüştür. Buna paralel olarak BÇ'nin, MS ve bileşenlerine göre BNP ile daha güçlü bir ilişkiye sahip olduğu görülmüştür. Bunun bir muhtemel nedeni olarak, visseral adipoz dokunun kendisinin MS'den ziyade BNP sekresyonunu etkileyebileceğini belirtmişlerdir. Sugisawa ve ark. (231), plazma BNP düzeyinin VKİ, sol ventrikül hipertrofisi, nabız hızı, serum kreatinin, sistolik kan basıncı ve yaş ile ters ilişkili olduğunu belirlemişlerdir. Aynı çalışmada, VKİ'de 1 birimlik artma ile % 5 plazma BNP düzeyinde azalma belirlemişlerdir. VKİ artışı ile progresif olarak plazma BNP düzeyinin azaldığını belirlemişlerdir. En yüksek VKİ olan grup ile en düşük VKİ olan grup karşılaştırıldığında, yüksek VKİ'de BNP düzeyinin %29 daha düşük olduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca plazma BNP düzeyinin BÇ, vücut yağ dokusu, cilt kat kalınlığı ile ters ilişkili olduğunu belirlemişlerdir. Wen-Yi ve ark. (77) MS olan ve olmayan gruplarda yaptıkları çalışmada, BÇ ve plazma BNP düzeyi arasında ilişki olmadığını belirlemişlerdir ($p=0.886$). Ertugrul ve ark. (222) ülkemizde yaptıkları bir çalışmada, 52 morbid obez hastanın 12 haftalık sibutramin tedavisinden sonra vücut ağırlığında, VKİ'de ve plazma BNP düzeylerinde azalma olduğunu belirlemişlerdir. Bu çalışmada, plazma BNP düzeyindeki azalma ile vücut ağırlığındaki azalma arasında korelasyon görülmemiştir. Bizim çalışmamızda, MS grubunun kilosu kontrol grubuna göre yüksek olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.090$). Bu nedenden dolayı grupların VKİ'leri arasında da fark olmakla beraber istatistiksel açıdan benzerdi ($p=0.729$). NT-pro BNP düzeyi yönünden karşılaştırıldığında, MS grubu (64.16 ± 39.1) ve kontrol grubu (56.25 ± 35.0) arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.271$). Yine burada da MS grubunda NT-pro BNP düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksekti. Çalışma grubumuzdaki vaka sayıları nispeten az olmakla birlikte, MS grubu ile kontrol grubundaki NT-pro BNP arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamasındaki altta yatan en

önemli nedenin, grupların VKİ'leri arasında fark bulunmayışı olduğunu düşünüyoruz. Bu faktörü göz önüne aldığımızda çalışma sonuçlarımız, NT-pro BNP ve VKİ arasındaki ilişki açısından literatür ile uyumlu izlenmektedir.

Obezitenin plazma BNP düzeylerine olan etkisinin mekanizması halen bilinmemesine rağmen, son zamanlardaki raporlara göre yağsız vücut kütesinden ziyade yağlı vücut kütesi ile daha yakından ilişkili olduğu yönündedir (183). NP sistem ve adiposite yakın ilişkilidir (182, 183). Önerilen birinci mekanizma, adipoz doku fazla miktarda NP temizleme reseptörü içermektedir, bu durumda fazla adipoz dokusu olanlarda daha düşük BNP düzeyi ile ilişkilidir (182, 188, 223-225). Bununla birlikte son çalışmalarda, obez hastalarda BNP ve NT-proBNP'nin periferik temizlenmesinin de azalmış olduğu gösterilmiştir (226). Çünkü obezlerde plazma NT-proBNP düzeyleri, NPR-C aktivitesine veya NEP yıkımına, bozulmuş sentezlere ve kardiak miyositlerden BNP ve NT-proBNP salınması bağlı değildir. Yüksek VKİ değerlerine sahip bireylerde, düşük dolaşım sal peptid seviyesinde bu mekanizmanın da rol aldığı düşünülmektedir (226). Düşük plazma BNP seviyesinin, obezlikten öncemi ya da sonramı ortaya çıktığı belirsizdir. Fakat birçok çalışma, bu süreçte adiponektinin etkili olduğunu ortaya koymuştur (225, 227-230). Adiponektin, genellikle adipoz dokuda bulunur ve plazma adiponektin seviyesi, plazma BNP (225, 227) ve NT-proBNP (228) seviyesi ile orantılı olarak ilişkilidir. Hem BNP hemde adiponektin seviyesi, kalp hastalığının bir habercisi olarak bildirilmektedir (228-230). Plazma BNP seviyelerine benzer olarak adiponektin seviyeleri de vücut ağırlığı ve VKİ ile paradoksal olarak ters ilişkilidir (230). Adiponektinin antiaterojenik ve myokardiyal yeniden şekillenmede etkili olduğuna inanılmaktadır (230); BNP ise ilave olarak kardiyoprotektif etkilidir (231) ve düşük plazma BNP seviyesi ile inflamasyon, RAAS aktivasyonun, oksidatif stresin ve adrenerjik aksın baskılanmasında başarısızlık oluşmaktadır. Adiponektin visseral yağlanma ile yakından ilişkilidir (232). Azalmış NP sinyali, iskelet kasında ve adipoz dokuda yağ birikimi ile obezitenin sürekliliğine katkıda bulunmaktadır (233).

Çalışmamızda gruplar VKİ'lerine göre 3 gruba ayrıldığı zaman, MS ile kontrol grubu arasında obezite açısından anlamlı bir ilişki saptanmadı. Yine artan kilo ile BNP düzeyleri düşmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değerlere ulaşamadı. Bu durumun nedeninin, çalışma grubumuzun nispeten az sayıda olmasına bağlandı.

MS, abdominal yağlanma ile yakından ilişkili olup bu durum da artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (190, 191). Wen-Yi ve ark. MS'li hastalarda, plazma NT-proBNP düzeyi ile sistolik kan basıncı arasında pozitif ilişki ve

diyastolik kan basıncı arasında ilişki olmadığını belirlemişlerdir (77). Wang's çalışmasında, MS'nin sistolik kan basıncı bileşeni ile plazma NP düzeyi arasında pozitif bir ilişki olduğunu belirlemiştir (192). Plazma BNP seviyelerinin, kan basıncı ile olan ilişkisinin, diğer MS bileşenleri ile olan ilişkisinden farklı olarak, kan basıncının NP sentezi üzerindeki hemodinamik etkisinin bir yansıması olabileceği düşünülmektedir. Fakat kan basıncı, diğer metabolik faktörlerden daha farklı patofizyolojik belirleyicilere sahip olabileceğine inanılmaktadır (235).

VKI'nin artışıyla, total kolesterol, TG ve LDL-K (143) düzeyinde artış, HDL-K düzeyinde ise düşüş olduğu gösterilmiştir (61). TG, küçük yoğunluklu LDL-K ve apolipoprotein B'nin serum düzeylerinin özellikle trunkal obezitesi olanlarda daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (236). Yapılan büyük ölçekli çalışmalarda, plazma NT-proBNP düzeyinin serum total kolesterol ve TG ile ters ilişkili iken HDL-K ile pozitif ilişkili olduğu belirlenmiştir (185). Olsen ve ark. benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Wen-Yi ve ark. (77) MS'li hastalarda, plazma NT-proBNP düzeyi ile TG arasında negatif bir ilişki ve HDL-K arasında pozitif bir ilişki olduğunu belirlemişlerdir. Kanda ve ark. (193) çalışmasında, plazma BNP düzeyi ile total kolesterol ve HDL-K arasında ilişki olmadığını belirlemişlerdir. Koizumi ve ark. MS'li hastalarda, dislipidemi ile plazma BNP düzeyi arasında ters bir ilişki olduğunu belirlemişlerdir. Bununla birlikte BNP seviyesi ile dislipidemi arasında tutarlı bir ilişki de ortaya konamamıştır (192, 193). Kolesterol, TG ve NP arasındaki nedensellik ilişkisinin hala belirsiz olduğu ve doğrudan bir ilişkinin olmayabileceği savunulmuştur (77). Son çalışmalarda obez farelerde kardiyak TG birikmesinin, ANP ve BNP düzeyini azalttığı gösterilmiştir (8). Azalmış NP sinyalizasyonu ile yağ dokusu ve iskelet kasında yağ birikimi olmakta; bunun sonucunda da dislipidemi ile ilişkili olan visseral yağlanmaya katkıda bulunduğu inanılmaktadır (233). Bizim çalışmamızda NT-pro BNP ile kolesterol, TG, HDL ve bel çevresi arasında korelasyon saptanmadı.

Obezitedeki insülin direnci, tip2 DM gelişimine zemin hazırlayan önemli bir faktördür. MS patogenezinde de insülin direnci rol almaktadır. İnsülin direncini değerlendirmek için HOMA-IR indeksi sıklıkla kullanılmaktadır (91). HOMA-IR >2,7 olması insülin direncini göstermektedir (237). Keskin ve ark. HOMA-IR değerinin 3,16 olarak alınabileceğini vurgulamışlardır (238). Tanabe ve ark. hiperinsülineminin BNP üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını belirlemişlerdir (239). Wen-Yi ve ark. MS'li hastalarda, insülin düzeyi ve HOMA2-IR değerinin daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Olsen ve ark. ile Wen-Yi ve ark., insülin düzeyi ile plazma BNP düzeyi arasında ters ilişki olduğunu

belirlemişlerdir. Ohno ve ark. sağlıklı vakalarda, öglisemik hiperinsülineminin ANP düzeyinde azalmaya neden olduğu belirlemişlerdir (240). Wang ve ark. MS'li hastalarda yaptıkları çalışmada, insülin direnci ile BNP arasında negatif ilişkinin olduğunu belirlemişlerdir (192). Fakat bu konuda yayımlanmış yeteri kadar çalışma bulunmamaktadır.

Wang ve ark. (192) ile Olsen ve ark. (9), BNP ile açlık glukozu arasında negatif bir ilişki olduğunu belirlemişlerdir. Fakat bu durum Sezen ve ark. (10) ile Wen-Yi ve ark.'nın çalışmasında gözlemlenmemiştir. Birçok çalışmada, DM'nin plazma NP düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. Kanda ve ark. (193), DM ve plazma BNP seviyesi ile arasında ilişki olmadığı belirlemişlerdir. Megumi ve ark. (121) benzer olarak ilişkisiz olduğunu belirlemişlerdir. Yine benzer şekilde Koizumi ve ark., DM ile plazma BNP düzeyi arasında ilişki olmadığını belirlemişlerdir.

Daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde Kanda ve ark. (193), BNP ile hemoglobin arasında negatif bir ilişki olduğunu belirlemişlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer bir korelasyon mevcuttur. Ancak bu korelasyonun bizim çalışmamızdaki nedeni muhtamelen kontrol grubunda, MS grubuna göre daha fazla genç yaş kadın bireyin bulunmasıdır.

Daha önceki raporlara (183, 192, 204,) benzer olarak Megumi ve ark., plazma BNP düzeyi ortalamasının erkeklerle göre kadınlarda daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir (121). Obezlerde, cinsiyetin plazma BNP düzeyine etkisinin, sex hormonu üzerinden olabileceği düşünülmektedir (241, 87) ve hormon replasman tedavisinin postmenopozal dönemde plazma BNP düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (241). En son yapılan çalışmalar göstermiştir ki, genç kadınlarda BNP düzeyi ve vücut kompozisyonu arasındaki ilişkinin östrojenden ziyade free testosteron ile daha yakından ilişkili olabileceği düşünülmektedir (87). Çalışmamızda cinsiyet ile BNP arasında bir ilişki gözlenmedi.

Wang ve ark. MS'li hastalarda, plazma BNP ve NT-proANP düzeylerinin önemli ölçüde azalmış olduğunu belirlemişlerdir (192). Olsen ve ark. yaptıkları bir çalışma ile benzer sonuçları göstermişlerdir. Bunların aksine Sezen ve ark. plazma NT-proBNP düzeylerinin MS'de önemli ölçüde azalmadığını belirlemişlerdir (10). Wen-Yi ve ark., MS'si olan ve olmayan iki grup arasında, plazma NT-proBNP düzeyleri açısından önemli farklılık olmadığını göstermişlerdir ($p=0.63$). Koizumi ve ark. çalışmalarında, BNP'nin kadınlara göre erkeklerde birçok MS bileşeni ile ilişkili olduğunu belirlemişlerdir. Aynı çalışmada, MS hem kadın hemde erkeklerde plazma BNP seviyesini etkilemediği görülmüştür. Bizim

Çalışmamızda, NT-pro BNP düzeyleri MS’li hastalar arasında yüksek olmaya meyilli izlenmiş olup istatistiksel olarak kontrol grubu ile anlamlı fark yoktu.

Plazma BNP düzeyinin, MS’li hastalarda etkilenmeme nedeni olarak; MS’nin bileşenlerden oluşması, her bir bileşenin plazma BNP düzeyi üzerinde değişik etkiye sahip olması olabilir. Literatürdeki birçok çalışmanın verilerini birlikte değerlendirdiğimizde genel olarak MS komponentlerinden HT, DM, hiperlipidemi ile BNP pozitif ilişkiye sahip iken, BÇ, VKİ ve kilo ile negatif ilişkiye sahiptir. Obezitenin haricindeki MS komponentlerinin BNP üzerine etkisi kardiyovasküler hastalık riski ile belirgin paralellik göstermektedir.

6. SONUÇLAR

MS'si olan hastalarda NT-proBNP düzeylerinde kontrol grubuna göre fark saptanmadı. Çalışma grubumuzdaki vaka sayıları nispeten az olmakla birlikte, MS grubu ile kontrol grubundaki NT-proBNP arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamamasındaki altta yatan en önemli nedenin, grupların VKİ'leri arasında fark bulunmayışı olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda NT-proBNP ile kolesterol, TG, HDL-K ve bel çevresi arasında korelasyon saptanmadı.

NT-proBNP ile hemoglobin arasında anlamlı ilişki saptandı. Ancak bu korelasyonun bizim çalışmamızdaki muhtemel nedeni, kontrol grubunda daha fazla sayıda genç yaşta kadın bireyin bulunmasıdır.

Plazma BNP düzeyinin, MS'li hastalarda etkilenmeme nedeni olarak; MS'nin bileşenlerden oluşması ve her bir bileşenin plazma BNP düzeyi üzerinde farklı etkilere sahip olması olabilir.

7. ÖZET

Giriş: Santral obezite, artmış sistemik kan basıncı, bozulmuş lipid ve glukoz metabolizması bileşenlerinden oluşan riskler kümesine metabolik sendrom (MS) denilmektedir. MS'li hastalarda sınırlı sayıda da olsa beyin natriüretik peptid (BNP) düzeylerinin düşük ya da yüksek olarak bildirildiği çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada MS'li hastalarda BNP düzeylerini ve ilişkili olduğu faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal-Metod: Çalışma; Mayıs 2011-Eylül 2011 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Kardiyoloji Polikliniklerine başvuran 108 kişide (53 vaka, 55 kontrol) yapıldı. Hastaların fizik muayeneleri, biyokimyasal parametreleri ve NT-proBNP düzeyleri değerlendirildi.

Bulgular: MS'si olan hastalarda NT-proBNP düzeylerinde kontrol grubuna göre fark saptanmadı. Çalışmamızda NT-proBNP ile kolesterol, trigliserit (TG), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) ve bel çevresi (BÇ) arasında korelasyon saptanmadı. NT-proBNP ile hemoglobin arasında anlamlı ilişki saptandı.

Sonuç: Çalışma grubumuzdaki vaka sayıları nispeten az olmakla birlikte MS grubu ile kontrol grubundaki NT-proBNP arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamamasındaki altta yatan en önemli nedenin, grupların vücut kitle indeksi (VKİ) leri arasında fark bulunmayışı olduğunu düşünüyoruz. Plazma BNP düzeyinin, MS'li hastalarda etkilenmeme nedeni olarak; MS'nin bileşenlerden oluşması ve her bir bileşenin plazma BNP düzeyi üzerinde farklı etkilere sahip olması olabilir.

Anahtar Kelimeler: N-terminal pro-beyin natriüretik peptid, metabolik Sendrom, kardiyovasküler risk

7. SUMMARY

Introduction: Metabolic syndrome (MS) is defined as the risk cluster which are composed of central obesity, increased systemic blood pressure, impaired lipid and glucose metabolism components. There were some studies in which brain natriuretic peptide (BNP) level of MS patients were reported either as low or high. In this study, we aimed to evaluate the level of BNP and its correlated factors at MS patients.

Materiels-Methods: 108 patients (53 case, 55 diagnostic) who applied to the Internal Medicine and Cardiology Polyclinics of Abant Izzet Baysal University Medical Faculty between May 2011 and September 2011 were examined in this study. Physical examination, biochemical parameters, and NT-Pro BNP levels of each patient were evaluated.

Findings: No difference was found at NT-ProBNP levels of MS patients based on the control group. In our study, we could not locate any correlation between NT-ProBNP and cholesterol, triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-K) and waist circumference. It is determined that NT-proBNP and hemoglobin has a meaningful relation.

Conclusion: Although the number of cases are relatively limited in our study, we think that similarity of both groups' body mass index (BMI) is the primary underlying reason of why MS and control group's NT-proBNP level difference could not reach a statistically meaningful relation. Since MS is composed of components, and each components have different effects on plasma BNP levels, this may be the reason why the BNP level of MS patients is not affected.

Key words: Amino-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide, metabolic syndrome, cardiovascular risk.

8. KAYNAKLAR

1. Gregg EW, Cheng YJ, Cadwell BL, Imperatore G, Williams DE, Flegal KM, et al. Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults. *JAMA* 2005; 20: 1868- 74.
2. Brown CD, Higgins M, Donato KA, Rohde FC, Garrison R, Obarzanek E, et al. Body mass index and prevalence of risk factors for cardiovascular disease. *Obes Res* 2000;8: 605- 19.
3. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent Risk factor for cardiovascular disease: a 26- year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968- 77.
4. Cubillos-Garzón LA, Casas JP, Morillo CA, Bautista LE. Congestive heart failure in Latin America: the next epidemic. *Am Heart J* 2004;147: 412- 7.
5. Hammerer-Lercher A, Neubauer E, Muller S, Pachineger O, Puschendorf B, Mair J Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction. *Clin. Chim. Acta*. 2001 Aug 20; 310(2): 193-7.
6. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation*. 1996 Jun 1;93(11): 1963-9.
7. Horwich TB, Hamilton MA, Fonarow GC. B-type natriuretic Peptide levels in obese patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:85.
8. Bartels ED, Nielsen JM, Bisgaard LS, Goetze JP, Nielsen LB. Decreased expression of natriuretic peptides associated with lipid accumulation in cardiac ventricle of obese mice. *Endocrinology*. 2010 Nov;151(11): 5218-25.
9. Olsen MH, Hansen TW, Christensen MK, Gustafsson F, Rasmussen S, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Ibsen H, Jørgensen T, Hildebrandt P. N-terminal pro brain natriuretic peptide is inversely related to metabolic cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome. *Hypertension*. 2005 Oct;46(4): 660-6.

10. Sezen Y, Baş M, Demirbag R, Yıldız A, Celik H, Aksoy S. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in cases with metabolic syndrome and its relationship with components of metabolic syndrome and left ventricular mass index. *Clin Biochem*. 2009 Oct;42(15):1500-3.
11. Buckley MG, Markandu ND, Miller MA, et al. Plasma concentrations and comparisons of brain and atrial natriuretic peptide in normal subjects and in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1993;7: 245–50
12. Metin Arslan, Ayşegül Atmaca, Göksun Ayvaz, Nilgün Başkal, Zeynel Beyhan ve ark. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; Metabolik sendrom klavuzu 2009
13. Kylin E. *Zentralblatt Fuer Innere Med* 1923; 44: 105–127.
14. Vague J. *Presse Medl* 1947; 53: 339–340.
15. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988 Dec;37(12):1595-607.
16. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*. 1989 Jul;149(7):1514-20.
17. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes*. 1992 Jun;41(6):715-22.
18. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global end societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414: 782-87.
19. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-9.
20. Earl S. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing Prevalence of the Metabolic Syndrome Among U.S. Adults. *Diabetes Care* 27(10):2444-2449, 2004
21. Kozan Ö, Oğuz A, Erol Ç, Şenocak M, Öngen Z, Çelik Ş ve ark. Türkiye Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması (Metsar): Amaç ve Protokol. *MN-Kardiyoloji Dergisi* 2003; 10: 251-8.
22. Onat A. Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın baş suçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyolojisi* 2002; 30:8-15.
23. 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.
24. Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA, De Courten MP, Cameron AJ, Sicree RA, Dwyer T, Colagiuri S, Jolley D, Knuiman M, Atkins R, Shaw JE. The rising prevalence of diabetes

and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care*. 2002 May;25(5):829-34.

25. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K; DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med*. 2004 May 24;164(10):1066-76.

26. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP; San Antonio Heart Study. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation*. 2004 Sep 7;110(10):1251-7. Epub 2004 Aug 23.

27. Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM; San Antonio Heart Study. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio heart study. *Diabetes Care*. 2003 Nov;26(11):3153-9.

28. 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 Dec 1;156(11):1070-7.

29. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004; 33: 351–376.

30. Anderson PJ, Critchley JA, Chan JC, Cockram CS, Lee ZS, Thomas GN, Tomlinson B. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001 Dec;25(12):1782-8.

31. Han TS, Lean MEJ. Metabolic syndrome. *Medicine* 536-542, 2006.

32. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Jr., Cleeman JI, Kahn RA. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24(2): 19-24, 2004.

33. Raitakari OT, Porkka KV, Ronnema T, Knip M, Uhari M, Akerblom HK, Viikari JS. The role of insulin in clustering of serum lipids and blood pressure in children and adolescents. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Diabetologia* 38(9): 1042-1050, 1995.

34. Proietto J. Mechanisms of insulin resistance caused by nutrient toxicity. *Hepatol Res* 33: 87-91, 2005.

35. Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 1: 18-23, 2002.
36. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The effects of diet on inflammation. Emphasis on the metabolic syndrome. *Journal of American College of Cardiology* 4: 677-685, 2006.
37. Minehira K, Tappy L. Dietary and lifestyle interventions in the management of the metabolic syndrome: present status and future perspective. *Eur J Clin Nutr* 56: 7, 2002.
38. Özbakkaloğlu ve Demirci, 2003
39. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications; Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: WHO Department of Noncommunicable Disease Surveillance; 1999.
40. 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.
41. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program(NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-7
42. 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.
43. Oberlinner C, Humpert PM, Nawroth PP, Zober A, Marcos M. Metabolic syndrome in a large chemical company: prevalence in a screened worksite sample. *Acta Diabetol.* 2008; 45:31-35.
44. Lapidus L, Bentsson C, Larsson B: Distribution of adipose tissue and body fat and risk of cardiovascular disease. A 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br. Med J (Clin Res)* 1984; 289: 1257-1261
45. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. *Obes Res* 1998;6:51-209.
46. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, et al. Waist circumference and cardiometabolic risk. *Diabetes Care*, 2007;30:1647-51.
47. Onat A, Avcı GS, Barlan MM, Uyarel H, Uzunlar B, Sansoy V: Measures of abdominal obesity assessed for visceral adiposity and relation to coronary risk. *Int J Obes* 2004; 28:1018-

48. Onat A, Sansoy V: Systolic and diastolic blood pressure related to six other risk parameters in Turkish adults: Strong correlation with relative weight. *Int J Cardiol* 1998; 63: 295-303
49. Filipovski J, Ducimetiere P, Darne B, Richard JL: Abdominal body mass distribution and elevated blood pressure are associated with increased risk of death from cardiovascular diseases and cancer in middleaged men: the results of a 15- to 20-year follow-up in the Paris prospective study I. *Int J Obes* 1993; 17: 197-203
50. Peiris A N, Sothmann MS, Hoffman RG, et al: Adiposity fat distribution and cardiovascular risk. *Ann Intern Med* 1989; 110: 867-872
51. Onat A, Uyarel H, Yazıcı M, Sansoy V, Ceyhan K, Uzunlar B, Toprak S, Hergenç G: High likelihood of multiple and proinflammatory risk factors and high coronary risk in Turkish adults associated with abdominal obesity at a waist girth of 96 cm or more. *Acta Cardiol* 2003; 58: 251-2
52. Onat A: Türkiye'de obezitenin kardiyovasküler hastalıklara etkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2003; 31; 273-82
53. Onat A, Sarı I, Hergenç G, Yazıcı M, Can G, Uyarel H, Sansoy V: Predictors of abdominal obesity and high susceptibility of cardiometabolic risk to its increments among Turkish women: a prospective populationbased study. *Metabolism* 2007;56:348-56
54. Larsson B: Fat distribution and risk for death, myocardial infarction and stroke. In: Bouchard C, Johston FE, eds. *Fat Distribution During Growth and Later Health Outcomes*. New York, Alan R Liss, 1988; 193- 201
55. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD, Shofer JB, Fish BE, Knopp RH, Kahn SE. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2004 Aug;53(8):2087-94.
56. Alberti G. IDF consensus on the Metabolic Syndrome: Definition and Treatment, presented at 1 st International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome, Berlin, 2005: 1-7.
57. Solymoss BC, Bourassa MG, Lespérance J, Levesque S, Marcil M, Varga S, Campeau L. Incidence and clinical characteristics of the metabolic syndrome in patients with coronary arter disease. *Coron Artery Dis* 2003;14: 207- 12.
58. Canseco-Avila LM, Jerjes-Sanchez C, Ortiz- Lopez R, Rojas-Martinez A, Guzman-Ramirez D. Fibrinogen. *Ca*

rdiovascular risk factor or marker?. Arch Cardiol Mex 2006;76: 158- 72.

59. Turk Kardiyoloji Derneği: Turk Kardiyoloji Derneği Koroner Arter Hastalığına Yaklaşım ve Tedavi Kılavuzu.1999. <http://www.tkd.org.tr/kilavuz/k06.htm?wbnm=1300>.Erişim tarihi:3 Aralık 2004.

60. Onat A, Sarı I, Yazıcı M, Can G, Hergenç G, Avcı GŞ: Plasma triglycerides, an independent predictor of cardiovascular disease in men: a prospective study based on a population with prevalent metabolic syndrome. Int J Cardiol 2006; 108: 89-95

61. Denke MA, Sempos CT, Grundy SM. Excess body weight. An under-recognized contributor to dyslipidemia in white American women.Arch Intern Med. 1994 28;154(4):401-10.

62. Onat A, Ceyhan K, Baflar Ö, Erer B, Toprak S, Sansoy V: Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels - a prospective and cross-sectional evaluation. Atherosclerosis 2002; 165: 285-92

63. Wang TJ, Larson MG, Keyes MJ, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS. Association of plasma natriuretic peptide levels with metabolic risk factors in ambulatory individuals. Circulation 115: 1345-1353, 2007.

64. Bolu E, Taşpınar A. İnsülin Direncinin Moleküler Mekanizmaları. TürkiyeKlinikleri Dahili Tıp Bilimleri Endokrinoloji J Med Sci 2006; 2 (3): 8-17.

65. white MF, insulin receptor signalling and regulation. In: Pickup JG, Williams G, eds. Textbook of Diabetes. Oxford: Blackwell Science; 2003. Ch. 14.p.14.1-14.17.

66. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. J Clin Endocrinol metab 1987;64:1169-73.

67. Haffner SM, D'Agostino Jr R, Mykkanen L, et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes Care 1999; 22:562-8.

68. Ruige JB, Assendelft WJ, Dekker JM, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM. Insulin and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. Circulation. 1998 Mar 17;97(10):996-1001.

69. Wilding JPH. Obezite and nutritional factors in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. In: pickup JC, Williams G, eds. Textbook of Diabetes. Oxford: Blackwell Science; 2003. Ch.21.p.21.1-21.16

70. 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;9:237-252.

71. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Yenigün M (editör). İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri; 2001: 839-52.
72. Mahley RW, Mahley LL, Bersot TP, Pépin GM, Palaoğlu KE: The Turkish lipid problem: low levels of high density lipoproteins. *Turk J Endocr Metab* 2002;1:1-12
73. Onat A, Hergenç G, Uzunlar B, Ceyhan K, Uyarel H, Yazıcı M, Doğan Y, Özmay M, Toprak S, Sansoy V: Türk toplumunda koroner risk faktörü olarak HDL-kolesterol: öngördürücülüğü, belirleyicileri ve ilişkileri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2003; 31:9-16
74. Onat A: Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001; 156:1-10
75. Onat A, Yıldırım B, Erer B, ve ark: Total kolesterol/HDL-kolesterol oranı koroner hastalığın en iyi lipid öngördürücüsü: Trigliserid ortalama düzeyimiz yılda 1 mg yükselme gösteriyor. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29:334-343.
76. Kanda H, Kita Y, Okamura T, et al. What factors are associated with high plasma B-type natriuretic peptide levels in a general Japanese population? *J Hum Hypertens* 19: 165-172, 2005.
77. Li WY, Chiu FC, Chien YF, Lin JW, Hwang JJ. Association of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide with metabolic syndrome. *Intern Med.* 2011;50(11):1143-7. Epub 2011 Jun 1.
78. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension and cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2000; 13(6): 112-22.
79. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 12: 1206-52. 259.
80. Sengenès C, Zakaroff-Girard A, Moulin A, Berlan M, Bouloumie A, Lafontan M, Galitzky J. Natriuretic peptide-dependent lipolysis in fat cells is a primate specificity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002 Jul; 283(1): 257-65.
81. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 2003;290: 199-206.
82. The WHO MONICA Project: Geographical variation in the major risk factors of coronary heart disease in men and women aged 35-64 years. *Wld Hlth Statist Quart* 1988;41:115-40
83. American Diabetes Association. Hypertension management in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(suppl 1): 565-7.

84. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part I. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-74.
85. Wang TJ, Larson MG, Keyes MJ, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS. Association of plasma natriuretic peptide levels with metabolic risk factors in ambulatory individuals. *Circulation* 115: 1345-1353, 2007.
86. Hanley AJ, Williams K, Festa A, Wagenknecht LE, D'Agostino RB Jr, Haffner SM. Liver markers and development of the metabolic syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2005: 3140 -7
87. Chang AY, Abdullah SM, Jain T, Stanek HG, Das SR, McGuire DK, Auchus RJ, de Lemos JA (2007) Associations among androgens, estrogens, and natriuretic peptides in young women. *J Am Coll Cardiol* 49:109–116
88. Michael H Davidson, MD Management of Dyslipidemia in Patients with Complicated Metabolic Syndrome *American journal of cardiology* 2005; 96: 22- 25.
89. Canseco-Avila LM, Jerjes-Sanchez C, Ortiz- Lopez R, Rojas-Martinez A, Guzman-Ramirez D. Fibrinogen. Cardiovascular risk factor or marker?. *Arch Cardiol Mex* 2006;76: 158- 72.
90. Onat A, Hergenç G, Türkmen S, Yazıcı M, Sarı İ Can G: Discordance between insulin resistance and metabolic syndrome: features and associated cardiovascular risk in adults with normal glucose regulation. *Metabolism* 2006; 55:445-52.
91. Garber AJ. The metabolic syndrome. *Med Clin North Am* 88: 837-46, 2004.
92. Onat A, Hergenç G, Yüksel H, Can G, Ayhan E, Kaya Z, Dursunoğlu D: Neck circumference as a measure of central obesity: Associations with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome beyond waist circumference. *Clin Nutr* 2009;28:46-51
93. Onat A, Hergenç G, Can G: iki metabolik sendrom tanımının kardiyometabolik risk öngörüsünün aynı kohortta prospektif yolla değerlendirilmesi ve halkımız için en uygun tanımın seçilmesi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007; 7;29-34
94. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160-7.
95. Torish A, Shai I, Tekes-Manova D, Israeli E, Pereg D, Shochat T, Kochba I, Rudich A, the Israeli Diabetes Research Group: Normal fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes in young men. *N Engl J Med* 2005;353:1454-1462

96. Meigs JB, Müller DC, Nathan DM, Blake DR, Andres R: The natural history of progression from normal glucose tolerance to type 2 diabetes in the baltimore longitudinal study of aging. *Diabetes*; 2003;52:1475-1484.
97. International Diabetes Federation. *Diabetes atlas* 3rd ed. Brussels: International Diabetes Federation Publ.;2006.
98. Satman I, Yılmaz MT, Şengül A, et al and The TURDEP Group. Population- based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: result of the Turkish Diabetes Epidemiyoloji Study(TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25: 1551-6.
99. Zimmet P, Williams J, de Courten M. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. In: Was JAM, Shalet SM, Gale E, Amiel S, eds. *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes*. Oxford, New York: Oxford University Press; 2002. P. 1635-46
100. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFRONZO R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26(11): 3160-7.
101. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
102. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality. *Lancet* 1999; 354: 617-21
103. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer H-M, Byrd-Holt DD. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. Adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998; 21: 518-24.
104. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al: Diabetes and cardiovascular disease. a statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100:1134-46
105. Onat A, Hergenç G, Uyarel H, Can G, Özhan H: Prevalence, incidence, predictors and outcome of type 2 diabetes in Turkey. *Anad Kardiyol Derg* 2006; 6:314-21
106. World Health Organization: *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic* Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:1-253.

107. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute: Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults-in evidence report. *Obes Res* 1998;6(Suppl 2):51S- 209S.
108. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization consultation on obesity, Geneva, Switzerland, June 3-5, 1997
109. Duerenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: Age-and sex-specific prediction formulas. *British J Nutr* 1991;65:105-14.
110. Mogan J. Parental weight and its relation to infant feeding patterns and infant obesity. *Int J Nurs Stud* 1986; 23: 255-64.
111. GA Colditz, WC Willett, MJ Stampfer, et al. Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 501-13.
112. Donovan DS. Epidemiology of diabetes and its burden in the World and in the United States. In: Poretsky L, ed. *Principles of Diabetes Mellitus*. Boston, Dordrecht, London: Kluwer academic publishers; 2002. p. 107-121.
113. Larsen PR, et al. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2002.
114. Dyer A, Stamler J, Berkson DM, Lindberg HA, : Relationship of relative weight and body mass index to 14-year mortality in the Peoples Gas Company Study. *J Chronic Dis* 1975; 28: 109-123
115. Solymoss BC, Bourassa MG, Lespérance J, Levesque S, Marcil M, Varga S, Campeau L. Incidence and clinical characteristics of the metabolic syndrome in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2003;14: 207-12.
116. The WHO MONICA Project: Geographical variation in the major risk factors of coronary heart disease in men and women aged 35-64 years. *Wld Hlth Statist Quart* 1988; 41: 115-140
117. Seidell JC, Deerenberg I. Obesity in Europe: Prevalence and consequences for use of medical care. *Pharmacoeconomics* 1994;5 (Suppl 1):38-44.
118. National Institute of health. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. National Institute of health *Obes Res* 1998;6:464.
119. Kuczmarski R, Flegal K, Campbell S, Johnson C. Increasing prevalence of overweight among US adults: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *JAMA* 1994;205-11

120. Lamm G: (on behalf of WHO ERICA Research Group): The risk map of Europe. *Ann Med* 1989; 21: 189
121. Megumi Koizumi , Hiroyuki Watanabe, Yoshihiro Kaneko, Kenji Iino, Masaru Ishida, Toshimitsu Kosaka, Yutaka Motohashi, Hiroshi Ito. Impact of obesity on plasma B-type natriuretic peptide levels in Japanese community-based subjects. Received: 13 June 2010 / Accepted: 1 April 2011)
123. Lamm G: (on behalf of WHO ERICA Research Group): The risk map of Europe. *Ann Med* 1989; 21: 189
122. Erol A. Adipobiology-based pharmacology. *Biomed Rev* 2006;17:73-87.
123. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity , adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:561-602.
124. Reseland JE, Andersen SA, Solvoll K, Halvorsen B, et al. Effect of long-term changes in diet, and exercise on plasma leptin concentrations. *Am J Clin Nut* 2001;73:240-245.
125. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1930-1935.
126. Yatagi T, Nagasaka S, et al. Relationship between exercise training-induced increase in insulin sensitivity and adiponectinemia in healthy men. *Endoc J* 2003;50:233-238
127. Hotamisligil GS. Mechanisms of TNF-alpha-induced insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107:119-125.
128. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Lazar MA, et al. The hormone resisitn links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-312
129. Bergman RN, Kim SP, Catalano KJ, et al. Why visceral fat is bad: mechanisms of the metabolic syndrome. *Obesity* 2006;14:S16-S19
130. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetse* 2007;56:1010-1013
131. Bruun JM, Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Monocyte chemoattractant protein-1 release is higher in visceral than subcutaneous human adipose tissue(AT): implication of macrophages resident in the AT. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2282-2289
132. Kamei N, Tobe K, Suzuki R, et al. Overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance. *J Biol Chem* 2006;281:26602-26614
133. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87-91.

134. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287(3):356-9.
135. Wilson PW, Kannel WB; Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 1999;159(10):1104-9
136. Devaraj S, Rosenson RS, Jialal I. Metabolic syndrome: an appraisal of the proinflammatory and procoagulant status. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33(2): 431-53.
137. 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.
138. World Health Organization Expert Committee: Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. WHO Technical Report Series no. 854. Geneva, World Health Organization, 1995.
139. Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension: Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Eur Heart J* 1994; 15: 1300-1331
140. Onat A, Yıldırım B, Çetinkaya A, Aksu H, Keleş İ, Uslu N, Gürbüz N, Sansoy V: Erişkinlerimizde obezite ve santral obezite göstergeleri ve ilişkileri: 1990-98'de düşündürücü obezite artışı erkeklerde daha belirgin. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999;27; 209-217
141. Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' weight range. *JAMA*. 1995 8;273(6):461-5.
142. Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, et al. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA*. 1997 21;277(19):1539-45.
143. Dyer AR, Elliot P. The INTERSALT study: relations of body mass index to blood pressure. INTERSALT Co-operative Research Group. *J Hum Hypertens*. 1989 ;3(5):299-308.
144. Anonymous: National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation*. 1994; 89: 1333-445.
145. Imbeault P, Lemieux S, Prud'homme D, et al Relationship of visceral adipose tissue to metabolic risk factors for coronary heart disease: is there a contribution of subcutaneous fat cell hypertrophy? *Metabolism*. 1999;48(3):355-62.
146. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988 Mar 3;332(6159):78-81

147. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1988;135 :825-32
148. Clerico A, Iervasi G, Mariani G. Clinical relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptide hormones in humans. *Hum Metab Res* 1999; 31:487-98.
149. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure *Endocr Rev* 2003; 24: 341-56.
150. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puchendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chim Lab Med* 2001; 39: 571-88.
151. Maisel A. B-type natriuretic peptide levels:a potential novel 'white count' for congestive heart failure *J Cardiac Failure*. 2001; 7: 183-93.
152. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *The European Journal of Heart Failure* 2004; 6, 261-8.
153. Hall C. Essential biochemistry and physiology (NT-pro) BNP. *The European Journal of Heart Failure*. 2004; 6: 257-60.
154. De Denus S, Pharand C, Williamson D R. Brain natriuretic peptide in the management of heart failure. *Chest*. 2004; 125: 652-68.
155. McCullough PA, Sandberg KR. Sorting out the evidence on natriuretic peptides. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 14: 13-9.
156. Wu AHB, Smith A. Biological variation of the natriuretic peptides and their role in monitoring patients with heart failure. *The European Journal of Heart Failure*. 2004; 6: 355-8.
157. Hammerer-Lercher A, Neubauer E, Muller S, Pachineger O, Puschendorf B, Mair J Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction.*Clin. Chim. Acta*. 2001 Aug 20; 310(2): 193-7.
158. Pfister R, Scholz M, Wielckens K, Erdmann E, Schneider CA. The rank of natriuretic peptides NT-pro-BNP and BNP for the estimation of left-ventricular volume and function. *Dtsch Med Wochenschi* 2002:2605-9.
159. Burnett JC Jr, Kao PC, Hu DC, et al. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science* 1986;231:1145-7.

160. Jensen KT, Carstens J, Ivarsen P, Pedersen EB. A new, fast and reliable radioimmunoassay of brain natriuretic peptide in human plasma. Reference values in healthy subjects and in patients with different diseases. *Scand J Clin Lab Invest.* 1997 ; 57(6): 529-40.
161. Frank M, Eckhard PK, Daniel PG, Michael P, Hans-Werner H, Günter AJ. Evaluation of plasma natriuretic peptides as markers for left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1997;134:442-50.
162. De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362:316-22.
163. Wieczorek SJ, Wu AHB, Christenson R, et al. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure; a multicenter evaluation. *Am Heart J* 2002;144:834-9.
164. Remme WJ, Swedberg K. Task Force Report: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *European Heart Journal* 2001;22:1527-60.
165. Cowie MR, Mendez GF. BNP and congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 44: 293-321, 2002.
166. Melzi dG, Tagnochetti T, Nauti A, Klersy C, Papalia A, Vadacca G, Moratti R, Merlini G. Biological variation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in healthy individuals. *Clin Chem* 49: 1554-1555, 2003.
167. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 50: 2357- 2368, 2007.
168. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2001;345:1014-21.
169. Kyriakides ZS, Markianos M, Michalis L, Antoniadis A, Nikolaou NI, Kremastinos DTH. Brain natriuretic peptide increases acutely and much more prominently than atrial natriuretic peptide during coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 2000;23:285-8.
170. Sabatine MS, Morrow JA, Be Lomos JA, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes. Simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002;105:1760-3.
171. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PW, Levy D. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *JAMA.* 2002 ;288(10):1252-9.
172. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39(2): 202-9.

173. Gerbes AL, Dagnino L, Nguyen T, Nemer M. Transcription of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide genes in human tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1994.;78:1307-11.
174. Hama N, Itoh H, Shirakami G, Nakagawa O, Suga S, Ogawa Y, Masuda I, et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation*. 1995; 92: 1558-64.
175. McCullough PA, Joseph K, Mathur VS. Diagnostic and therapeutic utility of B-type natriuretic peptide in patients with renal insufficiency and decompensated heart failure. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2004; 5(1): 16-25.
176. Burrell LM, Lambert HJ, Baylis P H. Effect of atrial natriuretic peptide on thirst and arginine vasopressin release in humans. *Am J Physiol* 1991; 260: 475-9.
177. Panteghini M. Role and importance of biochemical markers in clinical cardiology. *European Heart Journal*. 2004; 25: 1187-96.
178. Talwar S, Squire IB, Downie PF, McCullough AM, Campton MC, Davies JE, Barnett DB, Ng LL. Profile of plasma N-terminal proBNP following acute myocardial infarction. Correlation with left ventricular systolic dysfunction. *European Heart Journal*. 2000; 21: 1514-21.
179. Wiviott SD, De Lemos JA, Morrow DA. Pathophysiology, prognostic significance and clinical utility of B-type natriuretic peptide in acute coronary syndromes. *Clinica Chimica Acta*. 2004; 346: 119-28
180. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Leip EP, Benjamin EJ, Wilson P, Sutherland P, et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol*. 2002; 9: 254-8.
181. Sagnella GA. Measurement and significance of circulating natriuretic peptides in cardiovascular disease. *Clin Sci (Lond)* 95: 519-529, 1998.
182. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 109: 594-600, 2004.
183. Das SR, Drazner MH, Dries DL, et al. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation* 112: 2163-2168, 2005.
184. Sarzani R, Dessi-Fulgheri P, Paci VM, Espinosa E, Rappelli A. Expression of natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues. *J Endocrinol Invest* 19: 581-585, 1996.

185. Sarzani R, Strazullo P, Salvi F, Iacone R, Pietrucci F, Siani A, Barba G, Gerardi MC; Dessi-Fulgheri P, Rapelli A. Natriuretic peptide clearance receptor alleles and susceptibility to abdominal adiposity. *Obes Res.* 2004 ;12(2):351-6.
186. Dessi-Fulgheri P, Paci MV, Tamburrini P, Moraca A, Espinosa E, Cola G, Giantomassi L, Rapelli A, Plasma atrial natriuretic peptide and natriuretic peptide receptor gene expression in adipose tissue of normotensive and hypertensive obese patients. *J Hypertens.* 1997 ;15(12 Pt 2):1695-9.
187. 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.
188. Mehra MR, Uber PA, Park MH, Scott RL, Ventura HO, Harris BC, Frohlich ED. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *Journal of the American College of Cardiology.* 2004 ; 43(9): 1590-5.
189. McCord J, Mundy BJ, Hudson MP. Relationship between obesity and B-type natriuretic peptide levels. *Arch Intern Med.* 2004 Nov 8;164(20): 2247-52.
190. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 288: 2709-2716, 2002.
191. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 112: 3066-3072, 2005.
192. Wang TJ, Larson MG, Keyes MJ, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS. Association of plasma natriuretic peptide levels with metabolic risk factors in ambulatory individuals. *Circulation* 115: 1345-1353, 2007.
193. Kanda H, Kita Y, Okamura T, et al. What factors are associated with high plasma B-type natriuretic peptide levels in a general Japanese population? *J Hum Hypertens* 19: 165-172, 2005.
194. Loke I, Squire IB, Davies JE, Ng LL. Reference ranges for natriuretic peptides for diagnostic use are dependent on age, gender and heart rate. *Eur J Heart Fail* 5: 599-606, 2003.
195. Moller DM, Kaufman KD. Metabolic syndrome: a clinical and molecular perspective. *Annual Review of Medicine.* 2005; 56: 45-62.
196. Vuksan V, Sievenpiper JL, Owen R, Swilley JA, Spadafora P, Jenkins DJ, Vidgen E, Brighenti F, Josse RG, Leiter LA, Xu Z, Novokmet R. Beneficial effects of viscous dietary

fiber from Konjac-mannan in subjects with the insulin resistance syndrome: results of a controlled metabolic trial. *Diabetes Care* 23: 9-14, 2000.

197. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gomez-Perez FJ, Valles V, Rios-Torres JM, Franco A, Olaiz G, Rull JA, Sepulveda J. High prevalence of metabolic syndrome in Mexico. *Arch Med Res* 35: 76-81, 2004.

198. Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, Celik S. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr* 61: 548-553, 2007.

199. Onat A, Ceyhan K, Basar O, Erer B, Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels--a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis* 165: 285-292, 2002.

200. Rademaker MT, Richards AM. Cardiac natriuretic peptides for cardiac health. *Clin Sci (Lond)* 108: 23-36, 2005.

201. Downie PF, Talwar S, Squire IB, Davies JE, Barnett DB, Ng LL. Assessment of the stability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in vitro: implications for assessment of left ventricular dysfunction. *Clin Sci (Lond)* 97: 255-258, 1999.

202. Nakamura S, Naruse M, Naruse K, Kawana M, Nishikawa T, Hosoda S, Tanaka I, Yoshimi T, Yoshihara I, Inagami T. Atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide coexist in the secretory granules of human cardiac myocytes. *Am J Hypertens* 4: 909-912, 1991

203. Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 105: 2392-2397, 2002.

204. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, Wolf PA, Vasan RS (2004) Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 350:655-663

205. Koide K, Yoshikawa T, Nagatomo Y, Kohsaka S, Anzai T, Meguro T, Oagawa S (2010) Elevated troponin T on discharge predicts poor outcome of decompensated heart failure. *Heart Vessels* 25:217-222

206. World Health Report 2002. Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2002.

207. Sarzani R, Dessi-Fulgheri P, Salvi F, Serenelli M, Spagnolo D, Cola G, Pupita M, Giantomassi L, Rappelli A. A novel promoter variant of the natriuretic peptide clearance receptor gene is associated with lower atrial natriuretic peptide and higher blood pressure in obese hypertensives. *J Hypertens*. 1999 ;17(9):1301-5.

208. Ferrannini E. The haemodynamics of obesity: a theoretical analysis. *J Hypertens* 1992; 10: 1417-23
209. Tuck ML,. Obesity, the sympathetic nervous system, and essential hypertension. *Hypertension*1992;19: 167-77
210. Licata G, Scaglione R, Ganguzza A, Corrao S, Donatelli M, Parrinello G, Dichiarà MA, Merlino G, Cecala MG. Central obesity and hypertension. Relationship between fasting serum insulin, plasma renin activity, and diastolic blood pressure in young obese subjects. *Am J Hypertens*. 1994 ;7(4 Pt 1):314-20.
211. Licata G, Scaglione R, Corrao S, Ganguzza A, Mazzola G, Arnone S, Dichiarà MA, Licata A, Merlino G, Di Chiara T. Heredity and obesity-associated hypertension: impact of hormonal characteristics and left ventricular mass. *J Hypertens*. 1995;13(6):611-8.
212. Hall JE, Brands MW, Henegar JR. Mechanisms of hypertension and kidney disease in obesity. *Ann N Y Acad Sci*. 1999; 892: 91-107. Review.
213. Mark AL, Correia M, Morgan DA, Shaffer RA, Haynes WG. Obesity-induced hypertension: new concepts from the emerging biology of obesity. *Hypertension* 1999;33:537-41.
214. Hwang JJ, Li HY, Shieh GJ, Chien YF, Hua CH, Lin JW. Illustrating the roles of C-reactive protein in the development of the metabolic syndrome in women--a cross-racial validation. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 18: 671-677, 2008.
215. Sarzani R, Strazzullo P, Salvi F, Iacone R, Pietrucci F, Siani A, Barba G, Gerardi MC, Dessi-Fulgheri P, Rappelli A. Natriuretic peptide clearance receptor alleles and susceptibility to abdominal adiposity. *Obes Res* 12: 351- 356, 2004.
216. Marinou K, Tousoulis D, Antonopoulos AS, Stefanadi E, Stefanadis C (2009) Obesity and cardiovascular disease: from pathophysiology to risk stratification. *Int J Cardiol* 138:3–8.
217. Kenchiah S, Evans JC, Levy D et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 305–13.
218. Avelar E, Cloward TV, Walker JM et al. Left ventricular hypertrophy in severe obesity: interactions among blood pressure, nocturnal hypoxemia, and body mass. *Hypertension* 2007; 49: 34–9.
219. Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P. Use of insulin to improve glycemic control in diabetes mellitus. *Cardiovasc Drugs Ther* 2008; 22 (3): 241–51.
220. Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Diagnosis and management of the metabolic syndrome in obesity. *Obes Rev* 2005; 6: 283–96.

221. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403.
222. D. Taner Ertugrul,¹ B. Yavuz,² K. Okhan Akin,³ A. Arif Yalcin,² N. Ata,¹ M. Kucukazman,¹ B. Algul,¹ K. Dal,¹ O. Sinan Deveci,² E. Tural.¹ An obesity drug sibutramine reduces brain natriuretic peptide (BNP) levels in severely obese patients. 2010 Blackwell Publishing Ltd *Int J Clin Pract*, March 2010, 64, 4, 518–522
223. Iwanaga Y, Kihara Y, Niizuma S, Noguchi T, Nonogi H, Kita T, Goto Y (2007) BNP in overweight and obese patients with heart failure: an analysis based on the BNP-LV diastolic wall stress relationship. *J Cardiac Fail* 13:663–667
224. Taylor JA, Christenson RH, Rao K, Jorge M, Gottlieb SS (2006) B-type natriuretic peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide are depressed in obesity despite higher left ventricular end diastolic pressure. *Am Heart J* 152:1071–1076
225. Tosa S, Watanabe H, Iino K, Terui G, Kosaka T, Hasegawa H, Ito H (2009) Usefulness of plasma BNP levels as a marker of left ventricular wall stress in obese individuals. *Int Heart J* 50:173–182
226. Krauser DG, Lloyd-Jones DM, Chae CU, Cameron R, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen A, Tung R, Januzzi JL Jr (2005) Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a proBNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) substudy. *Am Heart J* 149:744–750
227. Kimura K, Miura S, Iwata A, Sugihara M, Arimura T, Nishikawa H, Kawamura A, Saku K (2009) Association between cardiac function and metabolic factors including adiponectin in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiol* 53:65–71
228. Haugen E, Furukawa Y, Isic A, Fu M (2008) Increased adiponectin level in parallel with increased NT-pro BNP in patients with severe heart failure in the elderly: a hospital cohort study. *Int J Cardiol* 125:216–219
229. Tamura T, Furukawa Y, Taniguchi R, Sato Y, Ono K, Horiuchi H, Nakagawa Y, Kita T, Kimura T (2007) Serum adiponectin level as an independent predictor of mortality in patients with congestive heart failure. *Circ J* 71:623–630
230. Antoniadou C, Antonopoulos AS, Tousoulis D, Stefanadis C (2009) Adiponectin: from obesity to cardiovascular disease. *Obes Rev* 10:269–279
231. Nishikimi T, Maeda N, Matsuoka H (2006) The role of natriuretic peptides in cardioprotection. *Cardiovasc Res* 69:318–328

232. Yatagai T, Nagasaka S, Taniguchi A, Fukushima M, Nakamura T, Kuroe A, Nakai Y, Ishibashi S (2003) Hypoadiponectinemia is associated with visceral fat accumulation and insulin resistance in Japanese men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 52:1274–1278
233. Kalra PR, Tigas S. Regulation of lipolysis: natriuretic peptides and the development of cachexia. *Int J Cardiol* 85: 125-132, 2002.
234. Takako Sugisawa, Ichiro Kishimoto, Yoshihiro Kokubo, Hisashi Makino, Yoshihiro Miyamoto and Yasunao Yoshimasa. Association of plasma B-type natriuretic peptide levels with obesity in a general urban Japanese population:the Suita study. *Endocrine Journal* 2010, 57 (8), 727-733
235. Hanley AJ, Festa A, D'Agostino RB Jr, et al. Metabolic and inflammation variable clusters and prediction of type 2 diabetes: factor analysis using directly measured insulin sensitivity. *Diabetes* 53: 1773-1781, 2004.
236. Imbeault P, Lemieux S, Prud'homme D, et al Relationship of visceral adipose tissue to metabolic risk factors for coronary heart disease: is there a contribution of subcutaneous fat cell hypertrophy? *Metabolism*. 1999;48(3):355-62.
237. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412-419, 1985.
238. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 115: 500-503, 2005.
239. Tanabe A, Naruse M, Wasada T, Naruse K, Yoshimoto T, Omori Y, Demura H. Effects of acute hyperinsulinemia on plasma atrial and brain natriuretic peptide concentrations. *Eur J Endocrinol* 132: 693-698, 1995.
240. Ohno Y, Suzuki H, Yamakawa H, Nakamura M, Kato Y, Saruta T. Correlation of sodium-related factors with insulin sensitivity in young, lean, male offspring of hypertensive and normotensive subjects. *J Hum Hypertens* 2001; 15(6):393-9.
241. Maffei S, Del Ry S, Prontera C, Clerico A (2001) Increase in circulating levels of cardiac natriuretic peptide after hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Clin Sci* 101:447–453