



T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ANJİYOGRFİK OLARAK KORONER ARTER YAPISI NORMAL
BULUNAN OLGULARDA METABOLİK SENDROMUN AORT
DİSTENSİBİLİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Ali EMÜL

UZMANLIK TEZİ

BURSA -2010



T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ANJİYOGRFİK OLARAK KORONER ARTER YAPISI NORMAL
BULUNAN OLGULARDA METABOLİK SENDROMUN AORT
DİSTENSİBİLİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Ali EMÜL

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. İbrahim BARAN

BURSA -2010

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	22
Bulgular	26
Tartışma ve Sonuç	30
Kaynaklar	34
Ekler	43
Teşekkür	45
Özgeçmiş	46

ÖZET

Metabolik sendrom, kardiyovasküler riski artıran bir durumdur. Metabolik sendromlu hastalarda aort sertliği artmaktadır. Bu çalışmada, metabolik sendrom tanısı alan ve anjiyografik olarak koroner arterleri normal saptanan hastalarda, metabolik sendromun invazif olarak ölçülmüş aort sertlik parametrelerine olan etkilerini ortaya koymayı amaçladık.

Çalışmaya Erişkin tedavi paneli-III (ATP-III) ölçütlerine göre metabolik sendrom tanısı konan 30 hasta (4 erkek, 26 kadın; ort. Yaş $52\pm 7,8$ yıl) ve kontrol grubu olarak metabolik sendrom tanısı bulunmayan 20 hasta (8 erkek, 12 kadın; ort. Yaş $54\pm 9,3$ yıl) alındı. Hastaların kan basınçları, nabız basıncı, bel çevresi ve kan örneklerinde total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, açlık kan şekeri ve insülin düzeyi ölçüldü. Hemodinamik ölçümler hasta yatar pozisyonda kardiyak kateterizasyon yapımı esnasında değerlendirildi, aort sistolik ve diyastolik çapları ölçüldü ve aort sertliğinin göstergeleri olan aort gerilimi (strain) ve esneyebilirliği (distensibilite) hesaplandı.

Metabolik sendrom grubunda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında beklendiği üzere sistolik ve diyastolik kan basıncı, nabız basıncı, bel çevresi, trigliserid düzeyi, açlık kan şekeri değerleri daha yüksek, HDL-kolesterol düzeyleri düşük bulundu ($p<0,05$). Metabolik sendrom grubunda aort gerilimi (% $6\pm 1,4$ ve % $5,8\pm 1,7$; $p=0,181$) istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek saptandı, esneyebilirlik ($1,6\pm 0,5 \text{ cm}^2.\text{dyn}^{-1} \cdot 10^{-3}$ ve $2,5\pm 0,5 \text{ cm}^2.\text{dyn}^{-1} \cdot 10^{-3}$; $p<0,001$) ise istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük idi. Aort esneyebilirliğinin bel çevresi ($r= -0,589$, $p<0,001$), açlık kan şekeri ($r= -0,721$, $p<0,001$), sistolik kan basıncı ($r= -0,729$, $p<0,001$), diyastolik kan basıncı ($r= -0,425$, $p=0,002$) ve nabız basıncı ($r=-0,676$, $p<0,001$) ile anlamlı olarak ilişkili olduğu görüldü. Aort esneyebilirliğinin bağımsız değişken seçildiği çok değişkenli regresyon analizinde, sistolik kan basıncı ($\beta=-0,17$, $p=0,004$) ve açlık kan şekeri ($\beta=-0,16$, $p=0,11$) ile aortun esneyebilirliği arasında bağımsız ilişki saptandı.

Sonuç olarak; biz bu çalışma ile metabolik sendrom tanısı alan hastalarda invazif olarak bakılan aort sertlik parametrelerinden aortik gerilimin kontrol grununa kıyasla artmış ve esneyebilirliğin ise azalmış olduğunu gösterdik. Metabolik sendromlu hastalarda arteryel sertlik değerlendirilerek ve risk faktörlerine yönelik tedavi yapılarak kardiyovasküler hastalıklar ve mortalitede azalma sağlanabilir.

Anahtar kelimeler: Kardiyovasküler hastalık; esneyebilirlik; metabolik sendrom.

SUMMARY

The Effects of Metabolic Syndrome on Aortic Distensibility in Patients with Angiographically Normal Coronary Arteries

Metabolic syndrome is a condition that increases cardiovascular risk. Aortic stiffness is increased in patients with metabolic syndrome. In this study we aimed to investigate the parameters of aortic stiffness that were measured angiographically and the factors that effect these parameters in patients diagnosed as having metabolic syndrome and whose coronary arteries were normal angiographically.

Thirty patients with metabolic syndrome (4 men, 24 women and mean age $52\pm 7,8$) and twenty patients without metabolic syndrome (8 men, 12 women and mean age $54\pm 9,3$) were included. The metabolic syndrome was diagnosed according to Adult treatment panel III (ATP III) criteria. The blood pressures, pulse pressures, waist circumference were measured and total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglyceride, fasting plasma glucose and insulin levels were studied from the blood samples. Hemodynamic measurements were made during cardiac catheterization while the patients were in supine position. The systolic and diastolic diameters of aorta and parameters associated with aortic stiffness, aortic strain and distensibility, were measured.

When compared with the control group the systolic and diastolic blood pressure, pulse pressure, waist circumference, triglyceride and fasting plasma glucose levels were higher and HDL cholesterol level was lower in the metabolic syndrome group ($p < 0,05$). Aortic strain was higher in the metabolic syndrome group but the statistical relation was non-significant ($6\pm 1,4$ ve $5,8\pm 1,7$; $p = 0,181$). Moreover the distensibility was lower in the metabolic syndrome group and the statistical relation was significant ($1,6\pm 0,5$ $\text{cm}^2 \cdot \text{dyn}^{-1} \cdot 10^{-3}$ ve $2,5\pm 0,5$ $\text{cm}^2 \cdot \text{dyn}^{-1} \cdot 10^{-3}$; $p < 0,001$). The aortic distensibility was found to be associated with waist circumference ($r = -0,589$, $p < 0,001$),

fasting plasma glucose ($r = -0,721$, $p < 0,001$), systolic ($r = -0,729$, $p < 0,001$) and diastolic blood pressures ($r = -0,425$, $p = 0,002$) and pulse pressure ($r = -0,676$, $p < 0,001$). In multiple regression analysis in which aortic distensibility was chosen as an independent variable, systolic blood pressure ($\beta = -0,17$, $p = 0,004$) and fasting plasma glucose levels ($\beta = -0,16$, $p = 0,11$) were found to be related to aortic distensibility; independently.

In conclusion, in this study we showed that among invasively assessed aortic strain parameters; aortic stiffness is increased and the aortic distensibility is decreased in the study group compared to the control group. Patients with metabolic syndrome should be evaluated for aortic stiffness. Thus morbidity and mortality of these patients can be prevented by treatment of risk factors.

Key words: Cardiovascular disease, distensibility, metabolic syndrome.

GİRİŞ

Metabolik sendrom, kardiyovasküler risk faktörüdür. Metabolik sendrom gerek bir bütün olarak, gerekse kendisini oluşturan öğelerin her biri açısından kardiyovasküler komplikasyonlar için risk artışına işaret eder (1). İlk kez 1988 yılında tanımlanan bu sendromu günümüze kadar birçok organizasyon farklı şekilde tanımlamıştır (2). İnsülin direnci sendromu olarak da bilinen metabolik sendrom; abdominal obesite, yüksek trigliserid düzeyleri, aterojenik dislipidemi (düşük HDL), yüksek kan basıncı, yüksek kan şekeri değerleri ve/veya insülin direnci ile kendini gösterir. Metabolik sendrom artmış protrombotik ve proinflamatuvar durumlarla da ilişkilidir. Kilo alımı metabolik sendromun iki önemli komponenti olan insülin direnci ve obesite için predispozan rol oynar. Bu yüzden metabolik sendromun yüksek prevalansı obesitenin tüm dünyadaki büyük bir hızla artan prevalansı ile yüksek oranda ilişkilidir (3).

Epidemiyoloji

Metabolik sendrom, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) populasyonun ortalama olarak %24'ünü kapsamaktadır. *Third National Health and Nutrition Survey* (NHANES III) kriterlerine göre ABD'de 47 milyon metabolik sendromlu olgu olduğu öngörülmekte (3) ve bu kişilerin % 44'ünün 50 yaş ve üstünde olduğu tahmin edilmektedir (4). 1988'den 1994'e kadar obeziteye bağlı rahatsızlıklar nedeni ile yapılan doktor vizitleri ABD'de % 90 oranında artmıştır (5). ABD'de metabolik sendrom prevalansının artma sebebi bir yandan genç erişkinlerde obezitenin gittikçe artması, diğer yandan da kas kitlesinin azalması yağ dokusunun ve yaşam beklentisinin artmasıdır (6).

Yüksek kalorili besin maddelerinin tüketiminin hızla artması gibi beslenme alışkanlıklarındaki değişimler ve sedanter hayat şeklinin yaygınlaşması metabolik sendrom sıklığını arttırmaktadır. *Scandinavian Simvastatin Survival Study* ve *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study* (AFCAPS/TexCAPS) çalışmalarının yapılan alt grup

incelemelerinde metabolik sendromu olan olgularda, metabolik sendromu bulunmayan olgulara kıyasla koroner arter hastalığı sıklığının ortalama 1,5 kat arttığı saptanmıştır (6). NHANES III çalışmasındaki kişilerin 50 yaş ve üzeri olanlarında, yaşa göre düzeltilmiş koroner arter hastalığı riskinin, en fazla Tip 2 diyabet ve metabolik sendromu olan grupta artış gösterdiği saptanmış ve %19,2 oranında gözlenmiştir (4). Metabolik sendrom bir bütün olarak koroner arter hastalığı riskini arttırdığı gibi, tek tek komponentleri de bu riski yükseltmektedir. *Prospective Cardiovascular Munster* (PROCAM) çalışmasında, 40-65 yaş grubu erkeklerde 4 yıllık miyokard enfarktüsü riski, hipertansiyon veya Tip 2 diyabetes Mellitus varlığında 2,5 kez artmış bulunurken, ikisinin birlikte olduğu hastalarda bu riskin 8 kat arttığı ve bu tabloya anormal bir lipid profili eklenmesi durumunda 19 katına çıktığı bildirilmektedir (7, 8).

Ülkemizde metabolik sendrom prevalansı ile ilgili iki çalışma yapılmıştır: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) ve Türkiye Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması (METSAR). TEKHARF çalışmasında metabolik sendrom sıklığı 30 yaş ve üstü erkeklerde %28, kadınlarda ise %45 olarak tespit edilmiştir (9). METSAR çalışmasına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı erkeklerde %28,8, kadınlarda %41,1 olarak saptanmıştır (10).

Metabolik Sendrom Patogenezi

Genetik Faktörler

Metabolik sendromda ailesel geçiş Framingham Kalp Çalışması'nda gösterilmiştir. Metabolik sendrom ile ilişkili bazı genler saptanmıştır. Metabolik sendromun dislipidemi, hipertansiyon ve insülin direnci komponentlerini açıklayabilecek çok sayıda aday genler mevcuttur. Fakat bunların güvenilirliği hala kısıtlıdır (11). Metabolik sendromun artan prevalansından, genetik faktörlerden çok çevresel faktörler sorumludur.

İnsülin Direnci

Metabolik sendromda başlıca defektin kas dokusunda insülin aracılı glukoz tüketimine olan direnç olduğu düşünülmektedir. İnsülin direnci kardiyak komplikasyonlarla ilişkili olabilir (12). Normal ağırlıklı, genç, diyabetik olmayan esansiyel hipertansiyonlu hastalarda da insülin direnci ve hiperinsülinemi bulunmuştur (13). İnsülin direnci, distal nefronda su ve sodyum retansiyonuna yol açabilir, bu da dolaşım hacminin önemli ölçüde artmasına neden olarak hipertansiyona yol açar (14). Tip 2 diyabetes Mellitus gelişme sürecinde öncelikle dokularda insülin etkisine karşı direnç ortaya çıkar. Hiperglisemi daha sonra belirir. Dokuların insülin duyarlılıkları birbirinden farklı olduğundan, insülin direnci başladığında öncelikle kasta glukoz yıkımı azalır ve bu postprandial hiperglisemiye yol açar. Bu durumu belirgin bir insülin etkisizliği izler ve karaciğerden glukoz çıkışı artar. Böylece açlık hiperglisemisi ve tüm gün hiperglisemisi saptanır duruma gelir (15).

İnsülin direnci prereseptör, reseptör ya da postreseptör düzeyde kas dokusu, karaciğer ve yağ dokusunda ortaya çıkar. İnsülin reseptör antikolları, antiinsülinler hormonlar, dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin artması, kapillerden fakir tip IIB kas liflerinin çok olması nedeniyle kapiller akımın yeterli olamaması prereseptör düzeyde insülin direncine neden olmaktadır. Reseptör düzeyinde insülin direncinin kanıtları ise şunlardır: Tip 2 diyabetes Mellitus' da insülin reseptör sayısı azalmıştır. Ayrıca insülinin reseptörde otofosforilasyonu ve tirozin kinaz aktivitesini uyarması bozulmuştur. Bu bozulma, kilo verme ve diğer tedavilerle düzelebilmektedir. Reseptör fonksiyonlarındaki bu defektin, insülin direncinin nedeninden çok bir sonucu olabileceği düşünülmektedir. Postreseptör düzeydeki insülin direnci mekanizması tam bilinmemektedir. İnsülinin, postreseptör insülin sinyalleri aracılığıyla glukozun hedef hücre membranına naklini uyarma işlevi bozulmuştur. Spesifik glukoz taşıyıcı sayısı azalmıştır. İnsülinin glukoz taşıyıcıları üzerindeki aktivasyon yapıcı etkisi bozulmuştur.

İnsülin direncini bazı faktörler etkilemektedir. Yaşlanma ile insülinin stimüle ettiği glukoz alımı azalmaktadır. Obezite ile serbest yağ asitlerinin portal dolaşıma geçen miktarının artması insülinin pankreatik salınımını

azaltır. Bu durum obez olgularda, pankreatik insülin üretiminde artmaya neden olur. Bu iki faktör obezitede hiperinsülineminin oluşmasından sorumludur. Fiziksel inaktivite de insülin etkisini azaltan en önemli yaşam tarzı etkenlerindendir.

Santral Obezite

Periton içi yağ dokusunun fazla olması olarak tanımlanabilir. Android veya visseral obezite kullanılan diğer sinonimlerdir (16). Visseral doku diğer yağ dokularına göre aktif metabolik bir yağ kitlesidir. Yağ dokusundaki lipoliz insüline çok hassastır. İnsüline bağlı olmayan diyabette (NIDDM) ve şişmanlıkta ise insülinin lipolitik etkisine karşı direnç gelişmektedir (17). Erkek ve kadınlarda yağ dokusunun farklı dağılımı erkeklerde obezitenin daha aterojenik olmasını açıklamakta yardımcı olabilir. Postmortem bir çalışma olan *Pathological Determinants Atherosclerosis in Youth* (PDAY)'da bu konu incelenmiştir (18). Erkeklerde daha sık gözlenen abdominal yağ birikimi, kadınlarda daha sık gözlenen gluteofemoral yağ birikimine göre kardiyovasküler açıdan daha yüksek risk ile ilişkili bulunmuştur (19). Abdominal adipozite, göbek çukurunun 2 cm üzerinden ölçülen bel çevresinin, en geniş yerinden ölçülen kalça çevresine oranı (BKO) ile değerlendirilir. Metabolik sendromda android tipte obezite mevcuttur. Obezlerde koroner kalp hastalığı riski, vücut kitle indeksi (VKİ) ile ilişkilidir. VKİ 29–33 olanlarda normal bireylere göre koroner arter hastalığı görülme riski 3 misli fazladır (20–22).

Hipertansiyon

Hipertansiyonlu hastaların yaklaşık %50'sine insülin direnci ve hiperinsülinemi eşlik etmektedir (23, 24). Hipertansif normoglisemik hastalarda insülin direnci ile ilişkili hiperinsülinemi 1966 yılında tanımlanmıştır (25). Arteriyel hipertansiyon, diabetes mellitus ve dislipideminin birlikteliği uzun yıllardır bilinmesine karşın 1968 yılında Mehnert ve Kuhlmann ortak bir kökenden kaynaklanmış olabileceğini, yaklaşık 20 yıl sonra Ferrannini ve ark. (26) ise insülin direnci ve hiperinsülineminin arterial hipertansiyon patogenezinde rol aldığını belirtmişlerdir (13). *Insulin Resistance Atherosclerosis çalışmasında* (IRAS); İspanyol kökenli olmayan beyazlarda,

İspanyol ve Afrika kökenli Amerikalılarda, insülin direnci saptananlarda, hipertansiyon prevalansı sırasıyla % olarak 32,5, 49,4 ve 32,3 olarak bildirilmiştir (25).

İnsülin enjeksiyonunun artmış santral sinir sistemi (SSS) aktivitesine neden olduğuna dair kanıtlar vardır. Hipertansiyonlu kişilerde kas dokusunda insülin direncine bağlı olarak kompensatuvar hiperinsülinemi meydana gelir. Bu durum ve SSS aktivite artışı kalp hızını arttırarak hipertansiyon gelişimine zemin hazırlar.

İnsülin infüzyonu hem normal hem de yüksek kan basınçlı kişilerde renal sodyum tutulumunu arttırır. Bu nedenle insülin direnci bulunan kişiler tuza hassaslardır. Fazla tuz alımına bağlı tuz ve su tutulumu hiperinsülinemisi olan hipertansiyonlu hastalarda daha da artmıştır. Yüksek kan basınçlı hastaların birinci derece akrabaları ailede hipertansiyon öyküsü olmayan normotansif kişilere göre daha hiperinsülinemik olup insülin direnci daha fazladır.

Prospektif çalışmalarda hiperinsülineminin hipertansiyon gelişiminin öncüsü olduğu saptanmıştır. Bununla beraber tüm insülin dirençli kişilerde Tip 2 diyabetes Mellitus gelişmediği gibi insülin dirençli kişilerin hepsinde hipertansiyon mevcut değildir.

Dislipidemi

Metabolik sendromlu hastalarda lipid metabolizmasındaki en önemli değişiklik hipertrigliseridemidir. Bu kişilerde plazma trigliserid (TG) artışı olmadan diğer anormallikler nadir görülür. İnsülin direnci ne kadar fazla ise hepatik VLDL-TG sentezi ve sekresyonu ve dolayısıyla plazma TG konsantrasyonu o kadar yüksektir. Metabolik sendromdaki hepatik VLDL-TG sekresyonu artışı kısmen kronik insülin konsantrasyonunun artışına bağlıdır. Hiperinsülinemi, karaciğer serbest yağ asitlerinin (SYA) TG'e dönüşümünü ve yağ dokusu düzeyinde insülinin antilipolitik etkisine direnç sonucu karaciğer SYA akışını artırır (27–29). Açlık TG konsantrasyonu ne kadar yüksekse TG'den zengin lipoproteinlerin postprandiyal birikimi de o kadar fazladır.

Nondiyabetik kişilerde insülin direnci ve kompensatuvar hiperinsülinemi hem henüz bilinmeyen mekanizmalarla doğrudan, hem de

hepatik VLDL-TG sekresyonunu uyararak açlık TG havuz büyüklüğünü arttırarak, postprandiyal lipemiye neden olur (30). Düşük HDL kolesterol konsantrasyonları sıklıkla hipertrigliseridemi ile birlikte (29). VLDL havuz büyüklüğü ne kadar fazlaysa kolesterol esterlerinin HDL'den VLDL'ye transferi o kadar fazladır ve HDL kolesterol konsantrasyonu da o kadar düşüktür. Ayrıca HDL'nin majör apoproteini olan apoprotein A-I'in fraksiyonel katabolik hızı arttıkça HDL kolesterol konsantrasyonu düşer. Apoprotein A-I'in fraksiyonel katabolik hızının insülin direnci ve kompensatuvar hiperinsülinemi durumlarında arttığına dair kanıtlar vardır. Buna göre insülin direnci ve hiperinsülinemi direkt olarak apoA-I fraksiyonel katabolik hızını arttırarak ve indirekt olarak VLDL havuz büyüklüğünü arttırarak düşük HDL konsantrasyonuna katkıda bulunmaktadır (29, 31). LDL kolesterol düzeyi yüksek olmasa bile, artan düşük yoğunlukta LDL partikülleri ateroskleroz riskini arttırmaktadır. LDL partikülleri çaplarına göre iki farklı tipte bulunmaktadır. Çapı 25,5 mm'den büyük olanlar tip A, çapı küçük olanlar ise tip B olarak tanımlanmaktadır. Tip B LDL partiküllerinin KAH riskini üç kat arttırdığı bilinmektedir. Bunun nedeni, küçük yoğun LDL partiküllerinin normal LDL partiküllerine göre damar duvanı kolaylıkla geçmesi, okside olması ve LDL reseptörlerine bağlanma afinitesinin düşük olmasıdır. (32-34).

Vasküler Anormallikler

Hem hiperkoagubilitate hem de bozulmuş fibrinoliz ile insülin direnci ve hiperinsülinemi arasında bir ilişki mevcuttur. Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAİ-1) konsantrasyonu hipertrigliseridemi, hipertansiyon, koroner arter hastalığı olan kişilerde yüksektir. Yaş, vücut kitle indeksi, abdominal obeziteye göre eşleştirildiğinde insülin direnci olan kadınların insüline hassas olanlara göre PAİ-1 konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yüksek fibrinojen düzeylerinin metabolik sendromun bir parçası olduğu PAİ-1'de olduğu kadar kesin değildir. PAİ-1 artması ile insülin direnci arasında yakın bir birliktelik mevcuttur (35). İnsülin direnci durumunda doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve PAİ-1 seviyelerinin artması görülmektedir. t-PA endotel hücrelerinden salgılanır. Endotel hücrelerinin metabolik sendromda fonksiyonları bozulmuştur.

Enflamasyon

Metabolik sendroma bağlı olarak gelişen ateroskleroz patogenezinde enflamasyon önemli bir yere sahiptir. CRP artışı enflamasyonun önemli bir göstergesidir bir sitokin olarak TNF- α obez olgularda artmıştır. TNF- α da t-PA seviyelerini arttırır. Bu da endotel hasarına yol açmaktadır (35). Son zamanlarda okside LDL, homosistein ve leptin seviyelerinin metabolik sendromda arttığı gösterilmiştir (36).

Obezitede venöz tromboembolizm riski yaklaşık iki kat artmıştır. Bu protrombotik durum yağ birikiminden, enflamatuvar aktivite artışından ve koagülasyon sistemindeki değişikliklerden olur. Bunlar da trombin yapımında artmaya, fibrinolizde azalmaya ve hiperkoagulabiliteye neden olur (37).

Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Metabolik sendromun tanısı için çeşitli kuruluşlar basit kriterler geliştirme girişiminde bulunmuşlardır. İlk öneriyi 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO, World Health Organization) yapmıştır (38). WHO insülin direncinin altta yatan başlıca risk faktörü olduğunu vurgulamış ve tanı için insülin direnci bulgusunu şart koşmuştur. WHO kriterleri ile metabolik sendrom tanısı, insülin direncine ilişkin bulgu varsa ve buna ek iki risk faktörüyle konulmaktadır. Her ne kadar insülin direncini klinik koşullarda doğrudan ölçmek zor olsa da, dolaylı kanıtlar ile (örn. bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık glukozu, tip 2 diyabetes Mellitus ya da hiperinsülinemik öglisemik olgularda bozulmuş glukoz kullanımı) ölçüm yapılabilir. Tanı için kullanılan diğer risk faktörleri arasında obesite, hipertansiyon, yüksek trigliseridler, azalmış HDL düzeyi ve mikroalbuminüri yer almıştır. WHO'ya göre metabolik sendrom tanı kriterleri tablo-1'de verilmektedir.

Tablo-1: Metabolik sendrom için WHO-1999 tanı kriterleri.

Aşağıdakilerden en az biri:

- 1.İnsülin direnci
- 2.Bozulmuş glukoz toleransı
- 3.Aşikâr diabetes mellitus

Aşağıdakilerden en az ikisi:

- 1)Hipertansiyon (140/90 mmHg üzeri veya ilaç kullanıyor olmak)
 - 2)Dislipidemi (TG>150 mg/dl veya HDL erkekte<35 mg/dl, kadında<39 mg/dl)
 - 3)Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m² veya bel/kalça oranı erkekte>0.90, kadında>0.85)
 - 4)Mikroalbuminüri (İdrar albümin atılım > 20 mg/dk veya albümin/kreatinin > 30 mg/g)
-

2001'de Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP, National Cholesterol Education Programme) Erişkin Tedavi Paneli III (ATP III, Adult Treatment Panel III) metabolik sendromun tanımlanması için alternatif klinik kriterler sunmuştur (39). ATPIII kriterleri, insülin direncinin gösterilmesini gerektirmemiştir. İnsülin direncinin doğrudan ölçümleri zahmetlidir ve iyi standartlaştırılmamıştır. Glukoz tolerans testleri gibi daha az özgün ölçütler klinik uygulamada rutin şekilde kullanılmamaktadır. Her ne kadar ATP III metabolik risk faktörlerinin gruplanmasını benimsemişse de, patogenez hakkında sonuçlar çıkarmamıştır. Bu nedenle ATP III kriterleri tanı için tek bir faktörü değil, bunun yerine tanı konması için 3 ile 5 faktörün varlığını temel almıştır (Tablo-2). Bunlar abdominal obezite, yükselmiş trigliseridler, azalmış HDL, yükselmiş kan basıncı ve yükselmiş açlık glukozudur (bozulmuş açlık glukozu veya tip 2 diyabetes Mellitus).

Tablo-2: ATP III- 2001 Metabolik sendrom tanı kriterleri *

1. Abdominal obezite (bel çevresi)
i. Erkek için >102 cm
ii. Kadın için >88 cm
2. Serum trigliseridi \geq 150 mg/dL
3. HDL-kolesterolü
i. Erkek için < 40 mg/dL
ii. Kadın için < 50 mg/dL
4. Kan basıncı \geq 130 / 85 mmHg
5. Açlık kan şekeri \geq 110 mg/dL

* Tanı için bu 5 kriterden 3'ünün olması yeterlidir.

ATP III herhangi bir tek risk faktörünü (örn. abdominal obezite) tanı için bulunması zorunlu kriter olarak görmemektedir. Abdominal obesite için sınır kabul edilen değerler, 1998'deki Ulusal Sağlık Enstitüleri obezite klinik çalışma raporunda tanımlanmıştır. Bunlar bel çevresinin erkekler için \geq 102 cm ve kadınlar için \geq 88 cm olmasıdır. ATP III, bu eşik noktalarda abdominal obesitenin sıklıkla diğer ATP III kriterleri ile birliktelik göstermesinden dolayı, abdominal obeziteyi tanı için zorunlu bir kriter olarak görmemiştir. Bu durum bel çevresinin toplumlar arasında farklı değerler alabilmesi nedeniyle önem taşımaktadır. Asyalılar, özellikle Güney Asyalılar, ATP III eşik noktaları altında bel çevrelerinde metabolik sendrom gelişimine duyarlı görünmektedirler. Bu nedenle ATP III, başka 2 metabolik sendrom kriteri taşıyan bazı kişilerin, bel çevreleri sınırda genişlediğinde bile örneğin Erkeklerde 94–101 cm ve kadınlarda 80–87 cm insüline dirençli gibi görüldüğünü kaydetmiştir. Eğer böyleyse, bu kişiler erkeklerde \geq 102 cm ve kadınlarda \geq 88 cm olan bireylere benzer şekilde klinik girişimlerden yarar görmelidirler.

Tip 2 diyabetes Mellitus varlığında, birlikte bulunan risk faktörleri, bunlarla ilgili girişimlerin aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini önemli ölçüde azaltabilmesi nedeni ile gözden kaçırılmamalıdır. 2005'de Uluslararası Diyabet vakfı (IDF, International Diabetes Foundation) ATP III tanımını değiştiren yeni kriterler yayınlamıştır (40) (Tablo-3).

Tablo-3: IDF-2005 metabolik sendrom tanı kriterleri.

Santral obezite (Bel çevresi erkeklerde 94 cm ve üstü, kadınlarda 80 cm ve üstü) ilave olarak aşağıdaki 4 faktörden ikisi varlığı:

- 1)TG yüksekliği (150 mg/dl veya üzeri veya TG düşürücü tedavi alıyor olmak)
- 2)HDL kolesterol düşüklüğü(erkekte 40 mg/dl, kadında 50 mg/dl altı veya HDL yükseltici özel tedavi alıyor olmak)
- 3)Kan basıncı yüksekliği (sistolik 130 mmHg ve üzeri veya diastolik 85 mmHg ve üzeri veya ilaç kullanıyor olmak)
- 4)AKŞ'nin 100 mg/dl ve üstü olması veya önceden tip 2 diabetes mellitus tanısı almış olmak. (100 mg/dl üzeri kan şekerinde OGTT önemle önerilir, fakat sendrom tanısı için gerekli değildir.)

ATP III tanımlaması ile abdominal obezitenin insülin direnci ile çok iyi korelasyon gösterdiği ve bu nedenle zahmetli insülin direnci ölçümlerinin gerekli olmadığı belirtilmiştir. IDF tanımlaması abdominal obezite varlığını tanı için gerekli kılmaktadır. Bu olduğunda, ATP III tanımında daha önce sıralanmış olan ek 2 faktör tanı için yeterli olmaktadır. IDF, abdominal obezite ile diğer metabolik sendrom risk faktörleri arasındaki korelasyonda, etnik farklar bulunduğunu vurgulamıştır. Bu nedenle, abdominal obezite kriterleri eldeki en iyi populasyon tahminlerine dayanarak ulusal ve etnik olarak belirlenmiştir. Avrupa orijinli kişiler için IDF, abdominal obezite eşik değerlerini erkeklerde ≥ 94 cm ve kadınlarda ≥ 80 cm bel çevresi olarak belirlemiştir. Asyalı popülasyonlarda, Japonlar dışında eşik değerleri erkeklere ≥ 90 cm ve kadınlarda ≥ 80 cm.dir. Japonlar için bu değerler erkeklerde ≥ 85 cm ve kadınlarda ≥ 90 cm dir. IDF ayrıca bozulmuş açlık glukozu eşik değerini 110mg/dL den 100 mg/dL'ye düşürmektedir. Bu değişiklik yakın zamanda değiştirilmiş olan bozulmuş açlık glukozu için Amerikan Diyabet Topluluğu (ADA) kriterlerine karşılık gelmektedir (41). ATP III kriterlerinin klinik koşullarda kullanımını kolaydır. Ayrıca metabolik sendrom için ATP III kriterlerini değerlendirmek üzere çok sayıda çalışma yapılmıştır. Aksi yönde yeni kanıtlar olmadığından orijinal ATP III tanımı metabolik sendrom tanısı için geçerliliğini korumaktadır (39). ATP III' ün son güncellemesine göre açlık kan şekeri değeri 100 mg/dl üzeri kabul edilmektedir.

American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) tarafından ortaya konan insülin direnç sendromu tanı kriterleri ATP III ve WHO tanı kriterlerinin bir kombinasyonu şeklinde olup metabolik sendrom tanısı için gerekli kriterlerin sayısını vermeyip klinisyenin yorumuna bırakmaktadır (42). (Tablo-4).

Tablo-4: AACE–2003 insülin direnci sendrom için tanı kriterleri.

1.Obezite (VKİ 25 kg/m ² ve üstü)
2.TG (150 mg/dl ve üstü)
3.Düşük HDL (erkeklerde 40 mg/dl ve altı, kadınlarda 50 mg/dl ve altı)
4.Kan basıncı (130/85 mmHg ve üstü)
5.Diğer risk faktörleri:
a)Ailede tip 2 diyabet, hipertansiyon
b)Kardiyovasküler hastalık öyküsü
c)Polikistik over sendromu
d)Sedanter hayat tarzı
e)İleri yaş
f)Tip 2 diyabet veya kardiyovasküler hastalık için yüksek riskli etnik gruba dâhil olmak

Metabolik Sendromun Tedavisi

Metabolik sendromun iki majör klinik sonucu KAH ve tip II diyabettir. Kural olarak metabolik sendrom majör kardiyovasküler olay gelişme riskini iki, tip II diyabet gelişme riskini ise beş kat artırmıştır (43). Hastaların risk durumundan bağımsız olarak metabolik sendromun risk faktörlerine yönelik tedaviye hemen başlanmalıdır.

Abdominal Obezite

Öncelikle hastaya sigaranın zararları anlatılarak sigara içmesi önlenmelidir. Zayıflama en iyi enerji alımını azaltmak, enerji harcamasını arttırmakla olur. Amaç ilk bir yıl içinde hastanın kilosunun %7- 10 civarında azalmasıdır. Zayıflamak arzu edilen kiloya düşene kadar devam etmelidir (VKİ<25). Hastaya zayıflaması için yaşam tarzını değiştirmesi; fizik aktiviteyi artırması, düzenli egzersiz yapması ve besinlerle alınan kalorinin azaltılması yönünde telkinde bulunulmalıdır. Bel çevresi kadında<88 cm, erkekte <102 cm olmalıdır (42).

Fiziksel İnaktivite

Muntazam, orta derece şiddette en az 30 dakika devamlı veya aralıklı olarak haftada 5 gün fizik aktivite yapılmalıdır. Kardiyovasküler hastalık olanlarda risk, detaylı fizik aktivite anamnezi ile veya egzersiz testi ile belirlenmeli buna göre öneriler yapılmalıdır. Hastaya 30-60 dakika orta şiddette aerobik aktivite önerisinde bulunulmalıdır. Yeni akut koroner sendrom geçirmiş, revaskülarizasyon yapılmış, konjestif kalp yetersizliği olan hastalara medikal kontrolden sonra durumuna uyan fizik aktivite önerilebilir (42).

Aterojenik ve Diyabetojenik Diyet

Doymuş ve trans yağların, kolesterolün alınması azaltılmalıdır. Doymuş yağ total kalorinin <7%'sinden az olmalı diyetle, kolesterol alımı <200 mg/dl olmalıdır. Yağlardan alınan kalori total kalorinin %25–35'i civarında olmalıdır. Diyetle alınan yağ büyük oranda doymamış yağ olmalıdır. Glikoz şeklinde şeker alımı azaltılmalı, meyve, sebze ve tahıl alımı artırılmalıdır. Yağ tekli doymamış yağ şeklinde olursa postprandial glisemi azalır, trigliserid düşer ve HDL kolesterol yükselir (43).

Aterojenik Dislipidemi

Metabolik sendromlu yüksek riskli hastalarda statinler bütün apo B içeren lipoproteinleri azaltarak majör kardiyovasküler hastalıkla ilgili olayları azaltır. Fibratlarda aterojenik dislipidemiği azaltır. Bazı durumlarda statinlerin fibratlarla birlikte kullanılması yüksek düzeydeki aterojenik dislipidemini düşürülmesinde başarılı olur. Bu iki ilacın birlikte kullanılması miyopati riskini artırır. Son zamanlarda statinle fenofibrat kombinasyonunda miyopati riskinin çok az olduğu ileri sürülmektedir (44). Statin ve nikotinic asit kombinasyonu da bir alternatiftir. Uzun süre alımı tolere edilememektedir. Ayrıca bu kombinasyon diyabetik hastalarda kan glikozunun az da olsa yükselmesine neden olmaktadır. Nikotinic asit düşük dozda olursa uzun süre kullanımı tolere edilebilir (45).

Kan Basıncı

Kan basıncı yükselmesi yaşam tarzı değişikliği ile kontrol edilebilir, eğer düşmezse antihipertansif ilaç gerekir. Metabolik sendromu olan kişilerde

özellikle tip 2 diyabeti olanlara anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri etkili olmaktadır (46).

İnsülin Direnci ve Hiperglisemi

Yaşam tarzı değişikliği, bozulmuş açlık glikozu ve bozulmuş glikoz toleransının tip 2 diyabete dönüşünü engelleyebilir (45, 46). Metformin veya tiyazolidinedionlar da bozulmuş açlık glikozu ve bozulmuş glikoz toleransı olanlarda tip 2 diyabetes Mellitus riskini azaltmaktadır (45).

Yalnız bu ilaçların metabolik sendromlu kişilerde kardiyovasküler hastalıklarla ilgili olayları azalttığına dair bir bilgi yoktur. Tip 2 diyabeti olan bir hasta aynı zamanda metabolik sendromun diğer faktörlerini de taşıyorsa öncelikle dislipidemi ve hipertansiyonu tedavi edilmelidir. Ayrıca hemoglobin A1c<%7 civarında tutulursa mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon riski azalır (47). Antilipemik, antihipertansif ve hipoglisemik ilaçlar insülin duyarlılığını ve kiloyu değiştirebilir. Metformin ve tiyazolidinedion insülin duyarlılığını düzeltebilir. Ancak metformin zayıflatır, tiyazolidinedion kilo aldırır. Nikotik asit hariç antilipemik ilaçlar insülin duyarlılığını ve kiloyu etkilemezler. Hâlbuki antihipertansif ilaçlar daha komplekstir. Beta adrenerjik blokerler ve tiazid diüretikleri insülin duyarlılığını azaltırlar. Düşük dozlarda bu etkileri ihmal edilecek kadar azdır. Anjiyotensin enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri tip 2 diyabetin insidansını azaltırlar (47).

Protrombotik Durum

Protrombotik durumda yapacağımız tek klinik yaklaşım diyabetik hastalarda arteriyel tromboz riskini azaltmak için düşük doz aspirin veya diğer antitrombotik ilaçları vermektir. Ayrıca kardiyovasküler hastalıkla ilgili olay geçirme riski yüksek olan metabolik sendromlu hastalarda aspirin profilaksisi yapmak uygun bulunmaktadır (48).

Proinflamatuvar Durum

Diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak proinflamatuvar durumu azaltmak için spesifik bir ilaç önerilmemektedir.

Aort Elastik Özellikleri

Aterosklerozun erken teşhisinde aortun mekanik özelliklerinin invazif olmayan yöntemlerle değerlendirilmesinin büyük katkısı vardır. Aortun elastikiyetinin ekokardiyografik ölçümleri aorttaki mekanik özelliklerin değişimlerini hassasiyetle değerlendirebilmektedir (49) .

Yaş kendi başına arteriyel duvar değişiklikleri oluşturarak eşlik eden aterosklerozla beraber arteriyel mekanik özellikleri değiştirir (50-1). Yapılan hayvan çalışmaları kolesterolden zengin beslenmede arteriyel elastisitede bozulma ve kolesterolden zengin beslenme kesildiğinde ise iyileşme olduğunu göstermiştir (52). Aortun elastik özelliği sol ventrikül fonksiyonunu ve koroner kan akımı için önemli bir göstergedir. Bağımlı sigara içicilerinde, sigara içmek aortun elastik özelliğini akut olarak azaltır (53).

Hipertansif hastalarda aortun elastik özelliği azalır. Aortun elastikiyetinin bozulması aterosklerotik lezyonların mekanik etkilerine ve anormal aort duvar beslenmesine bağlanmıştır. Yapısal ve makroskopik değişiklikler aort duvarının elastik performansının bozulmasından sorumlu tutulmuştur (53).

Aort sertliği kardiyovasküler mortalite ve morbidite için önemli bir risk faktörüdür (54). Aortun mekanik özelliklerinin invazif olmayan yöntemlerle değerlendirilmesi aterosklerozun erken tanısında büyük yararı vardır (49). Aort sertliği aterosklerozun bir belirteci olarak kullanılabilir (55).

Aortik sertliğin artması, sistolik basınç artışına, ventriküler “afterload” artışı ile birlikte nabız basıncı artışına, subendokardiyal kan akımının azalmasına ve periferik arterlerde pulsatif stres artışına sebep olur (56, 57). Aortanın elastik özellikleri hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus, hipertansiyon gibi hastalıkların seyrinden etkilenmektedir (58).

Aort Sertliğini Etkileyen Faktörler

Aort sertliğini etkileyen faktörler üç ana gruba ayrılır.

I.Fizyolojik özellikler: Yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, hormonal durum, genetik özellikler, kan basıncı

II.Çevresel faktörler: Beslenme, sigara, egzersiz kapasitesi

III.Hastalıklar: Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, renal yetmezlik (59).

I- Fizyolojik Özellikler

1- Yaş: Avalia ve ark. (60) şehirde ve köyde yaşayan (yaşları 2 ay ile 94 yıl arasında değişen) eşit ateroskleroz ve farklı hipertansiyon prevalansı taşıyan Çin popülasyonunda aortik nabız dalga basıncını ölçmüştür. İki grupta da nabız dalga basıncı yaşla önemli ölçüde artmış fakat düşük prevanslı hipertansiyon popülasyonunda daha az artış olmuştur. Aortun yaşa bağlı değişimlere periferik arterlerden daha meyilli olduğunu göstermişlerdir.

2- Cinsiyet: Sağlıklı bir kadında arteriyal sertlik menapoza kadar erkeklerinkinden düşük olma eğilimindedir ancak postmenapozal dönemde kadın östrojen almaya başlamazsa aradaki farkın azaldığı bildirilmiştir (61-2). Fakat cinsiyet farklılığının periferik arterlerde aortadan daha önemli olduğu saptanmıştır (63).

Rajkumar ve ark. (64) östrojenin damar duvarı yüklenme kalınlığını nitrik oksit mediatörlüğüyle endotel bağımlı vazodilatasyonla değiştirdiğini göstermişlerdir. Ayrıca akut östrojen uygulanması aort sertliğini düzeltmekte ve koroner arter hastalıklı ya da hastaliksız postmenapozal kadınlarda arter dalga yansımasını düşürdüğü saptanmıştır.

3- Boy: Kadınlar ve erkekler sadece hormonlar açısından farklı değildirler, ayrıca kadının ortalama boyu erkeğin boyundan daha kısadır. Kısa boy yüksek sistolik basınç, yüksek nabız basıncı ve yüksek sıklık arteriyal stres anlamına gelmektedir. Kısa boylu kadınlarda menapozdan sonra östrojenin yararlı etkileri azaldığı için arteriyal sertlik artışına maruz kalabilirler. London ve ark. (65), premenopozal ve postmenapozal kadınları yaşla eşleştirilmiş erkeklerle karşılaştırmış ve boy uzunluğunu santral arterlerde nabız dalga refleksiyonları ile negatif korele olarak gözlemlemiştir. Premenapozal kadınlarda büyük arter distensibilitesi üzerine kısa boyun negatif etkileri östrojenin yararlı etkileri ile kompanse edilip yaşla eşleştirilmiş

erkeklerden daha yüksek bulunmasına rağmen postmenapozal kadınlarda arteriyel distensibilite aynı yaştaki erkeklerle benzer bulunmuştur.

4- Kan basıncı: Yüksek gerilim basıncı aortu genişletir ve gücün büyük bölümü elastin fiberler yerine daha az genişleyebilen kollagen fiberlere taşınır. İn vivo çalışmalarda insanda arteriyel sertliğin basınçla ilgili değişimi yaşla ilgili olandan ya da hipertansiyonun indüklediği yapısal değişikliklerden zorlukla ayrılabilir. Fakat kan basıncının sadece hipertansiyonlu hastalarda değil, normal populasyonda da arteriyel sertlik için önemli ve bağımsız bir belirleyici olduğu bulunmuştur (66).

Taquet ve ark. (67) tarafından asemptomatik kadınlarda nabız dalga basıncı ile sistolik kan basıncı arasında güçlü bir korelasyon tanımlanmıştır. Çoklu regresyon analizleri göstermiştir ki; aortik nabız dalga basıncı için kan basıncı, aterosklerozun iyi bilinen yaş, kan lipidleri ve sigara gibi diğer risk faktörlerinden daha belirleyicidir.

5- Hormonal durum: Östrojen premenopozal ve postmenopozal kadınlar ile hormon replasmanı alan ve almayan postmenopozal kadınların elastik arter özelliklerindeki farklarla ilgili belirleyicidir. Hormonal değişimin yer aldığı diğer bir olay gebeliktir. Pappas ve ark. (68) hamileliğin arteriyel sertlik üzerine olan etkilerini araştırmıştır; arteriyel distensibilite hamilelik boyunca östrojenin ve uteroplasental dolaşımın etkisi ile azalmış gözlemlenmiştir.

6- Genetik faktörler: Kardiyovasküler sistem regülasyonunda görev alan proteini kodlayan polimorfik genler üzerinde yapılan çalışmalar yüksek riskli hastaları belirleyebilir. Benetos ve ark. (69) tedavisiz hipertansif olgularda ve normotansif olgularda anjiyotesin dönüştürücü enzim (ACE) ve anjiyotensin 2 tip 1 reseptör (AGTR1) gen tiplerinin aort sertliği ile ilişkisini incelemişlerdir. Hipertansif olgularda AGTR1 C alleli mevcudiyeti aort sertliğinin güçlü bağımsız bir belirleyicisi olarak izlenmiştir. Oysa ACE I alleli mevcudiyeti aort sertliği ile zayıf ilişkili izlenmiştir. Normotansiflerde ise ilişki saptanmamıştır.

II-Arter sertliğini etkileyen çevresel faktörler:

1- Beslenme: Dark ve ark. (70) yeni göçmenlerle, 10 yıldır batı tarzında yaşayan Çinli göçmenleri karşılaştırarak yaşa bağlı aortik sertliğin artışına genel diyetin etkisini araştırmışlardır. Yeni göçmenlerin diyet alışkanlıkları farklı olmasına rağmen (pirinç ağırlıklı diyet) plazma total, HDL kolesterol ve trigliserid konsantrasyonları benzer izlendi ve yeni göçmenlerin aortik stifness verileri anlamlı derecede daha yüksek izlendi.

Japonya' da balıkçı ve çiftçi kasabalarında oturanlar Hamazaki ve ark. (71) tarafından aortik sertlik açısından karşılaştırıldığında, popülasyondaki yüksek balık tüketenlerde önemli ölçüde aort sertliğinin daha düşük olduğu ortaya çıkmıştır. Balık yağının hücre sel büyüme faktörlerini ve monosit migrasyonunu inhibe ederek aterosklerotik plağın büyümesini geciktirdiğini bildirmiştir.

2-Sigara: Kool ve ark. (72) tarafından düzenli sigara kullananlar üzerinde sigaranın arter sertliği üzerindeki akut etkileri araştırılmıştır. Akut sigara içiminden sonra karotid ve brakial arter genişleyebilme yeteneğinin %7 ile %18 azaldığı ancak sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında uzun dönemde bazal farklılık olmadığı bildirilmiştir. Akut sigara içiminin aort genişleyebilme yeteneğini önemli ölçüde azalttığı Stefanadias ve ark. (73) tarafından bildirilmiştir.

3-Egzersiz kapasitesi: Vaitkevicius ve ark.'nın (62) yaptığı çalışma ile yaşları 21 ile 96 arasında değişen sağlıklı olgularda aerobik kapasitenin aort sertliği üzerine olan etkisini değerlendirmişler ve aerobik kapasiteyi artırmaya yönelik girişimlerin normal yaşlanma sürecine eşlik eden arteryel serliği azaltabileceğini bildirmişlerdir.

III-Arteryel sertliği etkileyen hastalıklar:

1- Hipertansiyon: Genellikle yaşla görülen olumsuz etkiler hipertansiyonda artmaktadır (56). Düz kas tonusu artışı (74), heterojen yapısal değişiklikler (intima-media kalınlaşması) (75) ve vazo vazorum akımının azalması hipertansiyona bağlı arteryel elastik özelliklerin fonksiyonel değişiminde rol aldığı görülmektedir (66).

Hasegawa ve ark.'nın (76) Japon hipertansif hastalarda ve normotansif kontrol grubunda aort nabız dalga basıncı ile yaş arasında güçlü korelasyon olduğu gösterilmiştir. Böylece hipertansif hastaların nabız dalga basınçları normal kişilerinkinin 15 yıl sonraki değerine denk geldiği rapor edilmiştir.

Benetos ve ark. (77) normotansiflerle tedavi edilmemiş ve tedavi edilmiş hipertansiflerdeki aort sertliğini karşılaştırmıştır. Nabız dalga basıncı tedavi edilmişlerde tedavi edilmemişlerden daha düşük olduğu bildirilmiştir. Fakat benzer sistolik kan basıncına rağmen, yaşa bağlı nabız dalga basıncındaki artış iyi kontrol edilmiş hipertansiflerde normotansiflere göre daha belirgin olduğu saptanmıştır.

2- Hiperkolesterolemi: Arteriyel sertlik ve yüksek kolesterol seviyeleri teorik olarak yakın ilişkilidir. Arteriyel duvarda ateromatöz plak oluşumu ve aterosklerotik yapısal değişiklikler yüksek kan lipidleri tarafından indüklenmektedir. Farrar ve ark. (78) tarafından maymunlarda aortik sertliğini yakından yansıtan nabız dalga basıncı düşük kolesterolü diyetle beslenildiğinde gerilediğini ve normal diyetle eskiye döndüğünü göstermiştir. İnsanlarda kan lipidleriyle arteriyel sertlik arasındaki ilişki araştırılmış ancak kesin sonuçlar belli değildir.

Lehmann ve ark. (79) ailesel hiperkolesterolemisi olan genç hastalarda aynı yaş grubu ve cinsiyette eşleştirilen kontrol grubuna göre daha yüksek aort distensibilitesi olduğunu saptamıştır.

Yapılan çalışmaların bazılarında yaşa bağlı aort sertliğinin aterosklerozdan kaynaklanmadığını fakat tuz alımıyla ve hipertansiyon prevalansıya daha fazla ilişkili olduğu bildirmektedir (61).

Tomochika ve ark. (80), ailesel hiperkolesterolemisi olanlarda aort sertliğinin normal gruba göre önemli ölçüde büyük olduğunu ve tedavi öncesi kolesterol seviyesiyle korele olduğunu bildirmişlerdir. Bazı hastalarda aort sertliğinin önemli ölçüde düşüşüyle alakalı olan kolesterol diyetle ve lipid düşürücü ilaçlarla belirgin olarak azalmıştır. Aynı şekilde normotansiflerde ve tedavi almayan hipertansiflerde aort kompliyansın artmış total kolesterol ve trigliserid seviyesiyle alakalı olduğu belirtilmiştir (81).

3- Diyabet: Yaş ve cinsiyetle eşleştirilmiş kontrol gruplarına göre insülin bağımlı ve bağımsız kadın diyabetiklerde aortik sertliğinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Lehmann ve ark. (82) tarafından insüline bağımlı olmayan diyabetli hastalar aortik nabız dalga hızı ölçüldükten sonra 5 yıl izlenmiş ve ölüm oranları belirlenmiştir. Ölen hastalarda yaşayanlara ve diyabetik olmayan kontrol grubuna göre daha sert aorta olduğu bulunmuştur .

4- Koroner arter hastalığı: Anjiyografik olarak normal aortası olan koroner arter hastalıklı normotansif hastaların aort distensibilitesi aynı yaş grubundaki normal sol ventriküler fonksiyonlu koroner arterli göğüs ağrılı hastalarda karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur (83). Cameron ve ark. (84) tarafından aortu elastik özellikler gösteren invazif olmayan teknikler kardiyovasküler risk ile ilgili bilgiler verebileceği fakat koroner kalp hastalığı için kesin diagnostik test olmadığı bildirilmiştir.

5- Serebrovasküler hastalıklar: Stroklı popülasyonda aort sertliğinin arttığı çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (85).

6- Renal yetmezlik: Yaşla ve basınçla eşleştirilen normal kontrol grubuna göre hemodiyaliz hastalarında aortik nabız basınç dalgası daha fazla yükselmiştir. Arteriyal duvar sertliği aortda femoral ve brakial arterlere göre daha belirgindir (86). Son dönem böbrek hastalarında mortalite oranları Blacher ve ark. (87) tarafından analiz edildiğinde bütün sebepler içinde ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler mortalitede aortik sertliğin güçlü bir prediktör olduğu gösterilmiştir.

7- Marfan sendromu: Yaşa bağlı aortik sertlik artışının Marfan sendromlu olgularda sağlıklı kontrol gruplarına göre daha fazla olduğu görülmüştür (88).

8- Büyüme hormon eksikliği: Büyüme hormon eksikliği olan semptomsuz yetişkinler büyük ihtimalle artmış intima-media kalınlığına bağlı olarak yaş ve cinsiyetle eşleştirilmiş kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha az distensibiliteye sahip olduğu bildirilmiştir (89) .

Aort Elastik Parametreleri

Aortik gerilme (strain) ve esneyebilirlik (distensibilite) aortik elastik parametreleri olarak kullanılır.

1-Aortik Gerilme (Strain):

Aortik gerilme (strain) (%) = (sistolik aortik çap–diyastolik aortik çap)x100 /diyastolik aortik çap (49).

2-Aortik Esneyebilirlik (Distensibilite):

Esneyebilirlik (distensibilite) ($\text{cm}^2 \cdot \text{dyn}^{-1} \cdot 10^{-3}$) = (2 x Aort gerilimi) / Nabız basıncı (49, 90).

Stefanadis ve ark.'nın (90) yaptığı çalışmada invazif ve invazif olmayan yöntemlerle basınç-çap ilişkileri ile aort elastisitesi değerlendirilmiş ve koroner arter hastalığı olan hastalarda tekrarlayan koroner olaylarda aortik elastisite kuvvetli ve bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı fatal ve nonfatal kardiyak olaylarda önemli risk oluştururlar (91). Büyük arterlerin elastisite değişiklikleri nabız basıncında da değişiklikler oluşturabilir. Yapılan çalışmalar yüksek nabız basıncının kardiyovasküler mortalitede özellikle koroner mortalitede bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (92). Nabız basıncı ölçümü bireysel risk değerlendirmesi yapılmasında ve buna uygun terapötik kararın alınmasında yardımcı olabilir. Diğer bilinen risk faktörleri ile karşılaştırıldığında miyokard infarktüsünde nabız basıncı prediktör bir faktör olarak ayırt edilir (91-2). Buna rağmen nabız basıncı ölçümü tek başına aortik elastisite özelliklerini yansıtmaz. Aortik basınç - çap ölçümlerinin birlikte kantitatif değerlendirilmesi aort elastisite özelliklerini ortaya koymada önemli parametrelerdir. Çoğu araştırmada aortik fonksiyon ve aortun durumu nabız dalgası hızı ile veya ultrasonografik olarak pulsatif aortik boyut değişiklikleri ile noninvazif olarak değerlendirilir (93-4).

Eren ve ark.'nın (95) yaptığı çalışmada aort damar sertliği ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonu arasındaki yakın bağlantıyı göstermesine rağmen, nedensel bir ilişkinin olup olmadığı kesin değildir. Bu ilişkinin iki olası mekanizması bulunmaktadır. Birincisi hipertansiyon ve diyabetes mellitus

nedeniyle kardiyak ve aort duvarında paralel değişimler meydana gelebilir. Yani diyabetin ve hipertansiyonun karakteristiği olan miyokard ve aort hasarına sekonder olarak sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ve aort damar sertliği oluşmuş olabilir. Diyabetli hastalarda glikozidlerin miyokarddaki birikimine rağmen aynı değişikliklerin bu hastalığın erken evresinde kardiyak ve aort duvarında oluşup oluşmadığı bilinmemektedir. İkinci olası mekanizma ise; sol ventrikülün miyokardiyal yapısal değişikliklerine ve dolayısıyla sol ventrikül diyastolik disfonksiyonuna yol açaçak şekilde artan aort damar sertliği aynı şekilde kalpten çıkan yükü “afterload” de arttırabilir. Kardiyak hipertrofinin artışına yol ačan en önemli faktör sistol sonu duvar basıncı artışıdır. Bu sistol sonu basıncı yenmek üzere miyokardiyumda sistolik ve diyastolik miyokardiyal sertliği arttıran yapısal değişiklikler meydana gelir. Eren ve ark.'nın (95) yaptığı çalışma koroner arter hastalığı dışlansa dahi hipertansiyonlu ve diyabetli hastalarda aort damar sertliğinde bir artış olduğunu rapor edilmiştir.

Bu bilgiler ışığında amacımız kardiyovasküler olayların güçlü bir öngörücüsü olan arter sertliği parametrelerini metabolik sendromlu olgularda değerlendirmektir. Artan arter sertliği, sistolik hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve koroner perfüzyonda bozulmaya yol aarak kardiyovasküler riskte artışa neden olmaktadır. Bu amaçla metabolik sendrom bulunan ve anjiyografik olarak koroner arterleri normal saptanan olgularda anjiyografik yöntemle arter sertliği parametrelerini ve bunu etkileyen faktörleri araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 20.01.2009 ve 20.01.2010 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvuran metabolik sendromu bulunan 30 hasta, (grup 1, 4 erkek; ortalama yaş $52\pm 7,8$ yıl) ve metabolik sendrom bulunmayan 20 olgu alınmıştır (grup 2, 8 erkek; ortalama yaş $54\pm 9,3$ yıl). Tüm hastaların koroner arter hastalığı şüphesi nedeniyle anjiyografileri yapılmış ancak anjiyografileri normal çıkan olgular içinden gruplar seçilmiştir. Metabolik sendromlu olgularda anjiyografi endikasyonu tipik angina pectoris bulunması ve/veya miyokard iskemisi şüphesi görülen noninvazif tetkik sonucu üzerine konulmuştur. Kontrol grubu ise atipik göğüs ağrıları nedeniyle hastanemize başvuran ve yapılan noninvazif stres testleri pozitif saptanarak elektif anjiyografi için başvurmuş ve anjiyografi sonuçları normal bulunmuş 20 olgudan oluşmaktadır. Tüm hastalardan çalışma için yazılı onam alınmış ve çalışma protokolü Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komisyonu tarafından 20 Ocak 2009 tarih ve 2009-1/67 karar no ile onaylanmıştır.

Metabolik sendrom tanısı ve koroner anjiyografinin sonucunun normal saptanması çalışmaya dahil edilme kriteri olarak yeterli bulundu. Hasta ve kontrol grubunda dışlama kriterleri;

- 1.Koroner arter hastalığı
- 2.Kalp kapak hastalığı,
- 3.Sol ventrikül disfonksiyonu,
- 4.Atriyal fibrilasyon,
- 5.Kontrolsüz hipertansiyonu bulunanlar,
- 6.Hiperlipidemi nedeniyle tedavi görenler
- 7.Hikayesinde akut miyokard infarktüsü (AMİ) bulunan olgular çalışma kapsamına alınmamışlardır.
- 8.Diyabetik hastalar ya kendi beyanları üzerine veya insülin, oral hipoglisemik ajan kullanımı söz konusu ise çalışmaya alınmamış bunların dışında Amerikan Diyabet Federasyonu kriterlerine (96)

göre diyabet tanısı sonradan konulmuş olanlarda çalışma dışında tutulmuştur.

Hastaların ayrıntılı anamnezi alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Tüm hastaların çalışma başlangıcında, kan biyokimyası, hemogramı ve 25 mm/sn hızda ve 1 mV kalibrasyon ile çekilen oniki kanallı elektrokardiyogram kaydı alındı.

Hastalar kardiyovasküler risk faktörleri ve arter sertliği değiştirdiği bilinen hastalıklar açısından değerlendirildi ve dışlama kriterlerine tabi tutuldular. Biyokimyasal tetkikler oniki saatlik açlık sonrası yapıldı; venöz kan örneklerinde serum total kolesterol (T.Kol), HDL kolesterol (HDL-K), trigliserid (TG), LDL kolesterol (LDL-K), açlık kan şekeri, serum ürik asit, insülin düzeyi ölçüldü.

Hiperlipidemi LDL kolesterolün >160 mg/dl olması veya kolesterol düşürücü ilaç kullanımı olarak kabul edildi. Sigara içiciliği ise son 12 ay içinde düzenli sigara kullanımının varlığı olarak tanımlandı. Obezite, vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 30 kg/m² olarak tanımlandı (97). Hastaların kan basıncı değerleri 10 dakika istirahat sonrası, oturur pozisyonda, sağ koldan, uygun manşon boyutu kullanılarak ölçüldü. İki dakika ara ile üç ölçüm yapıldı ve ortalamaları alındı. SKB ≥ 140 mmHg ve/ veya DKB ≥ 90 mmHg'dan yüksek olan hastalar ile antihipertansif ilaç kullanan hastalar hipertansif olarak kabul edildi (98). Oral antidiyabetik veya insülin kullanan ya da iki kez ölçülen açlık kan şekeri değerinden en az biri ≥ 126 mg/dl olan hastalar diyabetik olarak kabul edildi (99). İnsülin direncini hesaplamak için Homeostasis Model Assessment formülü (HOMA-IR) kullanıldı (100). HOMA-IR >2,7 olması insülin direnci olarak kabul edildi.

$$\text{HOMA-IR} = \left[\frac{\text{İnsülin} \times \text{Açlık glikoz}}{18} \right] / 22,5$$

Böylece yukarıda belirttiğimiz dışlama kriterleri uygulanarak hasta grubu oluşturuldu. Yine aynı dışlama kriterlerine tabi tutularak kontrol grubu oluşturuldu ve her iki gruptan aort distensibilite ölçümleri yapıldı.

Metabolik Sendromda Tanı Kriterleri

Metabolik sendrom tanısı Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP, National Cholesterol Education Programme) Erişkin Tedavi Paneli III (ATP III, Adult Treatment Panel III) tanı kriterleri kullanılarak konulmuştur (39). Çalışmamızda ATP III güncellemesi dikkate alınarak açlık kan şekeri 100mg/dL üzeri kabul edilmiştir. Çalışmamıza ait kontrol grubu hastalarında bu kriterlerin 2 ve daha azı bulunmakta idi.

Antropometrik Ölçümler

Boy, kilo ve bel çevresi standardize edilmiş protokol esas alınarak ölçülmüştür. Vücut kitle indeksi kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölümünden elde edilmiştir (kg/m^2). Bel çevresi ise karın rahat durumda iken göbek çukurunun 2 cm üzerinden ölçülmüştür.

Hemodinamik Parametrelerin Ölçümü

Hemodinamik ölçümler hasta yatar pozisyonda iken kardiyak kateterizasyon yapımı esnasında değerlendirilmiştir. Aortik basınç sıvı dolu sistem kullanılarak ("pigtail" kateter) çıkan aortadan elde edilmiştir. Aorta sistolik ve diyastolik basınç traseleri 25 mm/sn hızda hareket eden şerit üzerine çizdirilmiştir. Analiz amacıyla her hastadan ortalama bu şekilde 6-9 adet trase alınmış ve incelenmiştir. Aortik nabız basıncı sistolik basıncın diyastolik basınçtan çıkarılması ile elde edilmiştir.

Aortik gerilimi (strain) (%) = $(\text{Aort sistolik çap} - \text{aort diyastolik çap}) \times 100 / \text{Aort diyastolik çap}$.

Esneyebilirlik (distensibilite) ($\text{cm}^2 \cdot \text{dyn}^{-1} \cdot 10^{-3}$) = $(2 \times \text{Aort gerilimi}) / \text{Nabız basıncı}$, formülüne göre hesaplanmıştır. Ölçümler Siemens kardiyak kateterizasyon cihazı (Axiom Artis BC biplane) kullanılarak yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın analizinde SPSS for Windows 13,0 paket programı kullanıldı. Çalışmada sürekli değişkenler ortalama, standart sapma değerleriyle beraber verildi. Çalışmada kategorik değişkenler çapraz tabloda gösterildi ve Fisher kesin Ki-kare testiyle karşılaştırıldı. İki grup arasında değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi (independent samples t test) ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Çalışmada sürekli değişkenler arasındaki korelasyon "Pearson korelasyon katsayısı" yardımı ile değerlendirildi. Tüm grupta aort esneyebilirliği ile ilişkili değişkenleri saptayabilmek için çok değişkenli regresyon analizi uygulandı.

Çalışmada yapılan karşılaştırmalarda $p < 0,05$ 'in altında olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Her iki gruba ait genel klinik biyokimyasal ve antropometrik bilgiler Tablo-7'de gösterilmiştir. Metabolik sendrom bulunan grupta beklendiği üzere kontrol grubuna göre kadın cinsiyet sayısı daha fazla, vücut kitle indeksi, insülin direnci ve HOMA-IR düzeyleri daha yüksek, bel çevresi daha geniş, trigliserid düzeyleri ve AKŞ'leri daha yüksekti.

Tablo-7: Metabolik sendrom hastalarının ve kontrol grubunun klinik özelliklerinin dağılımı.

	Hasta grubu N:30	Kontrol N:20	p değerleri
Yaş (yıl)	52 ± 7,8	54±9,3	AD
Cinsiyet (erkek/kadın)	4/26	8/12	p=0,044
Boy (cm)	1,57±0,10	1,61±0,8	AD
Kilo (kg)	79,6±10,9	74,30±11,3	AD
VKI (kg/m ²)	31,66±4,6	27,97±4,53	p=0,003
T. Kolesterol (mg/dl)	222,4 ± 45,2	205,6±57,1	AD
HDL-K (mg/dl)	43,1 ± 7,5	49,4±12,2	AD
LDL-K (mg/dl)	135,86 ± 37,57	134,3±49,9	AD
Trigliserit (mg/dl)	216,7 ± 94,6	107,8±27,2	p<0,001
AKŞ (mg/dl)	104,1 ± 18	83,5 ±4,9	p<0,001
Bel çevresi (cm)	102±,11,7	92,7±6	p=0,005
Ürik asit (mg/dl)	4,94±1,6	4,2±1,9	AD
İnsülin direnci (%)	30	5	p=0,037
Sigara (%)	36,7	30	AD
HOMA-IR	2,96 ±2	1,5±0,8	p=0,007

VKI: Vücut Kitle İndeksi, AKŞ: Açlık Kan Şekeri, AD: Anlamlı değil, Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Metabolik sendrom bileşenlerinin görülme oranları Tablo-8'da verilmiştir.

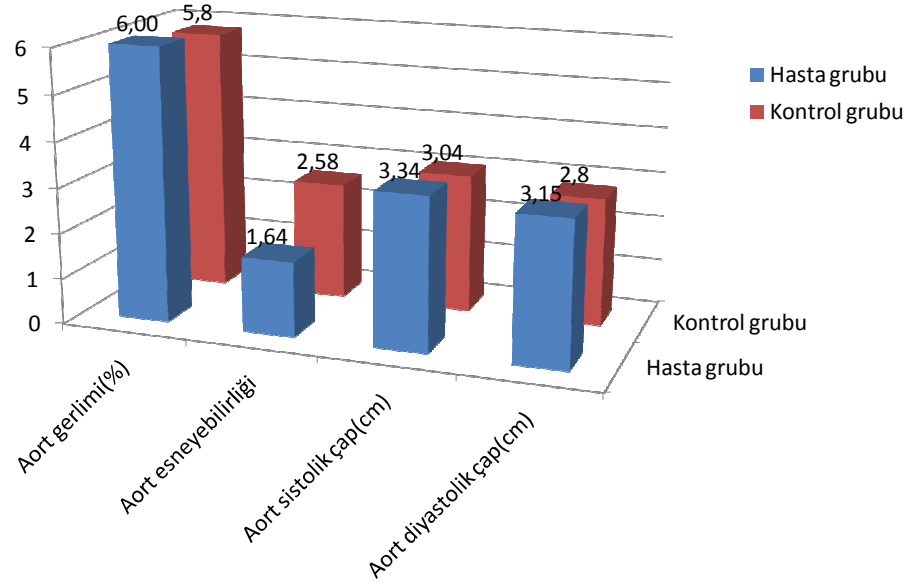
Tablo-8: Metabolik Sendrom grubunda komponentlerin görülme sıklığı.

Metabolik Sendrom Grubu	N (%)
Bel Çevresi	
Erkek (>102cm)	4 (%100)
Kadın (>88cm)	26 (%100)
Kan Basıncı	
Sistolik (\geq 130mmHg)	20 (%66,7)
Diyastolik (\geq 85mmHg)	9 (%30)
Açlık Kan Şekeri (\geq 100mg/dl)	16 (%53,3)
Yüksek Trigliserit düzeyi (\geq 150mg/dl)	25 (%83,3)
Düşük HDL Düzeyi	
Erkek<40mg/dl	2 (%50)
Kadın<50mg/dl	22 (%84,6)

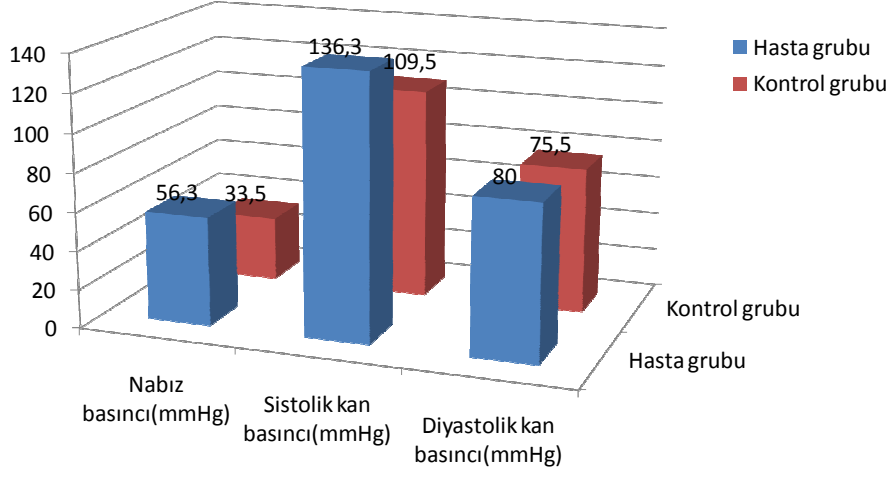
Metabolik sendrom bulunan grupta nabız basıncı, sistolik ve diyastolik kan basınçları kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. İki gruba ait nabız basıncı (MS: 56,3 \pm 8,8 mmHg, Kontrol: 33,5 \pm 4,8mmHg, p<0,001), aort gerilimi (MS: 6,04 \pm 1,4, kontrol: 5,8 \pm 1,7, p=0,181) ve aort esneyebilirliği (distensibilite) (MS: 1,64 \pm 0,5, Kontrol: 2,58 \pm 0,58, p<0,001) değerlerine bakıldığında metabolik sendrom bulunan grupta kontrol grubuna kıyasla nabız basıncı anlamlı derecede daha yüksek, aort esneyebilirliği anlamlı derecede daha düşüktü ve aort gerilimi ise iki grup arasında benzerdi. (Tablo-9). Buna ilaveten insülin direnci (MS: %30, Kontrol: %5, p=0,037) ve HOMA-IR (MS: 2,96 \pm 2, Kontrol: 1,5 \pm 0,8, p=0,007) düzeyleri metabolik sendrom grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek izlenmesine rağmen HOMA-IR düzeyleri ve insülin direnci ile aort esneyebilirliği arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,61). Ayrıca aort esneyebilirliğinin tüm grupta bel çevresi (r= -0,589, p<0,001), açlık kan şekeri (r= -0,721, p<0,001), sistolik kan basıncı (r -0,729, p<0,001), diyastolik kan basıncı (r= -0,425, p=0,002) ve nabız basıncı (r=-0,676, p<0,001) ile ilişkili olduğu görüldü.

Tablo-9: Çalışma grubunun aortik çap, gerilim, esneyebilirlik ve aortik basınç ortalamaları.

	Hasta grubu N:30	Kontrol N:20	p değerleri
Nabız basıncı (mmHg)	56,3±8,8	33,5±4,8	p<0,001
Aort sistolik çap (cm)	3,34±0,39	3,04±0,29	p=0,007
Aort diyastolik çap (cm)	3,15±0,38	2,8±0,29	p=0,01
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	136,3±14	109,5±6,8	p<0,001
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	80±10,5	75,5±5,1	p=0,054
Aort gerilimi (strain) (%)	6,04±1,4	5,8±1,7	p=0,181
Aort esneyebilirliği (cm ² .dyn ⁻¹ .10 ⁻³)	1,64±0,5	2,58±0,58	p<0,001



Şekil-1: Çalışma gurubunun aortik çap, gerilim ve esneyebilirlik ortalamaları.



Şekil-2: Çalışma grubunun aortik basınç ortalamaları.

Aort esneyebilirliğinin bağımsız değişken seçildiği çok değişkenli regresyon analizinde, sistolik kan basıncı ($\beta=-0,17$, $p=0,004$) ve açlık kan şekeri ($\beta=-0,16$, $p=0,11$) aortun esneyebilirliği ile bağımsız ilişki gösterdi. Diğer metabolik sendrom öğeleri ve lipid parametreleri ile aort esneyebilirliği arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Metabolik sendrom kardiyovasküler risk faktörlerinin bileşimidir ve gerek bir bütün olarak, gerekse kendini oluşturan öğelerin her biri kardiyovasküler olumsuz olaylar açısından risk artışına sahiptir (6). Metabolik sendromu oluşturan bileşenlerin sayısı ile mortalite arasında lineer ilişki mevcuttur (101). Metabolik sendromlu hastalarda kardiyovasküler hastalık riski metabolik sendrom tanısı olmayan bireylere göre üç kat, inme riski 2,3 kat, miyokard enfarktüsü riski 2,6 kat daha fazladır (102). Yapılan birçok çalışmada metabolik sendrom ve bileşenlerinin arteryel sertliği tüm yaş gruplarında artırdığı gösterilmiştir (103–5).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda büyük arterlerdeki elastisite kaybı ile kardiyovasküler olumsuz olaylar arasında ilişki olabileceği gösterilmiştir (106, 107). Aort sertliği yaş, diyabetes Mellitus ve daha önceki kardiyovasküler olaylardan bağımsız olarak kardiyovasküler ve tüm nedenli ölümlerde bağımsız bir belirleyicidir (107).

Aort sertliğinin değerlendirilmesinde birçok yöntem kullanılmıştır. Bu teknikler, sfigmomanometre ile kolay bir şekilde değerlendirilebilen brakial nabız basıncı ölçümünden, noninvazif Ekokardiyografi gibi bir yöntemle aort çap değişimi ölçümünden, daha ayrıntılı ve ek donanım gerektirebilen nabız dalga hızı, aort impedansı ve aortun elastik katsayısının belirlenmesine kadar değişiklik göstermektedir. Bizim çalışmamızda invazif bir yöntem olan anjiyografik olarak çıkan aort çap değişkenliği hesaplandı.

Metabolik sendrom patofizyolojisinde sempatik sinir sistemi ve renin-angiotensin sistemi aktivasyonu, sitokin aracılı enflamatuvar yanıt, endotel disfonksiyonu önemli rol oynar (14, 108-9). Bu anormallikler sonucunda oluşan vasküler tonus değişikliği, düz kas hücrelerinde gelişen hipertrofi ve hiperplazi ile kollajen sentezi artışı, arteryel sertlikte artışla sonuçlanmaktadır (110). Ayrıca, metabolik sendromun fizyopatolojisinde önemli rol oynayan insülin direncinin hem diyabetes Mellituslu hem de diyabetik olmayan bireylerde arteryel sertlik göstergeleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki

yaş ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsızdır (111). Çalışmamızda ise HOMA-IR indeksine göre hesaplanan insülin direnci metabolik sendrom grubunda daha yüksek izlenmesine rağmen insülin direnci ile aort esneyebilirliği arasında anlamlı ilişki izlenmedi. Bu sonuç çalışma populasyonunun az olması ile ilişkilendirilmiştir.

Metabolik sendromlu hastalarda arteryel sertliğin arttığı yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (104, 112–8). Arter sertliğinde artma vasküler yaşlanmanın önemli bir göstergesidir (119) ve metabolik sendromlu hastalarda bu daha genç yaşlarda ortaya çıkmaktadır (103, 115, 120–2). Yapılan çalışmalarda, metabolik sendromda arter sertliğinin yaşla ilerlemesi, metabolik sendrom olmayan bireylere göre daha hızlı olmaktadır (105, 112) ve alınan tedbirler ile arter sertliğinin artış hızında da azalma sağlanmaktadır (123). Çalışmamızda aort esneyebilirliği metabolik sendrom grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede azalmış bulunmuştur. Her iki çalışma grubunun yaş olarak benzer olmaları metabolik sendromun damar yaşlanmasını hızlandırdığını düşündürmektedir.

Kan basıncının brakial arterden sifingomonometrik olarak ölçülmesi invazif kateter ölçümü ile aynı hassaslıkta değildir (124- 5). Fizyolojik olarak nabız basıncı santraldan perifere doğru gidildikçe artma gösterir; dolayısıyla invazif olarak elde edilmiş nabız basıncı değerleri arter damar elastitesini daha sağlıklı olarak yansıtacaktır. Ortalama kan basıncına oranla artmış olan nabız basıncı damar sertliği için tipik bulgudur. Framingham çalışmasında 20 yılın üzerinde olan takip sürecinde büyük arter damar sertliğinin bir göstergesi olan nabız basıncı artışı ile koroner arter hastalığı öyküsü bulunmayan orta ve ileri yaş grubunda koroner arter hastalığı riskinin artmış olduğu gösterilmiştir (126). Çalışmamızda nabız basıncı metabolik sendrom grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur, ancak nabız basıncı ile aort esneyebilirliği arasında ilişki saptanmamıştır.

Hipertansiyon (127), hiperglisemi (128), visseral yağ dokusu artışı (129) gibi metabolik sendromun bazı bileşenleri ile aortik damar sertliği arasında ilişki bulunmaktadır. Asemptomatik orta yaşlı kadın populasyon üzerinde yapılan bir çalışmada aort elastikiyeti üzerine sistolik kan basıncının

sigara, hiperlipidemi gibi diğer risk faktörlerinden daha belirleyici olduğu gösterilmiştir (67). Kan basıncı ve kan akımı damarda çevresel duvar ve yüksek akım “makaslama” stresini belirleyen ve dolayısıyla damar duvar fonksiyonunu etkileyebilen en önemli faktördür (130-1). Bizim çalışmamızda da metabolik sendromlu hastalarda aort esneyebilirliği ile sistolik kan basıncı arasında negatif bağımsız bir ilişki bulunmuştur.

Bozulmuş glikoz metabolizması damar duvarı matriks proteinlerinin glikolizasyonuna neden olabilir (132-3) ve oluşan bu maddelerin damar duvarında kollajen ve elastin lifleri üzerinde birikmesi ise damar elastitesinde azalma ile sonuçlanabilir (132). Çalışmamızda yapmış olduğumuz çoklu regresyon analizinde açlık kan şekeri ile aort esneyebilirliği arasında negatif bağımsız ilişkinin varlığı gözlemlenmiştir.

Ayrıca viseral yağlanma, leptin ve benzeri peptidlerin salınımına neden olarak arter duvar esneyebilirliğinde değişikliğe neden olmuş olabilir (134-5). Çalışmamızda santral obezite (yüksek bel çevresi) ve vücut kitle indeksi metabolik sendrom grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış olmasına rağmen aort esneyebilirliği ile bel çevresi ölçümü ile belirlenmiş olan viseral yağlanma arasında ilişki saptanmamıştır.

Bu çalışma için görebildiğimiz en önemli eksiklik bizce normal koroner arter tanımında anjiyografik değerlendirmenin esas alınmasıdır. Koroner anjiyografi intravasküler ultrasona kıyasla eksik bilgi verebildiği için intravasküler ultrason kullanımı daha uygun olabilirdi. Ayrıca diğer bir kısıtlılık da her iki grupta yer alan hasta sayısının az olmasıdır. Başka bir önemli kısıtlama ise ölçülen büyük arter sertliğinin, altın standart olarak kabul edilen nabız dalga hızı analizi gibi bir yöntemle karşılaştırılmamış olmasıdır. Kardiyovasküler olaylar için santral arterlerdeki esneklik değişikliklerinin perifere göre daha önemli öngördürücüler olduğu kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda, diyabetes Mellitus ve metabolik sendromun periferik arter sertliğini santral arterlerden daha çok etkilediğine dair bulgular da bildirilmiştir (118). Bu farklılık, daha çok incelenen hasta gruplarından ve inceleme yönteminden kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca, her iki durumda da gözlenen yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortalite göz önüne alınırsa, büyük

elastik arterlerin öncelikle etkilenmesi daha olası gözükmektedir. Çalışmamızda her ne kadar sadece büyük arter sertliği değerlendirilmiş olsa da, metabolik sendromlu hastalarda periferik nabız basıncının daha yüksek olması, periferik arterlerin de benzer süreçten etkilendiğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, bulgularımız anjiyografik olarak normal koroner arter yapısı olan olgularda metabolik sendrom ile kontrol grubuna kıyasla aort esneyebilirliğinin azalmış ve aortik nabız basıncının artmış olduğunu göstermiştir. Bu da bize aort damar sertliğinin metabolik sendromda artmış olan kardiyovasküler olay gelişimi mekanizmasında etkili olabileceğini düşündürür. İleride aort damar sertliğini azaltmaya yönelik yapılacak girişim ve stratejilerin metabolik sendromun olumsuz kardiyovasküler etkisine ne ölçüde katkısı olacağına dair daha fazla çalışma ile konunun genişletilmesi düşünülebilir.

KAYNAKLAR

- 1.Scott M. Metabolic syndrome: A growing clinical challenge. *Medscape Cardiology* 2004; (2): 8.
- 2.Reavan GM. Banting lecture: The role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1597-07.
- 3.Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalance of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-9.
- 4.Alexander CM, Landsmann PB, Teutsch. et al. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes and prevalance of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52,1210-4.
- 5.Wolf AM, Colditz GA. Current estimates of the economic cost of obesity in the United States. *Obes. Res.* 1998; 6: 97-106.
- 6.Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M. et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/ Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *Am J Cardiol* 2004; 93: 136- 41.
- 7.Ginsberg HN, Stahlenhoef AF. The metabolic syndrome: Targeting dislipidemia to reduce coronary risk. *J Cardiovascular Risk* 2003; 10: 121-8.
- 8.Asman G, Sculte H, Seedorf U. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study: Prevalence of hiperlipidemia in persons with hypertension and/ or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1998; 116: 1713- 24.
- 9.Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın başsuçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2002; 30: 8-15.
- 10.Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A. et al. Prevalance of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61, 548-53.
- 11.Corella D, Ordovas JM. The metabolic syndrome: A crossroad for genotype-phenotype associations in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2004; 6: 186-96.
- 12.Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ. et al. Reduced coronary events in Simvastatin- treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose level: Subgroup analysis in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Arch Inter Med* 1999; 159: 2661-7.
- 13.Ferranini E, Buzzigolli G, Bonadonna R. Insulin resistance essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350-7.
- 14.DeFronzo RA, Ferranini E. Insulin resistance a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obeseite, hypertension, dislipidemia, atheroscleratic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-94.
- 15.DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Reviews* 1998; 5: 177-269.
- 16.Zimmet P. Non insulin dependent diabetes mellitus: does it really exist? *Diabet Med* 1989; 60: 728-35.

17. Boden G. Fatty acids and insulin resistance. *Diabetes Care* 1996; 19: 391–5.
18. McGill HC Jr, Mahan CA, Herderick EE. et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation* 2002; 105: 2712–18.
19. Scott M, Grundy MD, Barabara Hansen. et al. Definition of metabolic syndrome: Report on national heart; lung and blood institute AHA on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433–8.
20. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA. et al. Obesity fat distribution and weight as risk factors for clinical diabetes in man. *Diabetes Care* 1994; 17: 961- 9.
21. Hamman RF. Genetic and enviromental determinates of non insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1992; 8: 287- 338.
22. Onat A, Ceyhan K, Sansoy V. ve ark. Erişkinlerimizin yarısında bulunan dislipidemi ve metabolik sendromun özellikleri ve kombine hiperlipidemi ile ilişkisi: Aynı zamanda plazma trigliserid düzeyi üst düzeyi konusunda bir katkı. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2001; 29: 274–85.
23. Facchini FS, DoNascimento C, Reaven GM. et al. Blood pressure, sodium intake, insulin resistance and urinary nitrate excretion. *Hypertension* 1999; 33: 1008- 12.
24. Zavaroni I, Bonini L, Gasparini P. et al. Hyperinsulinemia in a normal population as a predictor of non- insulin dependent diabetes mellitus, hypertension and coronary heart disease: The Barilla factory revisited. *Metabolism* 1999, 48: 989- 94.
25. Saad MF, Rewers M, Selby J. et al Insulin resistance and hypertension. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Hypertension* 2004; 43: 1–8.
26. Müller-Wieland D, Kotzka J, Knebel B. et al. Metabolic syndrome and hypertension: pathophysiology and molecular basis of insulin resistance. *Basis Res Cardiol* 1998; 93: 131–4.
27. Reavan GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev* 1995; 75: 473–86.
28. Reavan GM. Rol of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1998; 37: 1594- 1607.
29. Reavan GM, Lerner PL, Stern MP. et al. Role of insulin in endogenous hypertriglyceridemia. *J Clin Invest* 1967; 46: 1756- 67.
30. Yeni-Koshian H, Abbasi F, Carantoni M. et al. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteer. *Diabetes Care* 2000; 23: 171–5.
31. Reavan GM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia and hypertension: parallels between human disease and rodent models. *Diabetes Care.* 1991; 14: 195–202.
32. Fontbonn A, Eschwegw E, Cambien F. et al. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11- year follow up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1989; 32: 300–4.
33. Lamarche B, Lemieux I, Despres JP. The small, dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: Epidemiology, pathophysiology and

- therapeutic aspects. *Diabetes Med* 1999; 25: 199- 211.
- 34.** Tribble DL, Holl LG, Wood PD. et al. Variations in oxidative susceptibility among six low density lipoprotein subfractions of differing density and particle size. *Atherosclerosis* 1992; 93: 189–99.
- 35.** Deveraj S, Rosenson RS, Jialal I. Metabolic syndrome: an appraisal of the pro- inflammatory and procoagulant status. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 431- 53.
- 36.** Bonora E, Kiechi S, Willeit J. et al. Metabolic syndrome: Epidemiology and more extensive phenotype description. Cross sectional data from the Bruneck Study. *Int J Obes Relat Metab* 2003; 27: 1283- 9.
- 37.** Nieuwdorp M, Stroes ES, Meijers JC. et al. Hypercoagulability in the metabolic syndrome. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5: 155- 9.
- 38.** Albert KGMM, Zimmet PZ. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Part I- provisional report of a WHO Consultations *Diabetes Med* 1999; 15: 539–53.
- 39.** Expert Panel on Detection and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, Excusive 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.
- 40.** The IDF consensus Worldwide definition of the metabolic syndrome. 2005; International Diabetes Federation 2005. <http://www.idf.org/webdata/docs>.
- 41.** Genuth S, Alberti KG, Bennett P. et al. Expert committee on the diagnosis and classification of the diabetes mellitus. Follow up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:3160-7.
- 42.** Einhorn D, Reavan GM, Cobin RH. et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome *Endocr Pract* 2003; 9: 237-52.
- 43.** National, Cholestrol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholestrol in Adults(Adult Treatment Panel III) Third Report of the National Cholestrol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholestrol in Adults(Adult treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143–52.
- 44.** VanPuijenbroek EP, Du Buf-Vereijken PW, Spooren PF. et al. Possible increased risk of rhabdomyolysis during concomittant use of simvastatin and gemfibrozil. *J Intern Med* 1996; 240: 403–4.
- 45.** Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE. et al. Reduction in the incidence of type 2 diyabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engi I Med* 2002; 346: 393–403.
- 46.** Zimmet P, Shaw J, Alberti KG. et al. Preventing type 2 diyabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: A realistic view. *Diyabet Med* 2003; 20: 693–702.
- 47.** Standards of medical care in diyabetes. *Diyabetes Care* 2004; 27: (Suppl I): S15-S35.
- 48.** Colwell JA. Antiplatelet agents for the prevention of cardiovascular disease in diyabetes mellitus. *AM J Cardiovasc Drug* 2004; 4: 87–106.
- 49.** Lacombe F, Dart A, Dewar E. et al. Arterial properties in man: a

comparison of Echo-Doppler indices of aortic stiffness. *Eur Heart J* 1992, 13: 1040–5.

50. Roy CS. Elastic properties of the arterial wall. *J Physiol* 1880;3: 125–9.
51. Rach MR, Burton AC. The effect of age on the elasticity of human iliac arteries. *Can J Biochem Physiol* 1959;37: 557–70.
52. Farrar DJ, Bond MG, Sawyer JK. et al. Pulse wave velocity and morphological changes associated with early atherosclerosis progression in the aortas of cynomolgus monkeys. *Cardiovas Res* 1984;18: 107–18.
53. Stefanadis C, Dernellis J, Toutouzas P. Mechanical properties of the aorta determined by the pressure diameter relation. *Pathologie Biologie* 1999;47: 696–704.
54. Arnett DK, Evans GW, Riley WA. Arterial stiffness a new cardiovascular risk factor. *Am J Epidemiol*.1994; 140:669–82.
55. Nicole M, Van Poppele MD, Diederick E. Association between arterial stiffness and atherosclerosis. *The Rotterdam Study Stroke*. 2001; 32: 454-60.
56. O'Rourke M. Arterial stiffness, systolic blood pressure and logical treatment of arterial hypertension. *Hypertension*. 1990;15:339–47.
57. Belz GG. Elastic properties and Windkessel function of the human aorta. *Cardiovasc. Drugs Ther*. 1995; 9: 73–83.
58. Mulvany M.J A reduced elastic modulus of vascular wall components in hypertension? *Hypertension*, 1992; 20: 7–9.
59. Breithaupt Grögler K, Belz G.G. Epidemiology of the arterial stiffness. *Pathologie Biologie*. 1999; 47: 604–13.
60. Avolio A.P, Deng F.Q, Wei-Qiang L. et al. Effect of aging on arterial distensibility in population with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in china. *Circulation* 1985; 71: 202–10.
61. Lehmann ED, Gosling RG, Sönksen PH. Arterial wall compliance in diabetes. *Diabet Med* 1992; 9: 114-9.
62. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH. et al. Effect of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation*, 1993; 44: 1456–62.
63. Gudbrandsson T, Julius S, Krause L. et al. Correlates of the estimated arterial compliance in the population of Tecumseh, Michigan. *Blood Pressure* 1992; 1: 27–34.
64. Rajkumar C, Kingwell BA, Cameron J. et al. Hormonal therapy increases arterial compliance in postmenopausal women. *JAMA* 1997; 30: 350–56.
65. London G, Guerin AP, Pannier B. Influence of sex on arterial hemodynamics and blood pressure. Role of body height. *Hypertension* 1995; 26: 514–19.
66. Pitsavos C, Stefanadis C, Toutouzas P. Aortic structure and function in arterial hypertension. In: Boudoulas H, Toutouzas PK, Wooley CF (eds). *Functional abnormalities of the aorta*. Armon: Futura Publishing Company; 1996. 333-52.
67. Taguet A, Bonithan Koop C, Simon A. Relations of cardiovascular risk factors to aortic pulse wave velocity in asymptomatic middle-aged women. *Eur H Epidemiol* 1993; 9: 298–306.

- 68.**Poppas A, Shroff SG, Korcarz CE. Serial assessment of the cardiovascular system in normal pregnancy. Role of arterial compliance and pulsatile arterial load. *Circulation* 1997;95: 2407–15.
- 69.**Benetos A, Gautier S, Ricard S. et al. Influence of angiotensin- converting enzyme and angiotensin 2 type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation*, 1996; 94: 698–703.
- 70.**Dart AM. Determinants of arterial stiffness in Chinese migrants to Australia. *Atherosclerosis* 1995; 117: 263–72.
- 71.**Hamazaki T, Urakaze M, Sawazaki S. et al. Comparison of pulse wave velocity of the aorta between inhabitants of fishing and farming villages in Japan. *Atherosclerosis* 1988; 73: 157–160.
- 72.**Kool MJ, Struijker BH, Reneman RS. et al. Short and long term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1881–86.
- 73.**Stefanadis C, Tsiamis E, Ulachopoulos C. et al. Unfavorable effect of smoking on the elastic properties of the aorta. *Circulation* 1997; 95: 31–8.
- 74.**Ting C, Yang M, Chen JW. et al. Arterial hemodynamics in human hypertension. *Hypertension*, 1993; 22: 839–46.
- 75.**Safar ME, Girerd X, Laurent S. Structural changes of large conduit arteries in hypertension. *J Hypertens*, 1996; 14: 545–55.
- 76.**Hasegawa M, Nao K, Kinoshita Y. et al. Increased pulse wave velocity and shortened pulse wave transmission time in hypertension and aging. *Cardiology*, 1997; 88: 147–51.
- 77.**Benetos A, Pannier B, Asmar R. et al. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation* 2002;105:1202–7.
- 78.**Farar DJ, Bond MG, Riley WA. et al. Anatomic correlates of aortic pulse wave velocity and carotid artery elasticity during atherosclerosis progression and regression in monkeys. *Circulation* 1991; 83: 1754–63.
- 79.**Lehmann ED, Watts GF, Fatemi Langroudi B. Aortic compliance in young patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Clin Sci* 1992; 83: 717–21
- 80.**Tomochika Y, Okuda F, Tahaka N. et al. Improvement of atherosclerosis and stiffness of the thoracic descending aorta with cholesterol-lowering therapies in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 1996; 16: 955–62.
- 81.**Neutel JM, Smith DHG, Graettinger WF. et al. Dependence of arterial compliance on circulating neuroendocrine and metabolic factors in normal subjects. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1340–4.
- 82.**Lehmann E. Non invasive assessment of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Lancet* 1997; 350 (suppl): 14–9.
- 83.**Stefanadis C, Wooley CF, Bush CA. et al. Aortic distensibility abnormalities in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1300–4.
- 84.**Cameron JD, Jennings GL, Dart AM. Systemic arterial compliance is decreased in newly-diagnosed patients with coronary heart disease: implications for prediction of risk. *J Cardiovasc Med* 1996; 3: 495–500.

- 85.**Lehmann ED, Hopkins KD, Jones RL. et al. Aortic distensibility in patients with cerebrovascular disease. *Clin Sci* 1995; 89: 247–53.
- 86.**London GM, Marchais SJ, Safar ME. et al. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int* 1990; 37: 137–42.
- 87.**Blacher J, Guerin A, Pannier B. et al. Arterial remodelling and its impact on mortality in uremic patients. 3. International Workshop Structure and Function of Large Arteries, Versailles 1998; abstract.
- 88.**Jeremy R.W, Huang H, Mc Carron H. et al. Relation between age, arterial distensibility and aortic dilation in the Marfans syndrome. *Am J Cardiol* 1994; 74: 369–71.
- 89.**Lehmann ED, Hopkins KD, Gosling LG. et al. Aortic compliance measurements using Doppler ultrasound: in vivo biochemical correlates. *Ultrasound Med Biol* 1993; 19: 683–710.
- 90.**Stefanadis C, Wooley CF, Dush CA. et al. Aortic distensibility in post stenotic aortic dilatation: *J Cardiol* 1988; 18: 78–82.
- 91.**Lichtenstein MJ, Shipley MJ, Rose G. Systolic and diastolic blood pressure as predictors of coronary heart disease mortality in the Whitehall study. *Br Med J* 1985; 291: 243–5.
- 92.**Madhavan S, Ooi WL, Cohen H. et al. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension* 1994; 23: 395–400.
- 93.**Lang RM, Cholley BP, Korcarz C. et al. Measurement of regional elastic properties of the human aorta. A new application of transesophageal echocardiography with automated border detection and calibrated subclavian pulse tracings. *Circulation* 1994;90:1875–82.
- 94.**Cholley BP, Shroff SG, Sandelski J. et al. Differential effects of chronic oral antihypertensive therapies on systemic arterial circulation and ventricular energetics in African–American patient. *Circulation* 1995; 91: 1052–62.
- 95.**Eren M, Gorgulu S, Uslu N. et al. Relation between aortic stiffness and left ventricular diastolic function in patients with hypertension, diabetes, or both. *Heart* 2004; 90: 37–43.
- 96.**The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20: 1183–97.
- 97.**McElduff P, Dobson A, Beaglehole R. et al. Rapid reduction in coronary risk for those who quit cigarette smoking. *Agust N Z J Public Health* 1998;22: 787–91.
- 98.**Guidelines Committee, 2003 European Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Arterial hypertension. *J Hypertens.* 2003; 21: 1011–53.
- 99.**Frie Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–5.
- 100.**Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta- cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412- 9.
- 101.**Ford ES. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition

- Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis* 2004; 173:309–14.
- 102.** Isomaa B, Almgren P, Tuomi T. et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24: 683-9.
- 103.** Li S, Chen W, Srinivasan SR. et al. Influence of metabolic syndrome on arterial stiffness and its age related change in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis* 2005;180:349–54.
- 104.** Scuteri A, Najjar SS, Muller DC. et al. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *J Am Coll Cardiol* 2004;43: 1388–95.
- 105.** Nakanishi N, Suzuki K, Tatara K. Clustered features of the metabolic syndrome and the risk for increased aortic pulse wave velocity in middle aged Japanese men. *Angiology* 2003;54: 551–9.
- 106.** Liao D, Arnett DK, Tyroler HA. et al. Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study. *Hypertension* 1999;34: 201–6
- 107.** Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37: 1236–41.
- 108.** Landsberg L. Insulin mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why). *J Hypertens* 2001;19: 523–8.
- 109.** Wilkinson IB, Qasem A, McEniery CM. et al. Nitric oxide regulates local arterial distensibility in vivo. *Circulation* 2002;105:213–7.
- 110.** O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C. et al. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens* 2002;15: 426–44.
- 111.** Sutton Tyrrell K, Newman A, Simonsick EM. et al. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging, and body composition. *Hypertension* 2001; 38: 429 -33.
- 112.** Safar ME, Thomas F, Blacher J. et al. Metabolic syndrome and age related progression of aortic stiffness. *J Am Coll Cardiol* 2006;47: 72–5.
- 113.** Czernichow S, Bertrais S, Blacher J. et al. Metabolic syndrome in relation to structure and function of large arteries: a predominant effect of blood pressure. A report from the SU.VI.MAX. Vascular Study. *Am J Hypertens* 2005;18: 1154–60.
- 114.** Ferreira I, Boreham CA, Twisk JW. et al. Clustering of metabolic syndrome risk factors and arterial stiffness in young adults: the Northern Ireland Young Hearts Project. *J Hypertens* 2007; 25: 1009–20.
- 115.** Schillaci G, Pirro M, Vaudo G. et al. Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. *Hypertension* 2005;45: 1078–82.
- 116.** Mulè G, Cottone S, Mongiovi R. et al. Influence of the metabolic syndrome on aortic stiffness in never treated hypertensive patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16: 54–9.
- 117.** El Feghali R, Topouchian J, Pannier B. Ageing and blood pressure modulate the relationship between metabolic syndrome and aortic stiffness in never-treated essential hypertensive patients. A comparative study. *Diabetes Metab* 2007;33: 183–8.

- 118.**Protogerou AD, Blacher J, Aslangul E. et al. Gender influence on metabolic syndrome's effects on arterial stiffness and pressure wave reflections in treated hypertensive sub-jects. *Atherosclerosis* 2007;193:151–8.
- 119.**Stehouwer CD, Henry RM, Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. *Diabetologia* 2008; 51: 527–39.
- 120.**Ferreira I, Henry RM, Twisk J W. et al. The metabolic syndrome, cardiopulmonary fitness, and subcutaneous trunk fat as independent determinants of arterial stiffness: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Arch Intern Med* 2005;165:875–82.
- 121.**Whincup PH, Gilg JA, Donald AE. et al. Arterial distensibility in adolescents: the influence of adiposity, the metabolic syndrome, and classic risk factors. *Circulation* 2005;112:1789–97.
- 122.**Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C. et al. Carotid artery stiffness in obese children with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2006;97: 528–31.
- 123.**Tomiyama H, Hirayama Y, Hashimoto H. et al. The effects of changes in the metabolic syndrome detection status on arterial stiffening: a prospective study. *Hypertens Res* 2006;29: 673–8.
- 124.**Vardan S, Smulyan H, Mookherjee S. et al Importance of intraarterial blood pressure measurement in the evaluation of a new antihypertensive agent and the need to define hypertension also by this method. *Ann J Hypertens* 1990;3: 901–2
- 125.**Smulyan H, Siddiqui DS, Carlson RJ. et al Clinical utility of aortic pulses and pressures calculated from applanated radial artery pulses. *Hypertension* 2003;42: 150–5.
- 126.**Franklin SS, Khan SA, Wong ND. et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100:354–60.
- 127.**Benetos A, Laurent S, Asmar RG. et al. Large artery stiffness in hypertension. *J Hypertens* 1997;15 (suppl):89–97.
- 128.**Brooks BA, Molyneaux LM, Yue DK. Augmentation of central arterial pressure in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2001;18: 374–80.
- 129.**Sutton Tyrrell K, Newman A, Simonsick EM. et al. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging and body composition. *Hypertension* 2001;38: 429–33.
- 130.**Rubanyi GM, Freany ADK, Kauser K. et al Mechanoreception by the endothelium: Mediators and mechanisms of pressure and flow-induced vascular response. *Blood vessels* 1990;27: 246–57.
- 131.**Laurent S. Arterial wall hypertrophy and stiffness in essential hypertensive patients. *Hypertension* 1995;26: 355–62.
- 132.**Lee AT, Cerami A. Role of glycation in aging. *Ann NY Acad Sci* 1992;663: 63–70.
- 133.**Airaksinen KE, Salmela PI, Linnaluoto MK. et al. Diminished arterial elasticity in diabetes: Association with fluorescent advanced glycosylation end products in collagen. *Cardiovasc Res* 1993;27:942:942–5.
- 134.**Ciccione M, Vettor R, Pannaciuilli N. et al. Plasma leptin is independently associated with intima-media thickness of the common carotid artery. *Int J*

Obes Relat Metab Disord 2001;25: 805–10.

135. Singhal A, Farooqi IS, Cole TJ. et al. Influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease? Circulation 2002;106:1919–24.

EKLER

EK-1: Kısaltmalar

AMİ: Akut miyokard enfarktüsü

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AKŞ: Açlık kan şekeri

ATP: Erişkin tedavi paneli

BKO: Bel-Kalça oranı

DKB: Diyastolik kan basıncı

DM: Diyabetes Mellitus

EKG: Elektrokardiyografi

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

IDF: Uluslararası diyabet federasyonu

KAH: Koroner arter hastalığı

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

MS: Metabolik sendrom

NIDDM: İnsüline bağlı olmayan diyabet

OGTT: Oral glikoz tolerans testi

PAİ-1: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1

SKB: Sistolik kan basıncı

SYA: Serbest yağ asidi

TG: Trigliserid

VKİ: Vücut kitle indeksi

VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

tPA: Doku plazminojen aktivatörü

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim

AGTR 1: Anjiyotensin 2 tip 1 reseptör

TEŞEKKÜR

Eğitim hayatım boyunca benden desteklerini esirgemeyen ve hep yanımda olan aileme; bu tez çalıőmasının hazırlanmasında destek ve katkılarında dolayı tez danışmanım değerli hocam; Sayın Doc. Dr. İbrahim BARAN'a ve uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeklerini esirgemeyen değerli hocalarım; başta Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ali Aydınlar olmak üzere Sayın Prof. Dr. Ethem Kumbay, Sayın Prof. Dr. Ali Rıza Kazazoğlu, Sayın Prof. Dr. Osman Akın Serdar, Sayın Prof. Dr. Sümeyye GÜLLÜLÜ, Sayın Prof. Dr. Dilek Yeőilbursa ve değerli őeflerim Yrd. Doç. Dr. Bülent Özdemir ve Yrd. Doç. Dr. Aysel Aydın Kaderli, Yrd. Doç. Dr. Tunay őentürk ile diğer asistan arkadaşlarıma; tez çalıőmasının yürütülmesinde desteklerinden dolayı asistan arkadaşlarıma; eğitimim süresince birçok paylaşımda bulunduğum Kardiyoloji Anabilim Dalı hemőire ve personeline teőekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

11 Nisan 1981 tarihinde Malatya'da doğdum. İlkokul öğrenimimi Malatya Gazi İlkokulu'nda ve ortaokul öğrenimimi Malatya Atatürk Ortaokulunda tamamladım. 1998 yılında Malatya Lisesi'nden mezun oldum. 1998 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp eğitimime başladım. Tıp Fakültesinden 2004 yılında mezun oldum. Nisan 2005 Tıpta Uzmanlık Sınavında Uludağ Üniversitesi Kardiyoloji Bölümünü kazandım. Temmuz 2005'de uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı bölümde uzmanlık eğitimime devam etmekteyim.