



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA

VİSFATİN DÜZEYİ

Dr. SELAHATTİN YILDIZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DÜZCE-2011



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA

VİSFATİN DÜZEYİ

Dr. SELAHATTİN YILDIZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Doç. Dr. YUSUF AYDIN

DÜZCE-2011

TEŞEKKÜR

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

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

İstatistik çalışmalarımda yardımları için sevgili kardeşime,

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

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

Teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr.Selahattin YILDIZ

ÖZET

Amaç: Visfatin insülin duyarlılığı üzerine etkisi olan yeni bir adiponektindir. Bu çalışmadaki amacımız metabolik sendromlu hasta popülasyonumuzda serum visfatin düzeyleri ile metabolik sendrom komponentleri arasındaki olası ilişkiyi araştırmaktır.

Bulgular: Dahiliye ve endokrinoloji polikliniğimize başvuran yaşları 20-57 arasında değişen, 85 metabolik sendromlu (11 erkek, 69 kadın) hasta ile 35 kişiden oluşan kontrol grubu (15 erkek, 20 kadın) toplam 115 kişi çalışmaya dâhil edildi. Metabolik sendrom tanılı hastaların yaş ortalaması 39,6($\pm$ 9), kontrol grubunun ise 31,2 ($\pm$ 9,4) idi. Serum parametrelerine bakıldığında da insülin düzeyleri, tokluk kan şekeri, HbA1c ve hsCRP düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti. Serum Visfatin düzeylerinde ise her iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı. HsCRP düzeyleri insülin direnci olan grupta (9,6 mg/L) olmayan gruba göre (4,6mg/L) istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti. Metabolik sendromlu grupta toplam 55 hastada, sağlıklı grupta ise 5 hastada hepatosteatoz saptandı.

Sonuç: Metabolik sendromlu hastalarda visfatin düzeylerinde literatürdeki çoğu çalışma ile benzer olarak bizim çalışmamızda da kontrol grubuna benzer bulundu. Bu nedenle visfatinin metabolik hastalıkların patogenezinde sorumlu olabilecek bir belirleyici gibi davranmadığı ve enflamatuar durumlarda ilişkili olmadığı görüşünü destekler niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Metabolik sendrom, visfatin, hsCRP, inflamasyon

ABSTRACT

Objective: Visfatin is a new member of adiponectin family which has effect on insulin sensitivity. The aim of this study was, investigate the possible relationship between serum visfatin levels and the metabolic syndrome components in metabolic syndrome population.

Results: The study had been done in the internal medicine and endocrinology outpatient clinic. Ages were between the 20-57. Eighty metabolic syndrome (11 males, 69 females) and 35 healthy control (15 males, 20 females) were included in the study with a total of 115 patients. The mean age of the patients with metabolic syndrome, 39,6 ($\pm$ 9), and the control group were 31,2 ($\pm$ 9.4). When we compare the parameters in serum, insulin levels, fasting blood glucose, HbA1c, and hsCRP levels were statistically significantly higher in the metabolic syndrome group. Serum visfatin levels did not differ significantly between the two groups. HsCRP levels in the insulin resistance group were 9,6 mg / L and the control group were 4,6 mg / L which was significantly higher.

55 metabolic syndrome patient and 5 of control group had hepatosteatosis.

Conclusion: Visfatin levels didn't significantly differ in metabolic syndrome to the controls in our study like the most studies were published in the literature. Therefore, visfatin should not responsible for the pathogenesis of metabolic diseases also didn't have relationship between the visfatin and inflammatory conditions.

Keywords: Metabolic syndrome, visfatin, hsCRP, inflammation

İÇİNDEKİLER	<u>Sayfalar</u>
ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	iii
İÇİNDEKİLER	iv-v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi-vii

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. METABOLİK SENDROM	2
2.1.1. Metabolik Sendrom Tanımı.....	3
2.1.1.a. İnsülin Direnci.....	3
2.1.1.b. Diabetes Mellitus	4
2.1.1.c. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri	4
2.1.1.d. Diğer Potansiyel Faktörler.....	7
2.1.2. Metabolik Sendrom Prevalans ve Risk Faktörleri.....	7
2.1.2.a. Prevalans.....	7
2.1.2.b. Risk Faktörleri.....	8
2.1.3. Klinik.....	9
2.1.3.a. Obezite.....	9
2.1.3.b. Yüksek Metabolik Risk.....	9
2.1.3.c. Tip2 Diyabetes Mellitus Riski.....	10
2.1.3.d. Koroner Arter Hastalığı Riski.....	10
2.1.3.e. Lipid Profili.....	11
2.1.3.f. Hepatosteatoz.....	11
2.1.3.g. Kronik Böbrek Yetmezliği	11
2.1.3.h. Polikistik Over Sendromu (PKOS).....	11
2.1.3.i. Uyku-Apne Sendromu (OSAS).....	11
2.1.3.j. Hiperürisemi.....	12
2.1.3.k. Endotel Disfonksiyonu.....	12
2.1.3.l. Hiperkoagülabilite	12
2.1.4. Tedavi.....	13
2.1.4.a. Yaşam Tarzı Değişikliği	14
2.1.4.b. Diyet.....	14
2.1.4.c. Egzersiz	14

2.1.4.d. Oral Hipoglisemik Ajanlar.....	15
2.1.4.e Lipid Düşürücü Tedavi.....	16
2.1.4.f. Hipertansiyon.....	16
2.1.4.g. Endokannabinoid İnhibisyon.....	16
2.2. Adiponektinler.....	17
2.2.1. Visfatin.....	18
3. MATERYAL ve METOD.....	20
3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	20
3.2. Çalışma Dışında Bırakma Kriterleri	21
3.3. Biyokimyasal Analizler.....	23
3.4.İstatistiksel Analiz.....	23
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇ.....	39
7. KAYNAKLAR	40
8. ÖZGEÇMİŞ.....	55

Tablolar:

Tablo 1. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri-Klavuz Önerileri

Tablo 2. Tedavi Hedefleri

Tablo 3. Metabolik Sendromlu Hastaların Karakteristik Özellikleri

Tablo 4. Kontrol Grubunun Karakteristik Özellikleri

Tablo 5. Metabolik Sendrom ve Kontrol Grubunun Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 6. İnsülin Direnci Olan Metabolik Sendrom Hastalarının Karakteristik Özellikleri

Tablo 7. İnsülin Direnci Olmayan Metabolik Send. Hastaların Karakteristik Özellikleri

Tablo 8. insülin Direncine Göre Metabolik Sendromlu Hastaların Özellikleri

Figür 1. Cinsiyete Göre Dağılım

Figür 2. Serum Visfatin Düzeyi

Figür 3. İnsülin Direnci Olan ve Olmayan Metabolik Sendromlu Hastaların Biyokimyasal Özellikleri

Figür 4. İnsülin Direnci ve Hepatosteatoz

Figür 5. Metabolik Sendrom ve Hepatosteatoz

Kısaltmalar:

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu

BÇ: Bel Çevresi

DPP: Diyabet Önleyici Program

Tip2 DM: Tip2 Diabetes Mellitus,

E: Erkek, K: Kadın

EGIR: İnsülin Direnci Çalışma Grubu

HT: Hipertansiyon,

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

İD: İnsülin Direnci

KAH: Koroner Arter Hastalığı

MS: Metabolik Sendrom

NASH: Nonalkolik Steatohepatit

NCEP: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı

NHANES III: National Health and Nutrition Examination Survey

NHLBI: Ulusal Kalp-Akciğer-Kan Enstitüsü

TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TKŞ: Tokluk Kan Şekeri

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya tip 2 Diabetes Mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül patolojilere kadar ilerleyebilen bir endokrinopatidir. Obezite genellikle insülin direnci, periferel dokuların glukoz ve yağ asit kullanımı ile yakın ilişkili olup sıklıkla tip 2 Diabetes Mellitus gelişiminde rol oynamaktadır. İnsülin direncinin ilişkili olduğu durumlar başlıca, hiperinsülinemi, hiperglisemi, adipokinlerin rol oynadığı vasküler endotelyal disfonksiyon, anormal lipid düzeyleri, hipertansiyon, vasküler enflamasyon ve aterosklerotik kalp hastalıklarıdır. Tip 2 Diabetes Mellitus ve kardiyovasküler hastalıklar için ortak risk faktörü olan bu durumlar metabolik sendrom olarak adlandırılır. Adipoz doku; artık endokrin bir organ olarak kabul edilmektedir ve çeşitli adipokinleri sentezleyip salgılamaktadır. Bunlardan başlıcaları, adiponektin, leptin, rezistin ve visfatinidir. Visfatin ilk olarak 2004 yılında Fukuhara ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup adiponektin ailesinin en yeni üyelerindendir. Günümüzde visfatinin endokrin, parakrin ve otokrin etkileri olduğu iyi bilinmektedir. Bu otokrin etkilerden en önemlisi karaciğerdeki insülin duyarlılığı üzerine olanıdır. Bizim bu çalışmadaki amacımız metabolik sendromlu hasta popülasyonumuzda serum visfatin düzeyleri ile metabolik sendrom komponentleri arasındaki olası ilişkiyi araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. METABOLİK SENDROM

Obezite genellikle insülin direnci, periferik dokuların glukoz ve yağ asit kullanımı ile yakın ilişkili olup sıklıkla tip 2 Diabetes Mellitus (tip2 DM) gelişiminde rol oynamaktadır. Obezitede abdominal yağ dokusu daha önemlidir. İnsülin direncinin ilişkili olduğu durumlar başlıca, hiperinsülinemi, hiperglisemi, adipokinlerin rol oynadığı vasküler endotelial disfonksiyon, anormal lipid düzeyleri, hipertansiyon, vasküler enflamasyon ve aterosklerotik kalp hastalıklarıdır. Yukarıda belirtilen durumların abdominal obezite ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (1-8).

Tip2 DM ve kardiyovasküler hastalıklar için ortak risk faktörü olan bu durumlar (abdominal obezite, hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyon) metabolik sendrom olarak adlandırılır. Literatürde sendrom X, insülin direnç sendromu, öldüren dördü, obezite dislipidemi sendromu olarak ta adlandırılmıştır. Obez hastalardaki genetik yatkınlık, egzersiz eksikliği, vücut yağ doku dağılımı nedeniyle tip2 DM ve kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık oldukça sıktır (9-11).

Aslında metabolik sendromun tanımındaki parametrelerin bir hastalığın ortak bulguları mı yoksa bir kaçının beraber olması ile mi bu sendromun oluştuğu artık önemini yitirmiştir. Çünkü tip2 DM gelişimi ve kardiyovasküler hastalık gelişimini engellemek için önemli olan tanımdan ziyade bireylerde bu riskleri geriletmek ve ortadan kaldırmaktır (12-15).

2.1.1. Metabolik Sendrom Tanımı;

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya tip2 DM, dislipidemi, hipertansiyon ve) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül patolojilere kadar ilerleyebilen bir endokrinopatidir. Metabolik sendrom için çeşitli tanı kriterleri mevcuttur (Tablo 1).

2.1.1.a. İnsülin Direnci

Endojen veya eksojen insüline karşı biyolojik yanıtsızlıktır. Genetik faktörler, fetal malnütrisyon, fiziksel inaktivite, obezite ve yaştan ilerlemesi insülin direncine neden olmaktadır. Sağlıklı insanlarda % 25, bozulmuş glukoz toleransında % 60 ve tip 2 DM'si olanlarda % 60-75 oranında insülin direnci görülebilmektedir. Bu direnç, öglisemiye sağlayabilmek için hiperinsülinemiyle karşılanmaya çalışılır. İnsülin direnci ise genelde hiperinsülinemiyle birlikte, fakat her zaman hiperglisemiyle birlikte seyretmez. Hiperglisemi, insülin direncinin ileri bir evresidir. Hiperinsülinemi tanısında altın standart tanı yöntemi, öglisemik insülin klemp testidir ancak pahalı ve zahmetli bir test olup klinik pratikte kullanılmaz. Klinik tanıda en sık kullanılan yöntem HOMA formülüdür. Normal bireylerde HOMA değeri 2,7'den düşük olarak bildirilmektedir ve 2,7'nin üzeri ise değişik derecelerde insülin direncini yansıtır. [HOMA: açlık insülini ($\mu\text{u/ml}$) x açlık plazma glukozu (mg/dl) / 405)] (16).

2.1.1.b. Diabetes Mellitus

Her ne kadar tüm tip 2 DM'lerde insülin direnci olmasa da, aşikâr DM veya bozulmuş glukoz toleransı varlığı metabolik sendromun tanı kriterlerinin ilk basamağını oluşturur.

2.1.1.c. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri:

A. Açlık plazma glukoz değerlerine göre;

Açlık plazma glukozu <100 mg/dl ise normal

Açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl ise bozulmuş açlık glukozu (BAG)

Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl ise DM

B. OGTT değerlerine göre;

2. saat plazma glukozu <140 mg/dl ise normal

2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dl ise bozulmuş glukoz toleransı (BGT)

2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl ise DM

Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde aşikâr tip2 DM gelişme riski artmıştır ve bu hastalar “pre-diyabet” olarak tanımlanmaktadır.

Tablo 1. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri-Klavuz Önerileri

Parametreler	NCEP ATP3	IDF 2005	EGIR 1999	WHO 1999	AACE 2003	TEMED 2005
Ön Şart		Bel çevresi ≥94 cm erkek, ≥80 cm kadın	İnsülin direnci veya Hiperinsülinemi	İnsülin direnci veya açlık glukozu ≥110 mg/dL; 2. saat ≥140 mg/dL)	İnsülin direnci için yüksek risk veya VKİ ≥25 kg/m ² veya BÇ ≥102 cm erkek, ≥88 cm kadın	Diabetes Mellitus veya Bozulmuş glukoz toleransı veya İnsülin direnci
En az kriter	≥3	≥2	≥2	≥2	≥2	≥2
Glukoz mg/dL	≥100	≥100	110-125		AKŞ ≥100 2. saat ≥140	
HDL Kol. mg/dL	<40 (E) <50 (K)	<40 (E) <50 (K)	<40	<35 (E) <40 (K)	<40 (E) <50 (K)	<40 (E) <50 (K)
Obezite	BÇ >102 (E) >88 (K)		BÇ >94 (E) >80 (K)	BÇ/Kalça çevresi >0.9 (E) >0.85 (K) veya VKİ ≥30		BÇ >94 (E) >80 (K) veya VKİ >30
Trigliserid mg/dL	≥150	≥150	≥180	≥150	≥150	≥150
HT mmHg	≥130/85	≥130/85	≥140/90	≥140/90	≥130/85	≥130/85

NCEP: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

EGIR: İnsülin Direnci Çalışma Grubu

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

AACE: Amerikan Klinik Endokrinoloji Derneği

TEMED: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

BÇ: Bel çevresi

İD: İnsülin Direnci

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

HT: Hipertansiyon,

E: Erkek, K: Kadın

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

Bu öneriler;

ADA (Amerikan Diabet Cemiyeti) , bozulmuş açlık glukozu için eşik değer olarak 100mg/dL olarak kabul etmiştir ayrıca hiperlipidemi ve hipertansiyon için ilaç kullanımı da tanı kriterleri içine girmiştir.

Son ATP III kriterleri metabolik sendrom için aşağıdaki 5 kriteri içermektedir.

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

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2004'te metabolik sendrom kriterlerini yayınlamış ve, santral obeziteyi tanı için ana kriter olarak kabul etmiştir. Bel çevresi içinde çeşitli etnik gruplara göre limitler belirlemiştir. Avrupa ırkı için, erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm, asya ırkı için $90/80$ cm, çinlilerde $90/80$ cm, japonlarda $90/85$ cm kabul edilmiştir. Bu kriterlere ilave olarak ta aşağıdakilerden 2 veya daha fazla kriterin bulunması tanı için yeterli bulunmuştur.

- 1- Serum trigliserid seviyesi ≥ 150 mg/dL veya trigliserit düşürücü ilaç kullanıyor olmak.
- 2- Serum HDL kolesterol seviyesi <40 mg/dL erkeklerde, <50 mg/dL kadınlarda veya HDL seviyesini düşüren ilaç kullanıyor olmak.
- 3- Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg veya hipertansiyon ilacı kullanıyor olmak.
- 4- Açlık kan şekeri >100 mg/dL veya diyabet tanısı olmak.

Bozulmuş açlık glukozu olanlara glukoz tolerans testi yapılması önerilmektedir ancak tanı için şart değildir.

Koroner arter hastalığı (KAH) mortalitesi ile tanı kriterleri arasında yakın ilişki ortaya konmuştur. Örneğin İngiltere'de yapılan bir çalışmada 60-79 yaş arasındaki 3589 kadında

yapılan çalışmada KAH riski, IDF, WHO, NCEP kriterlerine göre yapılan karşılaştırmada, benzer oranlar bulunmuştur. Bu çalışmada KAH için rölatif riskler IDF, WHO ve NCEP için sırasıyla 1,32/ 1,45/ 1,38 bulunmuştur (17).

2.1.1.d. Diğer Potansiyel Faktörler

Metabolik sendrom KAH dışında da bir çok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. C reaktif protein, interlökin-6 ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (18-24). İnflamatuvar ve protrombotik belirteçler aynı zamanda KAH ve tip2 DM içinde risk faktörüdür (20-23). Adipokinlerin, KAH ve metabolik sendromla ilişkisi sadece bir çalışmada gösterilmiştir (25). Metabolik sendrom tedavisi amacıyla inflamatuvar veya vasküler endotel disfonksiyonu gösteren markerları tedavi etmek bugün için bilinmeyen bir noktadır.

Bu markerların kullanımı ancak KAH riskini tahmin etmede ve risk azaltılması amacıyla takipte kullanılması önerilmektedir. AHA ise tercihen CRP ölçümünü önermektedir (26).

2.1.2. METABOLİK SENDROM PREVALANS ve RİSK FAKTÖRLERİ

2.1.2.a. Prevalans

Metabolik sendrom prevalansı sağlıklı erişkinlerde ortalama %22 olarak bildirilmektedir. Prevalans yaş ile artmakta, 20-29 yaş gurubunda % 6,7, 60-69 yaş gurubunda ise % 43,5 oranında görülmektedir. Türkiye’de yapılan çalışmalarda metabolik sendromun ülkemiz için ciddi bir tehdit oluşturduğu ortaya konmuştur. TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) verilerine göre ülkemizde 30 yaş ve üzeri erişkinlerimizde metabolik sendrom sıklığı %32.8 (erkeklerde %27, kadınlarda %38.6) bulunurken,

METSAR'da (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) 20 yaş ve üzeri yetişkinlerimizde metabolik sendrom sıklığı %33,9 (erkeklerde %28, kadınlarda %39,6) olarak saptanmıştır (27,28). Kırsal (%33,9) ve kentsel (%33,8) kesimler arasında metabolik sendrom sıklığı açısından fark görülmemiştir. Her iki araştırmada da metabolik sendrom sıklığının yaşla birlikte arttığı görülmüştür.

Kadınlarımızda metabolik sendrom prevalansının çok yüksek değerlere ulaşmasında abdominal obezitenin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Türkiye örnekleminde genel abdominal obezite prevalansı %36,2 ve erkeklerde %17,2 iken kadınlarda abdominal obezite prevalansı %54,8' dir. Abdominal obezite prevalansı da tıpkı metabolik sendrom prevalansı gibi yaş ile birlikte artmakta ve hemen her yaş grubunda kadınlarda erkeklerden daha yüksektir (28).

Amerika'da ise IDF kriterlerine göre %39, ATP III 'e göre %34,5 metabolik sendromlu hasta saptanmıştır (29). Metabolik sendrom prevalansı da günümüzde artmaktadır. Framingham çalışmasında 1990'larda %26,8 olan sıklık bu popülasyonun 8 yıllık takibinde erkeklerde rölatif olarak %56, kadınlarda %47 artış göstermiştir (30).

2.1.2.b. Risk Faktörleri

Kilo: Artmış kilo metabolik sendrom için majör risk faktörüdür. NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) çalışmasındaki hastalarda %5 normal kilolu, %22 hafif kilolu ve %60 oranında obezite saptanmıştır (31). Framingham çalışmasında 16 yıllık takipte 2,25 kg 'lık bir ağırlık artışının metabolik sendrom riskinde %21-45 artışa yol açtığı gösterilmiştir (32).

Diğer risk faktörleri: Yaş, cinsiyet ve kiloya ilave olarak NHANES III'te postmenopozal durum, sigara, düşük gelir düzeyi, yüksek karbonhidrat diyet, alkol kullanmak ve fiziksel inaktivite diğer risk faktörleri olarak bulunmuştur (31). Atipik antipsikotik

kullanımı (özellikle klozapin) metabolik sendrom için risk faktörü olarak bulunmuştur (33). Ayrıca zayıf kardiyorespiratuar efor kapasitesi de metabolik sendrom için risk faktörü bulunmuştur (34). Ailede metabolik sendrom olması da birey için risk faktörüdür, genetik faktörlerde de %50 değişkenlik görülebilmektedir (35-37).

2.1.3. Klinik

Metabolik sendrom, tip2 DM ve KAH gelişimi açısından önemli bir risk faktörü kabul edilir. Bu nedenle MS tanısı konulan bir kişide agresif yaşam tarzı değişikliği, kilo kaybı ve fiziksel aktivitede artış hedeflenmelidir (11,38,39).

2.1.3.a. Obezite

TURDEP çalışması sonuçlarına göre ülkemizde 20 yaş ve üzerindeki kişilerin %34'ünde abdominal obezite görülmektedir. Abdominal obezite insülin direncinin en önemli göstergesidir. Ancak insülin dirençli metabolik sendrom olgularının bir kısmında obezite bulunmayabilir. Her obez hasta metabolik sendrom açısından taranmalı ve visseral adipozite göstergesi olarak vücut kitle indeksi yerine bel çevresi ölçümü kullanılmalıdır. Bel çevresi, arkus kostaryum ve spina iliaka anterior superior arası mesafenin orta noktasından ölçülmelidir.

2.1.3.b. Yüksek Metabolik Risk

Hekimler mutlaka her hastanın rutin metabolik risk değerlendirmesini yapmalıdır. Endokrin klavuzları metabolik bir veya daha fazla riski olan kişilerde 3 yılda bir tekrar

değerlendirme önermektedir (40). Değerlendirilecek parametreler; kan basıncı, bel çevresi, açlık lipid profili ve açlık kan şekeri. Bunların değerlendirilmesi sonucunda metabolik sendrom tanısı konulan bir kişide agresif yaşam tarzı değişikliği (kilo kaybı ve artmış fiziksel aktivite ile birlikte) önerilmeli. 10 yıllık KAH riskini Framingham risk skorlaması ile belirlenerek uygun lipid ve tansiyon hedefleri bireye göre belirlenmelidir.

2.1.3.c. Tip2 Diabetes Mellitus Riski

Prospektif çalışmalarda MS ile tip2 DM gelişimi açısından kuvvetli bir ilişki bulunmuştur (41-45). 2008’de yapılan bir metaanalizde MS’ lu hastalarda tip2 DM için rölatif risk 3,5-5,1 olarak bulunmuştur (46). Başka bir çalışmada ise 890 MS hastasının takibinde 144 hastada tip2 DM geliştiği bildirilmiştir (41).

2.1.3.d. Koroner Arter Hastalığı Riski

Üç farklı metaanalizde MS' lilerde KAH riskinin arttığı gösterilmiştir (rölatif risk 1,5-2,2). Tüm nedenlere bağlı mortalite 1,2-1,6 kat daha fazla bulunmuştur (47-49). Bu artmış risk tek başına obeziteden ziyade insülin direnci ve birden daha çok faktörlerle ilişkilendirilmiştir. Framingham çalışmasında obez ancak metabolik sendromu olmayan hastalarda KAH riskinde anlamlı bir artış bulunmamıştır. Obez ve MS olanlarda ise 10 kat artmış tip2 DM riski ve 2 kat daha artmış KAH riski bulunmuştur (50). 2005 ATP III kriterlerine göre revize edilen çalışmada ise DM için 4 kat, KAH için 3 kat daha artmış rölatif risk bulunmuştur. MS’li hastalarda KAH riski altta yatan kardiyak hastalıkla da ilişkilendirilmiştir (EKG anormallliği, Karotis intima media kalınlığı, Ankle-Brakiyal indeksi). Framingham çalışmasında MS ve subklinik KAH’ ı olan hastalarda subklinik KAH olmayan MS’ li hastalara göre 2,6 kat daha fazla KAH saptanmıştır (51).

2.1.3.e. Lipid Profili

Artmış trigliserid ve düşük HDL kolesterol düzeyleri, vasküler olaylar için güçlü bir belirteçtir (52).

2.1.3.f. Hepatosteatoz

NASH (nonalkolik steatohepatit) etyoljisi bilinmemekle birlikte, obezite, tip2 DM ve hiperlipidemi ile yakın ilişkilidir. Bir çalışmada hepaosteatozluların %74' de MS saptanmıştır. MS, NASH olan hastalarda NAFLD (nonalkolik yağlı karaciğer) olanlara göre daha fazla bulunmuştur (%88 ve %53, sırasıyla) (53-55).

2.1.3.g. Kronik Böbrek Yetmezliği

NHANES III analizlerinde hem kronik böbrek yetmezliği hem de mikroalbuminüri riskinde artış saptanmıştır (2,6 ve 1,9 kat) (56). Başka bir çalışmada MS'li hastalarda %10 KBY geliştiği bulunmuştur (57).

2.1.3.h. Polikistik Over Sendromu(PKOS)

PKOS'lular da %40 oranında MS saptanmış ve PKOS olmayanlara göre rölatif risk 2 kat fazla bulunmuştur (58).

2.1.3.i. Uyku-Apne Sendromu (OSAS)

İnsülin direnci OSAS'lı hastalarda 3 kat daha fazla bulunmuştur (59).

2.1.3.i. Hiperürisemi

Ürik asit düzeyleri normal olanlarda MS sıklığı %5 görülürken, ürik asit düzeyi >10mg/dL olanlarda ise %59 saptanmıştır (60).

2.1.3.j. Endotel Disfonksiyonu

Vasküler endotelyum, normal koşullar altında birbirini dengeleyen vazodilatör (nitrik oksit) ve vazokonstriktör (anjiyotensin II) faktörler salan aktif endokrin bir organdır. Vasküler endotelin bu iki fonksiyonu arasındaki dengenin kaybı endotel disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Metabolik sendromun klinik belirtileri ortaya çıkmadan önceki dönemlerde endotel disfonksiyonu geliştiği gösterilmiştir. Endotel disfonksiyonunun tayini için en sık başvurulan noninvazif yöntem, brakiyal arterde akıma bağlı dilatasyonun doppler ultrasonografi ile ölçümüdür (16).

2.1.3.k. Hiperkoagülabilité

İnsülin direnci; plazminojen aktivatör inhibitör-1, koagülan sistem bileşenleri (faktör- VII, faktör-VIII ve von-Willebrand faktör) ve fibrinojen düzeylerini yükselterek makrovasküler hastalık riskini arttırmaktadır (16).

2.1.4.Tedavi

2001 ‘de ATP III tedavi hedefleri AHA ve NIH tarafından revize edilmiştir (tablo2).

Öncelikle altta yatan sebeplerin tedavi edilmesi önerilmiştir.

Tablo 2: Tedavi hedefleri

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

DM: Diyabetes Mellitus, BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu

*Yüksek Risk Faktörleri: DM, Koroner arter hastalığı öyküsü.

Metabolik sendrom parametrelerini tedavi ederek tip2 DM ve KAH gelişmesinin önleniğine yönelik kanıt henüz olmamakla birlikte insülin direncini insülin duyarlaştırıcı ajanlarla (tiozolidinedionlar ve metformin) tedavi etmek mümkündür. Tek başına yaşam tarzı değişikliği ve kilo kaybı tek başına ilaç tedavisinden daha etkili bulunmuştur (61).

2.1.4.a Yaşam Tarzı Değişikliği

Obezite ve bel çevresinin azaltılması ana hedef olmalıdır (38). Kilo kaybının önemi CARDIA çalışmasında gösterilmiştir (62). Bu çalışmada yaşları 18-30 arasında olan 5115 genç erişkinin 15 yıllık takibinde VKİ deki yıllık artışın, ilk VKİ'lerinden bağımsız olarak metabolik sendrom gelişme riskinde artışa yol açtığı bulundu (62). Yaşam tarzı değişikliği; kilo kaybı, diyet, egzersiz ve farmakolojik destekten oluşmalıdır (63,64).

2.1.4.b. Diyet

Diyetle kilo vermek insülin direncinde belirgin düzelmeye yol açar. Bu amaçla çeşitli diyet rejimleri araştırılmıştır. Akdeniz diyeti etkili bulunmuştur (65-67). Akdeniz diyeti (yüksek oranda meyve, sebze, baklagil ve zeytinyağı) ile düşük yağ içerikli diyet karşılaştırılmıştır. Akdeniz diyeti alanlarda tansiyon, lipid profili, insülin direnci ve endotelial fonksiyon daha iyi bulunmuştur (65). DASH diyeti (kısıtlı sodyum 2400mg/gün, süt ürünlerinden zengin diyet) alanlarda lipid profilinde ve diyastolik tansiyonda anlamlı düzelmeye sağlanmıştır (68). Düşük glisemik indeksli yiyecekler hiperglisemi ve dislipidemi düzeltirler (69).

2.1.4.c. Egzersiz

Egzersiz özellikle bayanlarda abdominal yağlarda azalmaya yol açar (70). Bugün için klavuz önerileri ise günlük en az 30 dk. orta yoğunlukta egzersizi önermektedir. Abdominal yağların liposuction yöntemi ile alınması ne insülin direncini düzeltmekte ne de KAH riskini azaltmaktadır (71).

Diyabet önleyici program (DPP), çalışmasında 3234 obez ve bozulmuş açlık glukozu veya bozuk glukoz toleransı olan hasta randomize edilmiş ve aşağıdaki gruplar oluşturulmuştur.

- Yoğun yaşam tarzı değişikliği; Haftalık en az 150 dk egzersiz ve düşük yağ tüketimi ile %7 kilo kaybının hedeflenmesi.
- Metformin (850mgX2/gün) + diyet ve egzersiz konusunda bilgilendirme.
- Plasebo + diyet ve egzersiz konusunda bilgilendirme.

Bu çalışma 3 yıl sürmüş ve sonuç olarak; yaşam tarzı değişikliği ile kilo kaybı sağlanan grupta en az oranda yeni tanı tip2 DM görülmüştür (%14, %22, %29 sırasıyla). ATP III kriterlerine göre DPP çalışmasının başlangıcındaki MS sıklığı %53'tü, çalışma sonunda MS sıklığı ise gruplar arasında %51, %45 ve %34 bulunmuştur (Plasebo, metformin ve yaşam tarzı değişikliği yapılan gruplarda) (72).

2.1.4.d. Oral Hipoglisemik Ajanlar

Metformin insülin direncini düzeltmektedir. Anti-hiperglisemik etkilerine ek olarak iştahı azalttığı için kilo kaybı da sağlar. Serum lipidleri üzerinde olumlu etkileri vardır. Değişik dokularda kanser gelişimini azaltmaktadır. Glitazonlar ise PPAR-gama reseptörlerinin aktivasyonunu sağlayarak insülin direncini düzeltirler. Lipidler üzerinde olumlu etkileri vardır. Subkutan yağ dokusunda artış oluşturmaya karşın visseral yağ dokusunda artış yapmazlar. Ödem ve kilo alma gibi yan etkileri vardır bu nedenle evre 3-4 kalp yetmezliğinde kullanılmamalıdır. KAH ve osteoporozu olanlar ise tedavi süresince dikkatle izlenmelidir. Tip2 DM olmayan metabolik sendromlu hastalarda metformin ve glitazonların kullanımı için ülkemizde henüz onay yoktur (16).

2.1.4.e Lipid Düşürücü Tedavi

Fibratlar serum trigliseridlerini azaltıp, HDL'yi yükselterek kardiyovasküler riski azaltırlar. Aşıkâr tip2 DM ve KAH varlığında statinler hedef LDL düzeyine ulaşmada etkilidirler. HDL yükseltmede en etkili yöntem sigaranın bırakılması ve düzenli egzersizdir.

2.1.4.f. Hipertansiyon

Diyette tuz kısıtlanmalıdır. ACE inhibitörleri ve anjiotensin II reseptör antagonistleri insülin duyarlılığını artırdıkları ve Tip 2 DM gelişimini önlediklerinin yanı sıra kardiyoprotektif ve renoprotektif etkileri nedeniyle metabolik sendromda kullanılırlar. Kalsiyum kanal blokerleri ve alfa-blokerler metabolik sendromun diğer bileşenleri üzerinde olumsuz etki göstermeden hipertansiyonu kontrol ederler. Tiazid diüretiklerin dislipidemik ve hiperglisemik yan etkileri, beta blokerlerin ise kilo alımına neden olmaları ve HDL düşüklüğüne yol açmaları tedavide göz önünde bulundurulmalıdır.

2.1.4.g. Endokannabinoid İnhibisyon

Endokannabinoid sistemi (CB1) enerji balansında ve enerjinin vücutta dağılımından sorumlu sistemdir (73). Rimonabant ile CB1'in inhibisyonu insanlarda kilo kaybına, azalmış bel çevresine, aterojenik dislipidemide düzelme, tansiyonda regülasyon, glisemide düzelme ve adiponektinlerde düzelmeye yol açarak MS prevalansının azaldığı gösterilmiştir (74,75). Rimonabant Amerika'da kullanıma hiç girmemiştir ve Avrupa'da da yan etkileri (depresyon) nedeniyle toplatılmıştır. Bunun üzerine devam eden klinik çalışmalarda durdurulmuştur.

2.2. Adiponektinler

Adipoz doku; artık endokrin bir organ olarak kabul edilmektedir ve çeşitli adipokinleri sentezleyip salgılamaktadır. Bunlardan başlıcaları, adiponektin, leptin, rezistin ve visfatindir. Bu adipokinlerin insülin direnci, obezite, beta hücre disfonksiyonu, ateroskleroz ve endotelyal disfonksiyonla ilişkileri ortaya konulmuştur (76,77) . Adipositlerden salınan diğer ürünler, serbest yağ asitleri, tümör nekroz faktör (TNF) alfa, interlökin-1, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), platelet aktivatör inhibitör-1'dir (78).

Adipositlerden salınan bu sitokinler, serumdaki serbest yağ asit düzeylerini azaltarak lipid profili üzerine olumlu etki etmekte ve daha iyi glisemik kontrole yol açmaktadır. Aynı zamanda diyabetik hastalarda inflamasyon üzerine de azaltıcı etkide bulunmaktadırlar (79). Adiponektin eksikliği insülin direnç gelişimine ve tip2 DM oluşumunda rol oynamaktadır (80). Ayrıca adiponektin eksikliği glukoz intoleransından daha fazla olarak hiperinsülinemi ve insülin direnci ile ilişkilidir (81). Bir çalışmada insülin direnci olanlara glitazon verilerek kilo değişikliği olmadan hastalarda adiponektin seviyelerini arttırarak, tip2 DM gelişiminin önlendiği gösterilmiştir (82). Başka bir çalışmada ise obezlerde adiponektin seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (83). Adiponektin eksikliği oluşturulan farelerde TNF alfa seviyelerinde artış, ciddi insülin direnci olduğu gösterilmiştir (84). İki tip adiponektin reseptörü, AdipoR1 ve AdipoR2, en fazla iskelet kası ve karaciğerde eksprese edilmişlerdir (85).

Adiponektinler ve adinopektin reseptörleri tip2 DM tedavisinde yeni hedefler olarak ilgi çekmektedir. İki farklı çalışmada lifli tahıllar ile beslenmenin glisemik yükü azalttığı ve diyabetik hastalardaki adiponektin düzeylerinde artış sağladığı gösterilmiş (86,87).

Adiponektin düzeylerinin tip2 DM ile yüksek oranda ilişkisi bulunmakla birlikte KAH açısından orta derecede risk ilişkisi bulunmuş ve yüksek adiponektin seviyelerinin KAH riski açısından koruyucu faktör olduğu gösterilmiştir (88-90). Ancak bu ilişki oldukça kompleks şekildedir çünkü yüksek adiponektin seviyelerinde tüm nedenlere bağlı kardiyak ölüme artmış bir riske yol açtığı bulunmuştur (91,92). Adiponektinler ile KAH riski açısından kesin bir şey söylemek için daha kompleks ve yeni çalışmalar gerekmektedir.

2.2.1. Visfatin

Visfatin ilk olarak 2004 yılında Fukuhara ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup adiponektin ailesinin en yeni üyelerindendir. Viseral yağ dokusundan daha fazla salgılanmasından dolayı da bu ismi almıştır. 52 KDa ağırlığında bir protein olup 491 aminoasit tarafından genetik olarak kodlanır. PreB hücre koloni edici faktör (PBEF) ile özdeş yapıdadır. Son zamanlarda da nikotinamid fosforibozil transferaz (Nampt) olarak tanımlanmıştır, Nampt nikotinamid adenin dinükleotid sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olarak görev yapan bir moleküldür (93-95).

Visfatin adipoz dokudan salgılanmasına rağmen deri altı dokuda da az miktarda bulunmaktadır. Lökosit ve adiposit dokusunda sentezlenen visfatin aynı zamanda insan ve hayvanlarda hepatosit ve kas hücrelerinden de salınmaktadır (95). Hayvanlarda ise ilave olarak böbrek ve kalpte de sentezlenir (96-98). Visseral dokuda visfatin adipositlerden daha fazla olarak makrofajlardan salgılanır. Bu bulgular ışığında visfatin, bir enflamatuvar belirteç olarak ta dikkat çekmektedir (99,100).

Günümüzde visfatinin endokrin, parakrin ve otokrin etkileri olduğu iyi bilinmektedir. Bu otokrin etkilerden en önemlisi karaciğerdeki insülin duyarlılığı üzerine olanıdır. Fukuhara ve arkadaşları visfatinin subkutan dokudan ziyade visseral yağ dokusunda sentezlendiği ve farelerde obezite ile yakından ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ancak visfatinin metabolik

etkilerinin ayrıntılı olarak aydınlatılmasıyla da bu konuda beklenmeyen bir çelişkili durum ortaya çıkmıştır. Visfatin tedavisi insülin direncini artırmamaktadır ancak gerçekten insüline benzer şekilde glukoz düşürücü etki göstermektedir. Visfatinin etki mekanizması öncelikle insüline benzer olarak tirozin fosforilaz üzerinden olduğu düşünülmüştür. Ancak çalışmalar sonucu insülininden farklı reseptörler aracılığı ile etki ettiği, yarışmalı inhibisyon ve rekombinant reseptör blokajıda yaptığı gösterilmiştir (101).

Fukuhara ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı bir çalışma da akut damar içi visfatin uygulamaları ile plazma glukoz seviyelerinin düştüğü ancak insülin seviyelerinin etkilenmediği görülmüştür. Kronik visfatin yüksekliğinin de hayvan modellerinde kan şekerinde kalıcı düşme sağladığı gösterilmiştir (93).

3. MATERYAL ve METOD

Çalışmamız, Düzce Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji polikliniklerine Kasım 2010 ile Ocak 2011 tarihleri arasında başvuran hastalardan oluşturuldu. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra Helsinki Bildirgesine uyularak ve hastalardan onam formları alınarak çalışmaya başlandı. Araştırmaya vücut kitle indeksi 25'in üzerinde olan 80 metabolik sendrom tanılı hasta ve vücut kitle indeksi 18,5 ile 24,9 arasında sağlıklı 35 kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Hastaların başvuru anında boy, kilo, bel ve kalça ölçümleri alındı. Kontrol grubunda da aynı ölçümleri, fizik muayene ve anamnezleri alındı.

3.1. Çalışmaya alınma kriterleri;

- Yaş 20-57 arası olmak,
- Metabolik sendrom kriterlerini karşılayan,
- Daha önceden ilaç (antihipertansif, antiobezite ve antidiyabetik) kullanıyor olmamak.

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

- Bel çevresi erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm olarak kabul edilmektedir.
- Serum trigliserid seviyesi ≥ 150 mg/dL veya trigliserit düşürücü ilaç kullanıyor olmak.
- Serum HDL kolesterol seviyesi <40 mg/dL erkeklerde, <50 mg/dL kadınlarda veya HDL düşürücü ilaç kullanıyor olmak.

- Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg veya hipertansiyon ilacı kullanıyor olmak.
- Açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dL veya kan şekeri düşürücü ilaç kullanıyor olmak.

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

3.2. Çalışma dışında bırakma kriterleri ise;

- Kardiyovasküler, serebrovasküler olay hikayesi olanlar,
- Bilinen konjestif kalp yetmezliği, karaciğer hastalığı, kronik renal hastalık, aşikar tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar,
- Tip1 veya Tip2 Diyabetes Mellitus tanısı olanlar,
- Hipertansiyon tanısı olanlar,
- Daha önceden obezite ve/veya bozulmuş glukoz toleransı nedeniyle diyet ya da ilaç tedavisi almış olanlar,
- Aşırı alkol kullanımı,
- Pankreatit öyküsü olanlar,
- Polikistik böbrek hastalığı tanısı olanlar,
- ACE inhibitörü, ARB, Metformin, Glitazon grubu ilaç kullananlar,
- 20 yaş altı veya 65 yaş üzeri olmak,
- Klinik hipotiroidi ve hipertiroidi hastaları,
- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler.

Çalışmada bakılan parametreler ve ölçüm kriterleri aynı hekim tarafından yapıldı.

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

Düşük kilolu<18,5

Normal Kilolu 18,5-24,9

Aşırı kilolu > 25

Preobez; 25-29,9

Obez sınıf 1; 30-34,9

Obez sınıf 2; 35-39,9

Obez sınıf 3; >40

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

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

Kan örnekleri, hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerden 8-12 saat açlığı takiben sabah saatlerinde venöz kan örnekleri, serum örnekleri için herhangi bir koruyucu ve antikoagülan madde içermeyen tüplere ve plazma örnekleri için ise antikoagülan olarak EDTA içeren tüplere alındı. Biyokimyasal parametrelerden açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, bazal insülin, hsCRP, TSH, HbA1c, transaminazlar, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid ve CBC ölçümü yapıldı.

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

Formül olarak;

HOMA-IR = Açlık insülini (mU/l) X Açlık plazma glukozu (mg/dl)) / 405 kullanıldı.

HOMA-IR değeri 2,7 ve üzeri olanlarda insülin direnci var olarak kabul edildi.

Visfatin, sabah açlık kanları toplanarak -80 derecede çalışma gününe kadar serum örnekleri muhafaza edildi.

İdrar, sabah ilk idrarda spot idrarda albumin ve kreatinin düzeyleri ölçüldü.

3.3. Biyokimyasal analizler

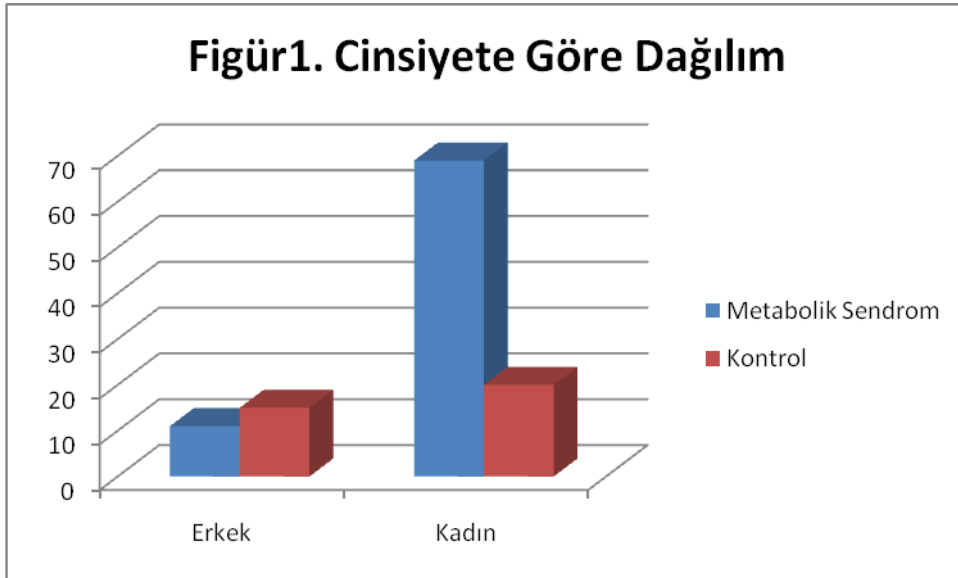
Glukoz, lipid parametreleri, albumin, kreatinin, BUN, ALT, AST parametreleri 10 saat açlıktan sonra sabah 07-09 saatleri, arasında, Cobas C501 Roche-Hitachi cihazında orijinal kitleriyle çalışıldı. Serum TSH, hsCRP, İnsülin ve HbA1c düzeyleri İmmülite 2000 Siemens cihazıyla çalışıldı. CBC düzeyleri ise Cell-Dyn 3700 cihazı ile bakıldı. Visfatin düzeyleri ise ELISA Biorad 680-Microplate reader cihazı kullanılarak RayBio Visfatin Enzyme Immunoassay Kit, USA ile ölçüm yapıldı. Ölçüm aşamasında rutin protokoller uygulandı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS 18,0-Windows istatistik paket programı kullanıldı. Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve analitik verilerinin dağılım analizleri Shapiro Wilk dağılım analizi ile yapıldı. Normal dağılım gösteren parametreler student t test ile normal dağılım göstermeyen parametreler ise Mann Whitney testi ile hesaplandı. Parametreler arasındaki ilişkiler multiple lineer regresyon analizi ile bakıldı. P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Dahiliye ve endokrinoloji polikliniğimize başvuran yaşları 20-57 arasında değişen, 85 metabolik sendromlu (11 erkek, 69 kadın) hasta ile 35 kişiden oluşan kontrol grubu (15 erkek, 20 kadın) toplam 115 kişi çalışmaya dâhil edildi. Cinsiyete göre dağılımlar figür 1’de gösterilmiştir. Metabolik sendrom tanılı hastaların yaş ortalaması $39,6(\pm 9)$, kontrol grubunun ise $31,2(\pm 9,4)$ idi. Hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri tablo3 ve tablo 4 de gösterilmiştir.



Tablo 3. Metabolik Sendomlu Hastaların Karakteristik Özellikleri				
	N		Ortalama	Standart Deviasyon
Yaş	80		39,36	8,81
Boy	80		162,27	7,11
Kilo	80		96,49	14,72
VKI	80		35,79	4,42
Bel Çevresi	80		106,10	12,29
Kalça Çevresi	80		112,40	14,00
Boyun Çevresi	80		34,92	4,96
Sistolik TA	80		130,00	10,06
Diastolik TA	80		86,19	6,99
Açlık Kan Şekeri	80		102,30	11,30
Tokluk Kan Şekeri	80		118,22	20,95
İnsülin	80		14,93	10,65
HbA1c	80		5,73	0,30
hsCRP	80		7,40	4,21
Albumin/Kreatinin (İdrar)	80		22,27	10,71
TSH	80		1,84	1,29
Visfatin	80		24,08	1,20
LDL Kolesterol	80		112,93	33,06
HDL Kolesterol	80		40,47	9,10
Total Kolesterol	80		189,70	40,12
Trigliserid	80		167,62	94,59
Kreatinin	80		0,70	0,17
BUN	80		12,64	3,76
HOMA-IR	80		3,67	2,85
Hemoglobin	80		12,90	1,60
ALT	80		22,99	14,32
AST	80		21,62	10,88

Tablo 4. Kontrol Grubunun Karakteristik Özellikleri				
	N		Ortalama	Standart Deviasyon
Yaş	35		31,77	9,36
Boy	35		167,63	9,09
Kilo	35		66,23	9,59
VKI	35		22,86	2,28
Bel Çevresi	35		86,09	6,78
Kalça Çevresi	35		96,94	4,34
Boyun Çevresi	35		31,02	2,08
Sistolik TA	35		112,10	5,63
Diastolik TA	35		71,71	5,14
Açlık Kan Şekeri	35		93,57	8,84
Tokluk Kan Şekeri	35		106,63	14,45
İnsülin	35		5,02	4,99
HbA1c	35		5,44	0,21
hsCRP	35		1,64	1,00
Albumin/Kreatinin (İdrar)	35		8,97	6,04
TSH	35		1,46	0,94
Visfatin	35		24,32	0,48
LDL Kolesterol	35		101,37	29,71
HDL Kolesterol	35		51,54	14,16
Total Kolesterol	35		169,80	33,20
Trigliserid	35		104,71	45,90
Kreatinin	35		0,78	0,13
BUN	35		11,32	3,55
HOMA-IR	35		1,65	1,91
Hemoglobin	35		13,38	1,40
ALT	35		16,66	6,89
AST	35		20,50	7,30

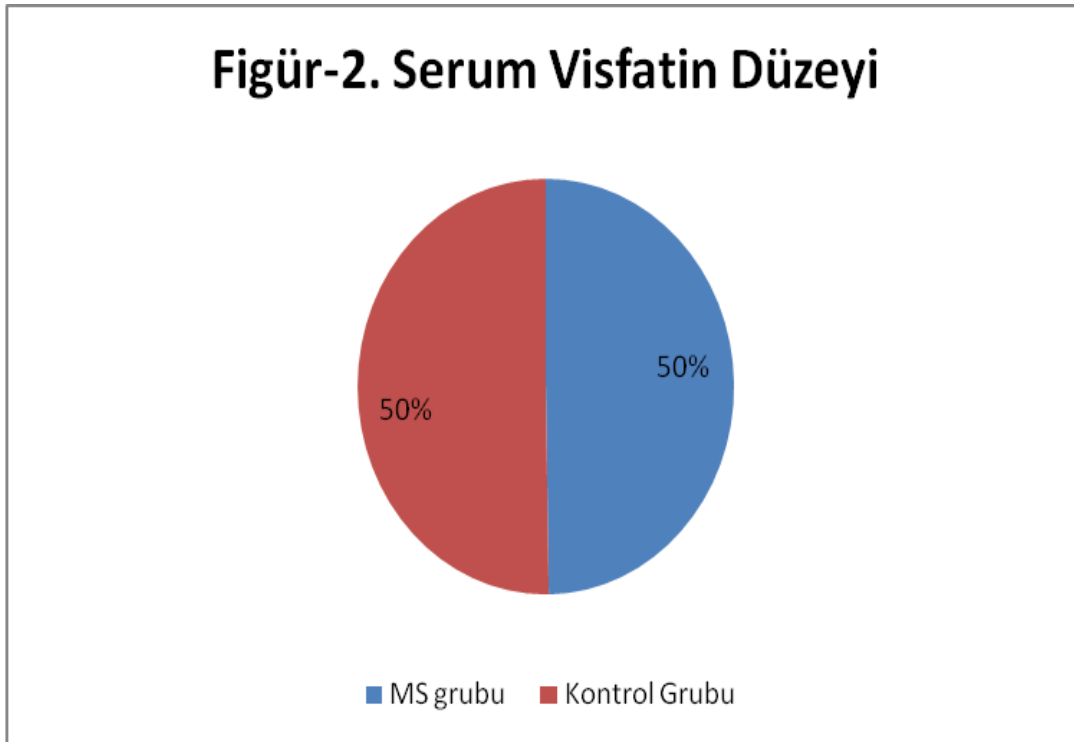
MS grubu, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yaş ve boy da fark olmamasına karşın kilo, VKİ, bel ve kalça çevreleri MS grubunda anlamlı olarak daha fazla bulundu (P değerleri sırasıyla, 0.03, 0.004, 0.0001 ve 0.0001 di).

Hem sistolik hem de diyastolik tansiyon MS grubunda daha yüksekti.

Serum parametrelerine bakıldığında da insülin düzeyleri, tokluk kan şekeri, HbA1c ve hsCRP düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (P değerleri sırasıyla, 0.0001, 0.08, 0.015 ve 0.005 ti).

Serum Visfatin düzeylerinde ise her iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı ($P=0.1$).

(Figür-2).



Lipid profillerinden HDL kolesterol metabolik sendrom grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha düşükken trigliserid daha yüksekti. LDL ve total kolesterol düzeyleri arasında ise anlamlı fark bulunamadı. Tablo5.te tüm karşılaştırmalar özetlenmiştir.

Tablo 5. Metabolik Sendrom ve Kontrol Grubunun Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Grup	N	Laboratuvar Referans Değerlerimiz	Ortalama	Std. Deviasyon	P değeri
Yaş	1	80		39,36	8,81	
	2	35		31,77	9,36	0,996
Boy	1	80		162,28	7,11	
	2	35		167,63	9,09	0,079
Kilo	1	80		96,48	14,72	
	2	35		66,23	9,59	0,034
VKİ	1	80		35,79	4,42	
	2	35		22,86	2,28	0,004
Bel Çevresi	1	80		106,10	12,29	
	2	35		86,09	6,78	0,0001
Kalça Çevresi	1	80		112,40	14,00	
	2	35		96,94	4,34	0,0001
Boyun Çevresi	1	80		34,91	4,96	
	2	35		31,03	2,08	0,0001
Sistolik TA	1	80		130,00	10,06	
	2	35		112,09	5,63	0,021
Diastolik TA	1	80		86,19	6,99	
	2	35		71,71	5,14	0,013
Açlık Kan Şekeri	1	80	74 – 109 mg/dL	102,30	11,30	
	2	35		93,57	8,84	0,119
Tokluk Kan Şekeri	1	80	110-140 mg/dL	118,22	20,96	
	2	35		106,63	14,45	0,008
İnsülin	1	80	6 – 28 µIU/mL	14,93	10,65	
	2	35		5,02	4,99	0,0001
HbA1c	1	80	% 4-6	5,73	0,30	
	2	35		5,45	0,22	0,015
hsCRP	1	80	0 – 3 mg/dL	7,41	10,21	
	2	35		1,65	2,00	0,005
Albumin/Kreatin (idrar)	1	80	0 – 29 mg/g	22,27	39,71	
	2	35		8,97	39,04	0,216
TSH	1	80		1,84	1,29	
	2	35	0.4 – 4 uIU/mL	1,47	0,93	0,016
Visfatin	1	80		24,08	1,20	
	2	35	Ng/mlitre	24,32	0,48	0,101
LDL kolesterol	1	80	100-129 mg/dl	112,94	33,06	
	2	35		101,37	29,71	0,532
HDL kolesterol	1	80	45 – 65 mg/dL	40,48	9,10	
	2	35		51,54	14,17	0,001
Total Kolesterol	1	80		189,70	40,12	
	2	35	120-200 mg/dl	169,80	33,20	0,461
Trigliserid	1	80	40-150 mg/dl	167,62	94,59	
	2	35		104,71	45,89	0,033
HOMA-IR	1	80	<2.7	3,67	2,85	
	2	35		1,65	1,91	0,010
Kreatinin	1	80	0.5-0.9 mg/dl	0,70	0,17	
	2	35		0,78	0,13	0,622
ALT	1	80	5-33 U/L	22,99	14,32	
	2	35		16,66	6,89	0,012
AST	1	80	5-32 U/L	21,62	10,88	
	2	35		20,50	7,30	0,239

MS li hastalar İD olanlar ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayrıldığında İD olan 45 (9 erkek, 36 kadın) hasta, İD olamayan 35 (2 erkek, 33 kadın) MS tanılı hasta saptandı. Her 2 grubun karakteristik özellikleri tablo-6 ve tablo-7 te verilmiştir.

Tablo 6. İnsülin Direnci Olan Metabolik Sendrom Hastalarının Karakteristik Özellikleri

	N	Ortalama	Std. Deviation
Yaş	45	38,27	9,24
Boy	45	163,09	7,82
Kilo	45	100,59	15,64
VKI	45	37,08	4,30
Bel Çevresi	45	108,64	12,88
Kalça Çevresi	45	113,80	14,56
Boyun Çevresi	45	35,77	4,80
Sistolik TA	45	131,55	9,99
Diastolik TA	45	87,11	6,35
Açlık Kan Şekeri	45	104,67	8,95
Tokluk Kan Şekeri	45	120,18	22,17
İnsülin	45	20,42	9,74
HbA1c	45	5,79	0,29
hsCRP	45	9,68	4,90
Albumin/Kreatinin (idrar)	45	20,82	12,52
TSH	45	1,71	1,28
Visfatin	45	24,04	1,33
LDL kolesterol	45	118,87	37,90
HDL kolesterol	45	38,38	7,20
Total Kolesterol	45	196,42	46,91
Trigliserid	45	178,56	90,65
Kreatinin	45	0,74	0,21
BUN	45	13,11	3,67
HOMA-IR	45	5,31	2,85
Hemoglobin	45	13,25	1,60
ALT	45	27,82	16,79
AST	45	24,60	13,25

Tablo 7. İnsülin Direnci Olmayan Metabolik Send. Hastaların Karakteristik Özellikleri

	N	Ortalama	Std. Deviation
Yaş	35	40,77	8,14
Boy	35	161,23	6,05
Kilo	35	91,21	11,68
VKI	35	34,12	4,05
Bel Çevresi	35	102,82	10,81
Kalça Çevresi	35	110,60	13,23
Boyun Çevresi	35	33,83	5,02
Sistolik TA	35	128,00	9,94
Diastolik TA	35	85,00	7,67
Açlık Kan Şekeri	35	99,26	13,27
Tokluk Kan Şekeri	35	115,71	19,30
İnsülin	35	7,87	3,06
HbA1c	35	5,66	0,30
hsCRP	35	4,48	2,35
Albumin/Kreatinin (idrâr)	35	24,14	11,70
TSH	35	2,00	1,30
Visfatin	35	24,13	1,01
LDL kolesterol	35	105,31	23,98
HDL kolesterol	35	43,17	10,58
Total Kolesterol	35	181,06	27,49
Trigliserid	35	153,54	98,95
Kreatinin	35	0,65	0,09
BUN	35	12,04	3,83
HOMA-IR	35	1,56	0,49
Hemoglobin	35	12,45	1,51
ALT	35	16,78	6,42
AST	35	17,80	4,60

İD olan ve olmayan MS li hastalar kendi aralarında karşılaştırıldığında ise yaş, boy, kilo, VKİ, kalça çevresi ve bel çevresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Açlık kan şekeri İD olan grupta 104(sd 9), İD olmayan grupta 99 (sd 13) olup *P* değeri 0.025 ti. Tokluk kan şekeri İD olan grupta daha yüksek olmasına karşın anlamlı fark yoktu.

İnsülin düzeyleri, hsCRP düzeyleri İD olan grupta anlamlı olarak daha fazlaydı (*P* değeri 0.02 ve 0.009 sırasıyla).

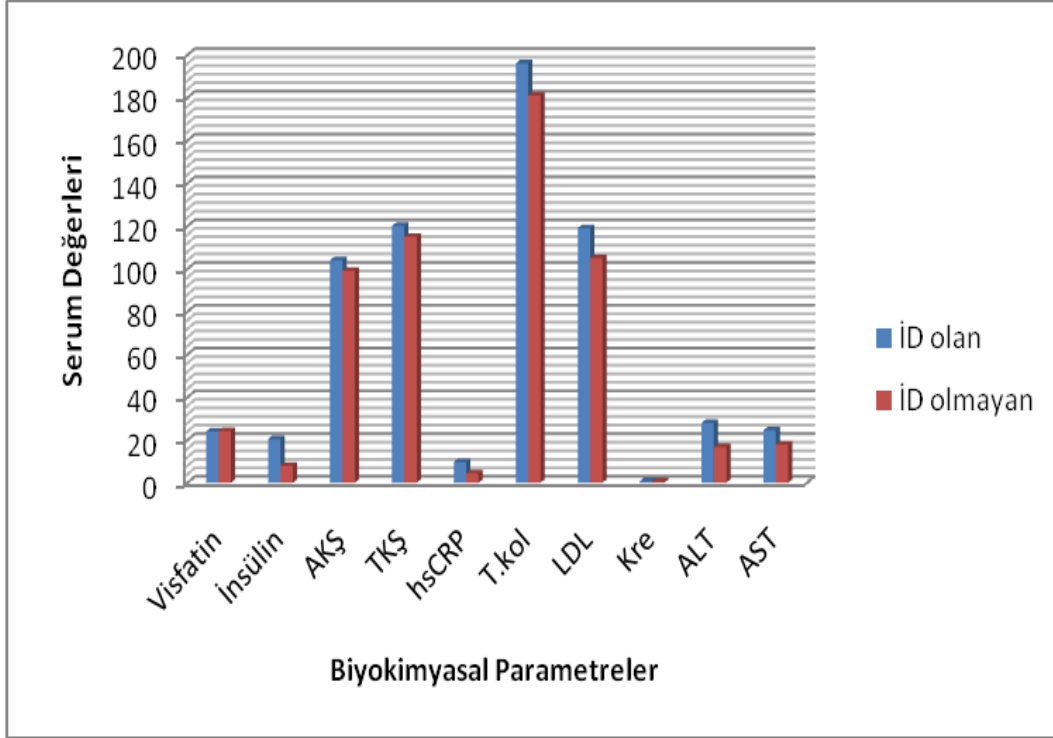
Lipid profillerine baktığımızda HDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinde anlamlı fark yokken, LDL ve total kolesterolde İD olan grupta daha yüksek değerler bulundu (*P* 0.002 ve 0.002 idi).

İlginç olarak serum kreatin değerleri normal değerler arasında olmakla birlikte İD olan MS li grupta daha yüksekti(0.74mg/dL ‘e 0.65 mg/dL, *P*:0.005)

Karaciğer fonksiyon testlerinden ALT ve AST değerleri İD olan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu (*P*:0.001, 0.001 idi).

Figür 3 te İD olan ve olmayan gruptaki anlamlı değerler verilmiş olup tablo 8 de tüm değerler bildirilmiştir.

Figür-3. İnsülin Direnci Olan ve Olmayan Metabolik Sendromlu Hastaların Biyokimyasal Özellikleri

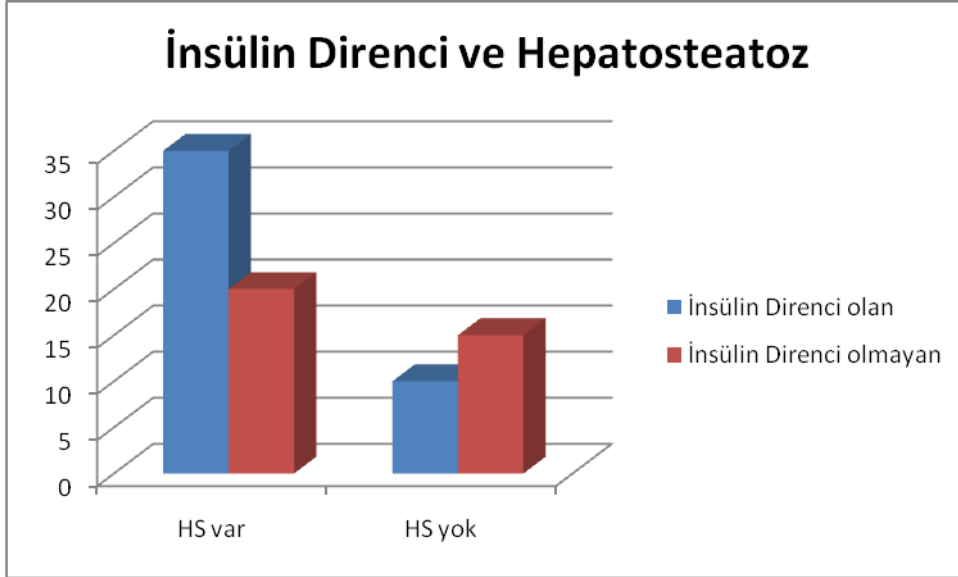


Tablo 8. insülin Direncine Göre Metabolik Sendromlu Hastaların Özellikleri.

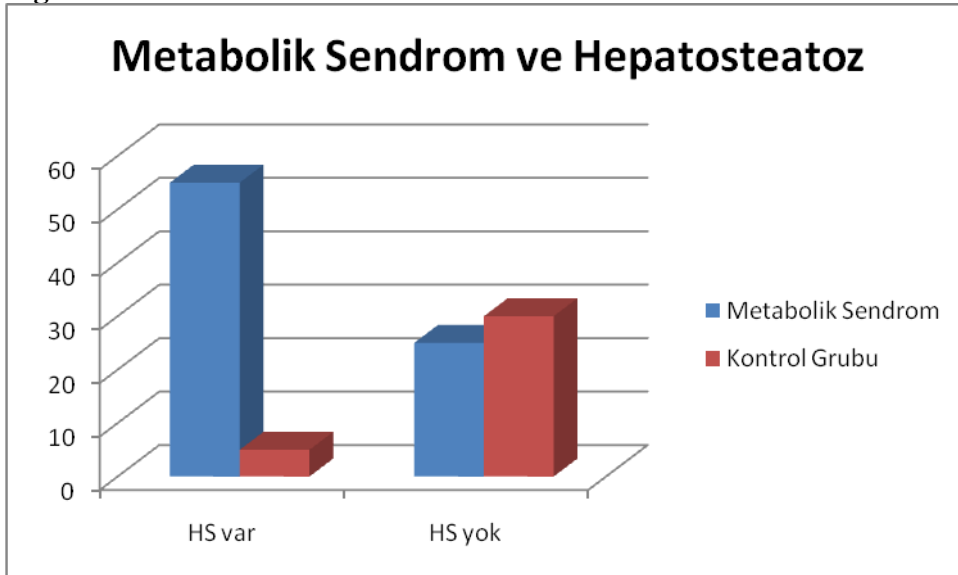
iD grup	N	Laboratuvarımız Referans Değerleri	Ortalama	Std. Deviasyon	P değeri
Yaş	1,00 2,00	45 35	38,27 40,77	9,24 8,14	0,176
Boy	1,00 2,00	45 35	163,09 161,23	7,82 6,05	0,150
Kilo	1,00 2,00	45 35	100,59 91,21	15,64 11,68	0,119
VKI	1,00 2,00	45 35	37,08 34,12	4,30 4,05	0,785
Bel Çevresi	1,00 2,00	45 35	108,64 102,829	12,88 10,81	0,604
Kalça Çevresi	1,00 2,00	45 35	113,800 110,600	14,56 13,23	0,364
Boyun Çevresi	1,00 2,00	45 35	35,767 33,829	4,80 5,02	0,428
Sistolik TA	1,00 2,00	45 35	131,556 128,000	9,99 9,94	0,967
Diastolik TA	1,00 2,00	45 35	87,111 85,000	6,35 7,67	0,084
Açlık kan şekeri	1,00 2,00	45 35	74-109 mg/dl 104,6667 99,2571	8,95 13,27	0,025
Tokluk kan şekeri	1,00 2,00	45 35	110-140 mg/dl 120,1778 115,7143	22,17 19,30	0,301
İnsülin	1,00 2,00	45 35	6-28 μIU/mL 20,4200 7,8729	9,74 7,06	0,026
HbA1c	1,00 2,00	45 35	% 4.4-6.0 5,7867 5,6629	0,29 0,30	0,696
hsCRP	1,00 2,00	45 35	0-3 mg/dl 9,6838 4,4800	5,90 3,35	0,009
Albumin/ Kreatinin	1,00 2,00	45 35	0_29mg/g 20,8213 24,1389	12,51 10,70	0,966
TSH	1,00 2,00	45 35	0.4- 4 uIU/ml 1,7106 2,0074	1,28 1,30	0,710
Vİsfatın	1,00 2,00	45 35	Ng/mlitre 24,044667 24,133429	1,33 1,01	0,680
LDL kolesterol	1,00 2,00	45 35	100-129 mg/dl 118,867 105,314	37,90 23,98	0,002
HDL kolesterol	1,00 2,00	45 35	45-65 mg/dl 38,38 43,17	7,20 10,58	0,112
Total kolesterol	1,00 2,00	45 35	120-200 mg/dl 196,42 181,06	46,91 27,49	0,002
Trigliserid	1,00 2,00	45 35	40-150 mg/dl 178,564 153,543	90,65 98,95	0,477
HOMA-IR	1,00 2,00	45 35	<2.7 5,3118 1,5591	2,85 0,49	0,0001
Kreatinin	1,00 2,00	45 35	0.5-0.9 mg/dl ,7427 ,6554	0,21 0,09	0,005
ALT	1,00 2,00	45 35	5-33 U/L 27,8256 16,7754	16,79 6,42	0,001
AST	1,00 2,00	45 35	5-32 U/L 24,600 17,800	13,25 4,60	0,001

Abdomen ultrasonografi ile İD olan MS li grupta ile 35 hastada, İD olmayan MS li grupta 20 hastada hepatosteatoz saptandı (chi-kare P 0.086) ancak 2 grup arasında anlamlı fark yoktu. MS li grupta toplam 55 hastada, sağlıklı grupta ise 5 hastada hepatosteatoz saptandı (chi-kare P 0,0001) (Figür 4 ve 5).

Figür 4.



Figür 5.



5. TARTIŞMA

Metabolik sendromlu hastalarda serum visfatin düzeylerinin araştırıldığı çalışmamızda; MS tanılı 80 hasta ile sağlıklı 35 kontrol grubu arasında istatistiksel olarak serum visfatin düzeyleri açısından anlamlı fark bulunamadı. İlave olarak MS hastalarında İD olanlar ile İD olmayanlar arasında da serum visfatin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanamadı. Ancak yüksek duyarlılıklı C reaktif protein (hsCRP) düzeyleri MS hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. HsCRP düzeyleri İD olan hastalarda İD olmayanlara kıyasla daha yüksek saptandı. Hepatosteatoz MS li hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla bulunmakla birlikte İD olan ve olmayan MS li hasta grubu arasında fark bulunamadı.

MS, insülin direnci temelinde ortaya çıkan ve klinik tablosunda tip2 DM, abdominal obezite, esansiyel hipertansiyon, dislipidemi ve fibrinoliz defekti bulunan, çoğunlukla koroner kalp hastalığına yol açan prematüre aterosklerozun yer aldığı bir semptom kompleksidir (102). Gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlarda şişmanlama ve sedanter hayatın artması sonucunda prevalansının gün geçtikçe arttığı aşıkardır.

ID, metabolik değişiklikler ve yağ dokusu arasında önemli bir yer tutmaktadır. Son zamanlarda tanımlanan birçok inflamatuvar belirteç ve adipokinin, obezite derecesi ve MS ile ilişkisi gösteren çalışmalar yapılmıştır. Adipoz dokunun sadece enerji kaynağı olmaması, birçok sitokin ve yağ dokusu kaynaklı peptidleri salgılama yeteneği olan aktif bir organ olması, yeni metabolik belirteçlerin varlığını araştırmak için çalışmalara kaynak oluşturmaktadır (103).

Yeni bir protein olan visfatin lenfositlerden salgılanan aynı zamanda adipoz dokudan da salgılandığı gösterilmiştir. İlk zamanlarda fizyolojik rolü üzerinde çok yorum yapılmayan bu

protein, önceleri ‘pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF)’ olarak adlandırılmıştı. Adipoz dokunun metabolik hastalıkların patogeneziindeki rolü azımsanamaz. Bu protein-adipoz doku ilişkisi üzerine ilk yapılan çalışma 2005 yılında Fukuhara ve ark. tarafından yayınlandı. Bu çalışmayla, PBEF olarak bilinen proteinin, hem insanlarda hem de farelerde visceral adipoz dokudan daha fazla salgılandığı ortaya konuldu ve ‘visfatin’ olarak anılmaya başlandı. Aynı çalışmada visfatinin biyolojik etkileri değerlendirilerek farelerde rekombinant visfatinin akut intravasküler enjeksiyonunun plazma glukoz düzeylerini dakikalar içerisinde düşürdüğü gösterildi. Visfatin kronik maruziyette, farelerde plazma glukoz ve insülin düzeyleri üzerine etkisinin zayıfladığı ifade edildi. Aynı çalışmada, visfatinin insülin-mimetik etki gösteren bir adipositokin olduğu yorumu yapıldı. Fukuhara ve ark. nın bu ayrıntılı, iyi planlanmış çalışmaları, visfatin adlı adipositokin, metabolik hastalıkların patogeneziindeki yerini, tanısını, tedavi yollarına alternatif yaklaşımlar getirip getiremeyeceğine yönelik konumunu belirlemek için yapılan yeni çalışmalara ön ayak olmuştur. Yapılan başka çalışma verilerinde de, Fukuhara ve ark. nı destekler nitelikte, insülin direnci, obezite ve bunlarla ilişkili metabolik hastalıkların patogeneziinde yağ hücrelerindeki visfatin ekspresyonunun insülin bağımsız selektif düzenleyici bir mekanizma olarak katkısı olabileceği ve visfatinin insülin-mimetik etkisinin doğrulandığı vurgulandı (93, 103-106).

Pagano ve ark çalışmalarında, obezlerde plazma visfatin düzeylerinin düşük olduğunu fakat visceral adipoz doku visfatin m-RNA’sının kontrol grubuna göre anlamlı yüksekliğini ve BKİ ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildirdiler (107). Ayrıca morbid obez olgulara uygulanan gastrik band uygulaması sonrasında, yüksek olan visfatin düzeylerinin düştüğünün gösterilmesi obezite-insülin direnci ilişkisinde visfatinin rolü olabileceği düşüncesini destekler nitelikteydi (108). Bu bulgular obezite-insülin direnci gelişimi sürecinde, visfatinin diyabet tanı ve tedavisi üzerine etkisini irdeleyen yapılan çalışma örneklerini tetikledi (103). Visfatinin hücrel rolü tam olarak bilinmemekle birlikte, adiposit differansiasyonu üzerine otokrin ve parakrin etkileri olabileceği, ayrıca insülinin periferik dokudaki etkisini düzenleyen

endokrin fonksiyon gösterebileceği ileri düşünülmüştür (109). İnvitro çalışmalarda glikoz transportunu ve lipogenezisi arttırdığı saptanmıştır (110). Tayvanlılarda yapılan bir çalışmada visfatinin obezite ve tip 2 DM ile ilişkili olduğu görülmüştür (111). Buna rağmen Avrupalılarda yapılan bazı çalışmalarda ise visfatinin visseral yağ dokusu ve insülin duyarlılığıyla arasında bir ilişki saptanmamıştır (112,113). Obeziteyle visfatinin ilişkisine ait bulgular çok çelişkilidir. Haider ve ark. ları morbid obezlerde visfatinin belirgin yükseldiğini ve gastrik band cerrahisi sonrası ise serum düzeylerinin azaldığını göstermiştir (114). Başka bir çalışmada ise plazma visfatin düzeyleri obez kişilerde anlamlı olarak düşük bulunmuştur (115). Bizim çalışmamızda da metabolik sendromlu hastalarda VKİ, Bel-Kalça çevresi ile visfatin düzeyleri arasında ilişki saptanmadı.

Wang ve Yu Polikistik overli hastalarda serum visfatin, adiponektin ve leptin seviyelerini incelemek için yaptıkları çalışmada PKOS'li hastalarda visfatin ve leptin seviyelerinin yüksek, adiponektin seviyesinin düşük olduğunu bulmuştur. Ayrıca visfatin seviyesinin insülin direnci ile pozitif korelasyonu olduğunu bulmuşlardır (116). Berndt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada visfatinle insülin duyarlılığı arasında bir ilişki saptanmamıştır (117). Subkutan ve visseral yağ dokusu visfatin ekspresyonları arasında da bir fark bulunamamıştır. Ayrıca visseral yağ dokusu miktarıyla serum visfatin düzeyleri arasında da bir ilişki görülmemiştir (118). Bizim çalışmamızda da hastalarımızın VKİ 25 ve üzeri olmasına rağmen kontrol grubu ile MS tanılı hastalarda visfatin düzeyleri benzerdi.

Baska bir çalışmada ise insülin sekresyonu ile visfatin arasındaki ilişki incelenmiş, serum visfatin düzeyleriyle insülin direnci arasında bir ilişki gösterilememiştir. Bu çalışmada serum visfatin düzeyleri daha önceden diyabet tanısı konmuş hastalarda kontrol grubuna oranla yüksek bulunurken, yeni diyabet tanısı almış hastalarda kontrol grubundan farksız bulunmuştur (119). Bizim çalışmamızda da İnsülin düzeyleri anlamlı olarak MS hastalarında

yüksek bulunmuştu ancak visfatin düzeyleri ile insülin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada yeni teşhis edilmiş tip 2 diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı olan olgularda, diabetik grupta kontrol grubuna göre visfatin düzeyleri yüksek bulunmuş. Ancak visfatin düzeyleri ile VKİ, kan basıncı, insülin, kan şekeri, lipid parametreleri ve HOMA-IR ile korelasyonu bulunmamıştır (120). Benzer hasta grupları ile Çin’de yapılmış başka bir çalışmada ise, diabetiklerde açlık ve postprandial visfatin düzeyleri anlamlı düşük bulunmuştur. Ayrıca BKİ, bel kalça oranı ile pozitif, HbA1c ve 2. saat kan şekeri ile negatif korelasyon göstermiştir (121). Yine normal-bozulmuş glukoz toleransı-diyabeti olan olguların değerlendirildiği çalışmada ilginç şekilde, erkek olgularda visfatin düzeyleri ile VKİ ve bel-kalça oranı arasında anlamlı korelasyon tespit edilmesine rağmen kadın olgularda bir korelasyon bulunmamıştı (122). Bizim çalışmamızda da kadın ve erkek hasta gruplarında anlamlı fark yoktu ancak çalışmamızda erkek kadın dağılımı kadın lehine daha fazlaydı.

Bazı çalışma verilerinde ise, plazma visfatin düzeyleriyle bel çevresi, AKŞ ve insülin düzeyi arasında bir ilişki bulunmadığı, tip2 DM gelişiminde rolünün şüpheli olduğu fakat inflamasyonla ilişkisi olabileceği bildirilmişti (123-125). Ancak bizim çalışmamızda visfatin düzeyleri ile hsCRP düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

2009 yılında Konya’da yapılan bir çalışmada MS’li hastalarla sağlıklı kontrol grubu arasında visfatin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştı (126). Bizim çalışmamızda da visfatin düzeylerinin MS’li hastalarda, kontrol grubu ile benzer bulunmuştu. Bunun nedeni vaka sayımızın sınırlı olması ya da visfatin düzeylerinin toplumlar arasında farklılıklar göstermesinden dolayı olabilir.

Kronik inflamasyon hem metabolik sendrom, hem de gelecekteki kardiyovasküler olaylar ile ilişkilidir. Bu durum obezite artmış hsCRP ile ifade edilir. İnsülin rezistansı fazla miktarda CRP salınımına sebep olabilir, bu etki insülinin hepatik akut faz proteini sentezi üzerine olan etkisine bağlıdır. Kesin mekanizma tam olarak bilinmemekte olup insülin rezistansı, dislipidemi ile inflamatuvar süreç metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiden sorumlu görülmektedir (127-129). 2003 yılında Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) ile AHA tarafından, hsCRP ölçümünün inflamasyonun sensitif bir göstergesi olduğu ve kardiyovasküler risk değerlendirmesinde diğer kanıtlanmış risk faktörlerine ilave edilebileceği açıklanmıştır (130). Çalışmamızın tanısal değerinin güçlendirilmesi amacıyla bizde hastalarımızda CRP yerine hsCRP ölçtük. Çalışma sonuçlarımıza göre hsCRP düzeyleri MS'li hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştu. İD olan MS'li hasta grubunda İD olmayan metabolik sendromlu hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Laaksonen ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, henüz MS gelişmemiş 680 erkek 11 yıl boyunca izlenmiş, bu kişilerin 143'ünde metabolik sendrom geliştiği tespit edilmiştir. HsCRP düzeyi > 3 mg/L olan bireylerde MS birkaç kat daha fazla bulunmuştur (131). Bizim çalışmamızda da hsCRP değerleri MS grubunda 7 mg/L bulunmuştu.

Çalışma verilerimize göre MS grubunda ALT düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti ancak AST düzeyleri benzerdi. Yapılan abdominal ultrasonografi ile MS'li hasta grubunda anlamlı derecede hepatosteatoz saptandı. İlave olarak İD olan MS'li ile İD olmayan MS'li hastalarda ALT ve AST düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti. Ancak abdominal ultrasonografide hepatosteatoz yönünden anlamlı fark saptanmadı. Bazı araştırmacılar hepatosteatozun, metabolik sendromun karaciğerdeki belirtisi olduğunu düşünmektedir (132-133). Metabolik sendrom yaygın bir problemdir ve prevalansının yüksek olması nedeniyle büyük bir nüfus hepatosteatoz gelişimi açısından risk altındadır (134). Hamaguchi ve ark. erkek ve kadınlarda hepatosteatoz gelişimi ile metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi

belirlemek için yaptıkları bir çalışmada başlangıç incelemesinde karaciğer yağlanması olmayan 1694 erkek ve 1453 kadın bireyi çalışmaya almışlar ve ortalama 2 yıl takip etmişlerdi (135). Takip süresi sonunda hastaların ikinci incelemelerinde 241 (%14,22) erkek hastada ve 67 (%4,61) kadın hastada hepatosteatoz tespit edilmiştir. Hepatosteatoz gelişiminde risk faktörleri değerlendirildiğinde, başlangıçta metabolik sendrom varlığı ve izlem süresince kilo alımı, nonalkolik yağlı karaciğer bağımsız risk faktörü olarak ilişkili bulunmuştur. Sonuç olarakta metabolik sendromun nonalkolik yağlı karaciğer için güçlü bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (112).

SONUÇ

Metabolik sendromlu hastalarda visfatin düzeylerinde literatürdeki çoğu çalışma ile benzer olarak bizim çalışmamızda da kontrol grubuna benzer bulundu. Bu nedenle visfatinin metabolik hastalıkların patogenezinde sorumlu olabilecek bir belirleyici gibi davranmadığı görüşünü destekler niteliktedir.

Visfatin düzeyleri ile metabolik sendrom arasındaki ilişki toplumsal farklılıklar göstermekte olup visfatinin MS ile direk ilişkisi halen tartışmalıdır. Serum düzeylerindeki azalma ile adipoz dokudaki ekspresyonunun artışı visfatinin insülin direnci ile ilişkili olabileceğini desteklemekle birlikte enflamasyonla ilişkili olabileceğini de destekleyen görüşler olmakla birlikte bizim çalışmamızda hsCRP düzeyleri ve visfatin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştı. Bu nedenle visfatin ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595.
2. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991; 14: 173.
3. Lindsay RS, Howard BV. Cardiovascular risk associated with the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep*. 2004; 4: 63.
4. Koh KK, Han, SH, Quon, MJ. Inflammatory markers and the metabolic syndrome insights from therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1978.
5. Richelsen B, Pedersen SB. Associations between different anthropometric measurements of fatness and metabolic risk parameters in non-obese, healthy, middle-aged men. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995; 19: 169.
6. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes*. 1998; 47: 699.
7. Conus F, Allison DB, Rabasa-Lhoret R, et al. Metabolic and behavioral characteristics of metabolically obese but normal-weight women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 5013.
8. St-Onge MP, Janssen I, Heymsfield SB. Metabolic syndrome in normal-weight Americans: new definition of the metabolically obese, normal-weight individual. *Diabetes Care*. 2004; 27: 2222.
9. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*. 1991; 34: 416.

10. Haffner, SM, Valdez, RA, Hazuda, HP, et al. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes*. 1992; 41: 715.
11. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005; 365:1415.
12. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28: 2289.
13. Ferrannini E. Metabolic syndrome: a solution in search of a problem. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 396.
14. Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Circulation*. 2006; 113:2943.
15. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 399.
16. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Klavuzu. 2009.
17. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Does the new International Diabetes Federation definition of the metabolic syndrome predict CHD any more strongly than older definitions? Findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia*. 2006; 49: 41.
18. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003; 107:391.
19. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*. 2000; 102: 42.

20. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003; 107: 363.
21. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*. 2002; 51: 1131.
22. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001; 286:327.
23. Hu FB, Meigs JB, Li TY, et al. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes*. 2004; 53: 693.
24. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2004; 110:380.
25. Langenberg C, Bergstrom J, Scheidt-Nave C, et al. Cardiovascular death and the metabolic syndrome: role of adiposity-signaling hormones and inflammatory markers. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1363.
26. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003; 111:1805.
27. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın baş suçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyolojisi Dergisi*. 2002; 30: 815.
28. Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A, Erol Ç, Öngen Z, Temizhan A, Çelik Ş. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutrition*. 2007; 61: 548-53.
29. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care*. 2005; 28: 2745.
30. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, et al. Metabolic syndrome as a precursor of

- cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005; 112:3066.
31. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*. 2003; 163:427.
 32. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 1999; 159:1104.
 33. Lamberti JS, Olson D, Crilly JF, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among patients receiving clozapine. *Am J Psychiatry*. 2006; 163:1273.
 34. LaMonte MJ, Barlow CE, Jurca R, et al. Cardiorespiratory fitness is inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: a prospective study of men and women. *Circulation*. 2005; 112:505.
 35. Pankow JS, Jacobs DR Jr, Steinberger J, et al. Insulin resistance and cardiovascular disease risk factors in children of parents with the insulin resistance (metabolic) syndrome. *Diabetes Care*. 2004; 27: 775.
 36. Mills GW, Avery PJ, McCarthy MI, et al. Heritability estimates for beta cell function and features of the insulin resistance syndrome in UK families with an increased susceptibility to type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2004; 47: 732.
 37. Meigs JB, Panhuysen CI, Myers RH, et al. A genome-wide scan for loci linked to plasma levels of glucose and HbA(1c) in a community-based sample of Caucasian pedigrees: The Framingham Offspring Study. *Diabetes*. 2002; 51: 833.
 38. Manson JE, Skerrett PJ, Greenland P, VanItallie TB. The escalating pandemics of obesity and sedentary lifestyle. A call to action for clinicians. *Arch Intern Med*. 2004; 164:249.
 39. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, et al. 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. *Circulation*. 2004; 109:551.
40. Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM, et al. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 3671.
 41. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the "metabolic syndrome" and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002; 51: 3120.
 42. Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care*. 2003; 26: 861.
 43. Klein BE, Klein R, Lee KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. *Diabetes Care*. 2002; 25: 1790.
 44. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2003; 108:414.
 45. Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, et al. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet*. 2008; 371:1927.
 46. Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. *Diabetes Care*. 2008; 31: 1898.
 47. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1769.
 48. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med*. 2006; 119:812.
 49. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of

- longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 403.
50. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 2906.
51. Ingelsson E, Sullivan LM, Murabito JM, et al. Prevalence and prognostic impact of subclinical cardiovascular disease in individuals with the metabolic syndrome and diabetes. *Diabetes.* 2007; 56: 1718.
52. Saely CH, Koch L, Schmid F, et al. Adult Treatment Panel III 2001 but Not International Diabetes Federation 2005 Criteria of the Metabolic Syndrome Predict Clinical Cardiovascular Events in Subjects Who Underwent Coronary Angiography. *Diabetes Care.* 2006; 29: 901.
53. Marceau P, Biron S, Hould FS, et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 1513.
54. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med.* 2005; 143:722.
55. Hanley AJ, Williams K, Festa A, et al. Liver markers and development of the metabolic syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes.* 2005; 54: 3140.
56. Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med.* 2004; 140:167.
57. Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic Syndrome and the Risk for Chronic Kidney Disease among Nondiabetic Adults. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 2134.
58. Pasquali R, Gambineri A, Anconetani B, et al. The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long-term oestrogen-progestagen treatment. *Clin Endocrinol.* 1999; 50: 517.
59. Ip MS, Lam B, Ng MM, et al. Obstructive sleep apnea is independently associated

- with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165:670.
60. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med*. 2007; 120:442.
61. 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.
62. Lloyd-Jones DM, Liu K, Colangelo LA, et al. Consistently stable or decreased body mass index in young adulthood and longitudinal changes in metabolic syndrome components: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Circulation*. 2007; 115:1004.
63. Reaven G, Segal K, Hauptman J, et al. Effect of orlistat-assisted weight loss in decreasing coronary heart disease risk in patients with syndrome X. *Am J Cardiol*. 2001; 87: 827.
64. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, et al. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med*. 2000; 160:1321.
65. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA*. 2004; 292:1440.
66. Tortosa A, Bes-Rastrollo M, Sanchez-Villegas A, et al. Mediterranean diet inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: the SUN prospective cohort. *Diabetes Care*. 2007; 30: 2957.
67. Salas-Salvado J, Fernandez-Ballart J, Ros E, et al. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med*. 2008; 168:2449.
68. Azadbakht L, Mirmiran P, Esmailzadeh A, et al. Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome.

- Diabetes Care. 2005; 28: 2823.
69. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2003; 26: 2261.
70. Despres JP, Pouliot MC, Moorjani S, et al. Loss of abdominal fat and metabolic response to exercise training in obese women. *Am J Physiol*. 1991; 261:E159.
71. Klein S, Fontana L, Young VL, et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004; 350:2549.
72. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005; 142:611.
73. Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat Rev Drug Discov*. 2004; 3: 771.
74. Despres JP, Golay A, Sjostrom L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med*. 2005; 353:2121.
75. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, et al. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 295:761.
76. Pedro SR, Carolina SV, Oliveira Fernando MA, Giuffrida André FR. Visfatin, glucose metabolism and vascular disease: a review of evidence. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2010, 2: 21.
77. Bulcao C, Ferreira SR, Giuffrida FM, Ribeiro-Filho FF: The new adipose tissue and adipocytokines. *Curr Diabetes Rev*. 2006, 2(1):19-28.
78. Goldstein BJ, Scalia R: Adiponectin: A novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004, 89(6):2563-2568.
79. Mantzoros, CS, Li, T, Manson, JE, et al. Circulating adiponectin levels are associated

- with better glycemic control, more favorable lipid profile, and reduced inflammation in women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4542.
80. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2006; 116:1784.
81. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 1930.
82. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes*. 2001; 50: 2094.
83. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999; 257: 79.
84. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med*. 2001; 7: 941.
85. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*. 2003; 423:762.
86. Qi L, Rimm E, Liu S, et al. Dietary glycemic index, glycemic load, cereal fiber, and plasma adiponectin concentration in diabetic men. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1022.
87. Qi L, Meigs JB, Liu S, et al. Dietary fibers and glycemic load, obesity, and plasma adiponectin levels in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1501.
88. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*. 2004; 291:1730.
89. Han SH, Quon MJ, Kim JA, Koh KK. Adiponectin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 531.

90. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, et al. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Circulation*. 2006; 114:623.
91. Wannamethee SG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Circulating adiponectin levels and mortality in elderly men with and without cardiovascular disease and heart failure. *Arch Intern Med*. 2007; 167:1510.
92. Laughlin GA, Barrett-Connor E, May S, Langenberg C. Association of adiponectin with coronary heart disease and mortality: the Rancho Bernardo study. *Am J Epidemiol*. 2007; 165:164.
93. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, et al: Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005, 307(5708):426-430.
94. Garten A, Petzold S, Barnikol-Oettler A, Körner A, Thasler WE, Kratzsch J, Kiess W, Gebhardt R: Nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT/PBEF/visfatin) is constitutively released from human hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010, 391(1):376-81.
95. Costford SR, Bajpeyi S, Pasarica M, Albarado DC, Thomas SC, Xie H, Church T, Jubrias SA, Conley KE, Smith SR: Skeletal Muscle NAMPT is Induced by Exercise in Humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010; 98: E117-E126.
96. Krzysik-Walker SM, Ocón-Grove OM, Maddineni SR, Hendricks GL, Ramachandran R: Is visfatin an adipokine or myokine? Evidence for greater visfatin expression in skeletal muscle than visceral fat in chickens. *Endocrinology*. 2008; 149(4):1543-50.
97. Skop V, Kontrová K, Zídek V, Sajdok J, Pravenec M, Kazdová L, Mikulík K, Zídková J. Autocrine effects of visfatin on hepatocyte sensitivity to insulin action. *Physiol Res*. 2009.
98. Revollo JR, Korner A, Mills KF, Satoh A, Wang T, Garten A, Dasgupta B, Sasaki Y, Wolberger C, Townsend RR, et al: Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion

- in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metab.* 200; 6(5):363-375.
99. Curat CA, Wegner V, Sengenès C, Miranville A, Tonus C, Busse R. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia.* 2006; 49: 744-7
 100. Varma V, Yao-Borengasser A, Rasouli N, Bodles AM, Phanavanh B, Lee MJ, Starks T, Kern LM, Spencer HJ, McGehee RE Jr, Fried SK, Kern PA: Human visfatin expression: relationship to insulin sensitivity, intramyocellular lipids, and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 666-672.
 101. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Fuanahashi T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura I: Retraction. *Science* 2007; 318(5850):565
 102. Reaven GM, Laws A. Insulin resistance, compensatory hyperinsulinaemia, and coronary heart disease. *Diabetologia.* 1994; 37: 948-52.
 103. Süheyla Görar, Cavit Çulha, Yavuz Selim Demir, Rüştü Serter, Yalçın Aral. Visfatin: Obezite ve Metabolik Sendrom ile İlişkisi. *Türk JEM.* 2010;14: 35-8.
 104. Samal B, Sun Y, Stearns G, et al. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol.* 1994; 14: 1431-1437.
 105. Kralish S, Klein J, Lossner U, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, Fasshauer M. Hormonal regulation of the novel adipocytokine visfatin in 3T3-L1 adipocytes. *J Endocrinol.* 2005; 185: R-R8.
 106. Haider DG, Schaller G, Kapiotis S, Maier C, Luger A, Wolzt M. The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin. *Diabetologia.* 2006; 49: 1909-1914.
 107. Pagano C, Pilon C, Olivieri M, Mason P, Fabris R, Serra R, Milan G, Rossato M,

- Federspil G, Vettor R. Reduced plasma visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 3165-3170.
108. Haider DG, Schindler K, Schaller G, Prager G, Wolzt M, Ludvik B. Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 1578-1581.
109. Arner P. Insulin resistance in type 2 diabetes – role of the adipokines. *Curr Mol Med.* 2005; 5: 333–339.
110. Sethi JK, Vidal-Puig A. Visfatin: the missing link between intraabdominal obesity and diabetes? *Trends Mol Med.* 2005 Aug;11(8):344-7.
111. Chen MP, Chung FM, Chang DM, Tsai JC, Huang HF, Shin SJ. Elevated plasma levels of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 91: 295-299.
112. Berndt J, Kloting N, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schon MR. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes.* 2005; 54: 2911 -2916.
113. Krzyzanowska K, Krugluger W, Mittermayer F, Rahman R, Haider D, Shnawa N. Increased visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Clin Sci.* 2006; 110:605-609.
114. Haider DG, Schindler K, Schaller G, Prager G, Wolzt M, Ludvik B. Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 1578-1581.
115. Pagano C, Pilon C, Oliveri M, Mason P, Fabris R, Serra R. Reduced plasma visfatin/pre-B cell colony enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 3165-3170.
116. Wang Y, Yu P. Clinical significance and changes of serum visfatin, adiponectin and

- leptin levels in patients with polycysticovarian syndrome. *JcentSouthUniv (MedSci)*. 2009.
117. Berndt J, Klöting N, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön MR. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes*. 2005.
 118. Arner P: Visfatin: a true or false trail to type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 28–30.
 119. López-Bermejo A, Chico-Julià B, Fernández-Balsells M, Recasens M, Esteve E, Casamitjana R, Ricart W, Fernández-Real JM. Serum visfatin increases with progressive beta-cell deterioration. *Diabetes*. 2006; 55: 2871-2875.
 120. Doğru T, Sönmez A, Taşçı I, Bozoglu E, Yilmaz MI, Genc H, Erdem G, Gok M, Bingol N, Kilic S, Ozgurtas T, Bingol S. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006.
 121. Li L, Yang G, Li Q, Tang Y, Yang M, Yang H, Li K. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006; 114: 544-548.
 122. Jian WX, Luo TH, Gu YY, Zhang HL, Zheng S, Dai M, Han JF, Zhao Y, Li G, Luo M. The visfatin gene is associated with glucose and lipid metabolism in a Chinese population. *Diabet Med*. 2006; 36: 967-973.
 123. Zhang YY, Gottardo L, Thompson R, Powers C, Nolan D, Duffy J, Marescotti MC, Avogaro A, Doria A. A visfatin promoter polymorphism is associated with low-grade inflammation and type 2 diabetes. *Obesity*. 2006; 14: 2119-2126.
 124. Berndt J, Klöting N, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön MR, Stumvoll M, Blüher M. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes*. 2005; 54: 2911-2916.
 125. Curat CA, Wegner V, Sengenès C, Miranville A, Tonus C, Busse R, Bouloumié A.

Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia*. 2006; 49: 744-747.

126. Ayşe Şenelmiş. Metabolik Sendromlu Hastalarda ve Sağlıklı Bireylerde Serum Visfatin Düzeyleri ve paraoksonaz Enzim Aktivitelerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı. 2009.
127. 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.
128. 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 Obesity atherosclerosis study. *Diabetes*. 2005: 3140 – 7.
129. Michael HD. Management of Dyslipidemia in Patients with Complicated Metabolic Syndrome. *American Journal of Cardiology*. 2005; 96: 22- 25.
130. Pearson T, Mensah AG, Alexander WR, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. *Circulation*. 2003; 107: 499- 511.
131. Laaksonen DE, Niskanen L, Nyyssönen K, Punnonen K., Tuomainen PT. et al. C-reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetologia*. 2004; 47: 1403-10.
132. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, Melchionda N, Rizzetto M. Nonalcoholic Fatty Liver, Steatohepatitis and the Metabolic Syndrome. *Hepatology*. 2003; 37: 917-23.
133. Hui JM, Farrell GC. Clear messages from sonographic shadows? Links between metabolic disorders and liver disease, and what to do about them. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 18: 1115.
134. Akbar DH, Kawther AH. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome: what we know and what we don't know. *Med Sci Monit*. 2006; 12: 23-6.

135.Hamaguchi, M, Kojima, T, Takeda, N, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med.* 2005; 143:722.

8.ÖZGEÇMİŞ

1974 yılında Uşak'ta doğdum. İlkokul ortaokul ve lise eğitimi Uşak'ta bitirdim. Üniversite eğitimimi Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tamamladıktan sonra mecburi hizmetimi Nevşehir'de yaptım. Düzce Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimime 2007 mart ayında başladım. Eğitimim boyunca ulusal çeşitli kongre ve konferanslara katıldım. Evliyim 1 kızım var.