

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**METABOLİK SENDROM HASTALARINDA OTONOM SİNİR SİSTEMİ
DİSFONKSİYONU VE TEDAVİNİN ETKİSİ**

Dr. Ali BİRANT

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Kocaeli 2006

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**METABOLİK SENDROM HASTALARINDA OTONOM SİNİR SİSTEMİ
DİSFONKSİYONU VE TEDAVİNİN ETKİSİ**

Dr. Ali BİRANT

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Güliz Kozdağ

Ana Bilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Baki Komsuoğlu

Kocaeli 2006
Etik Kurul Onayının Tarih ve Karar Numarası: 01.06.2006/ İAEK-8/5
Proje No : 40

TEŐEKKÜRLER



İÇİNDEKİLER DİZİNİ

Simgeler ve Kısaltmalar.....	1
Şekiller Dizini.....	4
Grafikler Dizini.....	5
Tablolar Dizini.....	6
1.AMAÇ VE KAPSAM.....	8
2.GENEL BİLGİLER.....	10
2.1 Tanım.....	10
2.2 Sıklık.....	16
2.3 Klinik Önemi.....	17
2.4 Patogenez.....	18
2.4.1. Otonom Sinir Sisteminin Patogenezde Rolü.....	28
2.4.2. Santral Sinir Sisteminin Patogenezde Rolü.....	31
2.4.3. Otonom Nöropati.....	31
2.4.4. Kardiyovasküler Otonomik Nöropati (KON)	
ve Diyabet.....	33
2.4.5. Kalp Hızı Değişkenliği.....	35
2.4.6. Kalp hızı Türbülansı.....	37
2.4.7. Depresyon.....	38
2.4.8. Tedavi.....	39
2.4.8.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus.....	43
2.4.8.2. Altta Yatan Risk Faktörlerinin Tedavisi....	43
2.4.8.3. Abdominal Obezite.....	43
2.4.8.4. Fiziksel İnaktivite.....	44
2.4.8.5. Aterojenik ve Diyabetik Diyet.....	44
2.4.8.6. Metabolik Risk Faktörlerinin Tedavisi	45
2.4.8.7. Aterojenik Dislipidemi.....	45
2.4.8.8. Yüksek Kan Basıncı.....	46
2.4.8.9. Yükselmiş Açlık Kan Şekeri.....	46

2.4.8.10. Protrombotik Durum.....	46
2.4.8.11. Proinflamatuvar Durum.....	47
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	48
3.1. Olguların Seçimi.....	48
3.2. Laboratuvar Örneklerinin Toplanması.....	49
3.3. Ekokardiyografik Ölçümler.....	49
3.4. Kalp Hızı Değişkenliği Analizi.....	49
3.5. Kalp Hızı Türbülansı Analizi.....	50
3.6. İstatiksel Analiz.....	50
4.BULGULAR.....	51
4.1. Çalışma Başlangıcında Elde Edilen Bulgular.....	51
4.2. Metabolik Sendrom Hastalarının Üçüncü Ay Kontrollerinde Elde Edilen Bulgular.....	62
5.TARTIŞMA.....	69
5.1 . Metabolik Sendromun Önemi.....	69
5.2 . Otonom Sinir Sisteminin Rolü.....	69
5.3 . Fizik Muayene ve Laboratuvar Bulguları.....	70
5.4 Ekokardiyografi.....	72
5.5 .Elektrokardiyografi ve EKG Holter.....	74
5.6 . Kalp Hızı Değişkenliği.....	78
5.6.1. Kalp Hızı Değişkenliği Bazal Bulguları.....	77
5.6.2. Kalp Hızı Değişkenliği Üçüncü Ay Bulguları.....	78
5.7. Kalp Hızı Türbülansı.....	84
5.7.1. Kalp Hızı Türbülansı Bazal Bulguları.....	84
5.7.2. Kalp Hızı Türbülansı Üçüncü Ay Bulguları.....	85
5.8. Çalışmanın Sınırlayıcıları.....	87
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	88
7.ÖZET.....	89
8.ABSTRACT.....	90
9.KAYNAKLAR.....	91

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AACE	Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği
AD	Anlamlı Değil
ADC	Amerika Diyabet Cemiyeti
ADE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
Akt	Protein Kinaz B
Akt2	Protein Kinaz B beta
AHA	Amerika Kalp Cemiyeti
AN	Akantozis Nigrikans
Apo A	Apolipoprotein A
Apo B	Apolipoprotein B
ASKDH	Aterosklerotik Kalp Damar Hastalığı
ATP III	Yetişkin Tedavi Paneli III
BAŞ	Bozulmuş Açlık Şekeri
CRP	C-Reaktif Protein
DF	Doku Faktörü
DKB	Diyastolik Kan Basıncı
DüFr	Düşük Frekans
DON	Diyabetik Otonomik Nöropati
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
Egr-1	Erken Büyüme Faktörü-1
EGIR	Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu
eNOS	Endotelial Nitrik Oksit Sentaz
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GLUT4	Glukoz Taşıyıcı
HBA _{1C}	Hemoglobin A _{1C}
HDL-K	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein- Kolesterolü
HOMA	Homeostaz Model Ölçümü
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu

I-κβ	I Kappa β
İD	İnsülin Direnci
İRS	İnsülin Reseptör Substratı
İV	İntravenöz
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KB	Kan Basıncı
KBY	Kronik Böbrek Yetersizliği
KHD	Kalp Hızı Değişkenliği
KHT	Kalp Hızı Türbülansı
KKY	Konjestif Kalp Yetersizliği
KON	Kardiyak Otonom Nöropati
KSST	Kas Sempatik Sinir Sistemi
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LDL-K	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein- Kolesterolü
Metsar	Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması
Mcp-1	Monosit Kemoatraktan Protein-1
MIBG	Metaiyodo benzil guanidin
Mİ	Miyokard İnfarktüsü
MİF	Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör
MNH	Mononükleer Hücre
NCEP	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
NE	Norepinefrin
NEYA	Non Esterifiye Yağ Asitleri
NF-κβ	Nükleer Faktör Kappa β
NHANES	Ulusal Sağlık ve Beslenme Gözden Geçirilmesi
NHLBI	Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü
NCEP-ATP III	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
PAI-1	Plasminojen Aktivatör İnhibitör- 1
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
PSS	Parasempatik Sinir Sistemi

QTc	Düzeltilmiş QT aralığı
ROR	Reaktif Oksijen Radikali
SKN	Suprakiazmatik Nükleus
SOCS-3	Supressor of cytokine signaling-3
SSS	Sempatik Sinir Sistemi
SVEA	Supraventriküler Erken Atım
SYA	Serbest Yağ Asidi
TB	Türbülans Başlangıcı
TE	Türbülans Eğimi
TG	Trigliserit
TNF- α	Tümör Nekroze Edici Faktör- α
VEA	Ventriküler Erken Atım
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
YüFr	Yüksek Frekans

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. İnsülin Direnci Patogenezi.....	xx
Şekil 2. İnsülin Sinyal İletim Yolu.....	xx
Şekil 3. Kardiyak Otonom Nöropati Üzerinde İD Etkisi.....	xx



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Hastaların aldıkları ilaçlar.....	54
Grafik 2. Metabolik sendrom parametrelerinin bulunma sayısı.....	56
Grafik 3. Hastaların 3. ay kontrollerinde aldıkları tedavi.....	67



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) göre Metabolik Sendrom klinik tanısında kullanılan kriterler.....	13
Tablo 2. Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubuna göre metabolik sendrom kriterleri.....	13
Tablo 3. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) Yetişkin Tedavi Paneli III (ATP III)' e göre metabolik sendrom kriterleri.....	14
Tablo 4. Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE) Metabolik Sendrom Kriterleri.....	14
Tablo 5. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) Metabolik Sendrom Kriterleri.....	15
Tablo 6. Amerika Kalp Cemiyeti / Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü (AHA/ NHLBI) Metabolik Sendrom Kriterleri.....	15
Tablo 7. İnsülinin klasik biyolojik etkileri ve insülinin metabolik etkilerine direnç oluştuğunda görülen metabolik sendrom bulguları.....	xx
Tablo 8. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği.....	xx
Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun klinik ve diğer özellikleri.....	53
Tablo 10. Çalışmaya alınan hastaların metabolik sendrom ve ilişkili parametreler.....	54
Tablo 11. Metabolik sendrom parametrelerinin kadın ve erkeklerde dağılımı.....	55
Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunun çalışma başlangıcında EKG bulguları.	57
Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunun Ekokardiyografi parametreleri.....	58
Tablo 14. Hasta ve kontrol grubunun çalışma başlangıcında laboratuvar bulguları.....	59
Tablo 15. Hasta ve kontrol grubunun çalışma başlangıcında hematolojik bulguları.....	59
Tablo 16. Hasta ve kontrol grubunun çalışma başlangıcında EKG holter kayıtları.....	60
Tablo 17. Kalp hızı ile kalp hızı değişkenliği parametreleri arasındaki ilişki	61

Tablo 18. Kalp hızı ile kalp hızı türbülansı parametreleri arasındaki ilişki....	61
Tablo 19. Hasta ve kontrol grubunun çalışma başlangıcında KHD..... bulguları.....	62
Tablo 20. DM hastaları ve kontrol grubunun çalışma başlangıcında KHD bulguları.....	63
Tablo 21. DM hastaları ve metabolik sendrom hastalarının çalışma başlangıcında KHD bulguları.....	63
Tablo 22. Hasta ve kontrol grubunun çalışma başlangıcında KHT bulguları.	64
Tablo 23. Türbülans eğimi ile SDDNi ve triangular indeks arasındaki ilişki	65
Tablo 24. Hastaların bazal ve 3 . ay metabolik sendrom parametrelerinin karşılaştırılması.....	66
Tablo 25. Hastaların bazal ve 3. ay kontrollerinde elde edilen EKG holter kayıtları.....	68
Tablo 26. Hastaların bazal ve 3. ay kontrollerinde elde edilen KHD bulguları.....	69
Tablo 27 . Yaşam tarzı değişikliği yapmayan hastaların bazal ve 3. ay KHD bulguları.....	69
Tablo 28. Yaşam tarzı değişikliği yapan hastaların bazal ve 3. ay KHD bulguları.....	70
Tablo 29. Hastaların bazal ve 3. ay kontrollerinde elde edilen KHT bulguları	71
Tablo 30. Hastaların bazal ve 3. ay kontrollerinde elde edilen KHT parametrelerinin anormal olmasına göre elde edilen bulgular.....	71

1. AMAÇ VE KAPSAM

Metabolik sendrom gelecekte kardiyovasküler hastalık, diyabetes mellitus, inme gibi hastalıkların gelişme olasılığını arttıran risklerin toplamından oluşur. Bu durum sendrom X, dismetabolik sendrom veya insülin rezistans sendromu olarak da bilinir. Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda insanların %20'sinde metabolik sendrom olduğu ve bu oranın 60-70 yaşında % 40 düzeyine ulaştığı saptanmıştır.

Metabolik sendrom tanısı, bel çevresi genişliğinin (erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm), kan basıncının > 130/85 mmHg, açlık kan şekerinin >100 mg/dl, plazma TG düzeyinin >150 mg/dl, HDL-K seviyesinin erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl olması ve bu parametrelerden üçünün bir kişide bulunması ile konur. Bu parametrelerin oluşmasında ortak bir patofizyolojik mekanizma şu ana kadar oluşturulamamıştır. Otonom sinir sisteminin metabolik sendromda rol oynayabileceği düşünülmektedir. Sağlıklı kişilerde yapılan çalışmalarda otonom sinir sistemi fonksiyon bozukluğu olan kişilerde diyabet gelişme riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır.

Otonom sinir sistemi vazomotor, viseromotor ve sensory sinir lifleri ile her organı innerve etmektedir. Bu etkilerini ikili olarak sempatik ve parasempatik sinir sistemi ile gerçekleştirmektedir. Bozulmuş otonom fonksiyonların glukoz seviyelerinden bağımsız olarak, artmış serum insülin düzeyi ve azalmış insülin sensitivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar otonom fonksiyon bozukluğunun sadece hiperglisemi sonucu oluştuğunu değil aynı zamanda hiperglisemiye yol açan bir bozukluk olmasını da desteklemektedir. Ayrıca otonom fonksiyon bozukluğunun önemli bir belirteci olan artmış sempatik aktivite de katekolamin salınımında artmaya, dolaşımda serbest yağ asitlerinin artmasına ve insülin direnci için bir risk oluşturmasına yol açar. Bununla birlikte otonom fonksiyon bozukluğu ve insülin direncinin ortak bir ön-belirleyiciyi paylaşması da muhtemeldir. Bu da fiziksel inaktivite veya obezite olabilir. İki risk faktörü de sonuçta metabolik sendrom gelişmesi ve otonom fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir.

Otonom sinir sistemi fonksiyonlarını değerlendirmede kalp hızı değişkenliği (KHD) ve kalp hızı turbulansı (KHT) testlerinden yararlanılabilmektedir. Bu testler sayesinde bir çok farklı hastalıkta patofizyoloji ve prognoz hakkında bilgi edinilebilmektedir.

Metabolik sendrom hastalarında otonom sinir sistemi fonksiyonlarının değerlendirilmesi, bu hastalığın patogenezinine yönelik önemli bilgiler sağlayabilir.

Bizim amacımız metabolik sendrom hastalarında kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı turbulansı testleri ile otonom sinir sistemi fonksiyonlarını değerlendirmek, bu testler arası korelasyonu incelemek, verilecek tedavi sonrası 3.ayda otonom sinir sistemi fonksiyonlarını tekrar değerlendirerek otonom sinir sistemi üzerine etkisi olabilecek medikal tedavi, yaşam tarzı değişikliği gibi faktörleri saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Metabolik sendrom metabolik kökenli olup ileride direkt olarak aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişimini arttıran birbirleriyle ilişkili risk faktörlerinin toplamıdır.¹ Metabolik sendrom patogeneğinde insülin direncinin merkezde olduğu, hipertansiyon, glukoz intoleransı ve dislipidemiye içeren kardiyovasküler risk faktörlerinin toplamı ile sonuçlandırıldığı düşünülmektedir. İlk zamanlarda sendrom X olarak adlandırılmıştır.² Daha sonra obezite 4. üye olarak tanımlanmış ve ölümcül dördü olarak adlandırılmıştır.³

İnsülin direnci kas dokusu başta olmak üzere periferik dokuların insüline duyarsızlaşması sonucu, insüline anormal glukoz cevabı olması ve sekonder olarak hiperinsülinemi ile seyreden bir durumu gösterir.⁴ Metabolik sendromlu hastalar ileride Tip II diyabetes mellitus gelişimi açısından risk altındadırlar. Bugün için geniş çapta kabul edilen metabolik risk faktörleri aterojenik dislipidemi, artmış kan basıncı ve artmış plazma glukoz düzeyidir. Bu özelliklere sahip bireyler sıklıkla protrombotik ve proinflamatuvar bir durum gösterirler. Aterojenik dislipidemi artmış serum TG ve apolipoprotein B (ApoB), artmış küçük LDL partikülleri ve azalmış HDL-K seviyesini içeren lipoprotein bozukluklarını içerir.¹

Bu sendromla ilişkili olarak hiperürisemi (klinik olarak gut olsun ya da olmasın),⁵ hiperhomosisteinemi,⁶ endotel disfonksiyonu,⁷ polikistik over sendromu,⁸ nonalkolik steatohepatit,⁹ artmış C-reaktif protein ve sitokin seviyeleri¹⁰ ile bulunan inflamatuvar süreç gösterilmiştir.

Klinik uygulama içine metabolik sendromu sokmak için birçok organizasyon basit kriterler geliştirmiştir. İlk olarak 1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) için diyabet tanımlaması yapan grup bir tablo yayınlamıştır.¹¹ Bu grup insülin direncini altta yatan major risk faktörü olarak vurgulamış ve insülin direnci varlığını tanı için şart koşturmuştur (Tablo 1). Bu tanımlamadan sonra insülin direncinin sendromun

primer nedeni olduğu düşünölmüştür. Ayrıca bu grup sendromun kriterlerini karşılayan tip II Diyabetes Mellituslu hastaları da metabolik sendrom içine almıştır.

Daha sonra Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR) 1999 yılında DSÖ'nün tanımlamasını modifiye etmiştir.¹² (Tablo 2) Bu grup metabolik sendrom yerine “insülin direnci sendromu” tanımlamasını kullanmıştır. Onların kriterlerine göre plazma insülin seviyesinin popülasyona göre üst çeyrekte olması insülin direncini tanımlamaktaydı. Dikkat çekici olan, bu grubun abdominal obesite üzerinde daha çok durduğu ve tip II diyabetes mellituslu hastaları sendromun dışına çıkardığı idi. Çünkü insülin direncinin diyabetes için primer bir risk faktörü olarak görülmesi gerektiği düşünölmekteydi.

2001 yılında Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) Yetişkin Tedavi Paneli III (ATP III) metabolik sendrom tanımlanması için alternatif klinik kriterler ortaya koydu¹ (Tablo 3). ATP III'ün amacı klinik yaşam tarzı değişiklikleri ile riski azalabilecek uzun dönemde aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için yüksek riske sahip hastaları belirlemektir. ATP III kriterleri de insülin direncininin gösterilmesini şart koşmuyordu. ATP III'te tip II diyabetes mellitus varlığında metabolik sendromun tanısına izin veriyordu.

2003 yılında Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE) ATP III kriterlerini modifiye ederek yeniden metabolik risk faktörlerinin primer nedeni olarak insülin direncine odaklanıyordu¹³ (Tablo 4). Tıpkı EGIR gibi insülin direnci sendromu adını kullandılar. Klinik kararı etkileyen tip 2 diyabetes mellitus veya ASKDH açısından aile hikâyesinin olması, polikistik over sendromu ve hiperürisemidir. Bu grubun tanımlamasına göre bir kişide tip 2 diyabetes mellitus gelişirse insülin direnci sendromu daha fazla kullanılamaz.

2005 yılında Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ATP III tanımlamasını modifiye eden yeni kriterler yayınladı¹⁴ (Tablo 5). Abdominal obesitenin insülin direnci ile çok yakından ilişkili olduğunu ve daha ayrıntılı insülin direnci bakmanın gereksiz olduğunu belirtiyorlardı. IDF klinik tanımlamasına göre abdominal

obesitenin varlığı tanı için gerekliydi. Abdominal obesite için Avrupa kökenli insanlarda erkeklerde ≥ 94 cm ve kadınlarda ≥ 80 cm, Asya kökenli insanlar için erkeklerde ≥ 90 cm ve kadınlarda ≥ 80 cm, Japonlar için ise erkeklerde ≥ 85 cm ve kadınlarda ≥ 90 cm kullanılmıştır.

Amerika Kalp Cemiyeti\ Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü (AHA\NHLBI) ise IDF'e zıt olarak ATP III kriterlerini minör değişiklikler dışında korumaktadır¹⁵ (Tablo 6). Bunun nedeni ATP III kriterlerinin klinikte uygulama için basit olması ve sebep olarak tek bir faktörden kaçınılması avantajına sahip olması idi. Ancak bozulmuş açlık kan şekeri seviyesi son dönemde modifiye edilen ADA kriterlerine göre 100 mg /dl' ye indirildi.¹⁶ ATP III' te belirtildiği gibi metabolik sendrom veya insülin direncinin özelliklerini gösteren bazı insanlarda bel çevresi sadece orta düzeyde artmış olabiliyordu (erkeklerde 94–101 cm arası ve kadınlarda 80–87 cm). Bu hastalarda insülin direnci ve metabolik sendromu düşündüren özellikler: (1) 60 yaşın altında 1. derece akrabalarda tip 2 diyabetes mellitus olması,¹⁷ (2) polikistik over sendromu,¹⁸ (3) yağlı karaciğer,¹⁹ (4) eğer ölçüldüyse CRP' nin 3 mg/dl üzerinde olması,²⁰ (5) eğer tespit edildiyse mikroalbuminüri,²¹ ve eğer ölçüldüyse artmış total apoB.²²

Biz çalışmamızda AHA/ NHLBI kriterlerine uyan metabolik sendrom hastalarını inceledik.

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) göre Metabolik Sendrom klinik tanısında kullanılan kriterler

<p>I. İnsülin direnci (aşağıdakilerden birinin varlığı ile)</p> <ul style="list-style-type: none">• Tip II Diyabetes Mellitus• Bozulmuş açlık glukozu• Bozulmuş açlık glukoz toleransı• Açlık glukoz değeri < 110 mg/dl olanlarda hiperinsülinemik-öglisemik klemp tekniği ile bakılan glukoz alım değerinin en düşük % 25 persantil içerisinde olması. <p>II. Ek olarak aşağıdakilerden herhangi ikisinin bulunması</p> <ul style="list-style-type: none">• Antihipertansif tedavi kullanımı ve/veya yüksek kan basıncı (sistolik > 140 mmHg ya da diyastolik > 90 mmHg)• Trigliserid düzeyi \geq 150 mg/dl• HDL-K kadınlarda < 39 mg/dl, erkeklerde <35 mg/dl• VKİ > 30 kg/m² ve/veya bel/ kalça oranı erkeklerde > 0.90, kadınlarda > 0.85• İdrarda albumin atılım hızı > 20 mg/dk ya da albumin kreatinin oranı 30 mg/gr

Tablo 2. Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubuna göre metabolik sendrom kriterleri

<p>I. Plazma insülin seviyesinin normalin % 75' inden fazla olması.</p> <p>II. Ek olarak aşağıdakilerden herhangi ikisinin bulunması</p> <ul style="list-style-type: none">• Bel çevresinin erkeklerde \geq 94 cm, kadınlarda \geq 80 cm olması• TG düzeyinin \geq 150 mg/dl olması ve/veya HDL-Kn kadın veya erkeklerde < 39 mg/dl olması• Antihipertansif tedavi kullanımı ve/veya yüksek kan basıncı (sistolik > 140 mmHg ya da diyastolik > 90 mmHg)• Bozulmuş açlık kan şekeri veya bozulmuş glukoz toleransı

Tablo 3. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) Yetişkin Tedavi Paneli III (ATP III)' e göre metabolik sendrom kriterleri

Aşağıdaki 5 kriterden herhangi üçü

- Bel çevresinin erkeklerde ≥ 102 cm , kadınlarda ≥ 88 cm olması
- TG düzeyinin ≥ 150 mg/dl olması
- HDL-K erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl olması
- Kan basıncının $\geq 130/ 85$ mmHg
- Kan glukozunun > 110 mg/dl (diyabeti içerir)

Tablo 4. Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE) Metabolik Sendrom Kriterleri

- I. İnsülin direnci (aşağıdakilerden birinin varlığı ile)
 - Bozulmuş açlık glukozu
 - Bozulmuş açlık glukoz toleransı
- II. Ek olarak aşağıdakilerden herhangi ikisinin bulunması
 - VKİ ≥ 25 kg/m²
 - TG düzeyinin ≥ 150 mg/dl olması ve HDL-K erkeklerde < 40 mg/dl veya kadınlarda < 50 mg/dl olması
 - Kan basıncının $\geq 130/ 85$ mmHg

Tablo 5. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) Metabolik Sendrom Kriterleri

- I. Artmış bel çevresi (topluma özgün olarak hesaplanıyor)
- II. Ek olarak aşağıdakilerden herhangi ikisinin bulunması
 - TG düzeyinin ≥ 150 mg/dl olması veya TG için tedavi alıyor olması.
 - HDL-K erkeklerde < 40 mg/dl veya kadınlarda < 50 mg/dl olması veya HDL-K için tedavi alıyor olması.
 - Kan basıncının sistolik ≥ 130 mmHg veya diyastolik ≥ 85 mmHg olması veya hipertansiyon için tedavi alıyor olması
 - Kan glukozunun ≥ 100 mg/dl olması (diyabet hastalarını içerir)

Tablo 6. Amerika Kalp Cemiyeti / Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü (AHA/ NHLBI) Metabolik Sendrom Kriterleri.

Aşağıdaki 5 kriterden herhangi üçü

- Bel çevresinin erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm olması
- TG düzeyinin ≥ 150 mg/dl olması veya TG için tedavi alıyor olması
- HDL-K erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl olması veya HDL-K için tedavi alıyor olması
- Kan basıncının sistolik ≥ 130 mmHg veya diyastolik ≥ 85 mmHg olması veya hipertansiyon için tedavi alıyor olması
- Kan glukozunun > 100 mg/dl veya artmış kan şekeri için tedavi alıyor olması

2.2 SIKLIK

Farklı tanımlamalar kullanılarak farklı yüzdelerde metabolik sendrom sıklığı saptanabilir. Amerika'da 1988–1994 yılları arasında yapılan bir çalışmada WHO ve ATP III kriterleri kullanılarak farklı oranda metabolik sendrom sıklığı saptanmıştır. Bu sonuçlar evrensel bir tanımlama yapılması gerektiği sonucunu çıkarmıştır. Metabolik sendrom prevalansı son yıllarda obesite ve Tip 2 diyabete paralel olarak artmaktadır.²³

Amerika'da yapılan bir çalışmada 50 yaş üzeri bireylerde sıklığı %44 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada diyabetik hastalarda metabolik sendrom kriterlerinin çok sık bulunduğu (% 87) görülmüştür.²⁴

NCEP: ATP-III kriterlerine göre yapılan ve değişik ülkelerdeki sıklığı gösteren bir çalışmada genetik altyapı, diyet, fiziksel aktivite seviyesi, yaş, cinsiyet, beslenme durumu ve ırkın metabolik sendrom ve komponentlerinin sıklığını etkilediği saptanmıştır. Aynı çalışmada 20 yaş ve yukarısı bireylerde erkeklerde % 8–24, kadınlarda ise % 7–43 arasında metabolik sendrom sıklığı saptanmıştır.²⁵

Avrupalı, diyabeti olmayan yaklaşık 12 bin kişi üzerinde yapılan bir çalışmada prevalans, erkeklerde (%15,7) kadınlardan (%14,2) biraz daha fazla saptanmıştır.²⁶

Obez çocuk ve adölesanlarda da metabolik sendrom risk faktörleri saptanmaktadır.²⁷ Bu yaş grubunda vücut kitle indeksindeki her yarım birim ve HOMA ile hesaplanan insülin direncindeki her bir birim artış metabolik sendrom riskinde sırasıyla 1.55 ve 1.12 kat artışı beraberinde getirmektedir. Obezite derecesi arttıkça metabolik sendrom saptanma olasılığı artmakta ve ileri derecede obez olan çocuklarda % 50'lere ulaşmaktadır.²⁸ Ayrıca obesite derecesi arttıkça dislipidemi ve hipertansiyonun da bu çocuklarda kötüleştiği saptanmıştır.²⁹

Ülkemizde metabolik sendrom sıklığı TEK HARP çalışmasının sonuçlarına göre 30 yaş üzeri erkeklerde % 28 ve kadınlarda % 45 olarak tespit edilmiştir.³⁰ Başka bir çalışmada ortalama metabolik sendrom sıklığı % 33.4 ve kadınlarda daha sık (kadınlarda %39.1 ve erkeklerde % 23.7) bulunmuştur.³¹ Türkiye metabolik sendrom araştırma grubunun (METSAR) yaptığı çalışmaya göre ülkemizde kentsel yerleşimlerde metabolik sendrom sıklığı ortalama % 33,82 dir. Araştırmadaki diğer önemli bir sonuç ise kadın nüfusun erkek nüfusa oranla daha fazla risk altında bulunmasıdır. Türkiye geneli metabolik sendroma yakalanma sıklığı oranı erkeklerde % 28,8 iken, kadınlarda % 41,1 olduğu saptanmıştır.³²

2.3. KLİNİK ÖNEMİ

Her ne kadar metabolik sendromlu bireyler polikistik over sendromu, safra kesesi taşı, gut, astım, uyku bozuklukları ve bazı kanser formları için risk altında olsalar da, bu sendromun en önemli klinik sonuçları diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişimi olarak gözükmektedir.³³

Metabolik sendromun kriterleri arasında yer aldığı gibi ilerde tip 2 diyabetes mellitus gelişimi hiç de az değildir.³⁴ Çeşitli değişkenler kullanılarak oluşturulan metabolik sendrom skorlaması ile de diyabet gelişimi belirlenebilir.³⁵

Yapılan bir çok çalışmada orta yaştaki bir çok metabolik sendrom hastasında ileride ASKDH gelişme riski artmış saptanmıştır.³⁶ Bu riskin artmasında tip 2 diyabet gelişme riskinin artması da önemli rol oynar.

Metabolik sendroma sahip bireylerde yapılan bir çalışmada diyabet olmasada KVH ve KAH mortalitesi yüksek saptanmıştır. Bir veya iki metabolik sendrom risk faktörünün olması bile mortalite riskini arttırmıştır. Ancak metabolik sendromun kendisi daha güçlü mortalite belirleyicisi bulunmuştur.³⁷

“ Women’s Health Study “de metabolik sendrom kriterleri arttıkça CRP seviyesinin de arttığı ve risk belirteci olarak kullanılabileceği, özellikle 3 mg/lit değerinin olaysız yaşamı bildirmesi açısından önemli olduğu belirtilmiştir.³⁸ “NHANES III “ çalışmasında ise 10357 hastanın metabolik sendrom kriterlerine bakılmış, daha önceden Mİ yada inme geçiren hastalarla metabolik sendrom arasında çok yakın ilişki olduğu bulunmuş, hipertrigliserideminin metabolik sendrom belirteçleri içinde en güçlüsü olduğu saptanmıştır.³⁹ Aynı çalışmada 50 yaş üzeri bireyler metabolik sendrom (diyabetle beraber veya yalnız) kriterlerine göre gruplandırılmış ve metabolik sendrom ile diyabet olan hastalarda KAH prevalansının en yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak metabolik sendromu olmayan diyabetik hastalarda KAH prevalansı yüksek bulunmamıştır.¹⁵

Diyabetik olmayan yetişkinlerde yapılan bir araştırmada metabolik sendromlu bireylerde KVH ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde artış saptanmıştır.¹⁷

2.4. PATOGENEZ

Metabolik sendrom patogenezinde insülin direncinin merkezde olduğu ve hipertansiyon, glukoz intoleransı ve dislipidemiye içeren kardiyovasküler risk faktörlerinin toplamı ile sonuçlandığı Reaven tarafından 1988 yılında gösterilmiştir.²

İnsülin direnci geleneksel tarif olarak, insülin etkilerinde bir anormallik meydana geldiğinde normal glukoz seviyelerini korumak için hiperinsülinemi olmasıdır. Açlık hiperinsülinemisi olmadan önce tokluk hiperinsülinemisi gelişir. Patogenezde bir çok faktörün rol oynadığı düşünülmektedir. Genetik yatkınlık ile artan yaş sabit ve değiştirilemeyen faktörlerdir. Genetik bozukluklar reseptör öncesi (ör. anormal insülin molekülü, insülin antikorları), reseptör seviyesinde (ör. anormal insülin reseptörü) veya reseptör sonrası (ör. azalmış GLUT 4 değişimi ile sonuçlanan anormal sinyal iletimi) olabilir. Metabolik sendrom poligenik özellikte gözükmektedir.⁴

Dünya nüfusunun yaşlanması ile birlikte insülin direnci prevalansı artmakta ve bu aynı zamanda kilo kazanımı ile de ilişkili bulunmaktadır.⁴⁰

İnsülinin etkileri hakkındaki bildiklerimiz, son dönemde elde edilen bulgularla yavaş yavaş gelişmektedir. Şu anda insülin direncinin bu sendromun temelinde bulunduğunu ancak bütün karakteristiklerini yansıtmadığını biliyoruz.⁴¹ İnsülinin karbonhidrat ve lipid metabolizması üzerindeki etkilerine direnç gelişmesiyle hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, tip 2 DM, hipertrigliseridemi ve düşük HDL konsantrasyonu oluşur ve bu etkiler ateroskleroz oluşmasına yol açabilir. Reaven ayrıca insülinin kendisinin de ateroskleroza yol açabileceğini belirtmiştir. Bu nedenle insülin aterojeniktir ve bu sendromla birlikte koroner kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalığa yol açabilir.²

Obesite hipertansiyona

- Artmış oksidatif stres nedeniyle NO'in azalmış biyoyararlanımı sonucu oluşan artmış vasküler tonus⁴²
- Artmış asimetrik dimetilarginin (ADMA) konsantrasyonu,⁴³
- Artmış sempatik tonus,⁴⁴
- Adipoz doku tarafından artmış anjiyotensinojen salımı ve renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu⁴⁵ ile yol açabilir.

Bu faktörlerden sonucusu daha ileri araştırmaları gerektirmektedir.

Metabolik sendrom artmış TG konsantrasyonu ile birlikte olan azalmış HDL ile karakterizedir. HDL partikülleri üzerindeki artmış TG miktarı sonucu, hepatik lipaz enziminin etkisiyle, HDL molekülünden TG'in alınması, HDL partiküllerinin küçülmesine yol açar. Bu da HDL'nin böbrekler tarafından filtre edilmesine ve sonuçta apolipoprotein (apo) A ve HDL konsantrasyonlarında azalmaya yol açar.⁴⁶ Artmış apo A kaybından ayrı olarak, insülinin apo A gen transkripsiyonunu desteklediğini gösteren bulgular mevcuttur.⁴⁷ Bu nedenle insülin direnci azalmış apo A sentezi ile ilişkili olabilir.⁴⁸

Artmış olan SYA konsantrasyonu çok özel etkilerle insülin sinyal iletimini bloke ederek insülin direncinin patogeneğinde önemli rol oynar. Artmış SYA konsantrasyonu insülin direncine ek olarak oksidatif stresin indüklenmesi, inflamasyon ve anormal vasküler reaktiviteye yol açar.⁴⁹ İnsülin direnci nedeniyle adiposit hormon duyarlı lipaz baskılanamaz ve lipoliz daha da artarak SYA konsantrasyonu artar. Bu nedenle lipolizin kısır bir döngüsü meydana gelerek SYA, insülin direnci ve inflamasyonun artmasına yol açar.

Yapılan çalışmalar sonucu PAI-1 ve CRP konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir. Ancak hangi mekanizmalarla oluştuklarını gösteren kesin açıklamalar yoktur. İnsülin direnci ve obesite ile ilişkili oldukları düşünülmektedir. İnflamasyonun obesite ve İD ile ilişkisi açıklanmalıdır.⁵⁰

Son yıllarda insülinin klasik metabolik etkileri (Tablo 7) dışında birçok etkisi saptanmıştır. İnsülin antiinflamatuvar bir hormondur ve fazla miktarda besin alımı proinflamatuvardır. İnsülinin nükleer faktör (NF)- $\kappa\beta$, Egr-1 gibi birçok proinflamatuvar transkripsiyon faktörünü baskıladığı gösterilmiştir.⁵¹ İnsülin direnci nedeniyle insülin etkilerinde azalma olması proinflamatuvar transkripsiyon faktörlerinin ve regüle ettikleri genlerin aktivasyonuna yol açar.

Tablo 7. İnsülinin klasik biyolojik etkileri ve insülinin metabolik etkilerine direnç oluştuğunda görülen metabolik sendrom bulguları

	Normal İnsülin Etkisi	İnsülin Direnci Durumu
Karbonhidratlar	↓ Hepatik glukoz üretimi ↑ Glukoz yararlanımı ↑ Glikojenezis	Hiperglisemi Hiperinsulinemi
Lipidler	↓ Lipoliz ↓ SYA ve gliserol ↑ Lipojenesis ↑ HDL	↑ Lipoliz ↑ SYA ve gliserol ↑ Hepatik trigliserit ve apoB sentezi ↓ HDL ↑ Küçük yoğunluklu LDL
Proteinler	↓ Glukoneojenezis ↓ Aminoasitler ↑ Protein sentezi	↑ Glukoneojenezis ↑ Protein katabolizması ↓ Protein sentezi
Purinler	↑ Ürik asit klirensi ↓ Ürik asit oluşumu	Hiperürisemi

İnsülin, NF- κ B bağlanma aktivitesini, reaktif oksijen radikali (ROR) oluşumunu baskılar ve mononükleer hücrelerde (MNH) I- κ B ekspresyonunu artırır. Ayrıca interselüler adezyon molekülü-1 ve monosit kemotaktik protein (MKP) -1'in plazma konsantrasyonlarını baskılar.⁵¹ Ayrıca insülin AP-1, Egr-1 gibi proinflamatuvar transkripsiyon faktörlerini, matriks metalloproteinaz-9, doku faktörü (DF), ve PAI-1'i baskılar.⁵² Bu nedenle insülin geniş kapsamlı antiinflamatuvar etkiye sahiptir, ek olarak ROR üretimini baskılayarak antioksidan etki gösterir.⁵³

İnsülinin antiinflamatuvar etkileri tip 2 DM hastalarında 2 haftalık insülin tedavisi sonrası CRP ve MKP-1 seviyelerinde azalma sağlanmasıyla da gösterilmiştir.⁵⁴

İnsülinin antiapoptotik etkisi vardır. Fare kalbinde deneysel olarak oluşturulan miyokard infarktüsünde (Mİ), insülin eklenmesi infarkt alanını % 50 oranında azaltmıştır.⁵⁵ Son dönemde insülinin benzer kardiyoprotektif etkisi insanlarda oluşan Mİ'de trombolitik ajan ve heparin ile düşük dozda infüze edilmesiyle de gösterilmiştir.⁵³ İnsülinin ayrıca antiaterosklerotik özellikleri olduğu ve insülin sinyal iletiminin bozulduğu insülin reseptör substrat (İRS) '1 eksik farelerde ateroskleroz geliştiği gösterilmiştir.

İnsülinin antiinflamatuvar etkileri ile uyumlu olarak insülin duyarlılığını artıran tiyazolidinedion sınıfı tiroglitazon⁵⁶ ve roziglitazonun⁵⁷ diyabetik hastalarda glukoz düşürücü etkileri yanında antiinflamatuvar etkileri olduğu gösterilmiştir. Tiroglitazonun yüksek riskli kişilerde diyabet gelişimini önlemektedir. Ayrıca Rosiglitazon ve piyoglitazonun tip 2 DM ve aterosklerotik komplikasyonları önlemeye yönelik çalışmaları devam etmektedir.⁵⁸ Bu çalışmalardan alınan pozitif sonuçlar insülin direnci ve aterosklerozun patogenezinde inflamatuvar mekanizmaların yer aldığını desteklemektedir.

İnsülin direncinin (İD) inflamasyona nasıl yol açtığı yukarıdaki çalışmalarda belirtildi. Ancak İD'nin nasıl oluştuğu açıklanmadı. İnsülin sinyal iletiminde rol alan genlerde mutasyon olması önemli olabilir. Ancak bu mutasyonlar insanlarda İD patogenezinin temelini anlamamızı sağlayamayacak kadar az sıklıkta olmaktadır. Son zamanlardaki gözlemlerde inflamatuvar mekanizmalarla insülin sinyal iletiminin engellendiğinin gözlenmesi çok dikkat çekicidir, çünkü obezite proinflamatuvar bir durumdur.⁴⁶

İnflamasyonun insülin sinyal iletiminde ve İD'nin kendisinin oluşmasında rolü oynadığı kabul edilse de inflamasyonun nasıl oluştuğu sorusu akla gelebilir. Son 10 yılda obesitenin inflamasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁴⁶ İlk olarak TNF- α 'nın adipoz dokudan salındığı, obez kişilerde salımın arttığı ve İD'ne aracılık ettiği saptanmıştır.⁵⁹

Obez kişilerde TNF- α , IL-6, CRP, MIF (makrofaj migrasyon inhibitör faktör) ve diğer inflamatuvar aracı maddelerin arttığı gösterilmiştir.⁶⁰ Adipoz dokunun bu proinflamatuvar maddelerin büyük çoğunluğunu salgıladığı gösterilmiştir. Ayrıca adipoz doku içinde bulunan makrofajların da proinflamatuvar faktörlerin kaynağı olabileceği ve adipositlerin sekretuar aktivitesini regüle edebileceği düşünülmektedir.⁶¹

Leptin ve adiponektin iki major adiposit sitokinidir. Leptinin doyumluk sinyali gibi işlev gördüğü ve yemek yemeyi inhibe ettiği bilinse de, seksüel fonksiyonların düzenlenmesinde ve immün düzenleyici olarak da rolü vardır. Leptinin proinflamatuvar ve proagregatuvar etkileri vardır.⁶² Bu nedenle artmış düzeyleri obesitede proinflamatuvar duruma ve uzun vadede aterogeneze yol açabilir. Ters olarak adiponektin, normal kişilerde adipositler tarafından bol miktarda salgılanır ve antiinflamatuvar, antiaterojenik etkileri vardır. Kilo alımı ve obezite ile düzeyi azalır.⁶³ Düşük adiponektin seviyelerinin ateroskleroz ve KKH belirteci olduğu düşünülmektedir.⁶⁴

İnsülin direncine sebep olan inflamatuvar durum oluşmasına yönelik birkaç açıklama vardır. Çalışmalarda TNF- α ile indüklenen İRS'nın serin fosforilasyonu sonuçta insülin reseptörünün serin fosforilasyonuna yol açar. Bu olay insülin reseptörünün normalde olması gereken tirozin fosforilasyonunu önler ve insülin sinyal iletimini engeller. Son dönemde IL-6 ve TNF- α 'nın daha önceden sitokin sinyal iletimini engellediği düşünülen ancak son dönemde insülin reseptörü ve IRS-1'in tirozin fosforilasyonunu da engellediği bilinen SOCS-3'ü indüklediği gösterilmiştir.⁶⁵ Bu insülin duyarlı (Glukoz taşıyıcı)'ün plazma membranına yer

değiştirmesine yol açan protein kinaz B aktivasyonunu azaltır.⁶⁶ Ayrıca Akt2 adlı insülin sinyal iletiminde rol alan proteinin endotelial nitrik oksit sentaz (NOS) ve nitrik oksit (NO) sekresyonunu aktive ettiği oksijen radikali oluşumunu azalttığı gösterilmiştir.⁶⁷ Yapılan çalışmalarda Akt2 olmayan farelerde hiperinsülinemi ile ilişkili hafif hiperglisemi ve İD geliştiği gösterilmiştir.⁶⁸

Aşırı yemek alımı ile oksidatif stres ve inflamatuvar cevap indüklenmektedir. Bu nedenle 75 gr. Glukoz yüklemesi lökositler tarafından süperoksit üretimini % 140 arttırırken, ayrıca moleküler oksijeni süperoksit radikale dönüştüren NADPH oksidaz enzimini aktive eder.⁶⁹ Eşit kaloride yağ alımı da benzer miktarda oksidatif strese yol açar.⁷⁰ Glukoz alımı ayrıca intranükleer NF- κ B bağlanmasında artış, I- κ B etkisinde azalma ile inflamasyonun artmasına yol açar.⁷¹ Glukoz alımı ayrıca 2 diğer proinflamatuvar transkripsiyon faktörünün artmasına yol açar. Bunlar AP-1 ve Egr-1'dir. AP-1 matriks metalloproteinazlarının transkripsiyonunu regüle ederken, Egr-1 ise doku faktörü (DF) ve PAI-1'in transkripsiyonunu regüle eder. Bu nedenle glukoz alımı matriks metalloproteinazları 2 ve 9 ile DF ve PAI-1'in salımını arttırır.⁷²

Normal kişilere heparinle birlikte intravenöz (İV) TG infüze edilmesi SYA konsantrasyonlarının obezlerde saptanan değerlere yükselmesine yol açmıştır.⁴⁹ Obez bireylerde günlük kalori alımı kısıtlaması ile (4 hafta için 1000 kkal/gün) hem oksidatif stres hem de inflamatuvar mediyatörler azalmıştır.⁴² Benzer olarak normal bireylerde 48 saatlik açlık ROR üretimini %50'den fazla azaltmıştır.⁷³ Açıkçası, aşırı beslenme oksidatif stresin major aracısıdır. Oksidatif stres sırasında üretilen süperoksit radikali NF- κ B ve AP-1 gibi birçok transkripsiyon faktörünün aktivatörüdür. NF- κ B çoğu proinflamatuvar olan en az 125 genin transkripsiyonel aktivitesini düzenlemektedir. Bu nedenle obezitenin proinflamatuvar olması şaşırtıcı değildir. Gerçekte obez hastalardaki MNH'ler proinflamatuvar durumdadır.⁷⁴

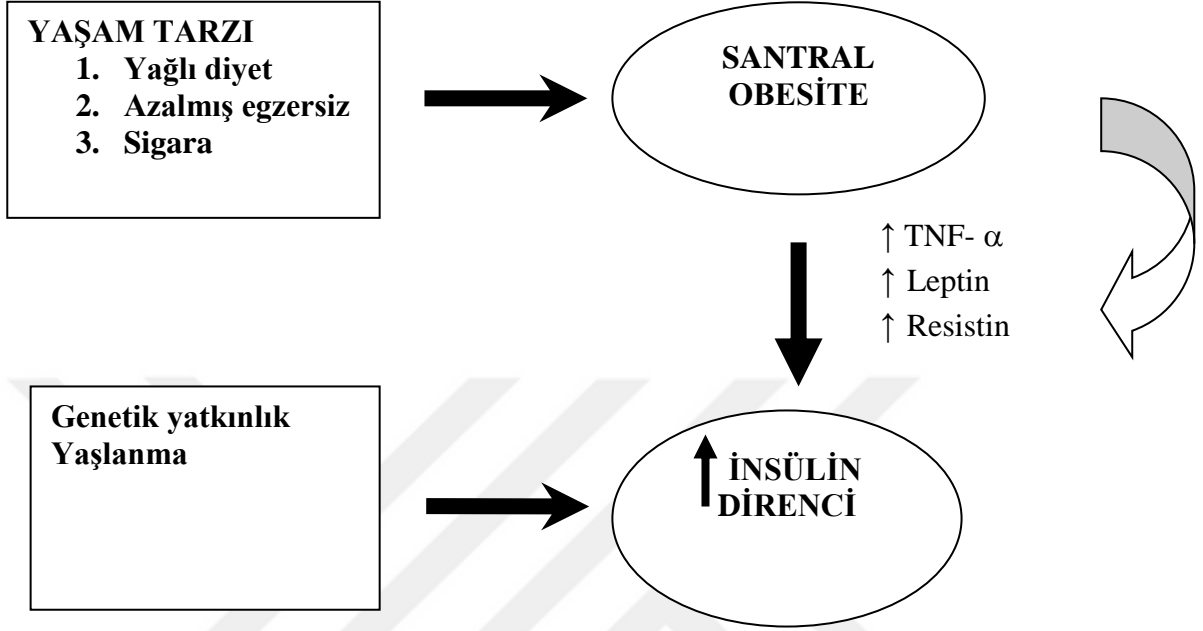
Obezite ve artmış besin alımının yanında oksidatif stres ve inflamatuvar mekanizmaları aktive eden genetik ve çevresel faktörler olmalıdır. Bu faktörler obezite olmadan metabolik sendrom gelişen bazı etnik gruplar için geçerli olabilir. Bu gruplarda gelişmiş batı ülkelerine göç ve hareketsiz yaşam tarzı sonucu artmış bir adipozite oluşur, bu da uygun genetik altyapı ile metabolik sendrom ile sonuçlanır.⁴⁶

Aşırı beslenme sonucu oluşan inflamasyon düşünüldüğünde, sürekli olarak aynı besinler alınmasına rağmen, proinflamatuvar aktiviteleri neden aniden açığa çıkıyor? Bunun sebebi olarak alınan besinlerin daha öncesine göre daha fazla miktarda olması, ayrıca daha geniş porsiyonların yeterli miktarda lif, meyve ve sebze içermemesi gösterilebilir. Bu birleşim yemekle birlikte indüklenen inflamasyonu baskılayacak kadar endojen insülin salgılanamaması ile sonuçlanır. Benzer şekilde meyve ve liften zengin besinin aynı kalorideki fast food besine göre inflamasyon veya oksidatif strese yol açmadığı gösterilmiştir.⁷⁵

Artmış süperoksit radikal üretimi NO'in azalmış biyoyararlanımı ile sonuçlanır, çünkü NO peroksinitrat oluşturmak üzere süperoksit radikale bağlanır.⁷⁶ Akt ve dolayısıyla nitrik oksit sentaz (NOS), İD nedeniyle inhibe edilir. TNF- α da NOS etkisini baskılar. Sonuçta endotel aracılı vazodilatasyon ve vasküler reaktivitede anormallikler oluşur.⁷⁷

Glukoz, krema ve fast food gibi yiyeceklerin aksine bazı besinlerin inflamasyon oluşturmadığı ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. Meyve ve liften zengin 900 kalorilik kahvaltı oksidatif stres ve inflamasyona yol açmaz. Glukoz yüklemesinden önce vitamin E alımı da oksidatif stres ve inflamasyonu baskılar. Benzer şekilde eş kaloride alkol ve meyve suyu alımının da oksidatif stres ve inflamasyona yol açmadığı gösterilmiştir. Ayrıca İD olan hastalara vitamin E verilmesinin MNH'ler tarafından sitokin üretimini baskıladığı gösterilmiştir.⁷⁸

Gelişmiş ülkelerdeki yaşam tarzında besin değeri az, kalorisi fazla beslenme tarzı, azalmış egzersiz ve artmış stres kilo alımını (santral obesite) ve dolayısıyla insülin direncini arttırır. ⁷⁹ (Şekil1)



Şekil 1 . İnsülin direncinin patogenezi.

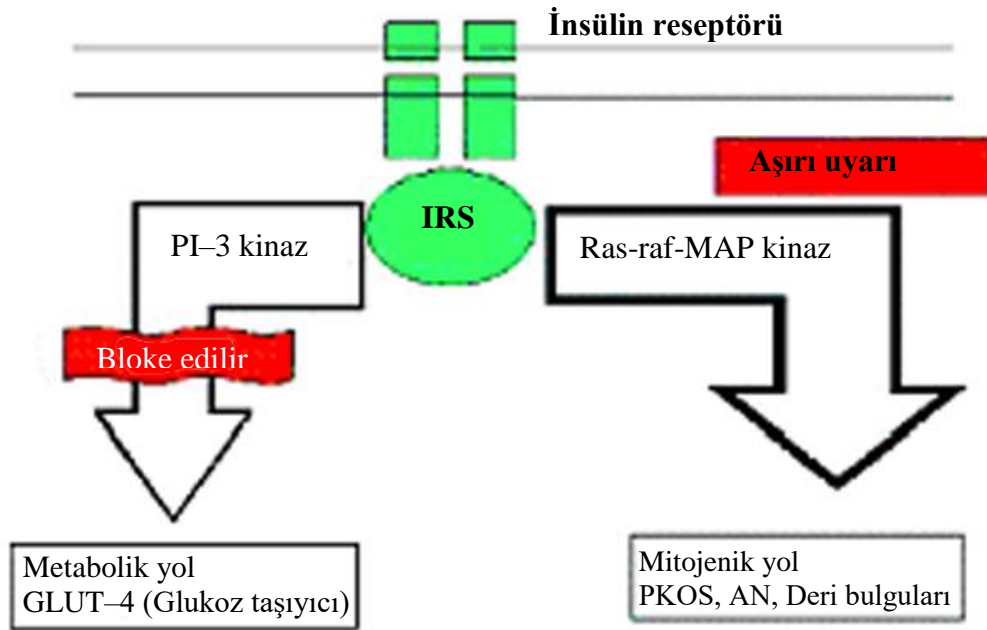
Birçok çalışmada artmış abdominal yağ oranının koroner kalp hastalığı, tip 2 DM ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. ⁸⁰ Santral obesitenin İD'nin klinik belirteci olduğu ve artmış viseral yağ dokusunu yansıttığı düşünülmektedir. Viseral yağ dokusu metabolik olarak periferal yağ dokusundan daha aktiftir yüksek miktarda SYA, ⁸¹ TNF- α , ⁸² leptin, ⁸³ resistin ⁸⁴ ve plasminojen aktivatör inhibitör- 1 ⁸⁵ salar. Ayrıca sempatik artmış aktivite ve metabolik sendrom arasında yakın bir ilişki olduğu düşünülmekte ancak kesin rolü halen araştırılmaktadır. ⁸⁶

Yapılan çalışmalarda SYA'nin (lipotoksisite) endotelial disfonksiyona neden olduğu gösterilmiştir. ⁸⁷ Glukoz toksisitesi gibi bu da ID'nin parsiyel olarak geri dönüşümlü bir nedenidir.

Bir sitokin olan TNF- α ile İD ve obesite arasında bir ilişki olduğu düşünülmekte ve hayvan deneylerinde gösterilmektedir. Ancak insanlarda elde edilen kanıtlar henüz tatmin edici değildir. ⁸⁸

Yağ hücrelerinden salgılanan bir protein olan leptin eksikliğinin ob/ob farelerinde obesite, hiperinsülinemi ve hiperglisemiye yol açtığı gösterilmiştir. ⁸⁹ İnsanlarda ise eksikliğin nadir olduğu ve metabolik sendromda önemli bir rol oynamadığı düşünülmektedir. ⁹⁰ Son yıllarda üzerinde durulan resistin adlı proteinin ise obesite ve İD arasında bağlantısı olduğu düşünülmektedir. ⁴⁶ Resistin adipositler tarafından üretilir ve İD tedavisinde rolü olan tiyazolidinedionlar tarafından regüle edilmektedir. İnsan İD üzerindeki etkisi henüz net belirlenememiştir.

İnsülin direncinin birçok klinik özelliği insülin sinyal iletim yolu ile anlaşılabilir. (Şekil2)



Metabolik yoldaki (PI-3 kinaz) defektler hücre yüzeyine daha az GLUT-4 taşınmasına ve dolayısıyla daha az glukoz alımına yol açar. Sonuç olarak oluşan hiperinsülinemi diğer ana sinyal iletim yolunun yani mitojenik yolun (ras-raf-MAP kinaz) aşırı uyarılmasına ve sonuçta akantozis nigrikans, deri bulguları, PKOS ve vasküler endotelial proliferasyon ile diğer bulguların oluşmasına yol açar.

Metabolik sendroma sahip bireylerde IL-10 (anti-proinflamatuar or proinflamatuar) seviyesinin az olduğu saptanmış ve patogeneizde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Kaynak?

2.4.1. Otonom Sinir Sisteminin Patogenezde Rolü

Diyabetik hastalarda insülin sekresyonu ve duyarlılığındaki sirkadiyan ritm bozulmuştur ve bu hastaların diyabetik olmayan çocuklarında diüurnal kan basıncı değişiklikleri azalmıştır. ⁹¹ Suprakiazmatik nükleus (SKN) hipotalamus içinde yer almakta ve merkezi biyolojik saat olarak görev yapmaktadır. Farklılaşmış otonomik şebekeyi ve hormonal sinyalleri kullanarak metabolik ritmi organize eder.⁹² SKN fonksiyonlarındaki azalma metabolik sendrom içindeki erken değişiklikleri açıklayabilir. Örneğin sempato-vagal denge içindeki bozulmuş sirkadiyan ritm nedeniyle geceleri olması gereken kan basıncındaki düşmenin olmaması gibi. ⁹³ Hipertansif hastalarda yapılan postmortem nöro-anatomik incelemelerde bozulmuş SKN yapısını açığa çıkarmıştır. ⁹⁴ Yaşlılarda santral saat fonksiyonlarının bozulması bu sendrom içindeki yüksek metabolik sendrom insidansı ile ilişkili olabilir. ⁹⁵ Altı yıllık inceleme sonucu 2000 çalışan arasında yapılan epidemiyolojik analizler sonucu düzensiz beslenme ve abur cubur yeme alışkanlığı ile yetersiz uyku arasında ilişki saptanırken, sigara ve alkol tüketimi uykuyu etkilememektedir. ⁹⁶ Gece beslenme anormal endokrin cevaba yol açmaktadır. ⁹⁷ İlginç olarak çalışmalarda aşırı beslenenlerin çoğunun günlük enerjilerinin önemli bir kısmını gece aldıkları saptanmıştır. ⁹⁸ Genel olarak söylemek gerekirse günün belli bir zamanında fizyolojik olabilen metabolik durum, günün başka bir zamanında patolojik olabilir. ⁹⁹

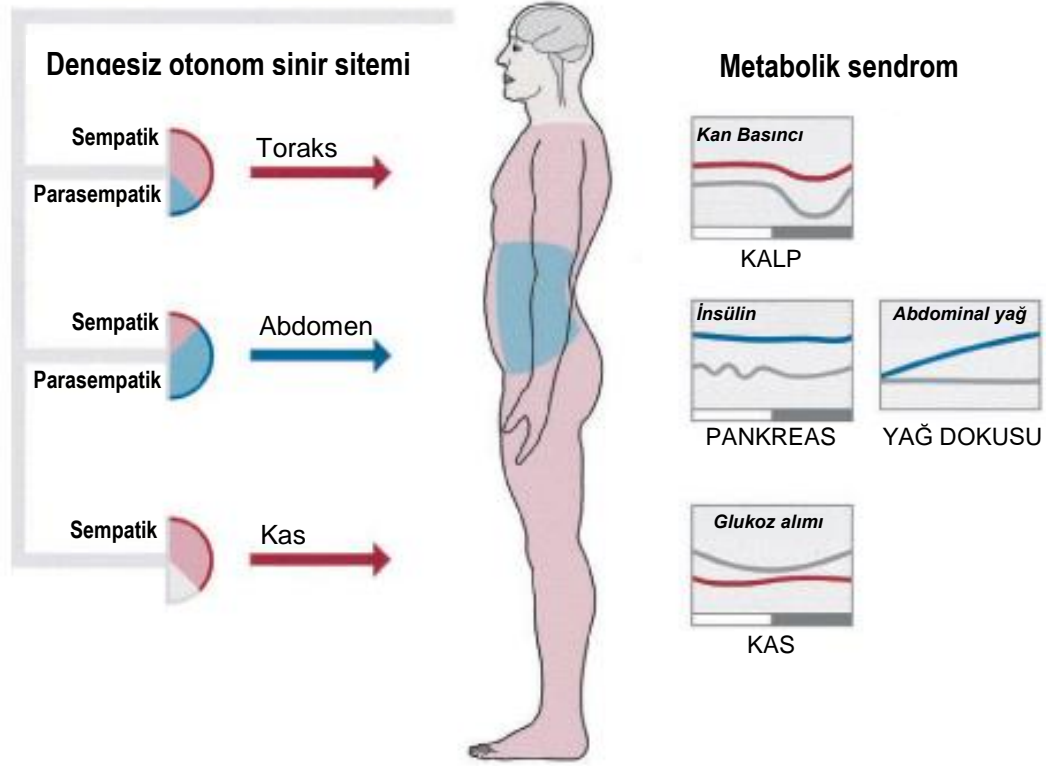
Metabolik sendrom patogenezinde açığa kavuşmamış bir çok nokta vardır. Ancak OSS'nin metabolik sendromda rol oynadığı düşünülmektedir. Sağlıklı 8000 birey üzerinde 1987–1998 yılları arasında yapılan bir kohort çalışmasında OSS disfonksiyonu saptananların, vücut ağırlığı gibi diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak tip 2 DM gelişmesi açısından yüksek riske sahip olduğu gösterilmiştir. ¹⁰⁰

Otonom sinir sisteminin (OSS) sempatik ve parasempatik uyarımları vücudun farklı yerlerinde farklı oranda hakimdir. Belirli bölümlerde sempatik sinir sistemi hakim iken diğer bölümlerde parasempatik sinir sistemi hakim olabilir. Metabolik sendrom artmış insülin salımı ve abdomende yağ birikimi ile karakterizedir. İlginç olarak yağ dokusuna parasempatik uyarı girişinin insülin duyarlılığı ve yağ

birikimini arttırdığı gösterilmiştir. ¹⁰¹ Bunun yanında pankreastan insülin salımı parasempatik sistem elindedir ve karaciğere parasempatik uyarı girişinin insülin duyarlılığı ve glukoz alımını arttırdığı gösterilmiştir. ¹⁰²

Periferik kanda insülin konsantrasyonu dalgalanmaktadır, çünkü İnsülin sekresyonu her 6–10 dk. da bir pik yapmaktadır. Bu dalgalanma insülinin etki edebilmesi için önemlidir ve β ve adacık hücre düzeyinde gösterilmiştir. Beta hücrelerinin pacemaker gibi hareket ettiği ve adacık hücreleri arasındaki koordinasyonun pankreas içindeki bir nöronal şebeke ile sağlandığı düşünülmektedir. ¹⁰³ Ayrıca dalgalanma halinde insülin salımının bozulması Tip 2 DM hastalarında β hücre fonksiyon bozukluğunun erken belirteçidir. ¹⁰⁴ Bu bulgular artmış parasempatik uyarı alan bütün organların abdomende olduğunu göstermektedir. Aynı anda ama zıt olarak metabolik sendromda kalpte denge SSS'ne kaymış ve artmış kan basıncı ve İD'i olan kaslarla sonuçlanmıştır. ¹⁰⁵ Bu nedenle toraks ve kas iskelet sistemi organları abdomendeki organlara metabolik olarak zıt yönde davranırlar. ¹⁰⁶ Sağlıklı bireylerde vücut kompartmanlarındaki otonomik denge dalgalanma ile korunurken, metabolik sendromda bozulmuş denge sonucu abdomende parasempatik, toraks ve kas iskelet sisteminde sempatik sinir sistemi hakim olur. ⁹⁸ Şekil 3'te sempatik ve parasempatik uyarıların vücutta hakim oldukları alanlar gözükmektedir.

Egzersiz sırasında enerji tüketilmekte ve beyin tarafından algılanmaktadır. Refleks olarak, abdominal organlara otonom uyarı girişi dengeyi sempatik hakimiyetine kaydırır ve viseral yağ miktarı azalır, ¹⁰⁷ aynı zamanda kalbe ve arterlere gelen sempatik uyarı azalır ve kaslara gelen kan akımı arttırılarak, kan basıncında düşme ve kasların insülin duyarlılığında artma ile sonuçlanır. ¹⁰⁸ Sonuç olarak günlük egzersiz ve kilo kaybı anabolik ve katabolik durum arasındaki dengeyi yeniden sağlayarak otonom uyarıların yeniden ritmik olmasını sağlar. ¹⁰⁹



Şekil 3. Santral sinir sistemi regülasyonunun bozulmasıyla oluşan metabolik sendrom modeli. Biyolojik saatin bozulmuş uyarıları, vücut içindeki farklı bölümlerin OSS dengesini seçici olarak etkiler. Abdomen içi kompartmanlarda, OSS parasempatik uyarı yönüne kayar (mavi alan ve çizgi), sonuçta artmış İnsülin sekresyonu ve intra abdominal yağ dokusu normale (gri çizgi) göre artar. Zıt olarak toraks ve hareket bölümlerinde sempatik dallar (kırmızı alan ve çizgiler) hakim olur, bu da yüksek kan basıncı ve kas içine bozulmuş glukoz alımı ile sonuçlanır.

Egzersiz sırasında enerji tüketilmekte ve beyin tarafından algılanmaktadır. Refleks olarak, abdominal organlara otonom uyarı girişi dengeyi sempatik hakimiyetine kaydırır ve viseral yağ miktarı azalır,¹⁰⁷ aynı zamanda kalbe ve arterlere gelen sempatik uyarı azalır ve kaslara gelen kan akımı artırılarak, kan basıncında düşme ve kasların insülin duyarlılığında artma ile sonuçlanır.¹⁰⁸ Sonuç olarak günlük egzersiz ve kilo kaybı anabolik ve katabolik durum arasındaki dengeyi yeniden sağlayarak otonom uyarıların yeniden ritmik olmasını sağlar.¹⁰⁹

2.4.2. Santral Sinir Sisteminin Patogenezde Rolü

Santral sinir sisteminin de çeşitli yollarla metabolik sendrom patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Kardiyovasküler hastalık risk faktörleri olan hastalarda, serotonin salıcı ajan olan fenfluramin ile yapılan ve serotonerjik cevabın prolaktin cevabı ile değerlendirildiği bir çalışmada; azalmış prolaktin cevabının artmış BMİ, yüksek trigliserit, glukoz ve insülin seviyeleri, yüksek sistolik ve diyastolik kan basınçları, insülin direnci ve daha az fiziksel aktivite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. ¹¹⁰

2.4.3. Otonom Nöropati

Diyabetik hastalarda kardiyak otonomik nöropatinin (KON) yaygın bir komplikasyon olduğu bilinmektedir. Yapılan metaanaliz çalışmalarında kalp hızı değişkenliği (KHD) ile ölçülen, azalmış kardiyak nöropatinin miyokardiyal iskemi ve mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. ¹¹¹

Son 20 yılda, özellikle sempatik aktivitenin kısa dönemli refleks kontrolü olmak üzere, kardiyovasküler sistemi regüle eden santral yolları ve nörotransmitterleri belirlemede büyük ilerleme kaydedilmiştir. Hipotalamus ve diğer ön beyin bölümlerinin kardiyak regülasyondaki önemleri yıllardır bilinmektedir, fakat kısa ve uzun dönemdeki kardiyovasküler sistemi regüle etmede ön beyinin fonksiyonel organizasyonu hakkında çok az bilgi mevcuttur. Son dönemde bu mekanizmaları tanımlamaya yönelik çalışmalara önem verilmektedir. ¹¹⁰ Santral mekanizmalar uzun dönemli fizyolojik ve parafizyolojik uyarılara göre uyarılabilir veya baskılanabilirler. Bu uyarılar arasında egzersiz, ¹¹² çevresel ısıda olan değişiklikler, ¹¹³ kalp yetersizliği, ¹¹⁴ hipertansiyon ¹¹¹ ve diyabet ¹¹⁵ sayılabilir.

Otonomik nöropatinin, nöropati gelişimine katkısının az olduğu düşünüldüğü için, kantitatif olarak otonom fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi motor ve duyu sinir testlerinin gerisinde kalmıştır. 1970'lerin ilk dönemlerinde Ewing ve arkadaşları 5 adet noninvazif olarak uygulanabilecek kardiyovasküler refleks test saptamış birçok çalışmada uygulanmıştır. ¹¹⁶ Bu testler kalp hızının derin nefes alma, yatma-

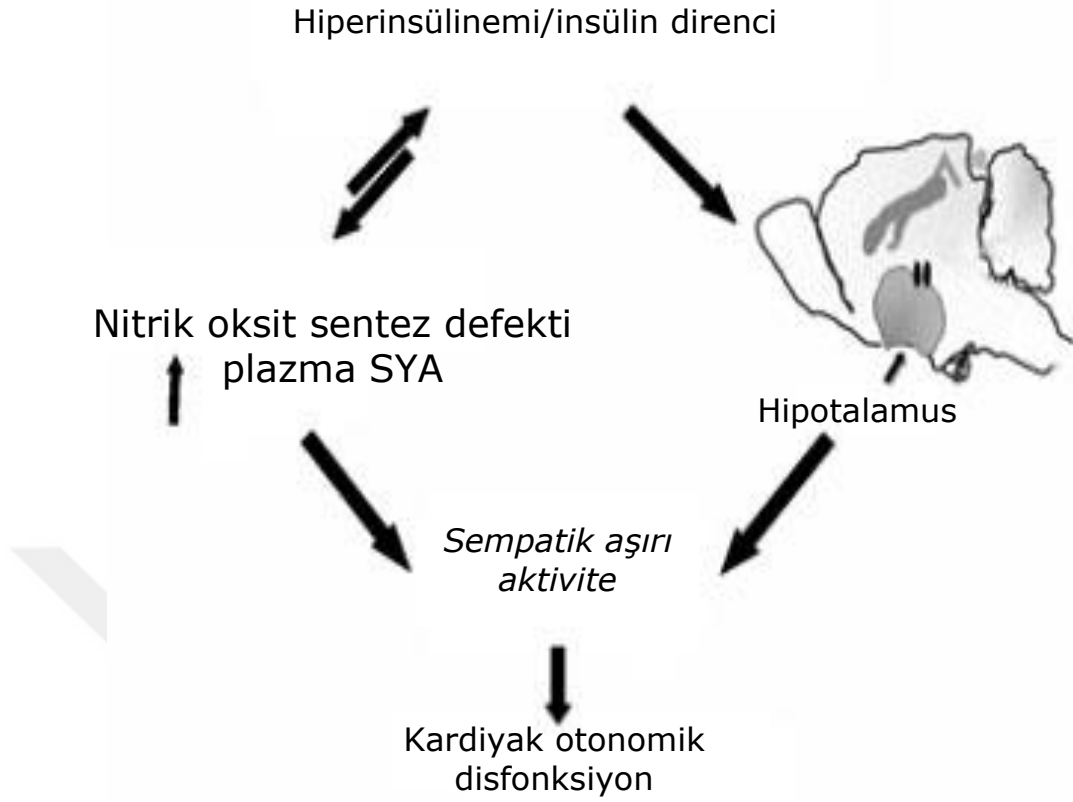
ayağa kalkma, valsalva manevrası ve ayakta durmaya verilen kan basıncı cevabıdır. Ayrıca plazma norepinefrin (NE) ve NE dağılımı ile kardiyak sempatik fonksiyon bozukluğunun yayılımı ve karakterizasyonu hakkında direkt bilgi sağlayan ilk teknik olan pozitron emisyon tomografi (PET) ¹¹⁷ ve postganglionik presinaptik noradrenerjik alımı ölçerek sempatik aktiviteyi in vivo olarak ölçen I¹²³ metaiyodobenzilguanidin (MIBG) sintigrafisi gibi metodlar da geliştirilmiştir. ¹¹⁸

Bu tetkiklerin yanında kalp hızı değişkenliğinin spektral analizi düşük maliyeti, kolay kullanımı ve aynı bireyde tekrar kullanılabilirliği nedeniyle avantajlı gözükmektedir. Ana avantajı sadece bütün değişkenliği değil, ayrıca frekansa özgü dalgalanmaları ve değişkenliğin kalp içinde sempatik ve vagal düzenleme üzerine etkisini değerlendirmede önemlidir. ¹¹⁰

Spektral analizle iki major salınan komponent tespit edilebilir. Bunlardan solunumla senkronize olan yüksek frekanslıdır (YüFr; 0.18-0.40 Hz ve solunumla değişen) ve genel olarak vagal aktivitenin belirteci olarak düşünülür. Arteriyel basıncın yavaş dalgalarına karşılık gelen ise düşük frekanslı (DüFr; 0.03- 0.15 Hz) olarak tanımlanır. ¹¹⁹ Yavaş frekans daha karmaşık mekanizmalara bağlı gözükmektedir. Sempatik aktiviteyi arttıran manevralar veya sempatik hiperaktivite ile ilişkili patolojik durumlar DF komponentinde relatif olarak artışa yol açarlar. ¹²⁰ Ancak atropin sonrası hem DF, hemde YF'da azalma saptanması, sempatik tonusla ilişkisi arasında karışıklıklara yol açar. Bununla birlikte DF ve YF arasında (DF/YF), ayrı ayrı sempatik ve vagal aktiviteyi yansıtma oranlarından ziyade sempato-vagal dengeye bağlı bir ilişki olduğunu düşünmek daha doğrudur. Yapılan birçok çalışmada DF/YF oranının kalp hızı kontrolünde otonomik vagal-sempatik dengeyi daha iyi yansıttığı gösterilmiştir. ¹¹³⁻¹¹⁸ Daha önce Tip 2 DM hastalarına yapılan çalışmalarda dengelenmemiş sempatik/parasempatik aktivitenin, artmış sempatik aktivite ve yüksek kardiyovasküler mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. ¹²¹ Bunun gibi dengelenmemiş sempatik/parasempatik aktivite birçok durumda daha önceden kalp hastalığı gösterilmemiş ¹²² diyabetik hastalardaki ani ölümden sorumlu olabilir. ¹²³

2.4.4. Kardiyovasküler Otonomik Nöropati (KON) ve Diyabet

Diyabet komplikasyonları arasında yaşam beklentisi ve hayat kalitesi üzerindeki olumsuz etkileri bilinmesine rağmen KON en az tanınan ve anlaşılandır. ¹²⁴ Diyabetin metabolik bozuklukları periferik sinirlerin ve küçük damarların diffüz ve geniş olarak zarar görmesine neden olur. Diyabetin en çok gözden kaçan komplikasyonu KON'dur. ¹²⁵ KON kalbi inerve eden sinirlerin hasarlanması sonucu kalp hızı kontrolü ve vasküler dinamiklerde anormallikler olmasıdır. ¹²⁶ Azalmış kalp hızı değişkenliği KON'nin en erken göstergesidir. ¹²⁷ Diyabetes mellitus ve KVH arasındaki ilişki bilinmektedir ve DM, KVH için en önemli risk belirteçidir. Yapılan çalışmalarda diyabet tanısı olmadan önce bile KVH olay riskinin artmış olduğu gösterilmiştir. ¹²⁸ Mortalite oranının KON bulunan DM hastalarında, olmayanlara göre yükselmiş olduğu saptanmıştır. ¹²⁹ O'Brien ve arkadaşları asemptomatik nöropatisi olan hastalarda 5 yıllık mortalite oranını % 27, normal otonomik testleri olanlarda % 8 olarak saptamıştır. ¹³⁰ Artmış bir mortalite oranı saptanmasına rağmen, KON ile mortalite arasında nedensel bir ilişki gösterilememiştir. Otonom disfonksiyon gelişmesinde hiperinsülinemi / insülin direncinin kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir. Akut fizyolojik ve farmakolojik plazma insülin seviyelerinde artışın, sempatik aktiviteyi uyardığı gösterilmiştir. ¹³¹ Ayrıca kısa dönemli insülin infüzyonu veya kronik hiperinsülineminin sempatik aktivitedeki artışa sekonder olarak kardiyak otonomik kontrolü yeniden kurduğu gösterilmiştir. ¹³² Bu bulgular İD'nin, SSS aktivasyonu ile direkt olarak Tip2 DM hastalarındaki KV mortalitenin patogenezinde rolü olduğunu göstermektedir. ¹³³ Son on yılda insülinin iki farklı etki mekanizması olduğu gösterilmiştir: santral nöral etki ve periferik etki. İnsülin kan beyin bariyerini geçer ¹³⁴ ve santral sinir sisteminin çeşitli yerlerinde insülin reseptörleri gösterilmiştir. ¹³⁵ Kardiyak sempatik seviyede insülinin periferik etkileri non esterifiye yağ asitleri (NEYA) ve NO/L- arjinin yolu ile olmaktadır. Bu düzenleyici sistemlerin yakın ilişki içinde hareket ettikleri, NO sentezinde bozulma ve artmış plazma NEYA düzeyinin sempatik etki üzerinde önemli olduğu gösterilmiştir (Şekil 4).



Şekil 4. İnsülin direnci, nitrik oksit ve sempatik sinir sistemi arasındaki ilişki

Nitrik oksit salımının insülinin vazodilatör etkilerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. ¹³⁶ Deneysel olarak vasküler endotel hücrelerinde insülinin L-arjinin transportunu aktive ettiği ve NO salımını uyardığı gösterilmiştir. ¹³⁷ İn vivo olarak insülin ile uyarılan vazodilatasyonun NO sentaz inhibitörü N^G-monometil-L-arjinin (L- NMMA) veya NO sentaz kofaktörü tetrahidrobiyopterin sentezi inhibisyonu ile bozulduğu gösterilmiştir. ¹³⁸ İnsülin NO salımını direkt vasküler endotel üzerindeki yerel etkileri ile veya sempatik nitreerjik lifleri uyararak yapıyor olabilir. ¹³⁵ İnsülinin bölgesel sempatektomi yapılan hastalarda, denerve eksteremiterdeki kan akımı ve NO salımını arttırdığının gösterilmesi, kan akımını direkt vasküler bölgedeki etkiyle arttırdığını destekler. ¹³⁹ Bu hipotezle otonom yetersizliği olan hastalarda insülinin hipotansiyona neden olduğu düşünülebilir. ¹⁴⁰ İnerve edilen ekstremitelerde insülinle uyarılan sempatik vazodilatör etkinin vazodilatasyonu indüklemek için gerekli olduğu düşünülmektedir. Çünkü deksametazonla insülinle indüklenen sempatik aktivitenin önlenmesi, insülinle

uyarılan vazodilatasyonu bozmuştur.¹⁴¹ Sempatik sinir sistemi insülinle indüklenen vazodilatasyonu düzenlemektedir. Denerve edilen ekstremitelerde, inerve edilen ekstremitelere göre daha hızlı vazodilatasyon oluşmaktadır.¹⁴² İnsülinin santral nöral sempato-uyarıcı (nöral peptid salımı artışı ile) ve sempato-inhibitör (NO salımı ile) etkileri arasında denge olduğu düşünülmektedir.¹⁴³ Sempatik vazokonstrüktör tonus, insülinle uyarılan vazodilatasyonu sınırlar, sempatik aktivite artışının nedeni bilinmemektedir, ancak hiperinsülineminin rolü olduğu düşünülmektedir. Ancak insülinoması olan hastalarda normal sempatik aktivitenin gösterilmesi başka mekanizmaların da rol oynadığını düşündürmektedir.¹⁴⁴ Nitrik oksit hayvan¹⁴⁵ ve insanlarda¹⁴² santral nöral vazokonstrüksiyonu inhibe ettiği bilinmektedir. Bu nedenle İD’i durumunda¹⁴⁶ NO sentezinde bozukluk olmasının sempatik aktivitede artışa eşlik ettiği düşünülmektedir. Nitrik oksit sentezindeki bozukluklar kalıtsal veya kazanılmış olabilir. Son çalışmalarda kalıtsal defektle ilgili olarak endotelial nitrik oksit sentaz eNOS (eNOS) içindeki polimorfizmlerin İD ile ilişkili KVH için risk faktörleri olduğu gösterilmiştir.¹⁴⁷ Bu nedenle NO sentezindeki bozuklukların hem vazodilatasyonun bozulmasına hemde İD’de gözlenen sempatik aşırı aktiviteye eşlik etmesi mümkündür.

Plazma NEYA’nın rolü üzerinde durulmaktadır. Artmış plazma NEYA’nın kardiyak plazma membran yapısı ve fonksiyonunu bozabileceği ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu arttırabileceği, bu nedenle kardiyak aktiviteyi etkilediği düşünülmektedir.¹⁴⁸ Tip 2 DM hastalarında plazma NEYA konsantrasyonunda artış ile kardiyak sempatik aşırı aktivitenin olduğu gösterilmiştir.¹⁴⁹ Aynı hastalara metabolik kontrolü sağlamak amacıyla yoğun insülin tedavisi uygulanmış ve sekonder olarak NSYA seviyelerinde ve kardiyak sempatik sinir sistemi aktivitesinde azalma sağlanmıştır.¹⁴⁸ Ayrıca artmış postprandiyal plazma NEYA düzeylerinin artmış oksidatif stres ve artmış DF/YF oranı (kardiyak sempatovagal denge göstergesi) ile korele olduğu gösterilmiştir.¹⁵⁰

2.4.5. Kalp Hızı Değişkenliği

Otonom sinir sistemi fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan kalp hızı değişkenliği (KHD) parametreleri ile KVH arasında yakın ilişki saptanmıştır.

Temporal analiz yöntemleri ile elde edilen KHD'nin zaman bağımlı belirteçleri SDNN, SDANN, SDNNi (SDNN indeksi), pNN50 ve rMSSD'dir. Bu belirteçlerden SDNN [bütün N-N aralıklarının standart sapmasıdır ve milisaniye (msn) ile gösterilir] en iyi bilinen ve KHD'nin kullanımında en geçerli ve kolay yararlanılanaıdır. ATRAMI çalışmasında SDNN'nin 70 msn altında olması takip eden dönemde 3.2 kat artmış mortalite ile ilişkilidir.¹⁵¹ Benzer sonuçlar GISSI-2 çalışmasında da elde edilmiştir.¹⁵² Ancak bu çalışmalarda elde edilen sonuçlar MI hemen sonrası yani riskin en çok olduğu dönemde elde edilmiştir. KHD'nin MI sonrası iyileşme döneminde toparladığı gösterilmiştir. KHD'nin DM hastalarında da baskılandığı gösterilmiştir. Bu hastalarında artmış KVH riskine sahip oldukları açıktır ve KHD'nin bu popülasyonda risk belirleme açısından yararı olduğunu gösteren bir çalışma yoktur.¹¹⁷ Ayrıca yakın dönemde KABG ameliyatı olan hastalarda da KHD parametrelerinin düştüğü gösterilmiştir.¹⁵³ SDNN değerinin yüksek çıkması düşük mortalite ile riski ile ilişkilidir. Örneğin MPIP çalışmasında SDNN değerinin 100 üzerinde saptanması düşük risk ile ilişkili bulunmuştur.¹⁵⁴

SDANN (5 dk.lık ortalama N-N aralıklarının standart sapmasıdır ve msn olarak gösterilir) de SDNN'ye benzer özellikte bilgi verir. SDANN ile ilişkili sınır değerler hakkında daha az bilgi mevcuttur. Bununla birlikte kalp nakli bekleyen hastalarda SDANN değerinin <50 msn saptanması, yüksek bulunan gruba göre 20 kat artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur.¹⁵⁵ Ayrıca yapılan çalışmalarda SDANN belirtecinin çok DüFr gücünün yerine kullanılabileceğini göstermektedir.¹⁵⁶

SDNNi (her 5 dk.lık N-N aralıklarının standart sapmasının ortalaması) KKY hastaları için en yararlı risk belirleme aracı olarak bulunmuştur. Bir çalışmada SDNNi <30 msn bulunması KKY hastalarında mortaliteyi göstermede % 75 sensitivite ve % 90 spesifiteye sahip bulunmuştur.¹⁵⁷

Hem rMSSD (ardışık N-N aralıkları farkının kareköklerinin ortalaması) hemde pNN50 (normalden normale aralıkların < 50 msn olanların farkının yüzdesi) kısa dönem KHD'ni gösteriri. Bu belirteçler genelde kalp hızının vagal

düzenlenmesini yansıtır. GISSI-2 çalışmasında MI geçirmiş hastalarda rMSSD değerinin < 17.5 msn olması yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur. ¹⁵¹



2.4.6. Kalp Hızı Türbülansı

Kalp hızı türbülansı bir ventriküler erken atım (VEA) sonrası oluşan sinüs ritm siklusu uzunluğu dalgalanmaları olarak tanımlanır. Buna göre fizyolojik olarak VEA sonrası sinüs ritmi karakteristik olarak önce hızlanma ve devamında yavaşlama göstermektedir.¹⁵⁸

KHT'nin VEA sonrası hemodinamik olarak yetersiz ventriküler kontraksiyon sonucu barorefleks afferent uyarıların alınamaması ve buna bağlı olarak vagal inhibisyonun geçici olarak oluşmaması nedeniyle olduğu düşünülmektedir.¹⁵⁹

Kalp hızının ikinci dönemde yavaşlaması kan basıncındaki artışa paralel olarak vagal toparlanmaya bağlıdır. Bu barorefleks mekanizmalarla birlikte olmaktadır.¹⁶⁰ Geç dönemdeki sistolik kan basıncının fizyolojik temeli net anlaşılammıştır. Tipik olarak kan basıncı erken atım öncesi seviyeye, hatta daha da yükseğe çıkmaktadır. Artmış sempatik aktivasyon ve VEA sonrası nonotonomik değişiklikler speküle edilmektedir.¹⁶¹ Yapılan çalışmalarda KRT'nin vagal blokajla ortadan kalktığı gösterilmiştir.¹⁶² Bu nedenle sinüs nodu üzerinde korunmuş vagal etkinin normal KRT için gerekli olduğu düşünülmektedir.¹⁶³

Ayrıca hem türbülans başlangıcı (TB) , hem de türbülans eğiminin (TE), barorefleks duyarlılık ile korele olduğu gösterilmiştir.¹⁶⁴

VEA sonrası oluşan kan basıncı değişiklikleri vagal blokaj sonrası belirgin değişikliğe uğramaz,¹⁶⁵ ancak sempatik nörodolaşımı yetersiz hastalarda veya periferik sempatik uyarı çıkışı trimetafanla gangliyon blokajı yapılarak engellenen sağlıklı bireylerde kan basıncı değişikliklerinin olmadığı gözlenmiştir.¹⁶⁶ Yapılan çalışmalarda VEA sonrası diyastolik kan basıncında meydana gelen düşme kas sempatik sinir trafığında (KSST) bir patlama başlatır.¹⁶⁷ Bu olay perivasküler sempatik uçlarda noradrenalin salımını uyararak periferik vasküler direncin artmasına yol açar¹⁵³. Sağlıklı bireylerde KSST sonrası 10 sn üzerinde sempatik geri çekilme olurken, kalp yetersizliği hastalarında bu süre 5 sn altındadır.¹⁵³

Retrospektif (MPIP, ¹⁶⁸ EMIAT, ¹⁶⁹ ATRAMI, ¹⁵⁰) ve prospektif ¹⁶³ çalışmalarda KHT'nin Mİ sonrası mortalitenin güçlü bir belirleyicisi olduğu saptanmıştır. ¹⁷⁰ Henüz geniş çaplı diğer grup insanlarda yapılmış çalışmalar yoktur. Sağlıklı bireylerde yapılmış çalışmalar mevcuttur. Özellikle diyabetik miyokard infarktüsü geçiren hastalarda prognozunu doğru belirteci olarak düşünülmektedir. Çünkü otonomik disfonksiyonu göstermektedir. ¹⁷¹

Koroner arter hastalarında yapılan bir çalışmada KHT ve KHD parametreleri arasında güçlü bir korelasyon saptanmış, ¹⁷² ancak KAH olmayanlara göre KRT parametrelerinin bozulduğu saptanmıştır. ¹⁷³

Chagas hastalığında ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile korele bulunmuş ¹⁷⁴ ve İDKMP'de transplantasyona kadar geçen zamanı belirlemede önemli bir prognostik araç olabileceği saptanmıştır. ¹⁷⁵

Kalp yetersizliği hastalarında B bloker tedavinin KRT parametrelerini düzelttiği saptanmıştır. ¹⁷⁶

2.4.7. Depresyon

Metabolik sendrom yaşam tarzı ve genetik faktörler arasındaki kompleks etkileşim sonucu oluşmaktadır. Bu hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri ve sağlıklı bir yaşam KVH önlenmesi için en önemli yaklaşımı oluşturmaktadır. Depresyon ve KVH arasında daha önce yapılan çalışmalarda yakın bir ilişki saptanmıştır. Major depresyonun KVH için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Benzer şekilde KVH'ın da depresyona yol açtığı bilinmektedir. ¹⁷⁷ Hastalardaki anksiyete ve depresyonu değerlendirmede çeşitli ölçeklerden yararlanılabilir. Bunlardan birisi de Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeğidir. Buna göre sorulan 14 soru vasıtasıyla hastaların anksiyete dereceleri sınıflandırılabilir. Her soruya hastalar yok, hafif, orta, şiddetli ve çok şiddetli olmak üzere cevap verirler ve bu cevaplar 0–4 puan arasında puanlandırılır. Sonuç olarak 18 puan üzeri hafif anksiyete, 25 puan üzeri orta dereceli anksiyete ve 30 puan üzeri şiddetli anksiyete olarak adlandırılır.

2.4.8. Tedavi

Metabolik sendromlu bireylerde tedavi yaklaşımında primer amaç klinik ASKDH için riski azaltmak olmalıdır. Önemli bir diğer nokta, tip 2 DM'un önlenmesidir. Diyabet gelişen hastalarda yüksek ASKDH riskini azaltmak için daha ciddi yaklaşım uygulanmalıdır. Tedavideki en önemli vurgu yaşam tarzı değişiklikleri ile azaltılabilir risk faktörlerine (obezite, fiziksel inaktivite ve aterosjenik diyet) karşı olmalıdır. Etkili yaşam tarzı değişiklikleri metabolik risk faktörlerinin tümünü azaltabilir. Buna rağmen risk hala yüksekse, ilaç tedavisini uygulamak düşünülebilir. İlaç tedavisinde öncelik, LDL-K, kan basıncı ve kan şekeri üzerine olmalı ve kılavuzlar eşliğinde tedavi edilmelidirler. Ayrıca sigara içen bireylerde sigara bırakılması konusunda çaba sarfedilmelidir. Tablo 8'de risk faktörleri için amaçlar ve tedavileri için yaklaşımlar özetlenmektedir.

Tablo 8. Metabolik sendrom klinik tedavisi için tedavi amaç ve tavsiyeleri

Tedavinin Amacı ve Hedef	Tedavi Tavsiyeleri
<i>Yaşam Tarzı Risk Faktörleri</i>	<i>Uzun dönemde KVH ve tip 2 DM önlenmesi</i>
<u>Abdominal Obesite</u> Vücut ağırlığının ilk yıl %7-10 azaltılması. Daha sonrada mümkün olabildiğince hedef ağırlığa ulaşılması (BMI <25 kg/m ²)	Hedef bel çevresini elde edebilmek için uygun fiziksel aktivite, kalori alımı ve davranış değişim programları ile kilo azaltımının desteklenmesi.
<u>Fiziksel İnaktivite</u> Düzenli olarak en az 30 dk. (tercihen ≥ 60 dk.) haftada 5 gün (tercihen 7 gün) fiziksel aktivite.	Bilinen KVH olan hastalarda egzersiz testi veya detaylı fiziksel aktivite hikayesiyle, tedaviye yön vermek için riski değerlendir. Orta şiddette 30–60 dk'.lık aerobik aktiviteyi destekle: canlı tempoda

yürüme, günlük yaşam aktivitelerini artırma (işte, evde veya bahçede yürüme). Yüksek riskli hastalarda medikal destek programları eşliğinde egzersiz (yeni akut koroner sendrom veya revaskülarizasyon, konjestif kalp yetersizliği).

Aterojenik Diyet

Doymuş yağ ve kolesterolün azaltılması

Doymuş yağlar total kalorinin <% 7olmalı, doymuş yağlar azaltılmalı, total kalorinin %25-35' i total yağlardan oluşmalı. Diyetteki yağlar doymamış olmalı, basit şekerler kısıtlanmalı.

Metabolik Risk Faktörleri

Uzun dönemde KVH ve tip 2 DM önlenmesi

Aterojenik Dislipidemi

Birinci hedef: yüksek LDL-K,

Sekonder hedef: yüksek non-HDL-L

Yüksek riskli hastalar: < 130 mg/dl (çok yüksek riskli hastalarda < 100 mg/dl)

Orta derecede yüksek riskli hastalarda: < 160 mg/dl, < 130 mg/dl de düşünülebilir

Orta derecede riskli hastalarda: < 160 mg/dl

Düşük riskli hastalarda: < 190 mg/dl

Yüksek LDL-C (see Table 4 for details)

Yüksek non-HDL-C

Kılavuzlar eşliğinde LDL-K düşürülmeli

Sekonder olarak non-HDL-K hedeflenmeli: LDL-K düşürücü tedaviye rağmen

non-HDL-K hala yüksekse fibrat (tercihen fenofibrat) veya nikotinik asid

Yüksek riskli hastalarda yüksek riskli hastalarda fibrat veya nikotinik asit eklemeye öncelik verilmeli

Orta derecede yüksek riskli veya orta derecede riskli olanlarda fibrat veya

Tersiyer hedef: düşük HDL-K Aterojenik dislipidemi tedavisi için uygulanan standart tedavi ile HDL-K olabildiğince yükseltilmeli	nikotinic asit eklenmesinden öncelikle kaçınılmalı TG \geq 500 mg/dl olan bütün hastalara fibrat veya nikotinic asit başlanmalı; non-HDL-K TG düşürücü tedaviden sonra başlanmalı. Düşük HDL-K Yaşam tarzı değişikliklerini düzeltmek: kilo azaltılmalı ve fiziksel aktivite arttırılmalı Yüksek non-HDL-K için LDL-K düşürücü tedavi düzenlendikten sonra fibrat veya nikotinic asit eklenmesi düşünülmeli
--	---

<u>Yüksek Kan Basıncı</u> Kan basıncı en azından $< 140/90$ mmHg yapılmalı (diyabet mevcutsa $< 130/80$ mmHg) KB yaşam tarzı değişiklikleri ile mümkün olan en aşağı seviyeye çekilmeli	KB $\geq 120/80$ mmHg olanlarda: Bütün metabolik sendrom hastalarında yaşam tarzı değişikliklerini uygula: kilo kontrolü, artmış fiziksel aktivite, alkolü azaltma, sodyum kısıtlaması, taze sebze, meyve ve düşük yağlı günlük yiyeceklerin tüketilmesi KB $\geq 140/90$ mmHg olanlarda (diyabet veya böbrek yetersizliği (KBY) olanlarda $\geq 130/80$ mmHg) : Hedef KB'na ulaşana kadar medikal tedavi eklenmeli
---	---

<u>Yüksek Kan Şekeri</u> Bozulmuş AKŞ olanlarda tip 2 diyabete gidişi geciktir. Tip 2 diyabeti olanlarda hemoglobin A _{1C} < 7.0 % tutulmalı	Bozulmuş AKŞ olanlarda kilo azaltılmalı ve fiziksel aktivite arttırılmalı Tip 2 diyabeti olanlarda yaşam tarzı değişikliği ve gerekirse farmakoterapi ile
---	--

HbA_{1C} < 7 % olmalı.

Diğer risk faktörleri düzeltilmeli
(abdominal obezite, fiziksel inaktivite,
artmış KB, lipid anormallikleri)

Protrombotik Durum

Trombotik ve fibrinolitik risk faktörleri azaltılmalı

Yüksek riskli hastalar: Düşük dozda aspirin tedavisi başlamalı ve devam etmeli; ASKDH olanlarda aspirin kontrendike ise klopidogrel düşün..

Orta derecede yüksek riskli hastalarda: Düşük dozda aspirin profilaktik amaçlı düşünülmeli

Proinflamatuvar Durum

Yaşam tarzı dışında spesifik bir tedavi yok

Kılavuzlara uygun hazırlanan bu tabloda verilen tavsiyeler obezite, ¹⁷⁸ fiziksel inaktivite, ¹⁷⁹ lipidler, ¹ yüksek KB, ¹⁸⁰ ve diyabet ¹⁶ için hazırlanan kılavuzlar eşliğinde yapılmıştır. Ancak metabolik sendrom tedavisinde birçok faktöre karşı multidisipliner bir yaklaşım uygun olacaktır.

Metabolik sendromun tespit edilmesi KVH risk değerlendirilmesinin sadece bir bölümünü oluşturur. Metabolik sendrom 10 yıllık KVH riski tespit edilmesi için uygun bir yöntem değildir. Metabolik sendroma sahip olan hastalar yaşam boyunca daha yüksek riske sahip olmalarına rağmen, diyabet yokluğunda yüksek 10 yıllık risk almalarına gerek yoktur. On yıllık risk ölçümü, sendromun dışında anahtar başka risk faktörlerini gerektirir. Bunların bazıları yaş, seks, sigara ve total kolesteroldür. Ayrıca metabolik sendrom risk faktörleri Framingham skorlamasındaki risk faktörleri gibi şiddetine göre derecelendirilmezler. ¹⁵ Framingham araştırmacıları kendi risk algoritmalarına abdominal obezite, trigliserit seviyesi veya açlık kan şekerini katarak çok az bir artış veya fark bulamamışlardır. ¹⁸¹ Bu faktörler daha uzun

dönemde rol rol oynarlar. Henüz kısa dönemde ASKDH riskini belirlemede apoB, düşük yoğunluklu LDL-K, CRP ve insülin seviyeleri gibi diğer faktörleri eklemenin gerekli olup olmadığı kanıtlanmamıştır.¹⁵

Tip 2 Diyabetes Mellitus

Diyabeti olan bireylerde diğer metabolik sendrom faktörlerinin olması ASKDH gelişimi için riski artırır. Diğer risk faktörlerine göre AKŞ'nin bozulması (BAŞ) diyabet gelişimi için en güçlü belirleyicidir.¹⁸² Benzer şekilde oral glukoz tolerans testi sonrası 2. saatte plazma glukozunun 140 mg/dl ile 200 mg/dl arasında olması bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olarak adlandırılır. Amerika Diyabet Cemiyeti (ADC), BAŞ veya BGT olan bireyleri “ prediyabet” olarak adlandırmaktadır.¹⁶ Bazı araştırmacılar metabolik sendromu olan bireylerde BGT veya gizli diyabeti yakalayabilmek için OGTT'ni kan şekeri normal olan bireylere de tavsiye etmektedirler. BGT sıklık olarak BAŞ'den daha siktir ve diyabet riski olan daha fazla bireyi açığa çıkarır. Rutinde OGTT ihtiyacını azaltmak için ADC, BAŞ seviyesini 110 mg/dl'den 100 mg/dl'ye indirmiştir.¹⁶ Yoğun yaşam tarzı değişiklikleri BAŞ (veya BGT) olan bireylerde tip 2 diyabet gelişimini geciktirecektir.¹⁸³

Altta Yatan Risk Faktörlerinin Tedavisi

Birçok kişi genetik olarak metabolik sendroma yatkınlık taşısa da, obezite ve fiziksel inaktivite yokluğunda nadiren klinik olarak açığa çıkar. Bu nedenle bu risk faktörlerini azaltmak ilk yaklaşım olmalıdır.

Abdominal Obezite

Metabolik sendrom ve abdominal obesitesi olan bireylerde kilo verilmesi gereklidir.¹⁸⁴ Kilo kaybı ve düşük kilonun devam ettirilmesi, azaltılmış kalori alımı ve artmış fiziksel aktivite ile sağlanır. İlk olarak 6 ila 12 ay içinde total vücut ağırlığının %7–10 'u kaybedilmelidir. Bu günlük kalori alımını 500 ila 1000 kalori azaltmayı gerektirir. İdeal vücut ağırlığına ulaşmak bütün metabolik risk faktörlerinin şiddetini azaltacaktır.¹⁸⁵

Fiziksel İnaktivite

Artmış fiziksel aktivite kilo azaltılmasına yardım eder, metabolik risk faktörleri üzerinde de olumlu etkileri vardır, ayrıca bütün ASKDH riskini azaltır.¹⁸⁶ Mümkünse haftanın her günü 30 dk uzunluğunda, tempolu yürüyüş gibi orta şiddette egzersiz tavsiye edilmektedir.^{171,187}

Aterojenik ve Diyabetik Diyet

Kilo kontrolü ve total kalorinin azaltılmasının yanında, diyet doymuş yağlar, kolesterol, sodyum ve basit şekerlerden fakir olmalıdır.¹⁸⁸ Bunun yanında meyve, sebze ve bütün taneli tahıllar¹⁸⁹ (arpa, buğday, mısır gibi) bol miktarda tüketilmeli; balık tüketimi artırılmalıdır.¹⁹⁰ Yüksek miktarda karbonhidrat alımı dislipidemi ve metabolik sendromu alevlendirebilir. ATP III total kalorinin % 25-35'nin yağlardan oluşmasını tavsiye etmektedir. Eğer yağ miktarı %35'i geçerse LDL-K'ü düşük tutmak için doymuş yağları düşük miktarda tutmak zor olacaktır. Diğer yandan yağ miktarı %25'in altına inerse TG seviyesi yükselebilir ve HDL-K düşebilir, bu nedenle çok düşük yağlı diyetler aterojenik dislipidemiye tetikleyebilir.¹⁹¹ Son dönemde kilo kaybını arttırmak için diyetin içeriğini değiştirmeye yönelik araştırmalar yapılmaktadır. Son dönemlerde yüksek proteinli, düşük karbonhidratlı diyetlerin kilo kaybını arttıracığı düşünülmektedir.¹⁹² Protein ve yağların, karbonhidratlarla sağlanamayan doyunluk hissini sağladığı düşünülmektedir. Yağ ve proteinlerin bu özelliği ile tartışmalı olmak üzere diyet kilo kaybını daha efektif bir şekilde sağlar. Ancak çalışmalarda henüz belirgin bir başarı sağlanamamıştır. Düşük karbonhidratlı 1 yıllık diyet sonrası, obez hastalar, normal diyet hastalara göre daha fazla kilo kaybı göstermemiştir.¹⁹³ Efektif kilo kaybı kalori kısıtlaması, fiziksel aktivite ve isteklendirme kombinasyonu ile sağlanabilir. Uzun süreli ideal kilonun sürdürülmesi kalori alımı ve fiziksel aktivite arasındaki denge ile sağlanabilir.¹⁵

Metabolik Risk Faktörlerinin Tedavisi

Yaşam tarzı değişikliği tedavileri altta yatan risk faktörlerine yönelik olurken, metabolik risk faktörleri de dikkat edilmelidir. Eğer ASKDH veya diyabet mevcutsa, Framingham'a göre 10 yıllık risk oldukça yüksektir ve kılavuzlar eşliğinde ilaç tedavisi başlamalıdır. ^{1, 16, 173}

Aterojenik Dislipidemi

Aterojenik dislipidemi anormal seviyede TG ve apoB, düşük yoğunluklu LDL partikülleri ve düşük HDL-K'den oluşur. ATP III'e göre aterojenik dislipidemi hedef LDL-K düzeyi elde edildikten sonra hedef alınmalıdır. Yani LDL-K hedef seviyenin üzerinde olduğu sürece, metabolik sendrom olsa bile tedavinin birinci hedefi olmalıdır. Diğer lipid risk faktörleri sekonder olmalıdır. ¹⁹⁴ Hedef LDL-K düzeyine ulaşıldıktan sonra serum TG düzeyi 200 mg/dl olanlarda sonraki hedef non-HDL-K olmalıdır. İlişkili olarak yüksek total apoB potansiyel ikinci hedef olmalıdır. ¹⁹⁵ Bu ölçüm dolaşımdaki aterojenik lipoproteinleri belirtmektedir. ¹⁹⁶ Non-HDL-K için hedef seviyeleri LDL-K ile paralel seyrederek ancak, non-HDL-K için 30 mg/dl daha yüksektir.

Trigliserit seviyesi 500 mg/dl'yi aştığı zaman akut pankreatit gelişimini önlemek amacıyla TG düşürücü ilaçlar düşünülebilir. ¹ Aterojenik dislipidemi olan hastalarda üçüncü hedef HDL-K düştüğü zaman, onu yükseltmektir. Ancak özel bir tedavisi yoktur. Eğer LDL-K hedefi sağlandıktan sonra non-HDL-K hala yüksekse, iki tedavi yaklaşımı mümkündür. Örneğin, statinler hem LDL-K hemde non-HDL-K'ü aynı oranda düşürürler, bunun ötesinde statinler metabolik sendrom hastalarında ASKDH riskini azaltırlar. ¹⁹⁷ İkincisi, TG düşürücü ilaçlar LDL düşürücü tedaviye eklenebilir. Hem fibratlar hemde nikotinik asit non-HDL-K'ü azaltarak metabolik sendrom/tip 2 DM hastalarında ASKDH riskini düşürürler. ¹⁹⁸ Bu nedenle LDL-K düşürücü tedavi ile fibrat veya nikotinik asit kombinasyonu düşünülebilir. ¹⁹⁹ Hem fibratlar hemde nikotinik asit TG ve ufak LDL partiküllerini azaltmanın yanında HDL-K'ü yükseltirler. LDL-K'ü düşürmek için statin kullanılıyorsa, fenofibrat, gemfibrozil'e göre tercih edilebilir, çünkü miyopati riski

daha az gözükmetedir. ²⁰⁰ Nikotinic asitle tedavi edilen BAŞ, BGT veya diyabeti olan hastalar hiperglisemi açısından yakın takip edilmelidir. ²⁰¹

Yüksek Kan Basıncı

Kan basıncı hedefi < 140/ 90 mmHg olmalıdır. Diyabet veya KBY varlığında hedef < 130/80 mmHg olmalıdır. ¹⁷³ Bu özel tedavi amaçları dışında yaşam tarzı değişiklikleri ile kan basıncı mümkün olan en düşük seviyeye çekilmelidir. ¹⁷³ Bazı araştırmacılar metabolik sendrom hastalarında, özellikle diyabet veya KBY mevcutsa anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ADE) ilk tedavi seçeneği olarak önermektedir. ²⁰² Gerçekten renin-anjiyotensin sisteminin ADE inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri ile inhibe edilmesi diyabet riskini azaltabilir. ²⁰³ Geniş klinik çalışmaların sonuçlarına göre diüretikler KV olay riskini azaltmalarına rağmen, BAŞ veya BGT olan hastalarda diüretik kullanımı tip 2 diyabetes mellitusa gidişi hızlandırabilir. ²⁰⁴ Birçok araştırmacı antihipertansif tedavi ile düşük doz diüretik kullanımının potansiyel faydasının riskine göre daha fazla olduğunu savunmaktadır.

Yükselmiş Açlık Kan Şekeri

Bozulmuş açlık şekeri (BAŞ) veya BGT saptanan metabolik sendrom hastalarında kilo azaltılması ve artmış fiziksel aktivite tip 2 DM başlangıcını geciktirir. ²⁰⁵ Ek olarak metformin, ¹⁷⁶ tiyazolinedionlar, ⁵⁸ ve akarboz ²⁰⁶ BAŞ veya BGT olan hastalarda tip 2 diyabet riskini azaltabilir.

Tip 2 DM'lu hastalarda dislipidemi ²⁰⁷ ve hipertansiyon ¹⁷³ tedavisi KVH riskini azaltacaktır. Hemoglobin A_{1c} seviyesini < 7% seviyesinde tutmak mikrovasküler komplikasyonları azaltır ve makrovasküler hastalık riskini düşürebilir.

²⁰⁸

Protrombotik Durum

Metabolik sendroma sahip hastalarda fibrinojen, plasminojen aktivatör inhibitör-1 ve diğer koagülasyon faktörleri artar. Ancak klinik pratikte rutin olarak tespit edilemezler. Primer önleme için yaklaşım düşük doz aspirin veya diğer

antiplatelet ajanların kullanımı olmalıdır. Metabolik sendrom hastalarında ASKDH için oldukça riskli hastalarda aspirin profilaksisi çekici bir yaklaşımdır.²⁰⁹

Proinflamatuvar Durum

Metabolik sendromlu hastalar sıklıkla yükselmiş sitokin (TNF- α , IL-6) ve akut faz reaktanları (CRP, fibrinojen)²¹⁰ ile seyrederek. Klinik uygulamada CRP ölçümü proinflamatuvar durumu belirlemek için en basit yaklaşım olacaktır. Herhangi bir sebebi yokken CRP > 3 mg/L olması kişide proinflamatuvar durumu gösterir.²¹¹ Yüksek saptanan hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri, özellikle kilo kaybı CRP seviyelerini düşürebilir ve altta yatan inflamatuvar uyarıyı azaltabilir.²¹² Kardiyovasküler riski azaltabilmek için bu mekanizmayla etki eden herhangi bir ilaç yoktur. Bununla birlikte birçok ilaç (statinler, nikotinik asit, fibratlar, ADE inhibitörleri, tiyazolinedionlar)^{213,214} günümüzde diğer risk faktörlerinin tedavisi dışında proinflamatuvar durumu azaltmak için tavsiye edilmemektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Proje Nosu 63 olan çalışmamız için Kocaeli Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 01.06.2006 tarihinde İAEK-8/5 karar numarasıyla onay alındı.

3.1. OLGULARIN SEÇİMİ

Çalışmaya Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine tetkik ve tedavi amaçlı başvuran ve (AHA/ NHLBI) kılavuzuna göre metabolik sendrom tanısı konulan 101 hasta ile 36 herhangi bir şikayeti olmayan insan alındı.

Dahil olma kriterleri

- AHA/ NHLBI kılavuzuna göre metabolik sendrom saptanan bireyler
- Araştırmayı kabul eden ve tüm kriterleri taşıyan hastalar

Dışlanma kriterleri

- Bilinen koroner arter hastalığı olanlar
- Tedavi gerektiren başka bir sistemik hastalığı olanlar
- İnsülin kullananlar
- Atriyal fibrilasyon hastaları
- Son altı hafta içinde lipid düşürücü tedavi alan hastalar

Tüm katılımcılar çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilerek yazılı onamları alındı. Tüm hastalara VKİ'leri hesaplanıp, bel çevresi göz önüne alınarak uygun diyet düzenlendi. Bütün hastalara egzersiz programı önerildi.

Diyabet saptanan hastalara kan şekeri seviyesini kontrol etmeye yönelik tedavileri düzenlendi. Her hastanın hiperlipidemi ve hipertansiyon tedavileri güncel kılavuzlara uygun düzenlendi.

Hastaların başlangıç öyküleri ve fizik muayeneleri yapıldı. En az 12 saatlik açlık sonrası sabah saatlerinde venöz kan örnekleri alındı ve tetkikleri yapıldı. Her hastaya ekokardiyografi ve 24 saat EKG Holter tetkikleri yapıldı.

Bütün hastalara ve normal gruptakilere efor testi yapılarak koroner arter hastalığı ekarte edildi.

Tedavisi düzenlenen hastalar 3. ayda kontroller çağrılarak fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri tekrarlandı. Hastalara tekrar 24 saat EKG Holter tetkikleri yapıldı. Çalışma sonunda hastalar tıbbi durumlarıyla ilgili olarak bilgilendirildi ve tedavileri geçerli kılavuz önerileri dahilinde sürdürüldü.

3.2. LABORATUVAR ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI

Tüm hastalardan çalışma başlangıcında en az 12 saatlik açlık sonrasında sol antekubital venden kan örnekleri alındı. Hemotolojik ölçümler hastanemiz Merkez Laboratuvarı'ndaki Cell-Dyn 3700 cihazı ile yapıldı. Biyokimyasal tetkikler Abbot Aeroset cihazı ile yapıldı.

3.3 EKOKARDİYOĞRAFİK ÖLÇÜMLER

Ekokardiyografik ölçümler sol lateral pozisyonda transtorasik ekokardiyografi ile yapıldı. Ekokardiyografi cihazı olarak General Electric marka Vivid 7 model ve 2.75 MHz' lik transducer kullanıldı. M-Mod, 2D, renkli Doppler, CW ve PW Doppler ile kalp boşluklarının çapları, sol ventrikül duvar kalınlıkları, duvar hareketleri, ejeksiyon fraksiyonu, kapak hastalıkları ve diyastolik fonksiyonları değerlendirildi. Sol ventrikül ve duvar kalınlıkları ile sol atriyum ölçümleri parasternal uzun eksen görüntüleme M-mod ekokardiyografi ile Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti' nin kriterlerine göre alındı. Sol ventrikül ejeksiyon farksiyonu Teichholz yöntemi ile hesaplandı. Apikal dört boşluk görüntülerinde mitral akımı PW-Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilerek erken diyastolik akım hızı (E hızı), atriyal kontraksiyon sırasındaki akım hızı (A hızı) ve deselerasyon süresi (DT) ölçüldü. İzovolumetrik relaksasyon süresi (IVRZ) PW-Doppler ile örnek hacim mitral ve aort akımı arasında yerleştirilerek ölçüldü.

3.4. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ ANALİZİ

Atımdan atıma kalp hızı değişkenliğinin analizi sempatik ve parasempatik sinir sisteminin kardiyak sistem üzerindeki etkisini değerlendirmek için yaygın şekilde kullanılmaktadır. Spektral analizlerden elde edilen ve YüFr, DüFr ve DüFr/YüFr oranları sırasıyla parasempatik aktivite,²¹⁵ sempatik ve parasempatik aktivite karışımı ve parasempatik-sempatik aktivite dengesini yansıtır.²¹⁶ Genel olarak KHD analizi birkaç saat kaydedilen kalp hızı bilgilerine göre yapılır. Temporal analiz yöntemleri ile elde edilen KHD'nin zaman bağımlı belirteçleri SDNN, SDANN, SDNNi (SDNN indeksi), pNN50 ve rMSSD'dir. Bu belirteçlerden SDNN (bütün N-N aralıklarının standart sapmasıdır ve milisaniye (msn), SDANN (5 dk.lık ortalama N-N aralıklarının standart sapmasıdır ve msn olarak gösterilir), SDNNi (her 5 dk.lık N-N aralıklarının standart sapmasının ortalaması), rMSSD (ardışık N-N aralıkları farkının kareköklerinin ortalaması) ve 24 saatlik trianguler indeks (yoğunluk dağılımının integralinin maksimum yoğunluk dağılımına bölünmesi ile bulunur) gibi KHD parametreleri Pathfinder EKG holter analiz programı ile Cardionavigator adlı bilgisayar programından yararlanılarak analiz edildi. KHD triangular indeksi bütün KHD'ni yansıtır.

3.5. KALP HIZI TURBULANSI ANALİZİ

KHT sinüs nodunun prematur ventriküler erken atıma verdiği fizyolojik, bifazik yanıtıdır. Düşük riskli hastalarda kalp hızının başlangıçta kısa bir süre hızlanması ve takiben yavaşlaması meydana gelir. Ancak yüksek riskli hastalarda bu patern gözlenmez.

KHT iki parametreden oluşur. Bu parametreler türbülans başlangıcı (TB) ve türbülans eğimidir.(TE) TB, VEA sonrası oluşan iki RR aralığından, VEA öncesi oluşan iki RR aralığının çıkarılması ve sonucun VEA öncesi oluşan iki RR aralığına bölünmesi ile oluşur. TB'nin negatif olması, VEA sonrası kalp hızının hızlandığını, pozitif olması ise yavaşladığını gösterir. Fizyolojik koşullarda TB'nin negatif olması

beklenir. TE ise VEA sonrası ilk 20 sinüs ritimli RR aralığı içinde, birbirini takip eden 5 sinüs vurusu içinde maksimum eğimi veren çizgidir. Fizyolojik koşullarda TB'nın 2.5 msn üzerinde olması gerekir.

Çalışmamıza alınan vakalar 24 saat Pathfinder Holter sistemi (Reynolds Medical Limited, Hertford, England) ile monitorize edildi. Kayıtlar manuel olarak düzeltildikten sonra hastaların 24 saatlik VEA sayıları belirlendi. Bilgisayar programı kullanılarak, KHT parametreleri olan TB ve TE otomatik olarak hesaplandı. Daha önceden tariflendiği şekilde TB için $> \% 0$ ve TE için < 2.5 msn/RR değerleri patolojik olarak kabul edildi.¹⁵⁸

3.6. İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistik yapılırken Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Chicago, Illinois, USA), 11.5 versiyonu kullanıldı. . Tüm veriler programa kaydedildikten sonra tanımlayıcı istatistikler yapıldı ve bulgular ortalama \pm standart sapma yada sayı/ yüzde olarak ifade edildi. Normal dağılıma uygun sayısal değişkenler parametrik testlerle, nominal veya ordinal değişkenler nonparametrik testlerle karşılaştırıldı. Korelasyon analizlerinde Pearson ve Spearman metodu kullanıldı. P değerinin 0.05' in altında olması istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Başlangıcında Elde Edilen Bulgular

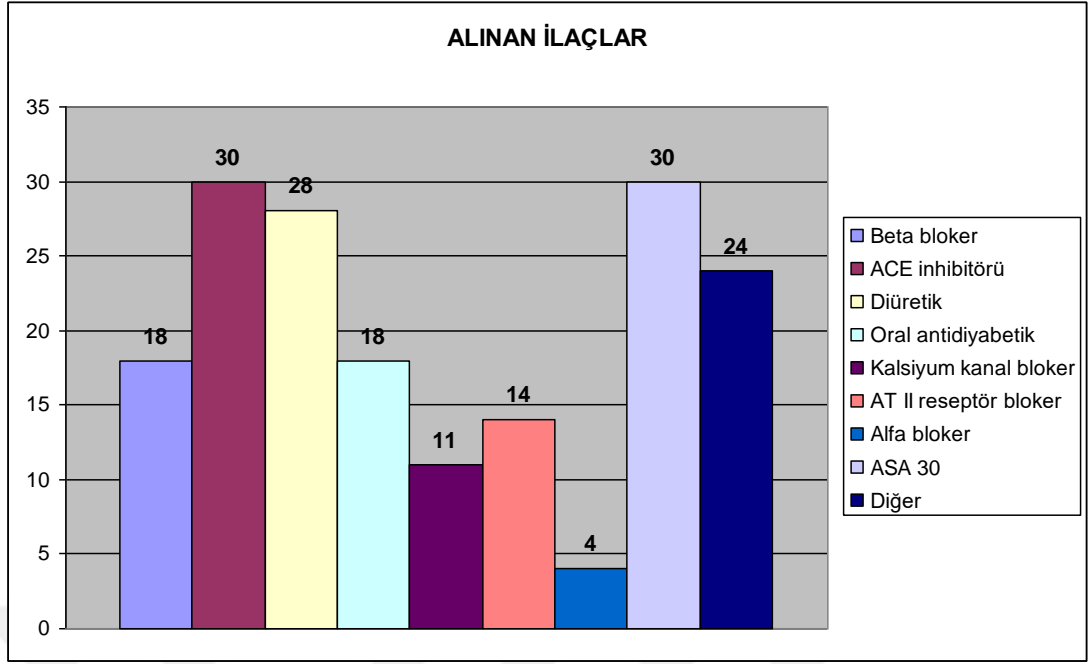
Çalışmaya alınan 148 hastadan 11 tanesi çalışma protokolünde gereken tahlil ve tetkikleri yapılamadığı veya kontrole gelmediği için çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak çalışmaya 137 kişi alındı. Bu kişilerin 101 tanesi metabolik sendrom ve 36 tanesi normal sağlıklı bireylerdi. Metabolik sendrom hastalarından 52'si 3. ay kontrollerine geldi ve bu hastaların tedavileri değerlendirildi.

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımı ve boy açısından fark saptanmazken, kilo ve BMI indeksleri hasta grubunda belirgin olarak daha fazla bulundu (Tablo 9).

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun klinik ve diğer özellikleri.

Değişken	Metabolik sendrom (n = 101)	Kontrol (n =36)	P
Yaş	52 ± 8	51 ± 8	AD
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	36/65	18/18	AD
Boy (cm)	161 ± 8	165 ± 8	AD
Kilo (kg)	87 ± 16	69 ± 10	< 0.001
VKI	33,44 ± 6,72	25,51 ± 3,24	< 0.001
Sigara içimi	26 (% 25)	6 (%17)	AD
KVH aile öyküsü	45 (% 45)	7 (% 19)	0.008

Kontrol grubu hastaları herhangi bir ilaç tedavisi görmüyordu. İncelenen 101 metabolik sendrom hastasının çalışmanın başlangıcında kullandığı ilaçlar Grafik 1'de gösterilmektedir.



Grafik 1. Hastaların aldıkları ilaçlar.

Çalışmaya alınan bireylerin metabolik sendrom parametreleri tablo 10’da belirtilmiştir. Hasta ve kontrol grubu arasında bütün metabolik sendrom parametreleri arasında anlamlı fark vardı. Bunun dışında kalça çevresi (115 ± 13 cm’e karşılık 102 ± 6 cm, $p < 0.001$), bel/ kalça oranı (0.92 ’ye karşılık 0.84 , $p < 0.001$) ve nabız dakika sayıları (79 ± 12 / dk.’ya karşılık 73 ± 9 /dk, $p = 0.003$) iki grup arasında anlamlı olarak farklı saptandı.

Tablo 10. Çalışmaya alınan hastaların metabolik sendrom ve ilişkili parametreler

	Metabolik sendrom	Normal	P
Açlık kan şekeri (mg/dl)	116 ± 27	95 ± 7	< 0.001
TG (mg/dl)	209 ± 96	95 ± 35	< 0.001
HDL-K (mg/dl)	44 ± 9	50 ± 13	0.005
SKB (mmHg)	152 ± 28	110 ± 13	< 0.001
DKB (mmHg)	92 ± 13	73 ± 11	< 0.001
Bel çevresi (cm)	105 ± 12	86 ± 36	< 0.001

Metabolik sendrom bulunan 101 hastanın 92'sinde hipertansiyon tespit edildi (%91) ve bu hastaların 37'sinde (%40) evre I, 55'inde (%60) evre II hipertansiyon mevcuttu. Bu hastalardan 26'sında (%28) kan basıncı hedeflenen değerlerdeydi.

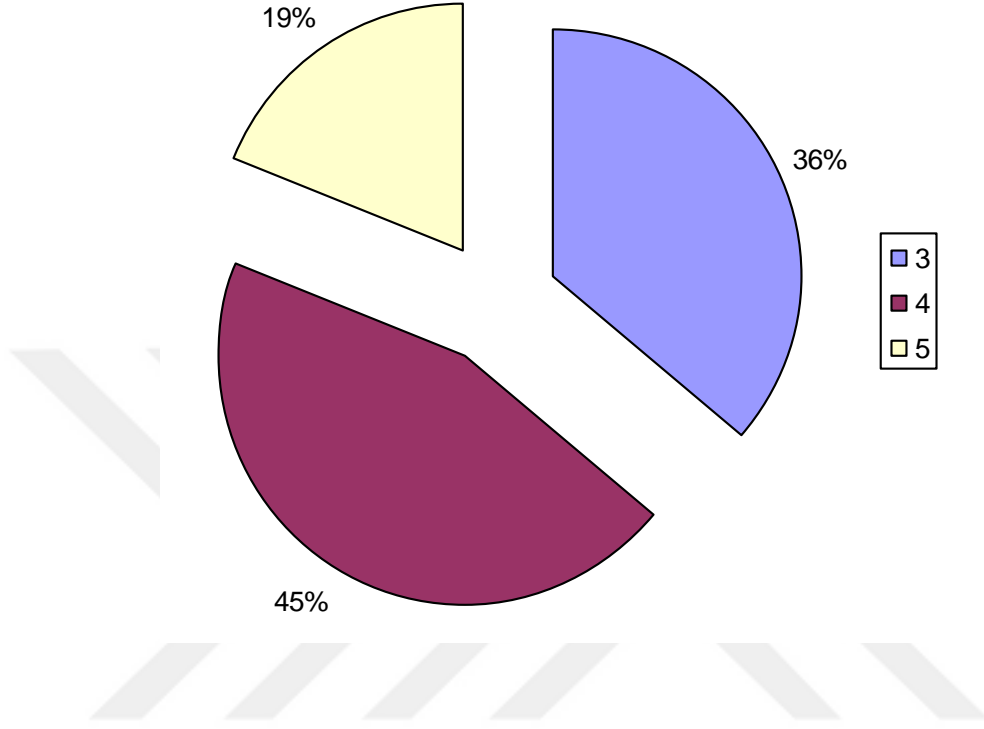
Çalışmaya alınan metabolik sendrom hastalarının %25'inde DM tip II mevcut olup, bu hastaların %48' i diyet yapmakta, %72'si oral antidiyabetik kullanmakta idi. Diyabetik hastaların %20'sinde kan şekeri regüle idi.

Metabolik sendrom hastaları erkek ve kadın olarak ikiye ayrıldığında yapılan değerlendirmede, açlık kan şekeri, TG ve tansiyon ölçümleri arasında fark saptanmazken, HDL-K ve bel çevresi ölçümü bayanlarda belirgin olarak fazla saptandı (Tablo 11).

Tablo 11. Metabolik sendrom parametrelerinin kadın ve erkeklerde dağılımı

	Erkek (n=36)	Kadın (n=65)	p
Açlık kan şekeri (mg/dl)	112 ± 17	118 ± 32	AD
TG (mg/dl)	213 ± 110	207 ± 88	AD
HDL-K (mg/dl)	40 ± 9	46 ± 9	0.001
SKB (mmHg)	148 ± 26	154 ± 29	AD
DKB (mmHg)	92 ± 13	93 ± 13	AD
Bel çevresi (cm)	102 ± 9	107 ± 13	0.042

Metabolik sendrom hastalarının %36'sında 3 parametre, %45'inde 4 parametre ve % 19'unda 5 parametre pozitif saptandı (Grafik 2).



Grafik 2. Metabolik sendrom parametrelerinin bulunma sayısı

Metabolik sendromlu hastaların, PR mesafesi, QRS mesafesi ve QTc aralığı daha uzun, ST depresyonu, T negatifliği bulunması ve kalp hızı kontrol grubuna göre daha fazla idi (Tablo 12). Hastaların %18'i beta bloker almaktaydı. PR aralığı beta bloker alanlarda 149 ± 22 msn iken, beta bloker almayanlarda 150 ± 19 msn saptandı ($p>0.05$).

Tablo 12. EKG bulguları.

	Metabolik sendrom n = 101	Kontrol grubu n= 36	p
PR mesafesi (msn)	149 ± 19	136 ± 18	0.001
QRS mesafesi (msn)	86 ± 14	81 ± 7	0.047
QTc (msn)	401 ± 30	384 ± 23	0.002
ST depresyonu	10 (%10)	0	0.042
T negatifliği	21 (%21)	1 (%3)	0.007
LVH bulguları	6 (%6)	2 (%6)	AD
Patolojik Q dalgası	3 (%3)	0	AD
Dal bloğu	3 (%3)	0	AD
Kalp hızı (atım/dk)	79 ± 12	73 ± 9	0.003

Ekokardiyografi ölçümlerinde metabolik sendrom grubunda duvar kalınlıklarının anlamlı olarak daha fazla olduğu, sol atriyum çapının daha geniş olduğu, diyastol fonksiyonlarının bozulduğu saptandı (Tablo 13).

Tablo 13. Ekokardiyografi parametreleri

	Metabolik sendrom	Kontrol	p
İnterventriküler septum (sistol) (mm)	15.7 ± 2.6	13.5 ± 2.8	< 0.001
İnterventriküler septum (diyastol) (mm)	11.0 ± 2.0	9.6 ± 0.9	< 0.001
Arka duvar (sistol) (mm)	16.3 ± 2.0	14.8 ± 1.8	0.001
Arka duvar (diyastol) (mm)	10.2 ± 1.2	9.0 ± 1.2	< 0.001
Sol ventrikül diyastol sonu çapı (mm)	48.0 ± 4.5	47.1 ± 4.4	0.305
Sol ventrikül sistol sonu çapı (mm)	28.0 ± 3.7	27.5 ± 2.7	AD
Sol ventrikül kitle indeksi (bayan) (gr/m²)	104.26 ± 22.07	91.21 ± 22.46	0.028
Sol ventrikül kitle indeksi (erkek) (gr/m²)	124.13 ± 36.22	106.70 ± 20.78	0.061
Sol atriyum (mm)	38 ± 3	35 ± 4	< 0.001
E hızı (m/sn)	64 ± 13	72 ± 17	0.022
A hızı (m/sn)	76 ± 16	68 ± 10	0.001
E/A oranı	0,85 ± 0,19	1,07 ± 0,27	< 0.001
Deselasyon zamanı (msn)	235 ± 38	208 ± 32	< 0.001
Mitral yetersizliği (+)	68 (%70)	22 (%64)	AD
Aort yetersizliği (+)	10 (%11)	4 (%10)	AD
Ejeksiyon fraksiyonu	72 ± 6	72 ± 5	AD

Metabolik sendrom hastalarında kreatinin düzeyi, spot idrarda albumin atılımı, serum ürik asit düzeyi, LDL-K, HgbA1C, insülin seviyeleri ve HOMA indeksleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Hematolojik incelemelerde hemoglobin seviyeleri arasında fark yok iken, beyaz küre ve sedimentasyon sayıları anlamlı olarak hasta grubunda yüksek idi (Tablo 14 ve 15).

Tablo 14. Hasta ve kontrol grubunun çalışma başlangıcında laboratuvar bulguları

	Metabolik sendrom	Kontrol	p
Üre (mg/dL)	29 ± 10	28 ± 8	AD
Kreatinin (mg/dL)	0.9 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.042
Spot idrarda albumin (mg/L)	25.6 ± 44.5	8.0 ± 6.4	< 0.001
Ürik asit (mg/dL)	5.0 ± 1.6	4.2 ± 1.1	0.001
LDL-K (mg/dL)	126 ± 33	108 ± 28	0.004
Total K (mg/dL)	212 ± 37	178 ± 36	< 0.001
HgbA1C (%)	6.0 ± 0.8	5.3 ± 0.5	<0.001
İnsülin (U/mL)	16.4 ± 17.8	8.17 ± 5.37	<0.001
HOMA	4.74 ± 4.54	1.91 ± 1.25	< 0.001

Tablo 15. Hasta ve kontrol grubunun çalışma başlangıcında hematolojik bulguları

	Metabolik sendrom	Kontrol	p
Hemoglobin (g/dL)	13.6 ± 1.3	13.6 ± 1.3	AD
Hematokrit (%)	41.5 ± 3.7	41.1 ± 3.9	AD
Platelet (K/uL)	264797 ± 66492	237750 ± 55985	AD
Beyaz küre (K/uL)	7796 ± 2183	6222 ± 1263	<0.001
Sedimentasyon (mm/saat)	12 ± 9	8 ± 7	0.018

Çalışmaya katılan hastaların 24 saatlik EKG Holter kayıtları incelendiğinde metabolik sendromlu hastaların ortalama kalp hızlarının daha fazla olduğu saptandı. Ayrıca istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte total VEA ve SVEA sayıları metabolik sendrom grubunda daha fazla idi. Bunun yanında kompleks ventriküler aritmi metabolik sendrom grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha fazla saptandı. Düzeltilmiş QT aralığı (QTc) da metabolik sendrom hasta grubunda daha uzun bulundu. EKG Holter kayıtları ile ilgili temel veriler tablo 16’da sunulmaktadır.

Tablo 16. Hasta ve kontrol grubunun çalışma başlangıcında EKG holter kayıtları

	Metabolik sendrom	Kontrol	P
Kalp hızı (min./ dk)	56 ± 7	54 ± 6	AD
Kalp hızı (mak./dk)	122 ± 17	125 ± 17	AD
Ortalama kalp hızı (dk)	75 ± 10	74 ± 8	AD
VEA sayısı (total)	144 ± 590	58 ± 265	AD
SVEA sayısı (total)	23 ± 122	15 ± 34	AD
Kompleks ventriküler aritmi	17 (%17)	1 (%3)	0.023
AF atağı	7 (%7)	3 (% 8)	AD
QTc minimum (msn)	392 ± 25	383 ± 18	0.040
QTc maksimum (msn)	433 ± 26	421 ± 17	0.004
QTc dağılımı (msn)	41 ± 23	39 ± 23	AD

VEA: Ventriküler erken atım, SVEA: Supraventriküler erken atım, QTc: Düzeltilmiş QT aralığı

Hastaların 24 saatlik ortalama kalp hızı ile KHD parametreleri arasında negatif yönlü anlamlı korelasyon bulundu. Ortalama kalp hızı ile KHT parametrelerinden TE arasında zayıf bir ilişki saptanırken, kalp hızı ile TB arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 17 ve 18).

Tablo 17. Kalp hızı ile kalp hızı değişkenliği parametreleri arasındaki ilişki

<i>Kalp hızı</i>	<i>KHD parametreleri</i>				
	SDNN	SDNNi	SDANN	RMSSD	Tri. indeks
Bağıntı katsayısı (r)	-0,472	-0.558	-0.335	-0.454	-0.442
	(p<0.001)	(p<0.001)	(p 0.001)	p < 0.001	p< 0.001

Tablo 18. Kalp hızı ile kalp hızı türbülansı parametreleri arasındaki ilişki

<i>Kalp hızı</i>	<i>KHT parametreleri</i>	
	TB	TE
Bağıntı katsayısı (r)	-0.126 (p= AD)	-0.293 (p= 0.018)

Çalışmaya alınan tüm bireylere 24 saat EKG Holter cihazı takılarak kalp hızı değişkenliği (KHD) ölçümleri yapıldı. Metabolik sendrom grubunda bütün KHD parametreleri normal gruba göre azalmıştı. SDNN, SDANN ve triangular indeks parametrelerinde bu fark istatistiksel olarak anlamlı boyuta ulaşıyordu. Elde edilen veriler tablo 19’da gösterilmektedir.

Tablo 19. Hasta ve kontrol grubunun çalışma başlangıcında KHD bulguları

	Metabolik sendrom	Kontrol	p
Ortalama RR aralığı (msn)	801 ± 111	820 ± 82	AD
SDNN (msn)	128 ± 31	143 ± 28	0.012
SDNNi (msn)	49 ± 17	53 ± 10	AD
SDANN (msn)	115 ± 30	131 ± 30	0.006
RMSSD (msn)	26 ± 15	27 ± 8	AD
Triangular indeks	35 ± 10	38 ± 6	0.045

Diyabet hastaları (25 kişi) ayrı olarak incelendiğinde, kontrol grubuna göre KHD’nin bütün parametrelerinin anlamlı olarak azalmış olduğu gözlemlendi (Tablo 20).

Tablo 20. DM hastaları ve kontrol grubunun çalışma başlangıcında KHD bulguları

	Diyabetik hastalar (n=25)	Kontrol (n=36)	p
Ortalama RR aralığı (msn)	777 ± 114	820 ± 82	0.031
SDNN (msn)	121 ± 29	143 ± 28	0.012
SDNNi (msn)	45 ± 20	53 ± 10	<0.001
SDANN (msn)	108 ± 28	131 ± 30	0.007
RMSSD (msn)	22 ± 22	27 ± 8	<0.001
Triangular indeks	31 ± 10	38 ± 6	0.004

Benzer şekilde diyabetik hastalar, diyabeti olmayan metabolik sendrom grubuna (76 kişi) göre incelendiğinde RMSSD ve triangular indeks dışında belirgin bir fark saptanmadı (Tablo 21).

Tablo 21. Diyabetes mellitus ve metabolik sendrom hastalarının çalışma başlangıcında kalp hızı değişkenliği bulguları

	Diyabetik hastalar (n=25)	Metabolik sendrom (n=76)	p
Ortalama RR aralığı (msn)	777 ± 114	809 ± 109	AD
SDNN (msn)	121 ± 29	130 ± 32	AD
SDNNi (msn)	45 ± 20	50 ± 16	AD
SDANN (msn)	108 ± 28	117 ± 30	AD
RMSSD (msn)	22 ± 22	27 ± 13	0.001
Triangular indeks	31 ± 10	36 ± 10	0.044

Yapılan analizde HBA_{1C} ile kalp hızı değişkenliği parametrelerinden SDNNi (r -0.289 ve p 0.005) ve RMSSD (r -0.247 ve p 0.022) arasında anlamlı bir negatif korelasyon saptandı.

Birçok hastada ventriküler erken atım saptanmaması ve teknik nedenlerle bir kısım kayıtların okunamaması nedeniyle sadece 96 vakanın (66 hasta ve 30 normal) KHT parametreleri değerlendirildi. Yapılan analizde metabolik sendrom grubu hastalarında KHT parametreleri daha bozuk çıkmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (Tablo 22).

Tablo 22. Hasta ve kontrol grubunun çalışma başlangıcında kalp hızı türbülansı bulguları

KHT parametreleri	Metabolik sendrom	Kontrol	p
TB	-0.015 ± 0.030	-0.028 ± 0.028	0.059
TE	9.213 ± 7.317	11.340 ± 6.978	AD

TE ile SDNNi ve triangular indeks arasında da güçlü bir korelasyon saptandı (Tablo 23). TB ile KHD parametreleri arasında anlamlı bir korelasyon izlenmedi. Ayrıca metabolik sendrom parametreleri ile kalp hızı türbülansı parametreleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

Tablo 23. Türbülans eğimi ile SDDNi ve triangular indeks arasındaki ilişki

<i>Türbülans Eğimi</i>	<i>KHD parametreleri</i>	
	SDNNi	Triangular indeks
Bağıntı katsayısı (r)	0.376 (p=0.002)	0.282 (p=0.025)

Metabolik sendrom grubunda 23 hastada (%35) TB veya TE'den herhangi biri anormal iken, kontrol grubunda sadece 4 (%13) hastada bu iki parametreden biri anormaldi (p=0.03). Her iki parametrenin de anormal olduğu kişi sayısı açısından gruplar arası anlamlı fark saptanmadı (%3'e karşın %3, p>0.05).

4.2. Metabolik Sendrom Hastalarının Üçüncü Ay Kontrollerinde Elde Edilen Bulgular

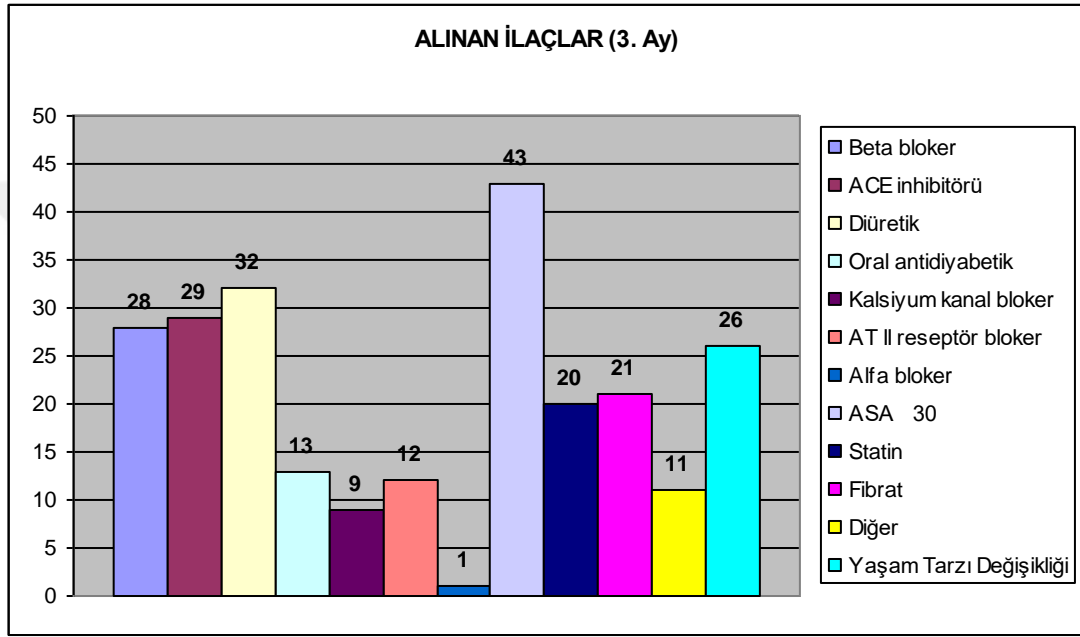
Metabolik sendrom hastalarının 52'si (%51) 3. ay kontrollerine geldi. Hastaların bazal ve 3. ay kontrollerinde elde edilen metabolik sendrom parametreleri karşılaştırıldığında, beklendiği gibi pek çok parametrenin olumlu olarak etkilendiği saptandı (Tablo 24).

Tablo 24. Hastaların bazal ve 3. ay metabolik sendrom parametrelerinin karşılaştırılması

	Bazal	3. ay	p
Açlık kan şekeri (mg/dl)	113 ± 19	111 ± 22	0.471
TG (mg/dL)	208 ± 93	146 ± 65	< 0.001
HDL-K (mg/dL)	44 ± 9	45 ± 8	0.554
SKB (mmHg)	152 ± 27	131 ± 17	< 0.001
DKB (mmHg)	92 ± 11	84 ± 11	< 0.001
Bel çevresi (cm)	101 ± 10	100 ± 9	0.03
Üre (mg/dL)	29 ± 8	31 ± 10	AD
Kreatinin (mg/dL)	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.2	0.034
Spot idrarda albumin (mg/L)	30.7 ± 52.0	22.4 ± 42.2	AD
Ürik asit (mg/dL)	5.1 ± 1.7	5.0 ± 1.5	AD
LDL-K (mg/dL)	131 ± 33	116 ± 30	0.011
Total K (mg/dL)	217 ± 39	192 ± 40	< 0.001
HBA _{1C} (%)	6.0 ± 0.9	5.8 ± 0.6	0.062
İnsülin u (U/mL)	15.17 ± 7.98	15.18 ± 7.95	AD
HOMA	4.33 ± 2.31	4.26 ± 2.35	AD

Hastaların bazal ve 3. ay kontrollerinde alınan laboratuvar parametrelerinde LDL-K ve total- K miktarı ile HBA_{1C} düzeyinde anlamlı miktarda azalma saptandı.

Üçüncü ay kontrollerine gelen 52 hastanın almakta olduğu tedavi grafik 3'te özetlenmektedir. Görüldüğü gibi hastaların büyük bir kısmı aspirin tedavisi almakta (%83), antilipidemik ajan olarak statin veya fibrat alımı toplamda %79'a ulaşmaktaydı. Hastaların hemen hepsi herhangi bir antihipertansif ajan almaktaydı. Bunun yanında hastaların ancak yarısı önerilen yaşam tarzı değişikliklerini yerine getirmişti.



Grafik 3. Hastaların 3. ay kontrollerinde aldıkları tedavi

Hastaların bazal ve 3. ay kontrollerinde alınan hematolojik tetkiklerinde sadece hematokrit miktarında anlamlı oranda düşme saptandı (%42.4 ± 3.3'e karşın %41.2 ± 3.6, p=0.004). Diğer parametrelerde anlamlı fark yoktu.

Üçüncü ay sonunda 52 metabolik sendrom hastasının EKG Holter tetkiki tekrar edildi. Hastaların kompleks ventriküler aritmi sayısında ve QTc aralığında anlamlı olarak azalma tespit edildi (Tablo 25).

Tablo 25. Hastaların bazal ve 3. ay kontrollerinde elde edilen EKG Holter kayıtları

	Bazal	3. ay	p
Kalp hızı (min./ dk)	56 ± 7	56 ± 7	AD
Kalp hızı (mak./dk)	119 ± 17	120 ± 19	AD
Ortalama kalp hızı (dk)	75 ± 9	74 ± 10	AD
VEA sayısı (total)	171 ± 734	276 ± 986	AD
SVEA sayısı (total)	39 ± 171	82 ± 312	AD
Kompleks ventriküler aritmi	17 (%17)	1 (%3)	0.023
AF atağı	7 (%7)	3 (%8)	AD
QTc minimum (msn)	388 ± 25	383 ± 18	0.040
QTc maksimum (msn)	433 ± 26	421 ± 17	0.004
QT dağılımı (msn)	41 ± 26	42 ± 26	AD

Hastaların bazal ve 3 ay sonunda kalp hızı değişkenliği parametreleri arasında bir miktar düzelme saptanmasına rağmen, bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 26).

Tablo 26. Hastaların bazal ve 3. ay kontrollerinde elde edilen KHD bulguları

	Bazal	3. ay	p
Ortalama RR aralığı (msn)	806 ± 113	809 ± 99	AD
SDNN (msn)	126 ± 30	128 ± 33	AD
SDNNi (msn)	48 ± 17	48 ± 16	AD
SDANN (msn)	112 ± 28	115 ± 31	AD
RMSSD (msn)	27 ± 18	28 ± 19	AD
Triangular indeks	33 ± 10	34 ± 10	AD

Her hastaya egzersiz ve diyetten oluşan yaşam tarzı değişikliği verilmesine rağmen takip edilen hastaların ancak yarısı (26 kişi) diyet ve egzersiz yaptı. YTD yapmayan hastalarda bütün KHD parametrelerinde azalma saptanırken, SDNN ve SDANN parametrelerinde bu azalma anlamlı boyuttaydı. YTD uygulayan hastaların ise KHD parametrelerinin tümünde istatistiksel olarak iyileşme saptandı (Tablo 27 ve 28).

Tablo 27 . Yaşam tarzı değişikliği yapmayan hastaların bazal ve 3. ay KHD bulguları

	Bazal	3. ay	p
Ortalama RR aralığı (msn)	804 ± 92	811 ± 78	AD
SDNN (msn)	127 ± 20	116 ± 20	0.019
SDNNi (msn)	49 ± 16	45 ± 13	AD
SDANN (msn)	113 ± 19	105 ± 21	0.043
RMSSD (msn)	27 ± 20	25 ± 19	AD
Triangular indeks	32 ± 7	32 ± 7	AD

Tablo 28. Yaşam tarzı değişikliği yapan hastaların bazal ve 3. ay KHD bulguları

	Bazal	3. ay	p
Ortalama RR aralığı (msn)	809 ± 132	807 ± 117	AD
SDNN (msn)	124 ± 38	140 ± 38	< 0.001
SDNNi (msn)	48 ± 19	51 ± 18	0.006
SDANN (msn)	111 ± 35	125 ± 37	< 0.001
RMSSD (msn)	28 ± 17	30 ± 18	0.014
Triangular indeks	33 ± 13	37 ± 12	0.007

Birçok hastada ventriküler aritmi saptanmaması ve teknik nedenlerle kayıtların birkısımının okunamaması nedeniyle 3. ay kontrollerinde ancak 30 hastanın KHT'ı değerlendirilebildi. Bu 30 hastanın 13 tanesi yaşam tarzı değişiklikleri günlük yaşamlarına uygulayamayan ve 17 tanesi uygulayan kişilerdi. 30 hasta genel olarak değerlendirildiğinde elde edilen bulgular tablo 29 ve 30'de özetlenmektedir.

Tablo 29. Hastaların bazal ve 3. ay kontrollerinde elde edilen KHT bulguları

KHT parametreleri	Bazal (n= 30)	3. ay (n=30)	p
TB	-0.112 ± 0.033	-0.023 ± 0.067	AD
TE	8.574 ± 6.448	8.337 ± 6.439	AD

Tablo 30. Hastaların bazal ve 3. ay kontrollerinde KHT parametrelerinin anormal olmasına göre elde edilen bulgular

KHT parametreleri	Bazal	3. ay	p
Herhangi biri anormal	12 (%40)	13 (%43)	AD
İkisi de anormal	2 (%6)	4 (%13)	AD

Yaşam tarzı değişikliklerini günlük yaşamlarına uygulamayan metabolik sendrom hastalarının bazal ve 3. ay KHT parametreleri incelendiğinde, TB değerinin daha az negatif olduğu (-0.010 ± 0.028'e karşın -0.007 ± 0.039) ve TE'nin azaldığı (9.751 ± 6.846'ye karşın 8.735 ± 7.019) görüldü. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yaşam tarzı değişikliklerini günlük yaşamlarına uygulayan metabolik sendrom hastalarının bazal ve 3. ay KHT parametreleri incelendiğinde, TB değerinin daha negatif olduğu (-0.011 ± 0.037'e karşın -0.034 ± 0.079) ve TE'nin ise bir miktar arttığı (7.520 ± 6.035'ya karşın 7.933 ± 5.994) saptandı. Ancak bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Hastaların 3. ay değerlendirilmelerinde kalp hızı türbölansı parametrelerinden TE ile insülin seviyesi arasında negatif yönde ($r=-0.369$ ve $p=0.023$) anlamlı bir bağıntı bulundu. TB ile herhangi bir parametre arasında bağıntı saptanmadı.



5.TARTIŞMA

5.1 Metabolik sendromun önemi

İnsidansı hızla artan metabolik sendrom, KAH,^{37,217} kombine KVH²¹⁸ ve total mortalite²¹⁹ riskini arttıran en önemli epidemik tehdit unsuru olmasına rağmen patogenezinde henüz tam olarak açıklanamamış birçok nokta bulunmaktadır.

Geniş çapta yapılan endokrinolojik araştırmalar sendrom içinde önemli oyuncularını belirlemesine rağmen, patogeneze ilişkin birleştirici bir hipotez sunma konusunda başarısız olmaktadır.

5.2 Otonom Sinir Sisteminin Rolü

Otonom sinir sisteminde meydana gelen bozuklukların metabolik sendrom patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmekte, ancak henüz net olarak açıklanamamaktadır.^{99,100}

Son yüzyılda gelişmiş ülkelerde yaşam tarzı dramatik olarak değişmiştir. Yiyeceklerin bollaşması, tatlı, meyve, çerez gibi ana yemekler arasında alınan besin sıklığının artması ve alımının gece saatlerine kayması ile birlikte fiziksel aktivite yoğunluğu da düşmektedir.²²⁰ Ayrıca artık fiziksel aktivitenin gündüz ışığı ile olmasına da gerek yoktur. Sonuç olarak beyin tarafından algılanan uyarılar daha önceden olduğu gibi gündüz saatlerinde fiziksel aktivite, gece saatlerinde dinlenme şeklinde olmamaktadır. Bu şekilde çevresel uyarılar beyin üzerinde metabolik olarak dalgalanma yaratmakta ve aritmik olmaktadır. Bu durumda evrimsel gelişme göz önüne alındığında beklenmedik bir “çevresel mutasyon” oluşmaktadır. Bazı hipotezlere göre bu tip durumlarda beyin iç ve dış ritimleri hissetme yeteneğini kaybetmektedir.⁹⁸ Beyin iç ritmin uygulanmasında otonom sinir sistemini kullandığı için, dengesiz ve aritmik bir otonom sinir sisteminin metabolik sendromun ana nedeni olabileceği düşünülmektedir.

Otonom siniri sistemi, organları zıt yönde çalışan iki sistemle kumanda eder. Bunlardan SSS (korku, kavga, kaçma) gündüz döneminde hakim iken, PSS vücudu inaktif dönemde yönetir (dinlenme ve derleme). Örneğin aktif dönemde kalbe gelen sempatik uyarılar artar, zıt olarak inaktif dönemde parasempatik uyarılar üstün gelerek kalp hızı ve kan basıncını düşürür.

Ayrıca beynin genel mesajları vücudun farklı bölümlerine uygun olarak dönüştürmesi gerekmektedir. Aktif periyotta fiziksel aktivite ile hareket organları kana ihtiyaç duyarken, sindirim organları yavaşlar, inaktif dönemde tersi geçerlidir.²²¹ Bu nedenle günün değişen zaman dilimlerinde farklı otonomik uyarılar almalıdır.⁹⁹

Beyin, sedanter bir yaşam tarzı sürenlerde anabolik ve katabolik durumlar arasındaki dalgalanmayı daha fazla dengeleyemez. Hepatik vagotomi yapılan farelerde inaktif dönemde yiyecek alımı devam etmiş ve kilo kazanımı ile birlikte kaslarda İD oluşmuştur.²²² Ayrıca merkezi bir saat olarak görev yapan SKN'un da çevresel değişikliklerden etkilendiği gösterilmiştir.²²³ SKN fonksiyonlarında bozulmanın olması sempatovagal dengeyi bozarak, geceleri olması gereken kan basıncındaki fizyolojik düşmenin olmamasına yol açar, bu da metabolik sendrom içindeki erken değişiklikleri açıklayabilir.⁹³

OSS disfonksiyonu saptananların, vücut ağırlığı gibi diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak tip 2 DM gelişmesi açısından yüksek riske sahip olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁰

Otonom sinir sistemi fonksiyonlarını değerlendirmede KHD ve KHT yöntemleri sık olarak kullanılmaktadır. Ancak metabolik sendrom hastalarında bu yöntemler değerlendirilmemiştir.

5.3 Fizik muayene ve laboratuvar bulguları

Çalışmaya aldığımız 36'sı kontrol toplam 137 kişinin temel özellikleri incelendiğinde, metabolik sendrom hastalarında beklendiği gibi kilo, BMI, bel ve kalça çevresi ile bel/kalça oranı belirgin olarak daha fazla idi.

Metabolik sendromda İD merkezde rol oynadığı için, bu hastalarda insülin seviyesinde artış saptanmaktadır.¹ Ayrıca artmış açlık kan şekereye uygun olarak HBA_{1C} seviyeleri de yükselir.^{2,3} Ayrıca geleneksel risk faktörlerinin de bu sendromda yükseldiği saptanmıştır.¹ Bizim çalışmamızda da bu bulgularla uyumlu olarak metabolik sendrom grubunda LDL-K, Total K, HBA_{1C} ve insülin düzeyleri daha yüksek saptanmıştır.

Metabolik sendrom hastalarında artmış hemodinamik bulgular, bozulmuş natriürez, aşırı boşaltım yükü, İD, endotel disfonksiyonu, kronik inflamasyon ve protrombotik durum renal hasarlanmayı başlatır.²²⁴ Ayrıca yapılan çalışmalarda metabolik sendrom ve mikroalbuminüri arasında ilişki saptanmış, metabolik sendroma sahip bireylerin kontrol grubuna göre 2.3 kat artmış mikroalbuminüri riski olduğu gösterilmiştir.²²⁵ Bu çalışmada da metabolik sendrom hastalarında spot idrarda anlamlı olarak daha fazla albuminüri saptandı ve kreatinin düzeyleri metabolik sendromda anlamlı olarak daha yüksek gözlendi.

Serum ürik asit seviyesi, metabolik sendromun tanı kriterlerinden birisi olmamasına rağmen, hiperüriseminin metabolik sendromun önemli bir bulgusu olduğu düşünülmektedir. Serum ürik asit seviyesinde artışa yol açan ana fizyopatolojik bozukluk tam olarak anlaşılamamıştır. Benzer şekilde idrarla ürik asit atılımı azalmıştır.²²⁶ Ancak bazı çalışmalarda ürik asit seviyesi metabolik sendromda fazla bulunmasına rağmen, metabolik sendrom tanısında rolü önemsiz saptanmıştır.²²⁷ Biz de metabolik sendrom hastalarının serum ürik asit değerlerini anlamlı olarak daha yüksek saptadık.

Obezitenin düşük derecede inflamasyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir,²²⁸ bu da metabolik sendrom patofizyolojisinde inflamasyonun rolüne dikkat çeker.²²⁹

Bir çalışmada prospektif olarak lökosit sayımı ve diyabet insidansı arasında yakın bir ilişki saptanmıştır.²³⁰ Bazı çalışmalarda lökosit sayımının bütün nedenlere bağlı mortalite²³¹ ve KAH²³² için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.²⁴⁴ Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) da inflamasyonun nonspesifik bir belirteci olarak kullanılmaktadır. NHEFS çalışmasında ESH'nın yetişkinlerde KAH²³³ ve inme²³⁴ insidansını belirlediği gösterilmiştir. ESH, bir çalışmada KAH gelişimi açısından önemli bir faktör olarak bulunmuştur.²³⁵ Daha önce yapılan çalışmalarla oldukça uyumlu olarak bu çalışmada hematolojik incelemelerde beyaz küre ve sedimentasyon hızının metabolik sendrom grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu izlendi

Nabız dakika sayımının da OSS fonksiyonlarını yansıttığı ve artmış kalp hızının dengelenmemiş OSS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda düşük kalp hızının artmış parasempatik tonus sonucu olduğu düşünülmektedir.²³⁶ Bizim çalışmamızda hastaların fizik muayenelerinde saptanan ortalama kalp hızı (79 ±12 /dk.'ya karşılık 73±9/dk, p = 0.003) anlamlı olarak metabolik sendrom grubunda fazla saptandı. 24 saatlik EKG Holter incelemelerinde ise ortalama kalp hızı metabolik sendrom grubunda daha fazla olmasına rağmen aradaki fark anlamlı değildi. Nabız dakika sayısı ile KHD parametreleri arasında negatif bir korelasyon mevcuttu. Benzer şekilde KHT parametrelerinden TE ile de kalp hızı arasında zıt yönlü bir korelasyon saptandı. Bu da OSS fonksiyonları bozulan hastalarda kalp hızının arttığını desteklemektedir.

5.4. Ekokardiyografi

Yapılan çalışmalarda obezite ve hipertansiyonla birlikte, diyabetin sol ventrikül hipertrofisinin önemli bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir.²³⁷ Bu hipertrofik yanıt için artmış ekstraselüler matriks, vasküler hipertrofi ve vazokonstriksiyon gibi miyokardiyal ve sistemik mekanizmalar düşünülmektedir.²³⁸ Ayrıca sol ventrikül hipertrofisinin yaş, sistolik kan basıncı, bel/kalça oranı, LDL-K, insülin seviyesi, günlük kilo kalori alımı ve sigara içimi ile ilişkili olduğu ve metabolik sendromun bütün kriterleri ile uyumlu olduğu gösterilmiştir.²³⁹ Bozulmuş karbonhidrat metabolizmasına adaptif yanıt olarak artmış sol ventrikül kitlesi

Cardiovascular Health Study²⁴⁰ ve The Strong Heart Study²⁴¹ gibi çalışmalarda da gösterilmiştir. Metabolik sendrom hastalarında ortalama sol ventrikül kas kitle indeksinin arttığı gösterilmiştir. Yapılan analizlerde sol ventrikül posteriyor ve interventriküler septumun kalınlığının, sol ventrikül boşluklarından bağımsız olarak arttığı gösterilmiştir. Ayrıca metabolik sendrom parametre sayısı ile bu bulgular ilişkili bulunmuştur. Hipertansiyonun sol ventrikül kitlesi üzerinde, dislipidemi ve glukoz intoleransı ile birlikte güçlü bir etkisi bulunmaktadır.²⁴² Yapılan Ekokardiyografi değerlendirmelerinde metabolik sendroma sahip bireylerin benzer kan basıncı olan ancak metabolik sendromu olmayan bireylere göre daha belirgin kalp tutulumu gözlenmiştir.²⁴³ Yaptığımız ekokardiyografik ölçümler sonucu metabolik sendromlu hastaların sol ventrikül kas kitle indekslerinin anlamlı olarak kontrol grubundaki insanlardan yüksek olduğunu saptadık. Bu sonuç literatürle oldukça uyumluydu.

Metabolik sendrom hastalarının sağlıklı bireylere göre hafif düzeyde diyastolik disfonksiyon gösterdiği gösterilmiştir. Ayrıca sol ventrikül fonksiyonlarını global olarak değerlendirmede kullanılan miyokard performans indeksinin (MPI) metabolik sendrom hastalarında düşük olduğu, ancak ejeksiyon fraksiyonunun sağlıklı bireylerle benzer olduğu gösterilmiştir.²⁴⁴ Bizim çalışmamızda da sol ventrikül diyastol fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan sol ventrikül doluş hızlarının diyastolik disfonksiyonla uyumlu olarak azaldığı ve deselerasyon zamanının anlamlı olarak metabolik sendrom grubunda uzadığı gösterilmiştir. Ancak ejeksiyon fraksiyonu iki grup arasında benzer bulunmuştur.

5.5 Elektrokardiyografi ve EKG Holter.

Sağlıklı insanların % 1 kadarında PR aralığı uzaması görülebilir. Bunun yanında beta bloker, kalsiyum kanal bloker, dijital gibi ilaçlar da PR aralığını uzatabilmektedir. Literatürde metabolik sendrom hastalarında PR aralığını araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Bizim çalışmamızda hastaların %18'i beta bloker almaktaydı. Biz PR aralığını metabolik sendrom hastalarında anlamlı olarak daha uzun saptadık, üstelik bu artış beta bloker kullanımından bağımsızdı. Bu da metabolik sendromlu hastaların kardiyak ileti sisteminin de etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir

İnterventriküler iletimde defekt, dal bloğu, ventriküler hipertrofi, metabolik bozukluklar veya ilaçlar QRS aralığını genişletebilir.²⁴⁵ QRS süresinde orta derecede uzamanın (0.09-0.11 sn arası) akut MI'nde²⁴⁶ ve kalp yetersizliğinde²⁴⁷ kısa ve uzun dönem mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda metabolik sendrom grubu hastalarında QRS kompleksi anlamlı olarak ($p=0.047$) kontrol grubundan daha uzun saptandı. Bu sonuç uzun dönemde bu hastalarda gelişebilecek KV mortalite ile ilişkili olabilir. Ancak hasta grubunda 3 hastada sağ dal bloğu mevcuttu.

Hastaların EKG bulguları değerlendirildiğinde PR aralığı, QRS genişliği ve QTc ölçümleri normal sınırlarda olmasına rağmen belirgin olarak metabolik sendrom hastalarında yüksek saptandı. Aynı şekilde ST depresyonu ve T negatifliği de metabolik sendrom hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı. Bütün hastalara efor testi yapılarak KAH ekarte edilmesine rağmen bu değişiklikler olması bu sendrom da meydana gelen endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulması, prearteriyoler damarların kasılması ve intraselüler metabolik değişikliklere bağlı olabilir.²⁴⁸

Hipertansif hastalarda ventrikül repolarizasyonunu gösteren QT aralığının uzaması KAH ve ve kardiyovasküler mortalite için bir risk faktörüdür. Sol ventrikül hipertrofisi gibi diğer risk faktörlerine prognostik anlamlılık ekler.²⁴⁹ Obezite ile

uzun QTc arasında pozitif bir ilişki saptanırken, fiziksel aktivite ile QTc arasında ters bir ilişki vardır. Sonuç olarak obez bireylerde uzun QT gelişme riski mevcuttur.²⁵⁰ QTc uzamasının özellikle diyabetik hastalarda kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.²⁵¹ Ayrıca glukoz kontrolünde bozulma meydana gelmesinin QTc aralığını uzattığı gösterilmiştir.²⁵² QTc aralığının > 440 msn ve QTc dağılımının > 80 msn olmasının anormal olduğu kabul edilmektedir.²⁵³ Bizim çalışmamızda da EKG ve Holter kayıtlarında QTc aralığının metabolik sendrom hastalarında anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. Bu da bu hastaların ventriküler aritmiler ve kardiyak ölüm açısından normal insanlara göre daha yüksek risk altında olduğunu desteklemektedir.



5.6 Kalp hızı değişkenliği

Otonom sinir sistemi fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan kalp hızı değişkenliği (KHD) parametreleri ile KVH arasında yakın ilişki saptanmıştır. Kalp hızı değişkenliği kalp hızı ve RR aralıkları arasındaki değişiklikleri tanımlar. Kardiyak sempatik ve parasempatik aktivite arasındaki ilişkinin belirteçidir, bu da atımdan atıma aralıklar arasında kalp hızının frekans komponentinde değişikliklere yol açar. Parasempatik aktivitede azalma veya sempatik aşırı uyarılma ile atımdan atıma aralıklar arasındaki kısa dönem değişiklikler azalır. Yüksek-frekans gücü parasempatik aktivitenin belirteçidir; yüksek-frekans gücünün düşük seviyeleri parasempatik aktivitenin düşük uyumu ile ilişkilidir. Düşük-frekans gücü parasempatik ve sempatik düzenlemenin kombinasyonunu yansıtır. Yüksek ve düşük frekans gücünün azalmış seviyeleri KAH riski ile ilişkilidir.²⁵³ Atletlerde daha yüksek KHD gösterilmiştir.²⁵⁴ Daha önceden sedanter yaşayan insanlarda aerobik egzersizi takiben KHD'de artış gösterilmiştir.²⁵⁵ Bununla birlikte, genel popülasyonda fiziksel aktivite ile kalp hızı ve değişkenliği arasındaki ilişki net değildir. Sağlıklı erkek ve kadınlarda yapılan popülasyon temelli çalışmalar oldukça ufak çaplıdır.²⁵⁶ Bu çalışmalarda yüksek fiziksel aktivite yüksek seviyede Düşük-frekans ve Yüksek-frekans gücü ile ilişkilidir.²⁵⁷ Bu bulgularla birlikte kalp hızı değişkenliği ve aerobik egzersiz arasındaki ilişkiye dikkat çekilmiştir. Artmış vücut ağırlığı,²⁵⁸ düşük fiziksel aktivite ve baskılanmış parasempatik aktivite ile ilişkilidir.²⁵⁹ Fiziksel aktivite ile artan kalp hızı değişkenliği arasında bir ilişki ve bu ilişkiyi sağlayan bir biyolojik aracı olabilir.²⁶⁰

Düşük istirahat kalp hızı değişkenliği, bütün nedenlere bağlı mortalite¹²² ile ventriküler aritmi²⁶¹ ve koroner kalp hastalığı²⁶² insidansının artması ile ilişkili bulunmuştur.

Azalmış kalp hızı değişkenliği akut Mİ sonrası risk belirleyici olarak kullanılabilir.¹¹⁸ ATRAMI çalışmasında SDNN'nin 70 msn altında olması takip eden dönemde 3.2 kat artmış mortalite ile ilişkilidir.¹⁵¹ Benzer sonuçlar GISSI-2 çalışmasında da elde edilmiştir.¹⁵² Ancak bu çalışmalarda elde edilen sonuçlar MI

hemen sonrası, yani riskin en çok olduğu dönemde elde edilmiştir. Kalp hızı değişkenliğinin MI sonrası iyileşme döneminde toparladığı gösterilmiştir. Ayrıca yakın dönemde KABG ameliyatı olan hastalarda da kalp hızı değişkenliği parametrelerinin düştüğü gösterilmiştir.¹⁵³ SDNN değerinin yüksek çıkması düşük mortalite ile riski ile ilişkilidir. Örneğin MPIP çalışmasında miyokard infarktüsü sonrası SDNN değerinin 100 üzerinde saptanması düşük risk ile ilişkili bulunmuştur.¹⁵⁴ Benzer olarak Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti SDNN değerinin < 50 msn, triangular indeks < 15 olan hastaların KVH gelişimi ve sonrası için yüksek riskli olarak değerlendirilmesi gerektiğini belirtmiştir.¹¹⁸

Kalp hızı değişkenliğinin DM hastalarında da baskılandığı gösterilmiştir.¹¹⁷ Ayrıca azalmış kalp hızı değişkenliğinin diyabetik nöropatinin bir işareti olabileceği gösterilmiştir.²⁶³ Ayrıca diyabetle ilişkili nöropatide azalmış zaman bağımlı kalp hızı değişkenliği hem negatif prognostik göstergedir,¹¹⁸ hemde otonomik nöropatinin klinik gidişatını belirlemede yol gösterici olmuştur.²⁶⁴ Yapılan bir çalışmada KHD (SDNN, SDNNi, RMSSD, SDANN ve Pnn50) ile KHT (TB ve TE) parametreleri arasında belirgin bir korelasyon saptanmıştır. Ancak HBA_{1C} ile belirgin bir ilişki bulunamamıştır.²²⁹

SDANN de SDNN'ye benzer özellikte bilgi verir. SDANN ile ilişkili sınır değerler hakkında daha az bilgi mevcuttur. Bununla birlikte kalp nakli bekleyen hastalarda SDANN değerinin <50 msn saptanması, yüksek bulunan gruba göre 20 kat artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur.¹⁵⁵ Ayrıca yapılan çalışmalarda SDANN belirtecinin çok Düşük-Frekans gücünün yerine kullanılabileceğini göstermektedir.¹⁵⁶

SDNNi, KKY hastaları için en yararlı risk belirleme aracı olarak bulunmuştur. Bir çalışmada SDNNi <30 msn bulunması KKY hastalarında mortaliteyi göstermede % 75 sensitivite ve % 90 spesifiteye sahip bulunmuştur.¹⁵⁷

Hem RMSSD, hemde pNN50 kısa dönem kalp hızı değişkenliğini gösterir. Bu belirteçler genelde kalp hızının vagal düzenlenmesini yansıtır. GISSI-2

çalışmasında MI geçirmiş hastalarda rMSSD değerinin <17.5 msn olması yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur.¹⁵¹

5.6.1. Kalp hızı değişkenliği- bazal bulgular

Kılavuzlarda henüz KHD parametreleri için kesin sınır değerler belirlenmemesine rağmen, bir çok çalışmada risk belirlenmesi amacıyla KHD parametre seviyeleri için sınır değerler belirtilmiştir.^{118,151-154} Bu değerler ile karşılaştırıldığında çalışmamıza aldığımız hastaların KHD parametrelerinin oldukça yüksek olduğu saptandı. Bulunan bu nisbeten yüksek değerler çalışmaya alınan hastaların metabolik sendromları olmasına rağmen yukarıda bahsedilen hastalar kadar riski yüksek olmayan yada yaşam beklentisi kötü olmayan, henüz yüksek riskli hastalar kadar otonom sinir sistemlerinin etkilenmemiş hastalar olduğunu düşündürmektedir.

Bununla birlikte kontrol grubu ile karşılaştırıldığında metabolik sendrom hastalarında bütün kalp hızı değişkenliği parametrelerinde azalma saptandı ve bütün KHD'ni yansıtan SDNN, SDANN ile triangular indekste aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Diyabetik hastaları ayrı olarak incelediğimizde, KHD parametrelerinin hepsi anlamlı olarak kontrol gruptaki bireylerden farklı saptandı. Daha önceki çalışmalardan²⁶⁵ farklı olarak olarak HBA_{1C} ile kalp hızı değişkenliği parametrelerinden SDNNi ve RMSSD arasında anlamlı bir korelasyon saptandı.

Diyabetik hastalarla, diyabeti olmayan diğer metabolik sendromlu hastaların karşılaştırılmasında ise RMSSD ve triangular indeks anlamlı olarak daha düşüktü. Bu bulgular diyabetik hastalarda otonom sinir sistemi fonksiyon bozukluğunun kontrol grubu ve metabolik sendromu olup henüz diyabet gelişmeyen hastalara göre daha ilerlemiş olduğunu desteklemektedir. Ancak KHD'ni bütün olarak değerlendirmede yararlanılan ve daha değerli prognostik bilgiler sağlayan SDNN, SDNNi, SDANN gibi parametrelerin diyabeti olan ve olmayan metabolik sendromlu hastalarda farklı

çıkması ve düşük bulunması, OSS fonksiyonlarının bozulmasında metabolik sendromun da diyabet gibi önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir.

5.6.2. Kalp hızı değişkenliği- üçüncü ay bulgular

Üçüncü ay kontrollerine gelen 52 hastamızda yapılan KHD analizlerinde bazal duruma göre hiçbir fark saptanmadı. Hastalar ayrıntılı olarak değerlendirildiğinde 52 hastanın yarısının verilen YTD'ni uyguladığı diğerlerinin ise medikal tedavilerini almalarına rağmen YTD uygulamadığı saptandı.

Yaşam tarzı değişikliği yapmayan hastaların kalp hızı değişkenliği parametrelerinin tümünün 3. ay kontrollerinde daha bozulmuş olduğu görüldü. Özellikle SDNN ve SDANN parametrelerindeki olumsuz azalma istatistiksel olarak anlamlı boyuttaydı.

Yaşam tarzı değişikliği uygulayan çeşitli grup hastalarda kalp hızı değişkenliği parametrelerinde olumlu değişiklikler gözlenmiştir.²⁵³⁻²⁵⁷ Çalışmamızda da yaşam tarzı değişikliği uygulayan hastalarda KHD parametrelerinin tümünde 3. ay kontrollerinde istatistiksel olarak olumlu yönde anlamlı bir artış saptandı

Ancak metabolik sendrom hastalarında YTD ile kalp hızı değişkenliği parametrelerinde düzelmeyi gösteren daha önce yapılmış bir çalışma yoktur. Yaşam tarzı değişikliğinin lipid seviyesi, karbonhidrat metabolizması, inflamasyon göstergelerini, endotel fonksiyonlarını ve daha birçok sistemi olumlu etkilediği bilinmektedir. Metabolik sendromlu hastalarda YTD'nin OSS fonksiyonları üzerine olumlu etkileri olduğu düşünülebilir.

5.7.Kalp Hızı Türbülansı

Retrospektif (MPIP,¹⁶⁸ EMIAT,¹⁶⁹ ATRAMI,¹⁵⁰) ve prospektif¹⁶³ çalışmalarda kalp hızı türbülansının MI sonrası mortalitenin güçlü bir belirleyicisi olduğu saptanmıştır.¹⁷⁰ Yapılan bir çalışmada dekompanse kalp yetersizliğine bağlı ölümü belirlemede güçlü bulunmuştur.²⁶⁶ Henüz geniş çaplı diğer hasta gruplarında yapılmış çalışmalar yoktur. Sağlıklı bireylerde yapılmış çalışmalar mevcuttur. Özellikle KHT'nin anormal saptanması diyabetik miyokard infarktüsü geçiren hastalarda kötü prognozün göstergesi olduğu düşünülmektedir. Bu hastalarda otonomik fonksiyon bozukluğunu belirlemek açısından faydalı bir belirteçdir.¹⁷¹ Koroner arter hastalığı olan diyabetik hastalarda TO parametresinin kardiyak mortalitenin güçlü bir belirleyicisi olduğu saptanmıştır.²⁶⁷ Koroner arter hastalarında yapılan bir çalışmada kalp hızı türbülansı ve kalp hızı değişkenliği parametreleri arasında güçlü bir korelasyon saptanmıştır.¹⁷²

5.7.1. Kalp hızı türbülansı- bazal bulgular

Yaptığımız sayısal analizde metabolik sendrom grubu hastalarında kalp hızı türbülansı parametreleri daha bozuk çıkmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak herhangi bir parametrenin anormal olma oranı metabolik sendrom grubunda fazla saptandı ($p = 0.030$). İki parametrenin de anormal olduğu durumda herhangi bir fark saptanmadı. Kalp hızı türbülansı parametreleri metabolik sendrom parametreleri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir bağıntı saptanmadı. Bununla birlikte KHT parametrelerinden TE ile kalp hızı değişkenliği parametreleri olan SDNNi ve triangular indeks ile ortalama kalp hızı arasında belirgin bir korelasyon saptandı. Beklendiği gibi TB ile TE arasında da güçlü bir korelasyon saptandı. Bunun dışında TB ile herhangi bir parametre arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

5.7.2. Kalp hızı türbülansı- üçüncü ay bulgular

Metabolik sendrom hastalarının üçüncü ay değerlendirmelerinde kalp hızı türbülansı parametrelerinde ilk değerlendirmeye göre anlamlı bir fark yoktu. YTD'ni günlük yaşamlarına uygulayan hastalarda ise kalp hızı türbülansı parametrelerinde iyileşme bulundu, ancak bu istatikselsel olarak anlamlı bir fark oluşturmuyordu. YTD uygulamayan hastalarda ise kalp hızı türbülansı parametrelerinde kötüleşme olmakla birlikte, bu istatikselsel olarak anlamlı değildi.

Hastaların 3. ay değerlendirilmelerinde kalp hızı türbülansı parametrelerinden TE ile insülin seviyesi arasında negatif yönde anlamlı bir bağlantı bulundu. İnsülin seviye artışının metabolik sendromda İD ile ilişkili olduğu düşünülürse, elde edilen bu bulgu tedavi ile birlikte otonom sistemi fonksiyonlarını değerlendirmede yararlanan KHT parametrelerinin iyileşebileceğini göstermektedir. Çalışmamızda KHT parametreleri yüksek riskli hastalık gruplarına göre daha az bozulma gösterdiği için, yüksek riskli KHT ileri derecede bozulmuş hastalarda tedavi ile daha anlamlı düzelme sağlanabilir.

Kalp hızı türbülansı parametreleri daha önceden yapılan çalışmalarda yüksek riskli hastalar üzerinde incelenmiş ve bu hastalarda prognozu öngörmeye değerli saptanmıştır.¹⁶⁸⁻¹⁷⁰ Bizim çalışmaya aldığımız vakalar KHD parametrelerinde de gözlemlendiği gibi daha düşük riskli idi. Bu nedenle bu hastalarda henüz kalp hızı türbülansı parametreleri tam anlamıyla bozulmamış olabilir.

Hastalarımızın 3. ay kontrollerinde KHT parametrelerinde anlamlı bir değişiklik saptanmaması, KHT parametrelerinin kısa dönemli tedavi değişikliklerinden fazla etkilenmediğini düşündürmektedir.

Hastalarda kontrol grubuna göre KHD parametrelerinde azalma, KHT parametrelerinde ise anlamlı bir fark saptanmamış olması, KHT parametrelerinin KHD parametrelerinden daha geç dönemde etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir. Bu da KHT parametrelerinin OSS'leri ileri derecede bozukluğa

uğramış, yüksek riskli hastalarda risk belirleyici olarak kullanıldığı çalışmalarla oldukça uyumlu bir bulgudur.

Literatürde yapılan KHT alışmaları genelde prognoz öngörme üzerine olan daha uzun süreli çalışmalardır. Metabolik sendrom hastalarında yapılacak daha uzun süreli çalışmalar daha anlamlı sonuçlar ortaya çıkarabilir.

Bunun yanında kalp hızı türbülansı oldukça az hastada analiz edilebildi, bu da sonuçları etkilemiş olabilir.



5.8.Çalışmanın sınırlayıcıları

Bu çalışma tek bir merkezde yapılan, gözlemsel ve karşılaştırmalı bir araştırmadır ve çalışmaya alınan vaka sayısı oldukça azdır. Bu tip çalışmaların daha fazla vaka ile yapılması sonuçların daha anlamlı olmasını sağlayabilir.

Kalp hızı türbülansı parametreleri, VEA bir çok hastada saptanamadığı için az sayıda vakada değerlendirilebildi (bazalde 137 vakadan 96'sında). Benzer şekilde 3. ay kontrole gelen 52 metabolik sendrom hastasının 30'unda kalp hızı türbülansı ilk bulgularla karşılaştırılabildi. Kalp hızı değişkenliği analizinde sadece zaman bağımlı kalp hızını analizinin yapılmış ancak frekans bağımlı analizinin yapılmamış olması çalışmanın bir diğer sınırlayıcı noktasıdır. Ancak her iki yöntemde de aynı fizyolojik uyarılardan etkilenmekte ve aralarında güçlü bir korelasyon vardır. Ek olarak çalışmamızda kalp hızı ve kalp hızı değişkenliğinin sirkadiyan değişimini incelemedik.

Çalışmaya alınan metabolik sendrom hastalarının takip süresi 3 ay gibi kısa bir zamandı. Bu kadar kısa sürede otonom sinir sistemi fonksiyonlarında düzelme olmayabilir. Bu nedenle kalp hızı türbülansı parametrelerinde düzelme gözlenmemiş olabilir. Ayrıca çalışmaya alınan hastaların sadece yarısı yaşam tarzı değişikliklerini uygulamıştır.

6.SONUÇLAR

1. Metabolik sendrom hastalarında kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı türbülansı ile bakılan otonom sinir sistemi fonksiyonları sağlıklı bireylere göre bozulmuştur. Aradaki fark diyabetes mellitustan bağımsız olarak elde edilmiştir. Bu hasta grubunda diyabet olmayan bireylerde de otonom fonksiyon bozukluğu saptanabilir.
2. Metabolik sendrom hastalarında kalp hızı değişkenliği parametreleri otonom sinir sistemi fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılabilir.
3. Kalp hızı değişkenliği parametreleri üzerinde olumlu etkileri olan yaşam tarzı değişiklikleri metabolik sendromlu hastalarda otonom sinir sistemi fonksiyonlarının düzelmesini sağlayabilir.
4. Yaşam tarzı değişikliği olmadan verilen medikal tedavinin 3 aylık sürede otonom sinir sistemi fonksiyonları üzerinde olumlu bir etkisi gözlenmemiştir.
5. Kalp hızı türbülansı parametrelerinden TE ile kalp hızı ve bazı kalp hızı değişkenliği parametreleri arasında anlamlı olarak bir korelasyon mevcuttur
6. Kalp hızı türbülansı parametreleri metabolik sendrom hastalarında kalp hızı değişkenliği parametrelerine göre daha geç etkileniyor gözükmektedir.
7. Metabolik sendrom hastalarında metabolik parametrelerin yanında elektrokardiyografik ve ekokardiyografik parametrelerde anlamlı olarak bozulmuştur.

7. ÖZET

Amaç: Metabolik sendrom hastalarında kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı türbülansı yöntemlerini kullanarak otonom sinir sistemi fonksiyonlarını değerlendirmek, yaşam tarzı değişikliği ve medikal tedavinin bu fonksiyonlar üzerindeki etkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: AHA/ NHLBI kılavuzuna göre metabolik sendrom hastalığı tanısı konan 101 hasta ile 36 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu çalışmaya alındı. Metabolik sendrom hastalarından çalışma başlangıcında ve sonunda laboratuvar parametreleri için uygun kan ve idrar örnekleri alındı, kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı türbülansı parametreleri ölçüldü. Kontrol grubundan çalışma başlangıcında laboratuvar parametreleri için uygun kan ve idrar örnekleri alındı, kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı türbülansı parametreleri ölçüldü. Çalışmaya katılan tüm bireylere ekokardiyografik ölçümleri yapıldı. Tüm hastaların kılavuzlara uygun olarak medikal tedavisi düzenlendi.

Bulgular: Metabolik sendrom hastalarında kalp hızı değişkenliği parametreleri sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak bozulmuştur. Aradaki fark diyabetes mellitustan bağımsız olarak elde edilmiştir. Kalp hızı türbülansı parametreleri de olumsuz etkilenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir. Üç aylık tedavi sonrası 52 hasta kontrole gelmiş, bu hastalardan 26'sı yaşam tarzı değişikliklerini uygulamıştır. Yaşam tarzı değişikliği uygulayan hastaların kalp hızı değişkenliği parametreleri bazale göre anlamlı olarak düzelerken, uygulamayan hastalarda bozulma saptanmıştır. Kalp hızı türbülansı parametrelerinde değişiklik saptanmamıştır.

Sonuç: Metabolik sendrom hastalarında otonom sinir sistemi bozukluklarını değerlendirmede yararlanılan kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı türbülansı parametrelerinde bozulma mevcuttur. Yaşam tarzı değişikliği ise otonom sinir sistemi fonksiyonları üzerinde olumlu etkiye sahiptir. Kalp hızı değişkenliği parametreleri metabolik sendrom hastalarında otonom fonksiyonları değerlendirmede kullanılabilir. Bu yaklaşım tarzı otonom fonksiyonların düzelmesi açısından olumlu etkiye sahip görünmektedir.

8. ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to evaluate the autonomic nervous system functions of the metabolic syndrome patients by using the heart rate variability and heart rate turbulence analyses and investigate the effects of the life style changes and medical therapy on these functions.

Materials and Methods: One hundred one patients diagnosed with metabolic syndrome according to the AHA/NHLBI statement and 36 healthy volunteers were included in the study. Appropriate blood and urine samples were taken for laboratory parameters, heart rate variability and heart rate turbulence parameters were analyzed of the metabolic syndrome patients and control subjects. After 3 months follow up period, all laboratory and Holter analyses were repeated in patients with metabolic syndrome. The echocardiographic measurements were done in all subjects. The medical therapy off all patients was appropriate arranged according to the guidelines.

Results: The heart rate variability parameters were significantly decreased in metabolic syndrome patients when compared to control subjects. The difference between the groups were independent from diabetes mellitus. Heart rate turbulence parameters were also blunted, but these findings were statistically insignificant. During 3 months follow-up period, 26 of 52 metabolic syndrome patients followed life style changes. While heart rate variability were significantly improved when compared to baseline in patients following the life style changes, they decreased in patients who did not follow the life style changes. Heart rate turbulence parameters were not affected with life style changes.

Conclusions: The heart rate variability and heart rate turbulence parameters, use to evaluate the autonomic nervous system functions in metabolic syndrome patients, were decreased. Life style changes have got positive effects on autonomic nervous system functions.

KAYNAKLAR

- ¹ National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. *Circulation*. 2002; **106**: 3143–3421.
- ² Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; **37**: 1595–1607.
- ³ Kaplan NM. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; **149**: 1514–1520.
- ⁴ Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M, Haring H. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocrine Rev* 2000; **21**: 585–618.
- ⁵ Meigs JB, Murray AM, Nathan DM, *et al.* Hyperinsulinemia, Hyperglycemia and impaired hemostasis – The Framingham offspring study. *JAMA* 2000; **283**: 221–228.
- ⁶ Fonseca V, Guba SC, Fink LM. Hyperhomocysteinemia and the endocrine system: Implications for atherosclerosis and thrombosis. *Endocrine Rev* 1999; **20**: 738–759.
- ⁷ Calles-Escandon J, Cipola M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocrine Rev* 2001; **22**: 36–52.
- ⁸ Dunaif A, Graf M, Mandeli J, *et al.* Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; **65**: 499–507.
- ⁹ Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2000; **50**: 1844–1850.
- ¹⁰ Meigs JB, D’Agostin, Wilson PFW, *et al.* Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study. *Diabetes* 1997; **46(10)**: 1594–1600.
- ¹¹ Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998; **15**: 539–553.

-
- ¹² Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med.* 1999; **16**: 442–443.
- ¹³ Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, Hellman R, Jellinger PS, Kendall D, Krauss RM, Neufeld ND, Petak SM, Rodbard HW, Seibel JA, Smith DA, Wilson PW. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract.* 2003; **9**: 237–252.
- ¹⁴ International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf. Accessed August 24, 2005.
- ¹⁵ Scott M. Grundy, MD, PhD, Chair; James I. Cleeman, MD, Co-Chair; Stephen R. Daniels, MD, PhD; Karen A. Donato, MS, RD; Robert H. Eckel, MD; Barry A. Franklin, PhD; David J. Gordon, MD, PhD, MPH; Ronald M. Krauss, MD; Peter J. Savage, MD; Sidney C. Smith, Jr, MD; John A. Spertus, MD; Fernando Costa, MD Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement *Circulation.* 2005; **112**: 2735-2752.
- ¹⁶ Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003; **26**: 3160–3167.
- ¹⁷ Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, Hellman R, Jellinger PS, Kendall D, Krauss RM, Neufeld ND, Petak SM, Rodbard HW, Seibel JA, Smith DA, Wilson PW. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract.* 2003; **9**: 237–252.
- ¹⁸ Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; **90**: 1929–1935.
- ¹⁹ Angelico F, Del Ben M, Conti R, Francioso S, Feole K, Fiorello S, Cavallo MG, Zalunardo B, Lirussi F, Alessandri C, Violi F. Insulin resistance, the metabolic

syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; **90**: 1578–1582.

²⁰ Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and the risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation.* 2003; **107**: 391–397.

²¹ Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, Whelton PK, He J. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med.* 2004; **140**: 167–174.

²² Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; **89**: 2601–2607.

²³ Earl S. Ford, MD, MPH, Wayne H. Giles, MD, MSC. A Comparison of the Prevalence of the Metabolic Syndrome Using Two Proposed Definitions. *Diabetes Care* 2003; **26**: 575–581.

²⁴ Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM et al. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; **52(5)**: 1210-1214.

²⁵ Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* Jun 2004; **33(2)**: 351-375.

²⁶ Hu G, Qiao Q et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med.* 2004; **164(10)**: 1066-1076.

²⁷ Sarti C., Gallagher J. The metabolic syndrome: prevalence, CHD risk, and treatment. *Journal of diabetes and its complications.* 2006; **20(2)**: 121-132.

²⁸ Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Eng J Med.* 2004; **350(23)**: 2362-2374.

²⁹ Weiss R, Caprio S et al. The metabolic consequences of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005 Sep; **19(3)**: 405-419.

³⁰ Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın başsuçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2002; **30**: 8-15.

-
- ³¹ Ozsahin AK, Gokcel A, Sezgin N at al. Prevalence of the metabolic syndrome in a Turkish adult population. *Diabetes Nutr Metab* 2004; **17(4)**: 230-234.
- ³² <http://www.metsend.org/metsarann1.html>
- ³³ Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI at al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; **109(3)**: 433-438.
- ³⁴ Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen NK at al. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2002; **156(11)**: 1070-1077.
- ³⁵ Macchia A, Levantesi G, Borrelli G at al. A clinically practicable diagnostic score for metabolic syndrome improves its predictivity of diabetes mellitus: the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico (GISSI)-Prevenzione scoring. *Am Heart J.* 2006; **151(3)**: 754.e7-754.e17.
- ³⁶ Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001; **24**: 683– 689.
- ³⁷ Malik S, Wong ND at al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults *Circulation* 2004; **110(10)**: 1245-1250.
- ³⁸ Ridger PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; **107(3)**: 391-397.
- ³⁹ John K. Ninomiya, MSc; Gilbert L'Italien, PhD; Michael H. Criqui, MD, MPH; Joanna L. Whyte, MS, RD, MSPH; Anthony Gamst, PhD; Roland S. Chen, MD. Association of the Metabolic Syndrome With History of Myocardial Infarction and Stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation.* 2004; **109**: 42-46.
- ⁴⁰ DeFronzo RA. Glucose tolerance and aging. *Diabetes* 1979; **28**: 1099–1101.
- ⁴¹ Dandona P, Aljada A, Mohanty P. The anti-inflammatory and potential

anti-atherogenic effect of insulin: a new paradigm. *Diabetologia*. 2002; **45**: 924 – 930.

⁴² Dandona P, Mohanty P, Ghanim H, Aljada A, Browne R, Hamouda W, Prabhala A, Afzal A, Garg R. The suppressive effect of dietary restriction and weight loss in the obese on the generation of reactive oxygen species by leukocytes, lipid peroxidation, and protein carbonylation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; **86**: 355–362.

⁴³ Lin KY, Ito A, Asagami T, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Tsuji H, Reaven GM, Cooke JP. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation*. 2002; **106**: 987–992.

⁴⁴ Esler M, Rumantir M, Kaye D, Lambert G. The sympathetic neurobiology of essential hypertension: disparate influences of obesity, stress, and noradrenaline transporter dysfunction *Am J Hypertens*. 2001; **14**: 139S–146S.

⁴⁵ Giacchetti G, Faloia E, Sardu C, Camilloni MA, Mariniello B, Gatti C, Garrapa GG, Guerrieri M, Mantero F. Gene expression of angiotensinogen in adipose tissue of obese patients. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000; **24(suppl 2)**: S142–S143.

⁴⁶ Pares Dandona, Ahmad Aljada, Ajay Chaudhuri, Priya Mohanty and Rajesh Garg Between Obesity, Diabetes, and Inflammation Metabolic Syndrome: A Comprehensive Perspective Based on Interactions *Circulation* 2005; **111**: 1448-1454.

⁴⁷ Groenendijk M, Cantor RM, Blom NH, Rotter JJ, de Bruin TW, Dallinga-Thie GM. Association of plasma lipids and apolipoproteins with the insulin response element in the apoC-III promoter region in familial combined hyperlipidemia. *J Lipid Res*. 1999; **40**: 1036–1044.

⁴⁸ Mooradian AD, Haas MJ, Wong NC. Transcriptional control of apolipoprotein A-I gene expression in diabetes. *Diabetes*. 2004; **53**: 513–520.

⁴⁹ Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S, Syed T, Ghanim H, Aljada A, Dandona P. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes*. 2003; **52**: 2882–2887.

⁵⁰ Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol*. 2004; **25**: 4–7.

-
- ⁵¹ Dandona P, Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, Assian E, Ahmad S. Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kappaB and stimulates IkappaB in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; **86**: 3257–3265.
- ⁵² Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Kapur N, Dandona P. Insulin inhibits the pro-inflammatory transcription factor early growth response gene-1 (Egr)-1 expression in mononuclear cells (MNC) and reduces plasma tissue factor (TF) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; **87**: 1419–1422.
- ⁵³ Chaudhuri A, Janicke D, Wilson MF, Tripathy D, Garg R, Bandyopadhyay A, Calieri J, Hoffmeyer D, Syed T, Ghanim H, Aljada A, Dandona P. Antiinflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment–elevation myocardial infarction *Circulation.* 2004; **109**: 849–854.
- ⁵⁴ Takebayashi K, Aso Y, Inukai T. Initiation of insulin therapy reduces serum concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in patients with type 2 diabetes. *Metabolism.* 2004; **53**: 693–699.
- ⁵⁵ Jonassen AK, Sack MN, Mjos OD, Yellon DM. Myocardial protection by insulin at reperfusion requires early administration and is mediated via Akt and p70s6 kinase cell-survival signaling. *Circ Res.* 2001; **89**: 1191–1198.
- ⁵⁶ Ghanim H, Garg R, Aljada A, Mohanty P, Kumbkarni Y, Assian E, Hamouda W, Dandona P. Suppression of nuclear factor-kappaB and stimulation of inhibitor kappaB by troglitazone: evidence for an antiinflammatory effect and a potential antiatherosclerotic effect in the obese. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; **86**: 1306–1312.
- ⁵⁷ Mohanty P, Aljada A, Ghanim H, Hofmeyer D, Tripathy D, Syed T, Al-Haddad W, Dhindsa S, Dandona P. Evidence for a potent antiinflammatory effect of rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; **89**: 2728–2735.
- ⁵⁸ Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, Tan S, Berkowitz K, Hodis HN, Azen SP. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes.* 2002; **51**: 2796–2803.

-
- ⁵⁹ Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993; **259**: 87–91.
- ⁶⁰ Dandona P, Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Tripathy C, Hofmeyer D, Chaudhuri A. Increased plasma concentration of macrophage migration inhibitory factor (MIF) and MIF mRNA in mononuclear cells in the obese and the suppressive action of metformin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; **89**: 5043–5047.
- ⁶¹ Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest*. 2003; **112**: 1821–1830.
- ⁶² La Cava A, Alviggi C, Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med*. 2004; **82**: 4–11.
- ⁶³ Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, Eto K, Yamashita T, Kamon J, Satoh H, Yano W, Froguel P, Nagai R, Kimura S, Kadowaki T, Noda T. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem*. 2002; **277**: 25863–25866.
- ⁶⁴ Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*. 2004; **291**: 1730–1737.
- ⁶⁵ Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Zimmers TA, Koniaris LG, Furlanetto RW, Mooney RA. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6–dependent insulin resistance in hepatocytes. *J Biol Chem*. 2003; **278**: 13740–13746.
- ⁶⁶ Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher AM. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature*. 1999; **399**: 601–605.
- ⁶⁷ Ozaki M, Haga S, Zhang HQ, Irani K, Suzuki S. Inhibition of hypoxia/reoxygenation-induced oxidative stress in HGF-stimulated antiapoptotic signaling: role of PI3-K and Akt kinase upon rac1. *Cell Death Differ*. 2003; **10**: 508–515.

-
- ⁶⁸ Cho H, Mu J, Kim JK, Thorvaldsen JL, Chu Q, Crenshaw EB III, Kaestner KH, Bartolomei MS, Shulman GI, Birnbaum MJ. Insulin resistance and a diabetes mellitus–like syndrome in mice lacking the protein kinase Akt2 (PKB beta). *Science*. 2001; **292**: 1728–1731.
- ⁶⁹ Mohanty P, Hamouda W, Garg R, Aljada A, Ghanim H, Dandona P. Glucose challenge stimulates reactive oxygen species (ROS) generation by leucocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; **85**: 2970–2973.
- ⁷⁰ Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, Aljada A, Garg R, Dandona P. Both lipid and protein intakes stimulate increased generation of reactive oxygen species by polymorphonuclear leukocytes and mononuclear cells. *Am J Clin Nutr*. 2002; **75**: 767–772.
- ⁷¹ Dhindsa S, Tripathy D, Mohanty P, Ghanim H, Syed T, Aljada A, Dandona P. Differential effects of glucose and alcohol on reactive oxygen species generation and intranuclear nuclear factor-kappaB in mononuclear cells. *Metabolism*. 2004; **53**: 330–334.
- ⁷² Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Tufail S, Bandyopadhyay A, Dandona P. Glucose intake induces an increase in AP-1 and Egr-1 binding activities and tissue factor and matrix metalloproteinase expressions in mononuclear cells and plasma tissue factor and matrix metalloproteinase concentrations. *Am J Clin Nutr*. 2004; **80**: 51–57.
- ⁷³ Dandona P, Mohanty P, Hamouda W, Ghanim H, Aljada A, Garg R, Kumar V. Inhibitory effect of a two day fast on reactive oxygen species (ROS) generation by leucocytes and plasma ortho-tyrosine and metatyrosine concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; **86**: 2899–2902.
- ⁷⁴ Ghanim H, Aljada A, Hofmeyer D, Tufail S, Mohanty P, Dandona P. The circulating mononuclear cells in the obese are in a pro-inflammatory state. *Circulation*. 2004; **110**: 1564–1571.
- ⁷⁵ Mohanty P, Daoud N, Ghanim H, Ravishankar S, Szudzik E, Aljada A, Dandona P. Absence of oxidative stress and inflammation following the intake of a 900 kcalorie meal rich in fruit and fiber. *Diabetes*. 2004; **53**: A405.

-
- ⁷⁶ Koppenol WH, Moreno JJ, Pryor WA, Ischiropoulos H, Beckman JS. Peroxynitrite, a cloaked oxidant formed by nitric oxide and superoxide. *Chem Res Toxicol*. 1992; **5**: 834–842.
- ⁷⁷ . Fard A, Tuck CH, Donis JA, Sciacca R, Di Tullio MR, Wu HD, Bryant TA, Chen NT, Torres-Tamayo M, Ramasamy R, Berglund L, Ginsberg HN, Homma S, Cannon PJ. Acute elevations of plasma asymmetric dimethylarginine and impaired endothelial function in response to a high-fat meal in patients with type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; **20**: 2039–2044.
- ⁷⁸ Devaraj S, Jialal I. Low-density lipoprotein postsecretory modification, monocyte function, and circulating adhesion molecules in type 2 diabetic patients with and without macrovascular complications: the effect of alpha-tocopherol supplementation. *Circulation*. 2000; **102**: 191–196.
- ⁷⁹ Williams G, Pickup JC. *Handbook of Diabetes*, 2nd edn, Oxford: Blackwell Science, 1999: 48–60.
- ⁸⁰ Kissebah AH, Freedman DS, Peiris AN. Health risks of obesity. *Med Clin North Am* 1989; **73**: 111–138.
- ⁸¹ Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997; **46**: 3–10.
- ⁸² Moller DE. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trend Endocrinol Metab* 2000; **11**: 212–217.
- ⁸³ Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; **395**: 763–770.
- ⁸⁴ Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, *et al*. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; **409**: 307–312.
- ⁸⁵ Meigs JB, Mittleman MA, Nathan DM, *et al*. Hyperinsulinemia, Hyperglycemia, and impaired hemostasis – The Framingham Offspring Study. *JAMA* 2000; **283**: 221–228.
- ⁸⁶ Bjorntorp P, Holm G, Rosmond R, Folkow B. Hypertension and the metabolic syndrome: closely related central origin *Blood Pressure* 2000; **9**: 71–82.
- ⁸⁷ Almind K, Bjorbaek C, Vetsergaard H, Hansen T, Echwald SM, Pedersen O. Amino acid polymorphisms of insulin receptor substrate-1 in non-insulin-dependant diabetes mellitus. *Lancet* 1993; **342**: 828–832.

-
- ⁸⁸ Hansen T, Anderson CB, Echwald SM, *et al.* Identification of a common amino acid polymorphism in the p85 alpha regulatory subunit of phosphatidylinositol 3-kinase: effects on glucose disappearance constant, glucose effectiveness and the insulin sensitivity index. *Diabetes* 1997; **46**: 494–501.
- ⁸⁹ Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, *et al.* Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell* 1996; **84**: 491–495.
- ⁹⁰ Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, *et al.* Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; **387**: 903–908.
- ⁹¹ Boden G, Chen X, Polansky M: Disruption of circadian insulin secretion is associated with reduced glucose uptake in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; **48**: 2182–2188.
- ⁹² la Fleur SE, Kalsbeek A, Wortel J, Fekkes ML, Buijs RM: A daily rhythm in glucose tolerance: a role for the suprachiasmatic nucleus. *Diabetes* 2001; **50**: 1237–1243.
- ⁹³ Nakano S, Kitazawa M, Tsuda S, Himeno M, Makiishi H, Nakagawa A, Kigoshi T, Uchida K: Insulin resistance is associated with reduced nocturnal falls of blood pressure in normotensive, nonobese type 2 diabetic subjects. *Clin Exp Hypertens* 2002; **24**: 65–73.
- ⁹⁴ Goncharuk VD, van Heerikhuizen J, Dai JP, Swaab DF, Buijs RM: Neuropeptide changes in the suprachiasmatic nucleus in primary hypertension indicate functional impairment of the biological clock. *J Comp Neurol* 2001; **431**: 320–330.
- ⁹⁵ Hofman MA, Swaab DF: Alterations in circadian rhythmicity of the vasopressin-producing neurons of the human suprachiasmatic nucleus (SCN) with aging. *Brain Res* 1994; **651**: 134–142.
- ⁹⁶ Imaki M, Hatanaka Y, Ogawa Y, Yoshida Y, Tanada S: An epidemiological study on relationship between the hours of sleep and life style factors in Japanese factory workers. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 2002; **21**: 115–120.
- ⁹⁷ Holmback U, Forslund A, Lowden A, Forslund J, Akerstedt T, Lennernas M, Hambræus L, Stridsberg M: Endocrine responses to nocturnal eating: possible implications for night work. *Eur J Nutr* 2003; **42**: 75–83.

-
- ⁹⁸ Keim NL, Canty DJ, Barbieri TF, Wu MM: Effect of exercise and dietary restraint on energy intake of reduced-obese women. *Appetite* 1996; **26**: 55–70.
- ⁹⁹ Felix Kreier, Ajda Yilmaz, Andries Kalsbeek, Johannes A. Romijn, Hans P. Sauerwein, Eric Fliers, and Ruud M. Buijs: Hypothesis: Shifting the Equilibrium From Activity to Food Leads to Autonomic Unbalance and the Metabolic Syndrome *Diabetes* 2003; **52 (11)**: 2652-2656.
- ¹⁰⁰ Carnethon MR, Golden SH, Folsom AR, Haskell W, Liao D: Prospective investigation of autonomic nervous system function and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk In Communities study, 1987–1998. *Circulation* 2003; **107**: 2190–2195.
- ¹⁰¹ Kreier F, Fliers E, Voshol PJ, Van Eden CG, Havekes LM, Kalsbeek A, Van Heijningen CL, Sluiter AA, Mettenleiter TC, Romijn JA, Sauerwein HP, Buijs RM: Selective parasympathetic innervation of subcutaneous and intra-abdominal fat: functional implications. *J Clin Invest* 2002; **110**: 1243–1250.
- ¹⁰² Moore MC, Satake S, Baranowski B, Hsieh PS, Neal DW, Cherrington AD: Effect of hepatic denervation on peripheral insulin sensitivity in conscious dogs. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; **282**: E286–E296.
- ¹⁰³ Porksen N: Early changes in beta-cell function and insulin pulsatility as predictors for type 2 diabetes. *Diabetes Nutr Metab* 2002; **15**: 9–14.
- ¹⁰⁴ Porksen N: The in vivo regulation of pulsatile insulin secretion. *Diabetologia* 2002; **45**: 3–20.
- ¹⁰⁵ Alvarez GE, Beske SD, Ballard TP, Davy KP: Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation* 2002; **106**: 2533–2536.
- ¹⁰⁶ Sayer JW, Marchant B, Gelding SV, Cooper JA, Timmis AD: Autonomic dysfunction is related to impaired pancreatic beta cell function in patients with coronary artery disease. *Heart* 2000; **83**: 210–216.
- ¹⁰⁷ Stewart KJ: Exercise training and the cardiovascular consequences of type 2 diabetes and hypertension: plausible mechanisms for improving cardiovascular health. *JAMA* 2002; **288**: 1622–1631.
- ¹⁰⁸ Kohno K, Matsuoka H, Takenaka K, Miyake Y, Okuda S, Nomura G, Imaizumi T: Depressor effect by exercise training is associated with amelioration of hyperinsulinemia and sympathetic overactivity. *Intern Med* 2000; **39**: 1013–1019.

-
- ¹⁰⁹ Stein PK, Ehsani AA, Domitrovich PP, Kleiger RE, Rottman JN: Effect of exercise training on heart rate variability in healthy older adults. *Am Heart J* 1999; **138**: 567–576.
- ¹¹⁰ Muldoon MF, Mackey RH, Williams KV, Korytkowski MT, Flory JD, Manuck SB: Low central nervous system serotonergic responsivity is associated with the metabolic syndrome and physical inactivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; **89(1)**: 266-271.
- ¹¹¹ Manzella D, Paolisso G: Cardiac autonomic activity and Type II diabetes mellitus. *Clin Sci* 2005; **108(2)**: 93-99.
- ¹¹² Kramer, J. M., Plowey, E. D., Beaty, J. A., Little, H. R. and Waldrop, T. G.: Hypothalamus, hypertension, and exercise. *Brain Res. Bull.* 2000; **53**: 77–85.
- ¹¹³ Peng, J. F. and Phillips, M. I: Opposite regulation of brain angiotensin type 1 and type 2 receptors in cold-induced hypertension. *Regul. Pept.* 2001; **97**: 91–102.
- ¹¹⁴ Patel, K. P. and Zhang, K.: Neurohumoral activation in heart failure: role of paraventricular nucleus. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1996; **23**: 722–726 .
- ¹¹⁵ Spallone, V., Uccioli, L. and Mezinger, G.: Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Metab. Rev.* 1995; **11**: 227–257.
- ¹¹⁶ Ewing, D. J., Martyn, C. N., Young, R. J. and Clarke, B. F. : The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 year experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; **8**: 491–498.
- ¹¹⁷ Schenell, O.: Cardiac sympathetic innervation and blood flow regulation of diabetic heart. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2001; **17**: 243–245.
- ¹¹⁸ Task Force of the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology Heart rate variability. Standard of measurements, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; **93**: 1043–1065.
- ¹¹⁹ Malliani, A., Lombardi, F. and Pagani, M.: Power spectral analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br. Heart J.* 1994; **71**: 1–4.
- ¹²⁰ Malliani, A., Pagani, M., Lombardi, F. and Cerruti, S.: Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; **84**: 482–492.
- ¹²¹ Kleiger, R. E., Miller, J. P., Bigger, J. T., Moss, A. J. and the Multicenter post-infarction research group: Decreased heart rate variability and its association with

increased mortality after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1987; **59**: 256–262.

¹²² Tsuji, H., Venditti, Jr, F. J., Manders, E. S. et al.: Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; **90**: 878–883.

¹²³ Ryan, C., Hollenberg, M., Harvey, D. B. and Gwynn, R.: Impaired parasympathetic responses in patients after myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1976; **37**: 1013–1018.

¹²⁴ Vinik, A. I. and Erbas, T.: Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Clin. J. Med.* 2001; **68**: 928–944.

¹²⁵ Maser, R. E., Lenhard, M. J. and DeCherney, G. S.: Cardiovascular autonomic neuropathy: the clinical significance of its determination. *Endocrinologist* 2000; **10**: 27–33.

¹²⁶ Schumer, M. P., Joyner, S. A. and Pfeifer, M. A.: Cardiovascular autonomic neuropathy testing in patients with diabetes. *Diabetes Spectrum.* 1998; **11**: 227–231.

¹²⁷ Zeigler, D.: Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab. Rev.* 1994; **10**: 339–383.

¹²⁸ Hu, F. B., Stampfer, M. J. and Haffner, S. M.: Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; **25**: 1129–1134.

¹²⁹ Rathmann, W., Ziegler, D., Jahnke, M. et al.: Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetes Med.* 1993; **10**: 820–824.

¹³⁰ O'Brien, I. A., McFadden, J. P. and Corral, R. J. : The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q.J. Med.* 1986; **6**: 20–24.

¹³¹ Rowe, J. W., Young, J. B., Minaker, K. L., Steven, A. L., Pallotta, J. A. and Landsberg, L. : Effect of insulin and glucose infusion on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes* 1981; **30**: 219–225.

¹³² Paolisso, G., Manzella, D., Tagliamonte, M. R., Rizzo, M. R., Gambardella, A. and Varricchio, M.: Effects of different infusion rates on heart rate variability in lean and obese subjects. *Metab., Clin. Exp.* 1999; **48**: 755–762.

-
- ¹³³ Bellavere, F., Cacciatori, V., Moghetti, P. et al.: Effect of insulin on autonomic regulation of cardiovascular system: a study by heart rate spectral analysis. *Diabetes Med.* 1996; **13**: 709–714.
- ¹³⁴ Muntzel, M. S., Anderson, E. A., Johnson, A. K. and Mark, A. L.: Mechanisms of insulin action on sympathetic nerve activity. *Clin. Exp. Hypertension* 1995; **17**: 39–50.
- ¹³⁵ Sauter, A., Goldstein, M., Engel, J. and Ueta, K.: Effect of insulin on central catecholamines. *Brain Res.* 1983; **260**: 330–333.
- ¹³⁶ Sherrer, U. and Santori, C.: Insulin as vascular and sympatho-exitatory hormone. Implication for blood pressure regulation, insulin sensitivity and cardiovascular morbidity. *Circulation* 1997; **97**: 4101–4113.
- ¹³⁷ Sobrevia, L., Nadal, A., Yudilevich, D. L. and Mann, G. E.: Activation of L-arginine transport (system y+) and nitric oxide synthase by elevated glucose and insulin in human endothelial cells. *J. Physiol.* 1996; **490**: 775–781.
- ¹³⁸ Scherrer, U., Randin, D., Vollenweider, P., Wollenweider, L. and Nicod, P. : Nitric oxide release accounts for insulin's vascular effects in humans. *J. Clin. Invest.* 1994; **94**: 2511–2515.
- ¹³⁹ Sartori, C., Trueb, L., Lepori, M., Nicod, P. and Scherrer, U. : L-NMMA impairs vasodilatation and induces hypertension but not insulin resistance during insulin infusion in subjects with regional sympathectomy. *Diabetes* 1997; **46**: 229A.
- ¹⁴⁰ Mathias, C. J., Da Costa, D. F., Fosbraey, P., Christensen, N. J. and Bannister, R. Hypotensive and sedative effects of insulin in autonomic failure. *Br. Med. J.* 1987; **295**: 161–163.
- ¹⁴¹ Scherrer, U., Vollenweider, P., Randin, D., Jequier, E., Nicod, P. and Tappy, L.: Suppression of insulin induced sympathetic activation and vasodilation by dexamethasone in humans. *Circulation* 1993; **88**: 388–394.
- ¹⁴² Santori, C., Trueb, L., Nicod, P. and Scherrer, U.: Effects of sympathectomy and nitric oxide synthase inhibition on insulin's vascular action in humans. *Hypertension* 1999; **34**: 586–589.
- ¹⁴³ Owlya, R., Vollenweider, L., Trueb, L. et al. : Cardiovascular and sympathetic effects of nitric oxide inhibition at rest and during exercise in humans. *Circulation* 1997; **96**: 3897–3903.

-
- ¹⁴⁴ Sherrer, U., Owlya, R. and Trueb, L.: Sympathetic-nerve activity before and after resection of an insulinoma. *N. Engl. J. Med.* 1996; **335**: 1240–1242.
- ¹⁴⁵ Harada, S.: Inhibition of nitric oxide formation in nucleus tractus solitarius increases renal sympathetic nerve activity in rabbits. *Circ. Res.* 1993; **72**: 551–516.
- ¹⁴⁶ Sartori, C. and Scherrer, U.: Insulin as a vasoactive hormone. At the crossroad of metabolic and cardiovascular regulation. *J. Hypertens.* 1999; **17**: 607–611.
- ¹⁴⁷ Myamoto, Y., Saito, Y. and Kajiyama, N.: Endothelial nitric oxide synthase gene is positively associated with essential hypertension. *Hypertension* 1998; **32**: 3–8.
- ¹⁴⁸ Oliver, M. F. and Opie, L. H.: Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet* 1994; **343**: 155–158.
- ¹⁴⁹ Manzella, D., Barbieri, M. and Rizzo, M. R.: Role of free fatty acids on cardiac autonomic nervous system in non-insulin-dependent diabetic patients: effects of metabolic control. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; **86**: 2769–2774.
- ¹⁵⁰ Manzella, D., Grella, R., Marfella, R., Giugliano, D. and Paolisso, G.: Elevated post-prandial free fatty acids are associated with cardiac sympathetic overactivity in type II diabetic patients. *Diabetologia* 2002; **45**: 1737–1738.
- ¹⁵¹ La Rovere MT, Bigger JT, JR, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ for the ATRAMI Investigators. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *The Lancet* 1998; **351**: 478–484.
- ¹⁵² Zuanetti G, Neilson James MM, Latini R, Santoro E, Maggioni AP, Ewing DJ. Prognostic significance of heart rate variability in post-myocardial infarction patients in the fibrinolytic era. The GISSI-2 results. *Circulation* 1996; **94**: 432–436.
- ¹⁵³ Stein PK, Domitrovich PP, Kleiger RE, Rottman JN. Clinical and demographic determinants of HRV in post-MI patients: Insights from the cardiac arrhythmia suppression trial (CAST) *Clinical Cardiol* 2000; **23**: 187–194.
- ¹⁵⁴ Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ and the Multicenter Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; **59**: 256.
- ¹⁵⁵ Binder T, Frey B, Porenta G, Heinz G, Wutte M, Kreiner G, Gossinger H, Schmidinger H, Pacher R, Weber H. Prognostic value of heart rate variability in

patients awaiting cardiac transplantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992; **15**: 2215–2220.

¹⁵⁶ Bilge AR, Stein PK, Domitrovich PP, G'érard PL, Rottman JN, Kleiger RE, Kulbertus HE, Pi'érard LA. Alternative methods for assessing the ultra-low frequency component of heart rate variability: Application to clinical recordings. *IntlJ of Cardiol* 1999; **71**:1–6.

¹⁵⁷ Takase B, Kurita A, Noritake M, Uehata A, Maruyama T, Nagayoshi H, Nishioka T, Mizuno K, Nakamura H. Heart rate variability in patients with diabetes mellitus, ischemic heart disease, and congestive heart failure. *J Electrocardiol* 1992; **25**: 79–88.

¹⁵⁸ Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, Camm AJ, Bigger JT, Schomig A: Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; **353**: 1390–1396.

¹⁵⁹ Malik M, Wichterle D, Schmidt G: Heart-rate turbulence. *G Ital Cardiol* 1999; **29(Suppl 5)**: 65-69.

¹⁶⁰ Voss A, Baier V, Schirdewan A, Leder U: Physiological hypotheses on heart rate turbulence. In: Malik M, Camm AJ, eds. *Dynamic Electrocardiography*. Oxford: Blackwell, 2004, pp. 203-210.

¹⁶¹ Wichterle D, Melenovsky V, Simek J: Hemodynamics and autonomic control of heart rate turbulence. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006; **17(3)**: 286-291.

¹⁶² Marine JE, Watanabe MA, Smith TW, Monahan KM: Effect of atropine on heart rate turbulence. *Am J Cardiol* 2002; **89**: 767-769.

¹⁶³ Lin LY, Lai LP, Lin JL, Du CC, Shau WY, Chan HL, Tseng YZ, Huang SK: Tight mechanism correlation between heart rate turbulence and baroreflex sensitivity: Sequential autonomic blockade analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; **13**: 427-431.

¹⁶⁴ Ghuran A, Reid F, La Rovere MT, Schmidt G, Bigger JT, Camm AJ, Schwartz PJ, Malik M: Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (The Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction substudy). *Am J Cardiol* 2002; **89**: 184-190.

-
- ¹⁶⁵ Guettler N, Vukajlovic D, Berkowitsch A, Schulte B, Erdogan A, Carlsson J, Neuzner J, Pitschner HF: Effect of vagus blockade with atropine on heart-rate turbulence (abstract). *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; **24**: 625.
- ¹⁶⁶ Goldstein DS: A new sign of sympathetic neurocirculatory failure: Premature ventricular contraction as a “one-beat Valsalva maneuver.” *Clin Auton Res* 2000; **10**: 63-67.
- ¹⁶⁷ Welch WJ, Smith ML, Rea FM, Bauernfeid RA, Eckberg DL: Enhancement of sympathetic nerve activity by single premature ventricular beats in humans. *J Am Coll Cardiol* 1989; **3**: 69-75.
- ¹⁶⁸ Multicenter Postinfarctions Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1983; **309**: 331-336.
- ¹⁶⁹ Julian DG, Camm AJ, Frangin G, et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet.* 1997; **349**: 667-674.
- ¹⁷⁰ Barthel P, Schneider R, Bauer A, Ulm K, Schmitt C, Schömig A, Schmidt G : Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction by Heart Rate Turbulence *Circulation.* 2003; **108**: 1221-1226.
- ¹⁷¹ Francis C, Watanabe A, Schmidt G: Heart Rate Turbulence: A New Predictor for Risk of Sudden Cardiac Death. *The Annals of Noninvasive Electrocardiology* 2005; **10**: 102.
- ¹⁷² Cygankiewicz I, Wranicz JK, Bolinska H, Zaslonka J, Zareba W Relationship between heart rate turbulence and heart rate, heart rate variability, and number of ventricular premature beats in coronary patients. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004; **15(7)**: 731-737.
- ¹⁷³ Sestito A, Valsecchi S, Infusino F, Sgueglia GA, Bellocchi F, Zecchi P, Crea F, Lanza GA Differences in heart rate turbulence between patients with coronary artery disease and patients with ventricular arrhythmias but structurally normal hearts. *Am J Cardiol.* 2004; **93(9)**: 1114-1118.
- ¹⁷⁴ F. Tundo, F. Lombardi, M. Rocha, F. Botoni, G. Schmidt, V. Barros, B. Muzzi, M. Gomes, A. Pinto, A. Ribeiro Heart rate turbulence and left ventricular ejection fraction in Chagas disease. *Europace* 2005; **7(3)**: 197-203.

¹⁷⁵ Prognostic significance of heart rate turbulence following ventricular premature beats in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Grimm W, Schmidt G, Maisch B, Sharkova J, Muller HH, Christ M. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003; **14(8)**: 819-824.

¹⁷⁶ Saxon LA. Improvement in heart rate turbulence as a measure of response to beta-blocker therapy for heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004; **15(7)**: 757-758.

¹⁷⁷ Lugoboni F, Quaglio G, : Depression in patients with cardiovascular disease *Ann. Ital. Med. Int*. 2005; **20(4)**: 224-232.

¹⁷⁸ Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults—the Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res*. 1998; **6(suppl 2)**: 51S–209S.

¹⁷⁹ Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, Berra K, Blair SN, Costa F, Franklin B, Fletcher GF, Gordon NF, Pate RR, Rodriguez BL, Yancey AK, Wenger NK; Am Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Subcommittee on Physical Activity. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation*. 2003; **107**: 3109–3116.

¹⁸⁰ Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; **289**: 2560–2572.

¹⁸¹ Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr., Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart

Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004; **109**: 433–438.

¹⁸² Liao Y, Kwon S, Shaughnessy S, Wallace P, Hutto A, Jenkins AJ, Klein RL, Garvey WT. Critical evaluation of adult treatment panel III criteria in identifying insulin resistance with dyslipidemia. *Diabetes Care*. 2004; **27**: 978–983.

¹⁸³ Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; **346**: 393–403.

¹⁸⁴ Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, Hong Y, Eckel RH; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; American College of Cardiology Foundation. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2004; **110**: 2952–2967.

¹⁸⁵ Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults—the Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res*. 1998; **6(suppl 2)**: 51S–209S.

¹⁸⁶ Franklin BA, Kahn JK, Gordon NF, Bonow RO. A cardioprotective "polypill"? Independent and additive benefits of lifestyle modification. *Am J Cardiol*. 2004; **94**: 162–166.

¹⁸⁷ Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JI, Kahn RA; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Diabetes Association. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation*. 2004; **109**: 551–556.

¹⁸⁸ Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, Erdman JW Jr, Kris-Etherton P, Goldberg IJ, Kotchen TA, Lichtenstein AH, Mitch WE, Mullis R, Robinson K, Wylie-Rosett J, St. Jeor S, Suttie J, Tribble DL, Bazzarre TL. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: a statement for healthcare professionals

from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation*. 2000; **102**: 2284–2299.

¹⁸⁹ US Department of Health and Human Services and US Department of Agriculture. Dietary Guidelines for American 2005. 6th ed. Washington, DC: US Government Printing Office 2005.

¹⁹⁰ Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ; American Heart Association. Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation*. 2002; **106**: 2747–2757.

¹⁹¹ Garg A, Bantle JP, Henry RR, Coulston AM, Griver KA, Raatz SK, Brinkley L, Chen YD, Grundy SM, Huet BA. Effects of varying carbohydrate content of diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA*. 1994; **271**: 1421–1428.

¹⁹² Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, McGuckin BG, Brill C, Mohammed BS, Szapary PO, Rader DJ, Edman JS, Klein S. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med*. 2003; **348**: 2082–2090.

¹⁹³ Stern L, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, Williams M, Gracely EJ, Samaha FF. The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2004; **140**: 778–785.

¹⁹⁴ Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004; **110**: 227–239.

¹⁹⁵ Grundy SM. Low-density lipoprotein, non-high-density lipoprotein, and apolipoprotein B as targets of lipid-lowering therapy. *Circulation*. 2002; **106**: 2526–2529.

¹⁹⁶ Sniderman AD. Applying apoB to the diagnosis and therapy of the atherogenic dyslipoproteinemias: a clinical diagnostic algorithm. *Curr Opin Lipidol*. 2004; **15**: 433–438.

¹⁹⁷ Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, Mercuri MF, Pedersen TR, Kjekshus J. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on

coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation*. 2001; **104**: 3046–3051.

¹⁹⁸ Rubins HB. Triglycerides and coronary heart disease: implications of recent clinical trials. *J Cardiovasc Risk*. 2000; **7**: 339–345.

¹⁹⁹ Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol*. 2005; **95**: 462–468.

²⁰⁰ Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol*. 2005; **95**: 120–122.

²⁰¹ Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, Tulloch BR, Kendall DM, Fitz-Patrick D, Ganda OP, Rosenson RS, Buse JB, Robertson DD, Sheehan JP; Diabetes Multicenter Research Group. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. *Arch Intern Med*. 2002; **162**: 1568–1576.

²⁰² Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, Mustonen J; Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2004; **351**: 1952–1961.

²⁰³ Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the renin-angiotensin system. *Drugs*. 2004; **64**: 2537–2565.

²⁰⁴ The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group; The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002; **288**: 2981–2997.

²⁰⁵ Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001; **344**: 1343–1350.

-
- ²⁰⁶ Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 2002; **359**: 2072–2077
- ²⁰⁷ Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moye LA, Howard BV, Howard WJ, Davis BR, Cole TG, Pfeffer MA, Braunwald E. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial. The Care Investigators. *Circulation*. 1998; **98**: 2513–2519.
- ²⁰⁸ American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2005; **38**: S4–S36.
- ²⁰⁹ Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, Franklin BA, Goldstein LB, Greenland P, Grundy SM, Hong Y, Miller NH, Lauer RM, Ockene IS, Sacco RL, Sallis JF Jr, Smith SC Jr, Stone NJ, Taubert KA. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation*. 2002; **106**: 388–391.
- ²¹⁰ Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk *Circulation*. 2004; **109**: 2818–2825.
- ²¹¹ Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO III, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003; **107**: 499–511.
- ²¹² van Dielen FM, Buurman WA, Hadfoune M, Nijhuis J, Greve JW. Macrophage inhibitory factor, plasminogen activator inhibitor-1, other acute phase proteins, and inflammatory mediators normalize as a result of weight loss in morbidly obese

subjects treated with gastric restrictive surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; **89**: 4062–4068.

²¹³ Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation.* 2001; **103**: 1933–1935.

²¹⁴ Schieffer B, Bunte C, Witte J, Hoepfer K, Boger RH, Schwedhelm E, Drexler H. Comparative effects of AT1-antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition on markers of inflammation and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004; **44**: 362–368.

²¹⁵ Bigger JT Jr: Spectral analysis of R-R variability to evaluate autonomic physiology and pharmacology and to predict cardiovascular outcomes in humans. In *Cardiac Electrophysiology: From the Cell to the Bedside* 2nd ed. Zipes D, Jalife J, Eds. Philadelphia, WB Saunders, 1995; pp. 1151–1170.

²¹⁶ Pfeifer MA, Cook D, Brodsky J, Tice D, Reenan A, Swedine S, Halter JB, Porte D Jr: Quantitative evaluation of cardiac parasympathetic activity in normal and diabetic man. *Diabetes* 1982; **31**: 339–345.

²¹⁷ Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; **288**: 2709–2716.

²¹⁸ Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2004; **110**: 380–385.

²¹⁹ Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, et al. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 2004; **110**: 1251–1257.

²²⁰ Jahns L, Siega-Riz AM, Popkin BM: The increasing prevalence of snacking among US children from 1977 to 1996. *J Pediatr* 2001; **138**: 493–498.

²²¹ Musch TI, Friedman DB, Pitetti KH, Haidet GC, Stray-Gundersen J, Mitchell JH, Ordway GA: Regional distribution of blood flow of dogs during graded dynamic exercise. *J Appl Physiol* 1987; **63**: 2269–2277.

-
- ²²² Friedman MI, Sawchenko PE: Evidence for hepatic involvement in control of ad libitum food intake in rats. *Am J Physiol* 1984; **247**: R106–R113.
- ²²³ Meier AH, Cincotta AH: Circadian rhythms regulate the expression of the thrifty genotype/phenotype. *Diabet Rev* 1996; **4**: 464–487.
- ²²⁴ Zhang, Rubin MD; Liao, Jie MD; Morse, Stephen DO; Donelon, Shawn MD; Reisin, Efrain MD : Kidney Disease and the Metabolic Syndrome. *The American Journal of the Medical Sciences* 2005; **330(6)**: 319-325.
- ²²⁵ Jeffrey R. Schelling and John R. Sedor: The Metabolic Syndrome as a Risk Factor for Chronic Kidney Disease: More than a Fat Chance *J Am Soc Nephrol* 2004; **15**: 2773–2774.
- ²²⁶ Lopez Suarez A, Elvira-Gonzalez J: Serum urate levels and urinary uric acid excretion in subjects with metabolic syndrome *Med Clin* 2006; **126(9)**: 321-324.
- ²²⁷ Liou TL, Lin MW: Is hyperuricemia another facet of the metabolic syndrome 2006; **69(3)**: 104-109.
- ²²⁸ Ford ES. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. *Diabetes Care* 1999; **22**:1971–1977.
- ²²⁹ Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, et al. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997; **40**: 1286–1292.
- ²³⁰ Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities Study): a cohort study. *Lancet* 1999; **353**: 1649–1652.
- ²³¹ Grimm RH, Neaton JD, Ludwig W. Prognostic importance of the white blood cell count for coronary, cancer, and all-cause mortality. *JAMA* 1985; **254**: 1932–1937.
- ²³² Danesh J, Collins R, Appleby P, et al. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; **279**: 1477–1482.
- ²³³ Gillum RF, Mussolino ME, Makuc DM. Erythrocyte sedimentation rate and coronary heart disease: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *J Clin Epidemiol* 1995; **48**: 35–61.

-
- ²³⁴ Gillum RF, Sempos CT. Erythrocyte sedimentation rate and stroke incidence in the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Stroke* 1997; **28**: 873–874.
- ²³⁵ Godsland IF, Bruce R, Jeffs JA: Inflammation markers and erythrocyte sedimentation rate but not metabolic syndrome factor score predict coronary heart disease in high socioeconomic class males: the HDDRISC study. *Int J Cardiol* 2004; **97(3)**: 543-550.
- ²³⁶ Yataco AR, Fleisher LA, Katzell LI. Heart rate variability and cardiovascular fitness in senior athletes. *Am J Cardiol* 1997; **80**: 1389–1391.
- ²³⁷ Skelton TN, Andrew ME, Arnett DK, Burchfiel CM, Garrison RJ, Samdarshi TE, Taylor HA, Hutchinson RG: Echocardiographic left ventricular mass in African-Americans: the Jackson cohort of the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Echocardiography* 2003; **20**: 111-120.
- ²³⁸ Feener EP, King GL: Vascular dysfunction in diabetes mellitus. *Lancet* 1997; **350(Suppl 1)**: SI9-13.
- ²³⁹ Oberman a, Prineas RJ: Prevalence and determinants of electrocardiographic left ventricular hypertrophy among a multiethnic population of postmenopausal women (The Women's Health Initiative). *Am J Cardiol*. 2006; **97(4)**: 512-519.
- ²⁴⁰ Lee M, Gardin JM, Lynch JC, Smith V-E, Tracy RP, Savage PJ, Szklo M, Ward BJ: Diabetes mellitus and echocardiographic left ventricular function in free-living elderly men and women: The Cardiovascular Health Study. *Am Heart J* 1997; **33**: 36-43.
- ²⁴¹ Ilercil A, Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Welty TK, Robbins DC, Fabsitz RR, Howard BV, Lee ET: Relationship of impaired glucose tolerance to left ventricular structure and function: The Strong Heart Study. *Am Heart J* 2001; **141**: 992-998.
- ²⁴² Cecil M. Burchfiel, PhD, MPH; Thomas N. Skelton: Metabolic Syndrome and echocardiographic Left Ventricular Mass in Blacks The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study *Circulation*. 2005; **112**: 819-827.
- ²⁴³ Cuspidi C, Meani S: Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential hypertensives *J Hypertension* 2004; **22(10)**: 1991-1998.
- ²⁴⁴ Dursunoglu D, Evrengül H: Do female patients with metabolic syndrome have masked left ventricular dysfunction *Anadolu kardiyoloji dergisi* 2005; **5(4)**: 283-288.

-
- ²⁴⁵ Steve Goodacre, Karen McLeod: ABC of clinical electrocardiography Paediatric electrocardiography *BMJ* 2002; **324**: 594-597.
- ²⁴⁶ Pudil R, Feinberg MS, Hod H: The prognostic significance of intermediate QRS prolongation in acute myocardial infarction *Int Journal Cardiology* 2001; **78(3)**: 233-239.
- ²⁴⁷ Shenkman HJ, Pampati V: Congestive heart failure and QRS duration: establishing prognosis study. *Chest* 2002; **122(2)**: 528-534.
- ²⁴⁸ Nalbantgil I, Onder R: Therapeutic benefits of cilazapril in patients with syndrome X. *Cardiology* 1998; **89(2)**: 130-133.
- ²⁴⁹ Giuseppe Schillaci, MD; Matteo Pirro, MD; Tiziana Ronti, MD; Fabio Gemelli, MD; Giacomo Pucci, MD; Salvatore Innocente, MD; Carlo Porcellati, MD; Elmo Mannarino, MD: Prognostic Impact of Prolonged Ventricular Repolarization in Hypertension *Archives of Internal Medicine* 2006; **166**: 909-913.
- ²⁵⁰ Alaa El-Gamal, Dympna Gallagher, Ali Nawras, Pragnesh Gandhi, Jorge Gomez, David B. Allison, Jonathan S. Steinberg, Donald Shumacher, Roy Blank and Steven B. Heymsfield: Effects of Obesity on QT, RR, and QTc Intervals. *The American Journal of Cardiology* 1995; **75**: 956-959.
- ²⁵¹ Linnemann B, Janka Hu: Prolonged QTc interval and elevated heart rate identify the type 2 diabetic patient at high risk for cardiovascular death. The Bremen Diabetes Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2003; **111(4)**: 215-222.
- ²⁵² Heine RJ, Dekker JM: Beyond postprandial hyperglycaemia: metabolic factors associated with cardiovascular disease. *Diabetologia*. 2002; **45(4)**: 461-475.
- ²⁵³ Veglio M, Bruno G: Prevalence of increased QT interval duration and dispersion in type 2 diabetic patients and its relationship with coronary heart disease: a population-based cohort. *J Intern Med*. 2002; **251(4)**: 317-324.
- ²⁵⁴ Boutcher SH, Nugent FW, McLaren PF, et al. Heart period variability of trained and untrained men at rest and during mental challenge. *Psychophysiology* 1998;35:16–22. **(hrv dosyası 135 pdf,18. kaynak)**
- ²⁵⁵ Schuit AJ, van Amelsvoort LG, Verheij TC, et al. Exercise training and heart rate variability in older people. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31:816–21. **(hrv dosyası 135 pdf,21. kaynak)**

-
- ²⁵⁶ Powell KE, Thompson PD, Caspersen CJ, et al. Physical activity Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA. Influence of demographic, anthropometric and lifestyle characteristics on heart rate and its variability in the population. *J Hypertens* 1999;17: 1589–99. . **(hrv dosyası 135 pdf,25. kaynak)**
- ²⁵⁷ Molgaard H, Hermansen K, Bjerregaard P. Spectral components of short-term RR interval variability in healthy subjects and effects of risk factors. *Eur Heart J* 1994;15:1174–83. . **(hrv dosyası 135 pdf,27. kaynak)**
- ²⁵⁸ Laederach-Hofmann K, Mussgay L, Ruddel H. Autonomic cardiovascular regulation in obesity. *J Endocrinol* 2000;164:59– 66.
- ²⁵⁹ Rossi M, Marti G, Ricordi L, et al. Cardiac autonomic dysfunction in obese subjects. *Clin Sci (Lond)* 1989;76:567–72.
- ²⁶⁰ Kirsten L. , Harry Hemingway, Meena Kumari, Eric Brunner, Marek Malik, and Michael Marmot Effects of Moderate and Vigorous Physical Activity on Heart Rate Variability in a British Study of Civil Servants *Am J Epidemiol* 2003;158:135–143 **hrv dosyası 135 pdfASIL**
- ²⁶¹ Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, et al. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. *Circulation* 1993;88:180–5 **(hrv dosyası 135 pdf,15. kaynak)**
- ²⁶² Liao D, Cai J, Rosamond WD, et al. Cardiac autonomic function and incident coronary heart disease: a population-based case-cohort study. The ARIC Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145:696–706 **(hrv dosyası 135 pdf,17. kaynak)**
- ²⁶³ Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD et al. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*, 2003;26;1553-1576. **(30 myıs diyabetik nöropati dosyası 95 pdf 1. kaynak)**
- ²⁶⁴ Ewing DJ, Neilson JMM, Traus P. New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24-hour electrocardiograms. *Br Heart J*. 1984;52:396-402. . **30 myıs diyabetik nöropati dosyası 95 pdf 6. kaynak**
- ²⁶⁵ Leszek Markuszewski, Andrzej Bissinger, Marcin Rosiak, Ma³gorzata Kuberska-Kedzierska and Bogdan Rogulsk. Heart rate turbulence and heart rate variability in patients with diabetes mellitus.

²⁶⁶ Moore RK, Groves DK: Heart rate turbulence and death due to cardiac decompensation in patients with chronic heart failure. *Eur Journal Heart Failure* 2006 Feb 9 (**HRT PUBMED**)

²⁶⁷ Barthel P, Schmidt G, Schneider R, Ulm K, Malik M, Schömig A. Heart rate turbulence in patients with and without autonomic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: Suppl. A 136A. (**googledan hrt 4 haziran dosyasi**)

