



**T.C.**  
**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA**  
**EKOKARDİYOĞRAFİDE ÖLÇÜLEN EPİKARDİYAL**  
**YAĞ DOKUSU MİKTARI İLE EFOR STRES TESTİNDE AZALMIŞ KALP**  
**HIZI DEĞİŞKENLİĞİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Ferit BÖYÜK**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA-2013**



**T.C.**  
**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA**  
**EKOKARDİYOĞRAFİDE ÖLÇÜLEN EPİKARDİYAL**  
**YAĞ DOKUSU MİKTARI İLE EFOR STRES TESTİNDE AZALMIŞ KALP**  
**HIZI DEĞİŞKENLİĞİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Ferit BÖYÜK**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Doç. Dr. Bülent ÖZDEMİR**

**BURSA-2013**

## İÇİNDEKİLER

|                                                                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| İçindekiler.....                                                                                                    | i   |
| Kısaltmalar.....                                                                                                    | iii |
| Özet .....                                                                                                          | iv  |
| İngilizce Özet .....                                                                                                | vi  |
| Giriş .....                                                                                                         | 1   |
| 1. Metabolik Sendrom .....                                                                                          | 2   |
| 1.1. Metabolik Sendromun Komponentleri .....                                                                        | 8   |
| 1.1.1. Obezite .....                                                                                                | 8   |
| 1.1.1.a. Obezitenin Etiyolojisi, Patofizyolojisi ve Epidemiyolojisi .....                                           | 10  |
| 1.1.2 Aterojenik Dislipidemi .....                                                                                  | 13  |
| 1.1.3. Hipertansiyon .....                                                                                          | 14  |
| 1.1.4 İnsülin Direnci.....                                                                                          | 17  |
| 1.1.5. Bel Çevresi .....                                                                                            | 17  |
| 1.1.6. Açlık Kan Şekeri .....                                                                                       | 19  |
| 1.1.7 Protrombotik Durum .....                                                                                      | 21  |
| 1.1.8 Proinflamatuvar Durum ve Endotelial Disfonksiyon .....                                                        | 23  |
| 1.2 Epikardiyal Yağ Dokusunun Anatomik, Moleküler ve Klinik Özellikleri.....                                        | 25  |
| 1.3 Egzersiz Testi Sonrası Kalp Hızı Dinamikleri ve Azalmış Kalp Hızı Toparlanmasının Hastalıklar İle İlişkisi..... | 30  |
| Gereç ve Yöntemler .....                                                                                            | 33  |
| 2.1. Ekokardiyografik İnceleme .....                                                                                | 34  |
| 2.2. Efor Stres Test .....                                                                                          | 34  |
| 2.3. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü.....                                                                        | 35  |
| 2.4. İstatistiksel Yöntem .....                                                                                     | 35  |
| Bulgular.....                                                                                                       | 36  |
| Tartışma ve Sonuç.....                                                                                              | 48  |
| Kaynaklar .....                                                                                                     | 54  |

|                |    |
|----------------|----|
| Teşekkür ..... | 62 |
| Özgeçmiş ..... | 63 |

## KISALTMALAR

ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim  
AHA: Amerikan Kalp Birliği  
AKS: Akut Koroner Sendrom  
BKİ: Beden Kitle İndeksi  
CRP: C-Reaktif Protein  
DM: Diyabetes Mellitus  
EYD: Epikardiyal Yağ Dokusu  
FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü  
HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein  
Hs-CRP: Yüksek Duyarlıklı CRP  
HT: Hipertansiyon  
ICAM-1: Intraselüler Adhesion Molecule-1  
IFN- $\gamma$ : İnterferon Gama  
IL-1: İnterlökin-1  
IKH: İskemik Kalp Hastalığı  
KHD: Kalp Hızı Değişimi  
LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein  
MESA: Çok Uluslu Ateroskleroz Çalışması  
MI: Miyokard İnfaktüsü  
MS: Metabolik Sendrom  
NHANES: Ulusal Sağlık ve Beslenmenin İncelenmesi Çalışması  
Ort $\pm$ SS: Ortalama  $\pm$  Standart Sapma  
PDGF: Platelet-Derived Growth Factor  
PGI<sub>2</sub>: Prostatiklin  
TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Çalışması  
TGF- $\beta$ : Transforming Growth Factor-  $\beta$   
TNF- $\alpha$ : Tumor Necrosis Factor-  $\alpha$   
TURDEP: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması  
WHO: Dünya Sağlık Örgütü

## ÖZET

Metabolik sendrom diabetes mellitus, obezite, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi gibi ölümcül birçok sistemik bozukluğun birbirine eklendiği bir modern yaşam hastalığıdır. Çağımızın önemli bir halk sağlığı problemi haline gelen metabolik sendrom dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sorun haline gelmiştir. Metabolik sendromun kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi birçok çalışmanın konusu olmuştur. Çalışmamızda metabolik sendromun komplikasyonları oluşmadan tanı ve tedavide yol gösterici olabilecek ve kardiyovasküler olayların öngördürücüsü olarak öne sürülen epikardiyal yağ dokusu miktarının efor stres testinde azalmış kalp hızı değişkenliği ile ilişkisi incelendi.

Çalışmaya poliklinik kontrollerinde ilk kez metabolik sendrom tanısı konan 48 olgu ile 30 kontrol grubu olmak üzere toplam 78 olgu alındı. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubuna transtorasik ekokardiyografi ve efor stres testi yapıldı. Ekokardiyografik olarak ölçülen epikardiyal yağ dokusunun koroner arter hastalığının bilinen risk faktörleri ve efor stres testinde istirahat fazda azalmış kalp hızı değişkenliği arasındaki ilişki incelendi.

Çalışmada epikardiyal yağ doku miktarı beden-kitle indeksi (BKİ), diabetes mellitus (DM), yüksek trigliserid ve düşük HDL ile korele bulundu. Çalışmaya alınan metabolik sendrom grubunda epikardiyal yağ dokusu miktarı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p < 0.001$ ). Metabolik sendrom ve kontrol grubunun kalp hızı toparlanma miktarı ROC-CURVE eğrisi kullanılarak kıyaslandı. Metabolik sendrom ve kontrol grubunun efor stres testi istirahat fazda kalp hızı değişim miktarı incelendiğinde; metabolik sendrom grubunda kalp hızı değişimi azalmış bulundu. Çalışmamızda metabolik sendrom grubunun efor testi sonrası istirahat fazı ikinci dakika kalp hızı değişimi Lipid Research Prevalans çalışmasına benzer olarak  $< 43$  bulundu. Epikardiyal yağ dokusu diğer faktörlerden bağımsız olarak kalp hızı değişimini etkileyen en önemli bağımsız faktör olarak saptandı.

Sonuç olarak çalışmamızda, epikardiyal yağ dokusu metabolik sendromlu hastalarda anlamlı olarak daha kalın bulundu. Koroner kalp hastalığının ve ani ölümün iyi bir öngörücüsü olan azalmış kalp hızı değişkenliğinin epikardiyal yağ dokusu ile korele saptanması epikardiyal yağ dokusunun, metabolik sendromlu hastalarda tanı ve takipte iyi bir belirteç olabileceğini göstermiştir.

**Anahtar kelimeler:** Metabolik sendrom, epikardiyal yağ dokusu, azalmış kalp hızı değişkenliği.

## **SUMMARY**

### **Association of Epicardial Adipose Tissue Thickness by Echocardiography and Blunted Heart Rate Recovery in Metabolic Syndrome Patients**

Metabolic syndrome is a disease related to the modern way of life in which many systemic defects with adverse effects affect each other. It starts with insulin resistance and/or diabetes mellitus, obesity, hypertension and coronary artery disease. Obesity and metabolic syndrome which are amongst the most important public health problems in our century are progressively gaining significance because of their increasing prevalence in our country and worldwide and their related risks. The aim of this study is to compare, find the correlation between the epicardial adipose tissue and reduced changes in heart rate postexercise in those with metabolic syndrome and the importance of risk factors like age, sex, diabetes mellitus (DM), hypertension and hyperlipidemia.

This is a prospective study carried out on a group of 78 patients. 48 people consisting of 21 men and 27 women applying for the first time to Uludag University faculty of medicine Hospital, Cardiology outpatient service and with metabolic syndrome diagnosis. The control group was up 30 patients between 30-50 years old from the same outpatient service with normal echocardiographic and exercise stress tests. The information making the basics for the study like history, blood biochemistry, exercise stress test and echocardiography have been adequately collected from all the 78 patients.

In our study we have investigated epicardial adipose tissue and its effect on heart rate recovery (HRR) index. The group with metabolic syndrome included in our study had been to have a significantly higher epicardial adipose tissue. ( $P < 0.001$ ). In our study, the cases with low HDL, high BMI and high triglyceride values had been found to have a significantly higher epicardial adipose tissue ( $P < 0.05$ ). Epicardial adipose tissue may be



used as a predictive risk factor for coronary artery diseases since it shows a correlation with the coronary artery disease risk factors. On analysing the HRR index in the second minute after exercise for the group with metabolic syndrome and the control group in our study, it was found that the group with metabolic syndrome had a significantly lower HRR index ( $P < 0.05$ ). A cutt-off value of 43 for HRR index was obtained using the ROC CURVE (AUC; 0,82,  $p < 0,001$ ). The group with metabolic syndrome in our study had a second minute recovery heart rate of  $< 43$  similar to that by Lipids Research Prevalence study.

In our study it was observed that the effect of the epicardial adipose tissue thickness on HRR index was independent of LDL, HDL, triglyseride and the BMI.

Finally, our study has found that epicardial adipose tissue might be a predictor for coronary artery diseases and sudden death in individuals with metabolic syndrome and, thus, might be useful in the diagnosis and follow up of metabolic syndrome.

**Key words:** Metabolic syndrome, heart rate recovery, epicardial fat thickness.

## GİRİŞ

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, obezite, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi ölümcül birçok sistemik bozukluğun birbirine eklendiği bir modern yaşam hastalığıdır. İlk olarak geçen yüzyılda Gerald Reaven tarafından sendrom X olarak tanımlanmıştır (1,2). Çağımızın en önemli halk sağlığı problemlerinden biri haline gelen obezite ve metabolik sendrom, ülkemizdeki ve dünyadaki hızlı prevalans artışı ve beraberinde getirdiği riskler nedeniyle her geçen gün daha fazla önem kazanmaktadır. Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasına göre, ülkemizde 2000 yılı itibarıyla 30 yaş ve üzerindeki 9.2 milyon kişide metabolik sendrom mevcuttur. KAH tanısı konan bireylerin %53'ünde metabolik sendrom mevcuttur. Aynı çalışmaya göre ülkemizde, erkeklerde %28, kadınlarda ise %40 gibi oldukça yüksek değerlerde metabolik sendrom izlenmiştir (3).

Metabolik sendromun temellerini çevresel ve genetik faktörler oluşturur. Özellikle genetik olarak insülin direncine yatkınlık bulunan kişilerde fiziksel inaktivite dengesiz ve aşırı beslenme insülin direncini ortaya çıkarır ve kardiyometabolik hastalıklar oluşur. Metabolik sendromun karakteristik özelliğini kazandıran faktörler şunlardır (4):

1. Abdominal obezite
2. Yüksek kan basıncı
3. Dislipidemi
4. İnsülin direnci/glukoz intoleransı
5. Proinflamatuvar/Protrombotik durum.

Yapılan çalışmalarda bu risk faktörlerinin erken tespit ve tedavisinin kardiyovasküler hastalık riskini belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir. Bölgesel yağlanmanın metabolik ve kardiyovasküler risk profilinde istenmeyen etkilerinin olduğu birçok vaka ile desteklenmektedir. Yağ dokusunun sadece fiziksel korumada değil aynı zamanda birçok endokrin

fonksiyonlarının olduğunun gösterilmesi yağ dokusu araştırmalarına ilgiyi arttırmıştır.

Araştırmalar daha çok karın içi viseral yağlanmaya yönelmiş olmakla birlikte, mediastinal ve epikardiyal bölgeler gibi bir takım ekstraabdominal viseral yağ depoları üzerinde de çalışmalar yapılmaktadır.

Epikardiyal yağ dokusu ile karotis intima kalınlığı ve koroner arter hastalığı ciddiyeti arasındaki ilişki artan sayıda çalışma ile desteklenmektedir. Egzersiz sonrası azalmış kalp hızı değişkenliğinin tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümü artırdığı gösterilmiştir (5).

Bu çalışmanın amacı; metabolik sendromlu hastalarda epikardiyal yağ doku kalınlığı ile egzersiz testi sırasında azalmış kalp hızı değişkenliğinin ilişkisi, korelasyonunun incelenmesi ayrıca genel kabul görmüş risk faktörleri olan yaş, cinsiyet, diabetes melitus (DM), hipertansiyon ve hiperlipidemi arasındaki yeri ve olası öngörüşel değerini araştırmaktır

## **1. Metabolik Sendrom**

Metabolik sendrom kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diabetes melitus oluşumunda etkin risk faktörlerinin bir toplamıdır. Metabolik sendromun kendisi ve sendromu oluşturan risk faktörlerinin her biri kardiyovasküler hastalık gelişimi için iyi tanımlanmış risk faktörleridir. Metabolik sendrom ilk kez 1988 yılında Gerald Reaven tarafından glikoz intoleransı, artmış çok düşük dansiteli lipoprotein (VDL), hiperinsülemi, azalmış yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve hipertansiyondan oluşan kardiyovasküler hastalık riskini arttıran semptom topluluğu “Sendrom X” olarak tanımlanmıştır (6).

Tanımlanan bu risk faktörleri arasında başlangıçta şişmanlık yokken ilerleyen yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda özellikle üst vücut şişmanlığı hipertrigliseridemi, glikoz uptake bozukluğu, ürik asit yüksekliği gibi ek risk faktörleri eklenerek ‘insülin direnci sendromu’, ‘polimetabolik sendrom’, ‘uygarlık sendromu’ gibi isimler verilmiştir. Metabolik sendrom (MS), bir grup risk faktörünün toplamıdır. Bu risk faktörleri abdominal obezite insülin direnci ve glikoz intoleransı, aterojenik lipid profili (trigliserid yüksekliği,

HDL kolesterol düşüklüğü ve LDL kolesterol yüksekliği), proinflatuar durum ve pıhtılaşma sürecinde bozukluktur. Metabolik sendromlu bireyler tip 2 diabetes melitus, koroner arter hastalığı ve arter duvarında plak oluşumu ile ilgili olan periferik damar hastalıkları ve inme için yüksek risklidir (7, 8).

Sendromun altta yatan risk faktörlerinden abdominal obezite ve insülin direnci metabolik bozukluğun belirleyicisidir. Sendromu meydana getiren diğer risk faktörleri; fiziksel inaktivite, hormonal dengesizlik, yaşlılık ve genetik yatkınlıktır. Dünyada obezitenin yüksek prevalanslı artışıyla birlikte metabolik sendrom insidansı da hızla artmaktadır.

Ülkemizde yapılan “Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması)’nın sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerinde 26499 kişi üzerinde yapılan araştırmada Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığı % 13.7 bulunmuştur. Diyabet sıklığı erkeklerde kadınlardan hafifçe düşük bulunmuştur. Yine aynı çalışmada hipertansiyon oranı %30 civarında bulunmuştur. TURDEP-II Çalışmasında obezite sıklığı %32’dir. Kentsel ve kırsal obezite oranları yakın bulunmuştur. TURDEP-II Çalışmasında 40-44 yaş grubunda nüfusun en az %10’nun diyabetli olduğu izlenmiştir. “Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-I (TURDEP-I Çalışması) ve TURDEP-II Çalışması kıyaslandığında 1998 ve 2010 yılları arasındaki 12 yıllık süreçte yetişkin nüfusumuzun ortalama yaşam süresi 4 yıl artmıştır. Ortalama kadın ve erkek boyu 1 cm yükselmiştir. Yine bu süreçte erkeklerde kilo 8 kg, bel çevresi 7 cm kalça çevresi 2 cm; kadınlarda ise kilo 6 kg, bel çevresi 6 cm, kalça çevresi 7 cm artmıştır. Türkiyede diyabetin 5 yaş daha erken başladığı görülmektedir. Erkeklerde açlıkta gizli diyabet, kadınlarda toklukta gizli diyabetin daha yüksek oranda olduğu görülmüştür. TURDEP-I ve TURDEP-II Çalışması kıyaslandığında 1998 ve 2010 yılları arasında Türkiye’de diyabet sıklığı %90, obezite ise %44 oranında artış göstermiştir. Yine bu çalışmanın sonuçlarında da ifade edildiği gibi diyabet ve obezite en önemli toplum sağlığı sorunlarından biri haline gelmiştir (9, 10).

TUİK ADNKS-2009 Verilerine göre Ülkemizde;

Türkiye’de 20 yaş ve üzeri nüfus: 47.467.350 kişi

Bilinen diyabetli sayısı: 3.547.401 kişi

Yeni diyabetli sayısı: 2.955.626 kişi

Prediyabetik nüfus: 13.812.899 kişi

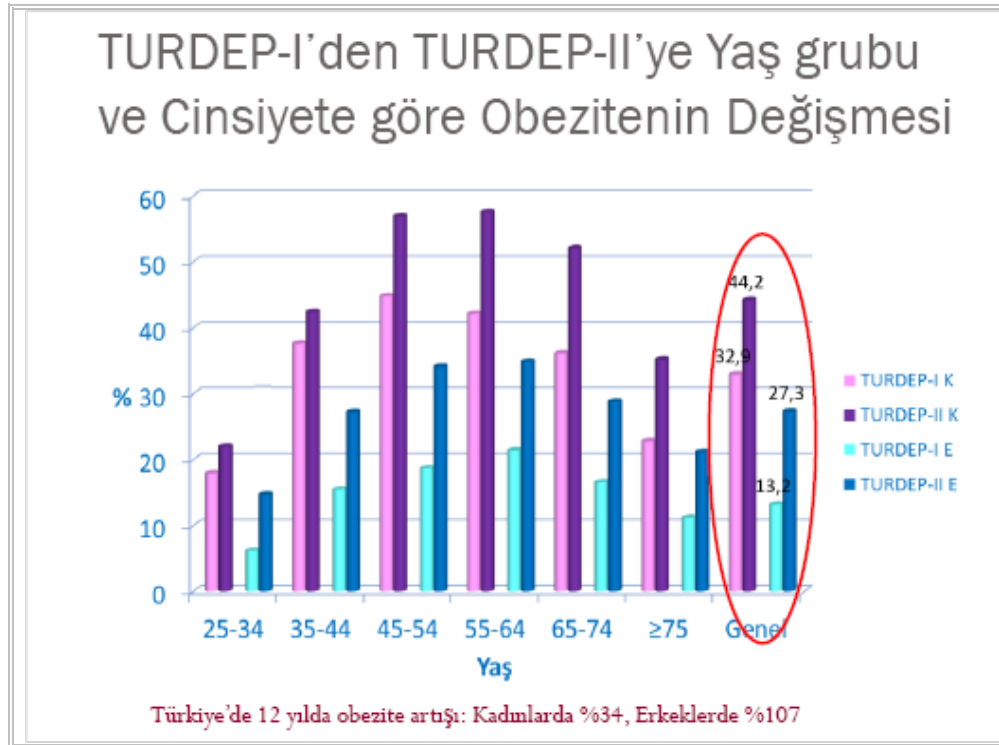
Obez nüfus: 15.237.019 kişi

Fazla kilolu nüfus: 17.088.246 kişi

Hipertansiyonlu nüfus: 12.578.848 kişi

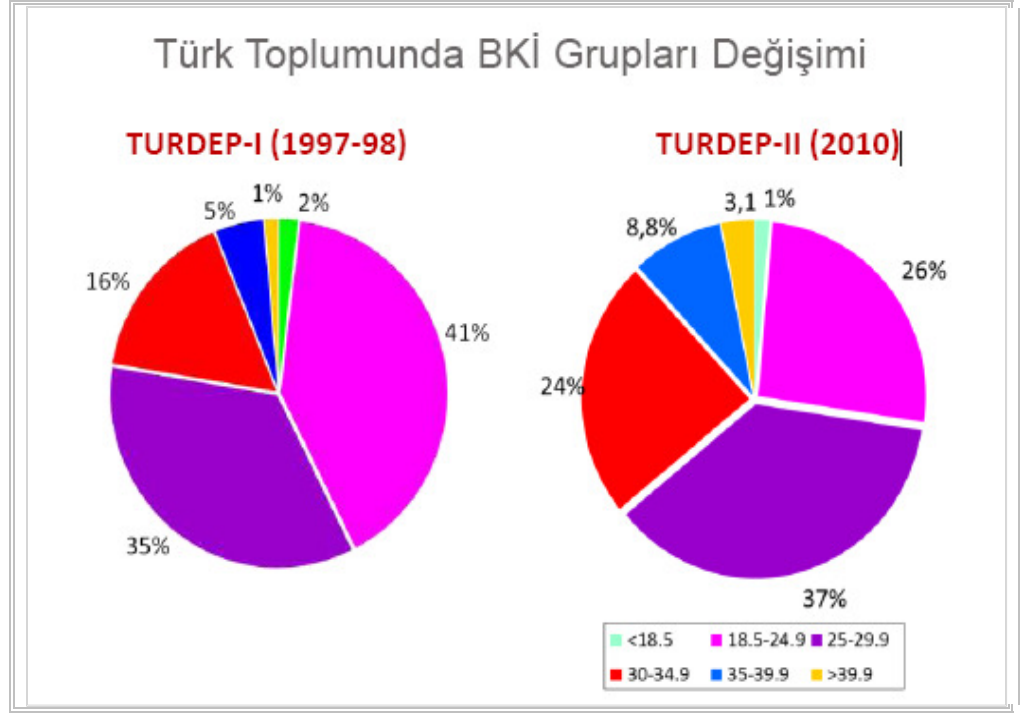
TURDEP-II de diyabet oranı: %13.7

**Şekil-1'**de TURDEP verilerine göre obezitenin artış hızı ve ülkemizde acilen önlem alınması gereken bir halk sağlığı problemi olduğunu çok iyi bir şekilde özetlemektedir. Ülkemizde 12 yıllık süreçte obezite artışının kadınlarda %34 erkeklerde ise %107 seviyesinde gerçekleştiği görülmektedir.



**Şekil-1:** Türkiye'de yaş grubu ve cinsiyete göre obezitede 12 yıllık değişim

**Şekil-2'**de İ. Satman ve TURDEP çalışma grubunun yaptığı çalışmalarda erişkin Türk toplumundaki boy kilo indeks değişim gösterilmiştir.



**Şekil-2:** Türkiye’de TURDEP–I ve TURDEP-II çalışmasına göre BKİ (Beden Kitle İndeks) değişimi.

Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan 20 yaş ve üzeri 13,635 kişiyi kapsayan III. Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirilmesi Çalışmasına göre (NHANES III) metabolik sendrom insidansı yaklaşık %34 bulunmuştur. Genel prevalansın yaşla artış gösterdiği izlenmiştir. 40-59 yaş grubunda 20-39 yaş grubuna göre prevalansın üç kat artış gösterdiği izlenmiştir. 60 yaş üzeri erkek grubunda 60 yaş üzeri kadın gruba göre metabolik sendrom sıklığı dört kat fazla bulunmuştur. NHANES III çalışmasına göre ırklar arasında inceleme yapıldığında kadınlarda metabolik sendrom insidansında fark görülmezken erkeklerde anlamlı olarak fark bulunmuştur. NHANES III çalışmasında metabolik sendromda abdominal obezite %53, hipertansiyon %40, hiperglisemi %39 gibi yüksek oranlarda bulunmuştur. Erkekler ve kadınlar kıyaslandığında; erkeklerde hipertrigliseridemi, hipertansiyon ve hiperglisemi daha fazla oranda izlenmiştir. Kadınlarda ise abdominal obezite ve düşük HDL kolesterol izlenmiştir. Abdominal obezite metabolik sendromda majör bir risk faktörü olarak görülmüştür. NHANES III çalışmasında sigara içilmesi,

menopoz sonrası durum, düşük sosyoekonomik durum, yüksek oranda karbonhidrat tüketimi, alkol tüketmek ve yetersiz fiziksel aktivite metabolik sendrom riskinde artış ile ilgili diğer faktörlerdir. Tüm veriler kıyaslandığında yaşla metabolik sendrom sıklığı artsa da en önemli faktörün boy-kilo indeksindeki artış olduğu görülmüştür. Metabolik sendrom özelliklerinin çocuğa geçiş düzeyi ebeveynlerde metabolik sendrom hikayesinin olmasını ve genetik faktörler nedeniyle %50 kadar varyasyonu açıklamaktadır (11-13).

Metabolik sendrom tanı kriterleri Tablo 1' de gösterilmiştir. Bu tabloda Amerikan Kalp Birliği ve Yetişkin Tedavi Paneli III (ATP III) kriterleri mevcuttur.

**Tablo-1:** Metabolik sendrom tanı kriterleri.

| <b>MS tanı kriterleri şunlardır:</b>              |                                                   |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| ATP III' e göre                                   | Amerikan Kalp Birliği(AHA)                        |
| Bel çevresi: Erkeklerde >102 cm<br>Kadında >88 cm | Bel çevresi: Erkeklerde >102 cm<br>Kadında >88 cm |
| Trigliserid: $\geq 150$ mg/dl                     | Trigliserid: >150 mg/dl                           |
| HDL: Erkeklerde <40 mg/dl<br>Kadında <50 mg/dl    | HDL: Erkeklerde <40 mg/dl<br>Kadında <50 mg/dl    |
| Kan basıncı: $\geq 135/\geq 85$ mm Hg             | Kan basıncı: >135/85 mm Hg                        |
| Açlık kan şekeri: $\geq 100$ mg/dl                | Açlık kan şekeri: >100mg/dl                       |

NCEP/ATP III' e göre Tablo 1' de gösterilen kriterlerden üç veya daha fazlasının aynı bireyde bulunması metabolik sendrom tanısı için yeterli sayılmıştır. Yine Tablo 1' de gösterilen kriterlerden üç veya daha fazlasının

bulunması AHA içinde metabolik sendrom tanısı içinde yeterlidir. Metabolik sendromun tedavisinde temel hedef kilo kontrolü, tuz ve kolesterolü düşük diyet ve fiziksel aktivitenin artırılması gibi yaşam şekli değişiklikleri oluşturmaktadır. Metabolik sendrom genetik ve çevresel faktörler tarafından oluşturulur (14, 15). Metabolik sendromun fizyopatolojisinin temellerini insülin direnci ve yağ dokusundaki bozukluklar meydana getirir. ATP III metabolik sendromun kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisini altı bileşene bağlamıştır (16-18). Bunlar:

1. Abdominal obezite
2. Aterojenik dislipidemi (yüksek trigiliserid, yüksek LDL, düşük HDL kolesterol)
3. Yüksek kan basıncı
4. İnsülin direnci (glukoz intoleransına bağlı ya da değil)
5. Proinflamatuvar durum
6. Protrombotik durum

**Tablo 2'** de metabolik sendromun klinik yansımaları gösterilmektedir.

| <b>Tablo-2</b> Metabolik sendrom ile ilişkili klinik durumlar |                          |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Diabetes mellitus                                             | Polikistik over sendromu |
| Abdominal obezite                                             | Hiperürisemi             |
| Hipertansiyon                                                 | Hiperkoagulabilite       |
| Osteoporoz                                                    | Yağlı karaciğer sendromu |
| Dislipidemi                                                   | Uyku apne sendromu       |



## **1.1. Metabolik Sendromun Komponentleri**

### **1.1.1. Obezite**

Abdominal obezite veya santral obezite olarak tanımlanan visceral veya periomentar yağ dokusu fazlalığı metabolik sendromun bir komponentidir ve artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir (19). Santral obezite insülin direnci, hiperinsülemi, hipertansiyon, dislipidemi, albüminüri, proinflamatuvar ve protrombotik klinik durumlarla birliktedir (20). Metabolik sendromlu ve obez kişilerde artmış proinflamatuvar süreç artmış akut koroner sendrom sıklığı ile ilişkilidir. Bu durum özellikle yüksek serum sensitif C-reaktif protein (Hs-CRP) düzeylerinde artış ile ilişkilidir. Hs-CRP düzeyindeki artış, aterosklerotik plakların ruptüre olmasını kolaylaştıran sitokin düzeylerindeki yüksekliğin göstergesidir (21). Liuzzo ve arkadaşları kararsız anginalı hastalarda yüksek CRP düzeylerinin artmış miyokard hasarı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda hastaneye kabul sırasında yüksek CRP (>3.0 mg/l) düzeyli hastaların sonuçlarının daha kötü olduğu gösterilmiştir (22-24). Artmış beden kitle indeksi metabolik sendrom için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Beden kitle indeksinin 30' un üzerinde olması obezite olarak değerlendirilmektedir. Visceral ve subkutan yağ dokusu artışı insülin direncine yol açmaktadır (25, 26). Daha önce fazla yağ birikiminin sadece fazla enerjiyi depolamak için olduğu düşünülürdü ancak son yıllardaki araştırmalar yağ hücrelerinin birçok sekrete fonksiyonlarının olduğunu gösterdi. Yağ hücreleri beta hücre fonksiyonu, kas dokusuna glikoz girişi, leptin, rezistin, TNF-alfa ve adinopektin gibi birçok sitokin vasıtasıyla arteriyel enflamasyon üzerine etkilidir (27, 28). Visceral yağlanmada daha fazla lipoliz ve karaciğere daha fazla yağ asidi sunumu gerçekleşir. Visceral yağlar insülinin lipoliz üzerindeki etkilerine daha fazla dirençlidir. Son yıllarda yağ dokusundan salınan kollajen benzeri bir protein olan adiponektinin insülin sensitize edici, metabolizma ve immün düzenleyici olduğu gösterilmiştir. Chen SJ ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada inflamatuvar markerlar (hs-CRP, IL-6), oksidatif stres markerleri (malondialdehid) ve antioksidan enzimler

(katalaz,süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz) ile adiponektin düzeyleri kıyaslandığında metabolik sendromlu hastalarda yüksek inflamatuvar marker, azalmış antioksidan markerler ile düşük adiponektin arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu araştırmalarda visceral yağ dokusunun, arteriyel enflamasyon için risk faktörü olduğu belirtilmiştir (29, 30). Değişik sağlık kuruluşları ve yazarlar tarafından obezitenin ayırım sınırları farklılık göstermektedir. İlk kez 1830 ve 1850 yıllarında Adolphe Quetelet tarafından tanımlanmıştır (31). Daha önce Quetelet formülü olarak adlandırılan formül 1972 yılında Ancel Keys tarafından tekrar tanımlanmıştır (32). Özellikle uzun boylu bireylerde BKİ'nin yanıltıcı olabileceği bazı yazarlar tarafından iddia edilmiştir ve Ponderal indeksinin kullanılmasının daha doğru olacağı iddia edilmiştir (33). WHO sınıflamasına göre obezite sınıflandırılması Tablo-3' de gösterilmiştir.

**Tablo-3: BKİ değerlerine göre obezite sınıflaması:**

| BKİ (kg/m <sup>2</sup> ) WHO sınıflandırması |                            |
|----------------------------------------------|----------------------------|
| < 18.5                                       | Düşük kilolu               |
| 18.5-24.9                                    | Normal                     |
| 25.0-29.9                                    | Fazla kilolu               |
| 30.0-39.9                                    | Şişman (Obez)              |
| 40 ve üzeri                                  | Aşırı kilolu (Morbid Obez) |

Dünya sağlık örgütü (WHO) yapılan son araştırmalar çerçevesinde beden kitle indeksinin (BKİ) beden yağ ve kas dokusunu net ayıramayacağını saptayarak yeni bir indikatör arayışına girmiştir (34, 35). Birçok çalışma göstermiştir ki BKİ' den ziyade bel çevresinin mortaliteyi ve hastalık riskini daha iyi kestirebiliği saptanmıştır ve son WHO raporunda da bu şekilde ifade edilmiştir (36). Amerikan Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirmesi Araştırmasına (NHANES) 1999-2004 arasında dahil edilen 14,105 metabolik sendromlu yetişkinden elde edilen verilerle Nir Y.Krakauer

ve arkadaşları tarafından yeni bir indeks geliştirilmiştir. Beden şekil indeksi (A Body Shape Index (ABSI) ) olarak ifade edilen indeks 5 yıllık takiplerde hastalık gelişim ve mortalite riskini BKİ' ye göre daha iyi kestirebilme özelliği göstermiştir ( 37-40 ).

$$\text{ABSI} \equiv \frac{\text{BEL ÇEVRESİ}}{\text{BMI}^{2/3} \times \text{BOY}^{1/2}}$$

Araştırmada ABSI' nın sonuçları daha iyi kestirebilme özelliği, beden kitle indeksinden farklı olarak bel çevresini kriter olarak alınması ve böylelikle visceral yağlanmanın etkilerinin görülmesini sağlamasına bağlanmıştır. Araştırmada NHANES verilerinde takiplerde 828 ölüm görülmüştür ve ölüm oranı ABSI ile korele saptanmıştır. Bu veriler ışığında metabolik sendromlu hastalarda egzersizle ve hayat tarzı değişikliğiyle kilo verilmesine bile ABSI skorunun düşürülmesinin morbidite ve mortaliteyi azaltabileceği savunulmuştur (41).

#### **1.1.1.a. Obezitenin Etiyolojisi, Patofizyolojisi ve Epidemiyolojisi**

Son yıllarda kanser, kardiyovasküler hastalıklar, kognitif bozukluklar ve obezite gibi birçok kronik hastalık hızı artış göstermiştir ve bu hastalıklar prematür yaşlanma ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan araştırmalarda nöbet usulü çalışmanın ve parlak ışığa maruziyetin obeziteyi arttırdığı saptanmıştır (42). Obezitede endojen (genetik) ve eksojen (diyet ve fiziksel aktivite) faktörler sorumludur. Son çalışmalar sirkadiyen sistemdeki bozukluğun obezite gelişiminde rol oynadığını göstermiştir (43). Hayvan modellerinde clock gen mutasyonunun metabolik sendrom geliştirdiği gösterilmiştir (44).

Obezitenin ilişkili olduğu komplikasyonlar ile sirkadiyen bozukluğun sebep olduğu komplikasyonlar oldukça benzerdir. Kardiyovasküler fonksiyonların sirkadiyen kontrolü oldukça sıkıdır. İnsülin, glukagon, growth

hormon ve kortizolün gün içinde sirkadiyen osilasyonları iyi tanımlanmıştır (45).

Memelilerin sirkadiyen ritimleri input, yirmidört saatlik osilatör ve outputdan oluşur. En önemli sirkadiyen osilatör hipotalamusun suprakiazmatik nükleosudur (SCN). SCN ana olarak aydınlık/karanlık sinyaller ile uyarılmasına rağmen yemek saati, düzenli fizik aktivite tarafından da uyarılır (46). Santral osilatörler yanında kalp, akciğer, karaciğer, barsak, adrenal ve adipoz dokuda spontan ve SCN ye bağlı ritmik aktiviteye sahiptir.

Son araştırmalarda sirkadiyen ritimdeki bozukluğun erken yaşlanmayla birlikte kardiyomiyopati yaptığı gösterilmiştir. Hipertansif hastalar incelendiğinde nokturnal tansiyonları normal olan (dipper) hipertansiflerde mortalitenin azaldığı görülmüştür. Normotansif olup gece tansiyonları düşmeyen (özellikle nöbet usulü çalışanlar ve yaşlılar) grupta (nondipper) mortalitenin arttığı görülmüştür (47).

Obezitenin etyolojisinde daha önce kabul edilen fazla enerjinin depolanmasından ziyade daha karmaşık faktörler gösterilmiştir. Batılı ülkelerde %20' yi aşan oranlarda nöbet usulü çalışma ve buna bağlı yemek saatlerinin değişmesi obezite sıklığında büyük bir artışa yol açmıştır. Someren ve arkadaşlarına göre sirkadiyen ritmin oluşmasında glukokortikoidler anahtar rol oynar. Düzenli kortizol salınımı, düzenli uyku, gün ışığına maruz kalma, düzenli yemek ve düzenli egzersize bağlıdır. Glukokortikoid ritminin bozulması abdominal obezitede anahtar fizyopatolojik rol oynar. M. Garaulet ve arkadaşları obezite tedavisinde glukokortikoid ritminin anahtar rol oynadığını kabul ederek tedavide şu faktörlerin göz önüne alınmasını önermişlerdir (48):

- Düzenli ışık maruziyeti
- Düzenli uyku
- Düzenli yemek saatleri
- Düzenli egzersiz gibi faktörler dikkate alınarak yapılmalıdır.

Beslenme alışkanlıklarının değişmesi, yüksek kalorili diyet, sedanter yaşam yanında etnisite de obezitede önemli bir faktördür; örnek olarak Afriko

Amerikanlar, güney doğu asya halkları, Meksikalılar arasında obezitenin yüksek olması etnik faktörlerin de önemli olduğunu düşündürmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde obezite sıklığının hızla artmasının nedeni bir yandan genç erişkinlerde obezitenin artması; öte yandan kas kitlesi azalmış ve yağ doku miktarı artmış yaşlı popülasyonun artmasıdır (49). MS'un tanı kriterlerinden biri de bel çevresidir. Abdominal ya da üst obezite ile insülin direnci ve MS arasında alt obeziteye kıyasla daha fazla ilişki gözlenmiştir. Deri altı yağ dokusu nedeniyle artmış bel çevresi ile viseral yağ toplanmasından dolayı artmış bel çevresinin fizyopatolojik sonuçları farklıdır (50). Viseral yağlanma ile deri altı yağ dokusu artışı arasındaki farklılık bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans ile tespit edilebilir. Abdominal deri altı yağ dokusunun lipolizi sonucu oluşan ürünler direkt olarak sistemik dolaşıma katılır. Viseral lipoliz ürünleri ise portal sirkülasyona karışarak hepatik metabolizmaya etki eder. Fizyopatolojik mekanizmaları farklı olsa da metabolik sendromun tanısında viseral ve deri altı yağın farkı göz önüne alınmaz. Bel çevresindeki küçük bir azalma bile metabolik sendrom riskini önemli ölçüde düşürmektedir (51).

Metabolik sendromun tedavisinde önemli hedeflerden biri olan obezitenin azaltılmasıyla ilgili yeni görüşler ortaya atılmıştır. M. Heydari ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, obezite tedavisinde egzersizin miktarıyla ilgili yeni görüşler ortaya atılmıştır. Metabolik sendrom tedavisinde klasik olarak önerilen haftada 3-4 gün 30-40 dakika aerobik egzersizin bel çevresi, kilo, subkutan yağ dokusunda çok fazla değişim yapmadığı gösterilmiştir. Metabolik sendrom tedavisinde yüksek yoğunluklu intermittan aerobik egzersizin on beş haftalık periyotta abdominal yağ dokusunda %44 oranında azalma sağladığı gösterilmiştir. Yüksek yoğunluklu egzersiz haftada üç kez 20-40 dakikalık periyotlarda yoğun egzersiz olarak tarif edilmiştir (52).

### 1.1.2 Aterojenik Dislipidemi

Aterojenik dislipidemi, trigliserid düzeyi 150 mg/dl üzerinde iken, HDL-K düzeyinin kadınlarda 50 mg/dl, erkeklerde 40 mg/dl nin altında olması ve normalden daha yoğun ve küçük LDL partiküllerinin eşlik etmesi durumudur. Metabolik sendromda görülen insülin direnci yağ metabolizması üzerine önemli düzenleyici etkilerde bulunmaktadır. İnsülin direnci gelişmiş bireylerde adipositler tarafından salınan serbest yağ asidi (SYA) miktarında artış vardır. Dolaşımdaki SYA miktarının artması karaciğerden trigliseridden zengin VLDL partiküllerinin dolaşıma daha fazla katılmasına sebep olur. Trigliseridden zengin VLDL partikülleri kolesterol ester transfer protein enzimi ile trigliseridden zengin HDL ve LDL partiküllerine dönüşür. Bu mekanizma sonucunda oluşan HDL, hızla hidrolize olur ve metabolik sendromlu bireylerde HDL düşüklüğünü açıklar, oluşan LDL partikülleri ise küçük yoğun LDL partiküllerine dönüşür. Metabolik sendromda oluşan insülin direnci sonucunda lipid metabolizmasındaki meydana gelen bu değişimler artmış kardiyovasküler hastalık riskini açıklar (53, 54).

Metabolik sendromda trigliserid yüksekliği ön planda görülse de; kombine lipid bozukluklarına da sıkça rastlanmaktadır. Tedavide birincil hedef LDL kolesterol düzeyleri olsa da; LDL hedef düzeyine ulaşıldıktan sonra trigliserid yüksekliği göz önünde bulundurulmalıdır. Serum trigliserid düzeyi  $\geq 200$  mg/dl ise LDL hedefinden sonra trigliserid düşürücü yaklaşımlar göz önünde bulundurulmalıdır. LDL' deki proteinin %95'i Apo B-100' den oluşur. Apo B-48 büyük oranda barsaklardan sentezlenir ve şilomikronlarda büyük oranda bulunur. Apo B-48'i taşıyan makrofaj, monosit ve endotel hücre yüzeyindeki reseptörlerine bağlanarak bu hücrelerin köpük hücrelere dönüşmesine neden olur.

Trigliserid düzeyleri  $\geq 500$  mg/dl olduğunda tedavideki amaç daha çok akut pankreatit gelişimini önlemek içindir. HDL dışı ( non-HDL ) kolesterolleri düşürmek dışında dislipidemili hastalarda diğer bir hedef HDL kolesterolü yükseltmektir ancak bunun için özgün bir tedavi sunulamamıştır. Statinler metabolik sendromlu hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini önemli

ölçüde azalttığından ilk sıra ilaçlardandır. Metabolik sendromlu bir hastada LDL düşürülmesi için statin kullanılıyor ise kombinasyon tedavisinde fenofibrat gemfibrozile göre daha fazla tercih edilebilir gibi görünmektedir. Çünkü statin fenofibrat kombinasyonu statin gemfibrozil kombinasyonundan daha az miyopati riski taşımaktadır. Kombinasyon tedavilerinde nikotinik asit kullanılıyor ise hipergliseminin kötüleşmesi açısından kan şekerinin yakın takip edilmesi önerilmektedir. Fibrat ve nikotinik asitin kombinasyon tedavilerinde kardiyovasküler olayları azalttığına dair net veriler yoktur. Metabolik sendromda dislipidemi tedavisi egzersiz, diyet, kilo kontrolü ve ilaç kombinasyonunun uygun bir şekilde uygulanmasıyla sağlanabilir (55, 56).

### **1.1.3. Hipertansiyon**

Kan basıncının normal kabul edilen değerlerin üzerinde olması hipertansiyon olarak tanımlanır. Hipertansiyon metabolik sendromlu bireylerin yaklaşık üçte birini etkilemekte olup kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Hipertansiyon, dünyada önlenebilir ölüm nedenleri içerisinde bir numaralı risk faktörüdür. Dünyada erişkin nüfusun %26.4'ünün hipertansiyonu olduğu ve bu oranın 2025 yılında %29.2'ye çıkacağı başka bir deyişle 2025 yılında 1.5 milyarı aşkın hipertansiyon hastasının olacağı öngörülmektedir. Ülkemizde yapılan Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması [PatenT ( Prevalence awareness and treatment of hypertension in Turkey )] çalışmasının sonuçlarına göre ülkemizde her 3 kişiden 1'inde hipertansiyon vardır. Ülkemizde hipertansiyon hastalarının önemli bir kısmı (%53) ekonomik olarak üretken olan orta yaş grubundandır. Altmış yaşından sonra hipertansiyon prevalansı %60-80' lere ulaşmaktadır. Hipertansiyon farkındalığı (%40.7) ve tedavi olma oranları (%31.1) oldukça düşüktür. Ülkemizde tedavi alan grupta hipertansiyon kontrol oranı %20.7' dir (57-59).

Artmış periferik direnç vasküler yatakta yapısal ve fonksiyonel değişimlere sebep olur. Periferik direnç artışına bağlı olarak vasküler tonisite de artış ve arteriyel damar duvarında kalınlaşma meydana gelir. Humoral, mekanik ve oksidatif stres sonucunda kompleks sinyal yollarının aktivasyonuna bağlı olarak, damar duvarındaki düz kasların fonksiyonlarında

ve büyüme özelliklerinde değişimler meydana gelir. Hipertansiyon metabolik sendromun en sık eşlik eden komponentidir. Metabolik sendrom ile birlikte görülen hipertansiyon esansiyel hipertansiyon ve obezite ilişkili hipertansiyon olarak karşımıza çıkar. Fazla kilo esansiyel hipertansiyonun ana nedeni olsa da bozulmuş renal fonksiyonlar obezite ilişkili hipertansiyonun hem sebebi hem de sonucu olarak görülmektedir. Artmış sodyum tutulumu ve basınç natriürezi kilo alımına bağlı hipertansiyonun ana mekanizmasıdır. Renin-angiotensin ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile birlikte böbreklerin fiziki kompresyonu obezite ilişkili hipertansiyonun ana sebepleridir.

Kan basıncı sürekli bir değişken olup vücut aktivitesi, emosyonel durumdan etkilendiği gibi sirkadiyen değişimlerde gösterir. Tablo 4'de Avrupa Kardiyoloji Cemiyetinin JNC-7 raporuna göre hipertansiyon için önerdiği sınıflandırma görülmektedir. Bu sınıflandırma hasta kategorizasyonu ve tedavi verilecek grupların seçilmesi açısından önemlidir.

**Tablo-4:** Hipertansiyon sınıflaması.

| <b>Kategori</b> | <b>Sistolik</b> |         | <b>Diastolik</b> |
|-----------------|-----------------|---------|------------------|
| Optimal         | <120            | ve      | <80              |
| Normal          | 120-129         | ve/veya | 80-84            |
| Yüksek normal   | 130-139         | ve/veya | 85-89            |
| Grade 1         | 140-159         | ve/veya | 90-99            |
| Grade 2         | 160-179         | ve/veya | 100-109          |
| Grade 3         | ≥180            | ve/veya | ≥110             |
| İzole sistolik  | ≥140            | ve      | <90              |

Metabolik sendromlu bireylerde yeni tanı hipertansiyon olsa bile mikroalbuminüri, azalmış glomerüler filtrasyon oranı, arteriyel stiffness, sol



ventrikül hipertrofisi, diastolik disfonksiyon ve atriyal dilatasyon gibi bozuklukların hipertansiyona eşlik etme oranı yüksektir (60). Yeni kılavuzlar metabolik sendroma eşlik eden hipertansiyonun tedavisinde birincil hedef olarak kilo kaybı, düşük kalorili diyet ve fizik egzersizi önermektedir. Mantıklı kilo kaybı 6-12 aylık bir periyotta vücut ağırlığının %7-10 kaybı olarak önerilmektedir. Finlandiya Diyabet Engelleme Programına göre bu tarz bir yaşam değişikliği tip II diyabet gelişim riskini %60 azaltır ve metforminden daha iyi sonuç verir (61).

Metabolik sendromlu hastalarda  $\beta$  blokerlerinin yeni diyabet oluşumu, vücut ağırlığı, lipid profili ve insülin sensitivitesi üzerine olumsuz etkileri nedeniyle kullanılmaması önerilmektedir. Yeni çalışmalar karvedilol ve nebivololde bu etkilerin daha az olduğunu göstermektedir. Tiazid diüretiklerinin diyabetojenik etkilerinden dolayı metabolik sendromlu hastalarda ilk basamak tedavide kullanılmaması önerilmektedir (62, 63).

Hipertansif ve metabolik sendromlu hastalarda ilk tercih edilecek antihipertansif ACE inhibitörleridir. İkincil tedavide dihidropiridin veya nondihidropiridin kalsiyum antagonistleri kullanılmalıdır. ACE inhibitörü ve kalsiyum antagonistleri metabolik sendromlu hastalarda diyabet gelişimini önemli ölçüde azaltır. Metabolik sendromlu bireylerde daha çok tuz duyarlı hipertansiyon olduğundan ikincil veya üçüncül tedavide düşük doz tiyazid düşünülebilir. Düşük doz tiyazidin bile dismetabolik etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Tiyazid diüretiklerinin hipopotasemi etkisiyle insülin rezistansı, karbonhidrat toleransı ve yeni diyabet gelişimini hızlandırdığı gösterilmiştir. Tiazid diüretiklerinin potasyum tutucu diüretikler ile kombinasyonunun metabolik avantajları olacağı savunulmuştur (64, 65). Metabolik sendromlu bireylerde kan basıncı  $\geq 140/90$  olduğunda renin angiotensin inhibitörleri ile kan basıncı kontrol altına alınmalıdır. Bu hastalarda kan basıncı yüksek normal sınırlarda ise diyabet ve hipertansiyon gelişimini engellemek amacıyla günümüzde ilaç tedavisi önerilmemektedir.

#### **1.1.4 İnsülin Direnci**

İnsülin anabolik metabolizmayı etkileyen, doku ve organların büyümesini sağlayan bir hormondur. İnsülin besin öğelerinin kullanılmasını ve metabolizmasını kontrol eden en önemli hormon işlevini görür. İnsülinin anabolik etkisi; glikoz, aminoasit ve yağ asitlerinin depolanmasıdır. İnsülin aynı zamanda glikojen protein ve yağ yıkılması gibi katabolik olayları engeller.

İnsülin direnci, diyabetes mellitus patogeneğinde rol oynamasının yanında, obezite, hipertansiyon ve dislipidemi gibi kardiyovasküler olaylarda etkin risk faktörleri ile de ilişkilidir (66).

İnsülin direncinde hepatik glikoz supresyonu, kas ve yağ dokusunun glikoz kullanımı azalır. Bu durum daha fazla insülin sekresyonu ile kontrol edilmeye çalışılır. Bir süre sonra hiperinsülinemik kompensasyon bozulur ve diyabet ortaya çıkar. Klinik uygulamada, insülin direnci abdominal obezitenin varlığı ile kendini gösterir. Özellikle intraabdominal yağlanmanın insülin direnci ile ilişkili olduğu savunulmuştur. İnsülin direnci özellikle üst vücut şişmanlığı, egzersiz azlığı, hormonal durum, yaşlılık ve genetik faktörlerden etkilenir. İnsülin direnci vücut kitle indeksi arttıkça daha fazla sıklıkta görülmektedir (67).

#### **1.1.5. Bel Çevresi**

Bel çevresi, kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri toplamı olan metabolik sendromun diagnostik faktörlerinden biridir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) bel çevresi için populasyon spesifik cut-off değerler belirlemiştir (68).

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) tarafından başlangıçta önerilen bel çevresi oranları (erkekler için;  $\geq 94$  cm kadınlar için;  $\geq 80$  cm ) daha sonra erkekler için;  $\geq 102$  cm kadınlar için  $\geq 88$  cm olarak değiştirilmiştir. Daha önce önerilen bel çevresi oranlarından ziyade son önerilen oranlar BKİ  $\geq 30$  oranını tahmin etmede daha yüksek duyarlılığa sahiptir (69). IDF benzer cut-off oranlarını kullanmasına rağmen değişik etnik gruplar için farklı bel çevresi oranlarının kullanılmasını önermektedir.

Günümüzde, kardiyovasküler hastalıklara ve tip II diyabete bağlı morbidite ve mortaliteyi tahmin etmede obezite önemli bir faktördür. Daha kesin hatlarla belirtmek gerekirse, abdominal yağ dokusu, özellikle abdominal viseral yağ, önemli bir belirteçdir. Abdominal viseral yağ dokusunu bazı metabolik bozukluklar sayesinde tahmin etmek mümkündür (yüksek TG, düşük HDL-C, HT, HL) .

Klinik pratikte abdominal obeziteyi ve buna bağlı viseral yağ artışını saptamak için kullanılan en pratik antropometrik yöntem bel çevresi ölçümüdür. Erkekler ve kadınlar için belirlenen bel çevresi ölçülerinden daha yüksek bel çevresine sahip bireyler kardiyometabolik hastalıklar için artmış riske sahiptirler ve bu bireylerde sağlıklı yaşam tarzı değişiklikleri güçlü bir şekilde önerilmektedir (70).

Bazı çalışmalar sağlıklı diyet uygulamaları ile kilo aynı kalsa bile kardiyometabolik risk faktörleri üzerine olumlu etkiler olabileceğini savunmuştur. Örneğin Akdeniz diyeti uygulanan bireylerde kilo kaybı olmasa bile kardiyovasküler olayların ve dislipidemi, hipertansiyon ve insülin rezistansı gibi kardiyometabolik risk faktörlerinin azaldığı gösterilmiştir (71).

Bazı çalışmalar diyetin lipid profili ve glikoz/insülin homeostazı üzerine akut etkisinin abdominal obezitenin miktarına bağlamıştır. Bazı çalışmalar ise viseral yağ dokusu birikimine postprandiyal TG, glikoz ve insülin yüksekliğinin sebep olduğunu göstermiştir.

Abdominal obeziteyle kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki viseral yağ dokusunun yüksek lipolitik özelliğe sahip olması ile açıklanabilir. Abdominal viseral yağ dokudan salınan serbest yağ asitleri direkt portal dolaşıma katılmakta böylece yüksek TG sentezine, HDL-C katabolizmasının artmasına ve hiperglisemiye sebep olmaktadır.

Bedard ve ark. (72) abdominal obeziteli hastalarda Akdeniz diyetinin etkilerini araştırdıkları çalışmada abdominal obezitesi olan bireylerde dört haftalık diyet sonucunda total kolesterolde anlamlı düşüş, kan basıncında düşüş ve bel çevresinde anlamlı düşüş gözlenmiştir. Çalışmanın sonucunda abdominal obezitenin düzeyine bakılmaksızın Akdeniz diyetinin olumlu metabolik etkileri olduğu savunulmuştur.

Bel çevresinin değişik etnik gruplarda farklı etkileri olabileceği üzerine yoğun araştırmalar yapılmıştır. Asya toplumunda daha düşük BMI düzeylerinde diyabet görüldüğünden WHO tarafından 18.5-22 kg/m<sup>2</sup> BMI normal olarak değerlendirilmiştir. IDF tarafından Avrupa için kullanılan cut-off değerlerinin Ortadoğu ölkeleri için erkeklerde 94 cm kadınlarda 80 cm bel çevresi değerlerinin üst sınırı olarak alınabileceği belirtilmiştir. İran'da otuz bölgede 3027 kişide yapılan bir araştırmada bel çevresi için cut-off değerler erkekler için 89 cm kadınlar için 91 cm bulunmuştur. Bu durum kadınların iř hayatında daha az bulunmasına ve sedanter yaşam tarzına bağlanmıştır (73).

Irak'ta yapılan araştırmalarda bel çevresi için cut-off değerler erkekler için 97 cm kadınlar için 99 cm, Kore'de bel çevresi için cut-off değerler erkekler için 90 cm kadınlar için 86.5 cm olarak belirlenmiştir.

Razak ve ark. (74) yaptıkları araştırmaların sonucunda, Avrupalılar ile kıyaslandığında Güney Asyalıların, Çinlilerin ve Kanada Aborjinlerinin benzer glikoz ve lipid değerlerine daha düşük BKİ düzeylerinde sahiptirler. Bu ırklar Avrupalılar ile kıyaslandığında lipid ve glikoz için risk sayılabilecek benzer düzeylere, 6kg/m<sup>2</sup> daha düşük BKİ değerlerinde sahiptirler. Asya toplumlarında WHO sınıflamasına göre obezite sınırı BKİ >30 kg /m<sup>2</sup> olarak alınırsa erkekler için %6.7, kadınlar için %13.4 sensitiviteye sahip olduğu saptanmıştır.

Bu alışmalar sonucunda görölmüştür ki bel çevresi ile diyabet arasındaki ilişki, BKİ ile diyabet arasındaki ilişkiye göre daha güçlü korelasyona sahiptir. Bel çevresinin etnik gruplar için cut-off değerlerinin belirlenmesi ve bu değerlere göre hayat tarzı modifikasyonu kardiyometabolik hastalıkların önlenmesi açısından önemlidir (75, 76).

#### **1.1.6.Açlık Kan şekeri**

Metabolik sendrom tanısında kullanılan açlık glukoz yüksekliliği ( $\geq 100$  mg/dl) hem tip II diyabetes mellitusu hem de bozulmuş açlık glukozunu kapsamaktadır. Bozulmuş açlık glukozu açlık plazma glukozunun 126 mg/dl den düşük ancak  $\geq 100$  mg/dl olduğu durumlar için kullanılmaktadır.

Bozulmuş açlık glukozunda sorumlu tutulan mekanizma insülin salınımının ilk fazındaki bozukluktur. Tuomilehto ve arkadaşları tarafından 522 obez hasta üzerinde yapılan araştırmada, bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda uygun diyet, fiziksel aktivitenin artırılması ile tip II diyabet gelişiminin önlenebileceği gösterilmiştir (77).

Bozulmuş açlık glukozunun kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür. Çok Uluslu Ateroskleroz Çalışması [Multi Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)] sonuçlarına göre yedibuçuk yıllık takiplerde bozulmuş açlık glukozunun, tip II diyabetes mellitus için bağımsız bir risk faktörü olabileceği ancak tek başına bozulmuş açlık glukozunun, kardiyovasküler istenmeyen olaylar için bağımsız bir risk faktörü olmayacağı savunulmuştur (78). Birçok çalışmada bozulmuş glukoz toleransının kardiyovasküler olaylar için bozulmuş açlık glukozunun aksine bağımsız bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir. Framingham verileri kullanılarak Levitzky ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada bozulmuş açlık glukozunun kardiyovasküler olaylar için kadınlarda risk faktörü olduğunu ancak erkeklerde riski arttırmadığını göstermiştir (79).

İleride gelişebilecek tip II diyabetes mellitus ve buna bağlı gelişebilecek kardiyometabolik komplikasyonlar nedeniyle Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) tarafından bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı olan hastaların tedavi edilmesi önerilmektedir. NHANES III verilerine göre Amerika Birleşik Devletlerinde her üç veya dört kişiden biri prediyabetiktir. Prediyabeti olan bireylerin yaklaşık %25-39'unun 5-10 yıl içinde aşikar diyabet geliştirdiği saptanmıştır. Prediyabetik bireylerde hayat tarzı değişiklikleriyle birlikte farmakolojik tedavi de önerilmektedir (80).

Prediyabetik hastalar akarboz ile tedavi edildiğinde üç yıllık takiplerde %25, orlistat ile tedavide 2-4 yıllık takiplerde %52-62, rosiglitazon ile tedavide üç yıllık takiplerde %62, metformin ile tedavide üç yıllık takiplerde %26-31 risk azalması sağlanmıştır. Prediyabetik bireylerin büyük kısmı sağlıklı bireyler olduğundan FDA bu ilaçların hiçbirini diyabet önlenmesi amacıyla onaylamamıştır. Bu ilaçlar arasında daha fazla tecrübeye sahip olunması ve daha az yan etki profili nedeniyle metforminin bu amaçla kullanılabilecek en

uygun aday olduğu söylenebilir. Amerikan Endokrinoloji Kolleji prediyabetiklerin öncelikle hayat tarzı değişikliği, hipertansiyon, hiperlipidemi ve obezite gibi risk faktörlerinin tedavisini önermektedir. Öncelikle önerilen farmakolojik tedavi akarboz ve metformindir. Amerikan Endokrinoloji Kolleji bozulmuş açlık glukozu olan hastalarda şu durumlarda akarboz veya metformin tedavisini önermektedir (81):

1. Bozulmuş açlık glukozu ve metabolik sendromu olan
2. Kötüleşen hiperglisemisi olan
3. Kardiyovasküler hastalığı olan
4. Gestasyonel diyabet öyküsü olan
5. Polikistik over sendromu olan

Oral antidiyabetiklerin preventif amaçlı bu kullanımının kardiyovasküler olayları azalttığına dair direkt kanıtlar olmasa da tip II diyabetin önlenmesi ve buna bağlı risk azalması sağlanabileceği düşünülmektedir.

#### **1.1.7 Protrombotik Durum**

Metabolik sendromlu hastalarda fibrinolitik disfonksiyon artmış koroner arter hastalığına neden olmaktadır. Adipoz dokudan salgılanan adipokinler örneğin leptin ve adiponektin trombosit fonksiyonlarını direk olarak etkilemektedir. Artmış yağ dokusunun sonucu olarak ortaya çıkan insülin direnci ve düşük yoğunluklu enflamasyon platelet fonksiyonlarını değiştirmektedir. Yapılan araştırmalarda adipoz yağ dokusunun, plasminogen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) salgılanmasını arttırdığını ve trombin ile aktive olan fibrinolizi bozarak hiperkoagülabiteye neden olduğu gösterilmiştir.

Yağ dokusu doku faktörü sentezleyerek koagülasyonu direk olarak arttırmanın yanında, yağ dokusundan salgılanan serbest yağ asitleri ve pro-inflamatuvar sitokinler (TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6) portal sirkülasyona girerek hepatik insülin rezistansına sebep olmakta ve hepatik koagülasyon faktörleri olan fibrinojen, faktör VII, faktör VIII ve doku faktörünün sentezini değiştirmektedir. Obezitede izlenen protrombotik durumdan sorumlu olan yağ

dokusu disfonksiyonu hemostaz, koagülasyon ve fibrinoliz üzerinde direk ve indirek mekanizmalarla bozukluklara sebep olmaktadır (82).

Tip II diyabetli bireylerde artmış fibrinojen ve PAI-1 hem tromboza neden olmakta hem de tromboz olduktan sonra trombozun çözülmesini engellemektedir. Yapılan araştırmalarda obez bireyler sağlıklı bireyler ile kıyaslandığında obez bireylerde, trombositlerin vasküler endotele daha fazla miktarda ve daha hızlı olarak yapıştığı gösterilmiştir. Obez bireylerde vasküler endoterden salgılanan ve pıhtı oluşumuna engel olan prostasiklin ( $PGI_2$ ) ve nitrik okside (NO) bozulmuş trombosit yanıtının tromboz oluşumunda majör komponent olduğu gösterilmiştir. İnsülin platelet hiperaktivitesinin doğal antagonistidir. İnsülin endotelden  $PGI_2$  ve NO salgılanmasını arttırmak yanında trombositleri  $PGI_2$  ye daha fazla duyarlı hale getirir. Bu yüzden diyabetik hastalarda insülin metabolizma bozukluğu platelet aktivitesinin bozukluğunda kritik rol oynar. Bu mekanizmalar diyabetik hastalarda makrovasküler ve mikrovasküler olay sıklığında artışı açıklayabilir (83).

Tip II diyabeti olup aynı zamanda abdominal obezitesi olan hastalarda faktör VII, faktör VIII, fibrinojen ve von Willebrand faktör antijeni sağlıklı bireyler ve normal vücut ağırlığına sahip tip II diyabeti olan hastalarla kıyaslandığında obez tip II diyabetik hastalarda bu pıhtılaşma faktörlerinin daha yüksek düzeyde olduğu görülmüştür (84).

PAI-1 obezitenin metabolik bir komplikasyonu olarak özellikle yağ dokusunun stromal fraksiyonunda endotelial hücrelerden yüksek miktarlarda salgılanmaktadır. PAI-1 hem doku tipi plazminojen aktivatörünü hem de ürokinaz tipi plazminojen aktivatörünü serin proteaz inhibitör fonksiyonu ile inhibe etmekte ve böylece pro-trombotik durum oluşturmaktadır. PAI-1 gen ekspresyonu esas mekanizma olarak TGF- $\beta$  tarafından kontrol edilmektedir. İkinci kontrol noktası adipositlerden salgılanan bir adipokin olan trombospondin-1 (TSP-1) tarafından düzenlenmektedir. TSP-1 hücre proliferasyonunu ve anjiyogenezi inhibe etmektedir. TSP-1 TGF- $\beta$ ' nın majör aktivatörüdür. TSP-1 obez, insülin rezistansı olan bireylerde yüksek düzeydedir ve adipoz dokudaki makrofaj markerları ile korele

düzeylemektedir. PPAR- $\gamma$  agonistlerinden olan pioglitazon verildiğinde TSP-1 düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (85).

Bu metabolik bozuklukların arteriyal tromboz riskini artırması nedeniyle birincil korunma için bu hastalarda uzun dönem yaklaşımda düşük doz aspirin ya da diğer antitrombosit ajanlar ile tromboz riski dengelenmelidir.

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık açısından riski bulunan metabolik sendromlu hastalarda aspirin profilaksisi yararlı olabilir.

#### **1.1.8 Proinflamatuvar Durum ve Endotelial Disfonksiyon**

Metabolik sendromlu kişilerde, yükselmiş stokinler ve akut faz reaktanları ile gösterilen proinflamatuvar bir durum bulunmaktadır. Metabolik sendromlu kişilerde bozulmuş lipoprotein mekanizmaları, hiperinsülinemi, yağ dokusundaki makrofajlardan ve adipositlerden salgılanan stokinler ve bozulmuş endotel fonksiyonlarına bağlı olarak proinflamatuvar bir durum gözlenmektedir (86).

Endotel disfonksiyonu metabolik sendromun temel komponentlerinden biridir. Endotelden salgılanan NO' in eksikliğinin insülin direnci ve endotel disfonksiyonunun en büyük nedeni olduğu düşünülmektedir. NO eksikliği azalmış sentez ve/veya azalmış salınımdan kaynaklanır. Hücresel glikoz ve lipid metabolizma bozukluğu sonucunda oluşan serbest oksijen radikalleri ve nitrojen partikülleri nedeniyle NO tüketimi artmakta ve eksikliğe neden olmaktadır. İnsülin endotelden direk olarak NO salınımını artırarak veya vasküler düz kas hücrelerinde  $\text{Na}^+\text{-H}^+$  exchange sistemini aktive ederek ve  $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{-ATPase}$  aktivasyonu ile hücre membranında hiperpolarizasyona neden olarak voltaj kapılı kalsiyum kanallarının kapanmasına neden olmaktadır. Endotel disfonksiyonu insülinin transkapiller geçişini engelleyerek hedef hücrelerde insülin etkisizliğine neden olmaktadır. Kapiller yataktaki azalmış ekspansiyon ve metabolik olarak aktif dokulara azalmış kan akımı insülin ile aktive olan glikoz ve lipid metabolizmasında oluşan bozukluğun patofizyolojik açıklaması olabilir.



İnsülin direnci olan obez kişilerde, vazodilatasyonun bozulduğu yapılan araştırmalarda gösterilmiştir. İnsülin NO salgılatarak vazodilatasyon yapmaktadır. Metabolik sendromlu kişilerde, NO sentezinin en önemli kofaktörü olan tetrahidrobiopterin düzeylerindeki azalma ve NO tüketiminin en önemli kaynağı olan serbest oksijen radikallerindeki artış nedeniyle NO düzeyleri normalin altındadır. Endotelial disfonksiyon, anormal kan dağılımı ve insülin ile sağlanan glikoz alınımindaki bozulma sonucunda insülin rezistansı, kan basıncı, glikoz toleransı ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki kompleks ilişkiyi açıklayabilir.

Yapılan araştırmalarda birçok proinflamatuvar sitokin metabolik sendromda yüksekliği gösterilmiştir. Bozulmuş insülin sinyali ile ilişkisi en iyi gösterilen sitokin TNF- $\alpha$ 'dır. TNF- $\alpha$  büyük oranda stromal vasküler makrofajlardan salgılanmaktadır. İnsülin rezistansında TNF- $\alpha$  gen ekspresyonu artmaktadır. Hayvan deneylerinde TNF- $\alpha$  nötralizasyonu ile insülin direncinin gerilediği gözlenmiştir. Metabolik sendromda önemli miktarda artan diğer sitokinlerden biri IL-6' dır. IL-6 ile obezite arasındaki metabolik değişim mekanizmaları net olarak aydınlatılamamıştır. Egzersiz ile artan IL-6 düzeylerinin insülinin hedef doku etkilerini arttırdığı ve antiinflamatuvar etkileri olduğu gösterilmiştir. Metabolik sendromun patofizyolojisinde önemli olan bir diğer sitokin IL-10' dur. IL-10' un plazma düzeyiyle metabolik sendrom ilişkisini kıyaslayan bir çalışmada IL-10 düzeyleri yüksek olan obez bireylerde, IL-10 düzeyi düşük bireylere göre metabolik sendromun daha az görüldüğü saptanmıştır. Antiinflamatuvar özellikte olan IL-10 ile ilgili bu çalışma metabolik sendromlu bireylerde artmış inflamasyonun gösterilmesi açısından önemlidir (87).

Hassas C-reaktif protein (CRP) ölçümleri ile koroner arter hastalığı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. CRP hasara uğramış hücre mebrana bağlanarak LDL ve VLDL kolesterol ile kompleks oluşturur. CRP' nin oluşturduğu bu kompleks klasik kompleman yolunu aktive ederek proinflamatuvar özellik gösterir. Klinik uygulamada serum CRP ölçümleri risk belirlenmesi ve tedavi etkinliğinin incelenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Tablo-5'de metabolik sendrom ile ilgili sinyal molekülleri gösterilmiştir.

**Tablo. 5.** Metabolik sendrom ve sinyal molekülleri.

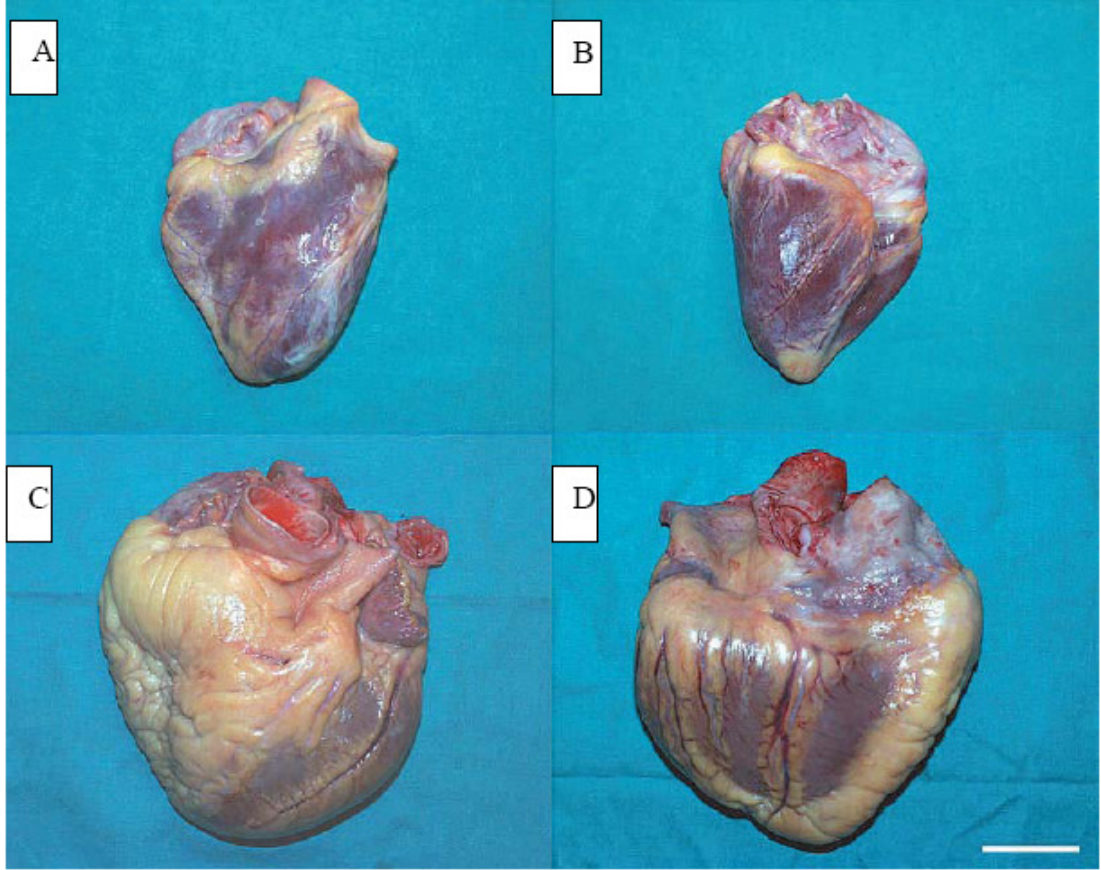
| Sitokin       | Adipokin    | Koagülasyon  | Hipertansiyon                   | Adiposit ilgili              |
|---------------|-------------|--------------|---------------------------------|------------------------------|
| TNF- $\alpha$ | Leptin      | PAI-1        | Angiotensinojen                 | Monobutyrim                  |
| IL-6          | Adiponektin | Doku faktörü | Prostaglandinler                | Adipsin                      |
| IL-8          | Resistin    | TIMP-1       | Serbest O <sub>2</sub> radikali | Adiyofilin                   |
| IL-10         | Visfatin    |              |                                 | ApoE                         |
| L-1R $\alpha$ | Apelin      |              |                                 | Pentraxin-3                  |
| L-1RA         | Vaspin      |              |                                 | SAA                          |
| TGF- $\beta$  | Chemerin    |              |                                 | Agouti                       |
| IGF-1         | Hepcidin    |              |                                 | $\alpha$ 1 asit glikoprotein |
| HBEGF         | RBP-4       |              |                                 | Asilasyon stimüle protein    |
| MCP-1         | Omentin     |              |                                 |                              |

## **1.2 Epikardiyal Yağ Dokusunun Anatomik, Moleküler ve Klinik Özellikleri**

Epikardiyal yağ dokusu kalbin farklı bölgelerinde farklı miktarlarda bulunmaktadır. Son dönemde epikardiyal yağ dokusu üzerinde ilgi artışı ve yoğun araştırmalar mevcuttur. Epikardiyal yağ dokusu kalbin özellikle sağ ve sol ventrikül serbest duvarında, koroner arter dallarının adventisiasında ve atriyumların çevresinde yoğunlaşmaktadır. Yapılan araştırmalarda bazı laboratuvar hayvanlarında, birçok memelide ve insanlarda epikardiyal yağ dokusunun büyük miktarlarda olduğu gösterilmiştir. Laboratuvar sıçanlarında ve farelerde epikardiyal yağ dokusunun çok az miktarda bulunması nedeniyle epikardiyal yağ dokusuyla ilgili araştırmaları kısıtlamıştır. Bu veriler ışığında bazı canlılarda epikardiyal yağ dokusunun çok az olması veya hiç

bulunmaması bu dokunun mekanik fonksiyonlar dışında görevleri olabileceğini düşündürmektedir.

Epikardiyal yağ dokusunun koroner arterlere ve miyokard ile yakın komşuluğu mekanik koruma dışında bu dokunun otokrin ve parakrin etkileri olabileceği düşünülmüş ve birçok araştırmada bu konu araştırılmak istenmiştir. Epikardiyal yağ dokusu miyokard ve viseral perikardın dış yüzünü saran viseral özellikte yağ dokusudur. Epikardiyal yağlar, mezenterik ve omental yağlar gibi viseral bir yağ dokusu olup, splanknofrenik mezotelyal hücrelerden orjin alır. Zamanla bu yağ dokusu, atriyoventriküler ve interventriküler oluklardan apekse kadar beyaz yağ dokusu olarak farklılaşabilir. Normal kalpte yağ dağılımı özellikle atriyoventriküler, interventriküler olukta ve major koroner arterlerin dallarındadır. Bu durum Şekil-3 A-B de makroskobik olarak gösterilmiştir. Hipertrofik kalpte ise yağ dokusu ön planda kalbin sağ tarafında birikmektedir. Bu durum Şekil-3 C-D de gösterilmiştir.



**Şekil-3:** Epikardiyal yağ dokusunun normal ve hastalıklı kalpte görünümü **(A)** Normal kalbin önden görünümü (210 gr) **(B)** Normal kalbin arkadan görünümü (210 gr) **(C)** Hipertrofik kalbin önden görünümü (900 gr) **(D)** Hipertrofik kalbin arkadan görünümü (900gr) .

Epikardiyal yağ dokusunun miyokard dokusu ile anatomik olarak bu kadar yakın ilişkide olması fonksiyonel olarak da birbirlerini etkilediklerini düşündürmektedir. Epikardiyal yağ dokusu, iskelet kasında olduğu gibi kas dokusundan fascia ile ayrılmaz ve miyokard ile benzer koroner dallarından kanlanır. Bütün bu özellikler özellikle küçük hayvanlarda epikardiyal yağ dokusunun miyokarddan izole edilmesini zorlaştırmaktadır. Birçok kanıt göstermektedir ki epikardiyal yağ dokusu tüm vücut yağ dokusu ile orantılı olarak değişmemektedir. Hayvan çalışmalarında tüm vücut yağı ile epikardiyal yağ dokusu arasında lineer bir ilişki bulunamamıştır (88).

Yapılan araştırmalarda, epikardiyal yağ dokusu total vücut yağından çok viseral yağ dokusu ile lineer ilişki göstermektedir. Yine otopsi çalışmaları epikardiyal yağ dokusunun yaşla arttığını gösterse de, ekokardiyografi ile

yapılan araştırmalar yaş ile epikardiyal yağ dokusu arasında anlamlı bir ilişki saptayamamıştır (89-91).

İnflamasyon aterosklerotik koroner arter hastalığının ana bileşenidir. Araştırmalar epikardiyal yağ dokusundan salgılanan sitokin ve kemokinlerin inflamasyon kaskadında ana etmenler arasında olduğunu göstermiştir. Koroner arter hastalığının anatomik yapısı yanında fonksiyonel işlevlerindeki epikardiyal yağ doku miktarından etkilendiği birçok araştırmada gösterilmiştir (92, 93).

Epikardiyal yağ dokusu ile ilgili çalışmalar 1950' li yıllardan sonra önem kazanmaya başlamıştır. Reiner ve arkadaşları iskemik, hipertansif kardiyomiyopatili ve normal kardiyak fonksiyonları olan hastalarda yaptıkları araştırmalarda epikardiyal yağ dokusunun kalbin önemli bir bileşeni olduğunu saptamışlardır (94-96). Reiner ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmaların sonucunda hipertrofik kalbi olan olgularda, sol, sağ ve total ventriküler yağ dokusu artmış olarak bulunmuştur. Tüm olgular arasında, epikardiyal yağ dokusunun total ventrikül kitlesinin %20' si olduğu bulunmuştur. Yine bu araştırmada her ne kadar sol ventrikül kitlesi sağ ventrikül kitlesinden fazla olsa da yağ doku miktarının her iki ventrikülde benzer olduğu bulunmuştur. Reiner ve arkadaşları bu bulgularla sağ ve sol kalbin kitlesi ile yağ doku miktarını kıyasladığında sağ kalbin yağ kitlesi sol kalbin yağ kitlesinden oransal olarak üç kat fazla olduğunu bulmuşlardır. Iacobellis ve arkadaşları altmış hasta üzerinde yaptıkları araştırmada otopsi ve ekokardiyografi sonuçları ile kalbin kas kitlesindeki artışın oransal olarak yağ dokusunda da artışla seyrettiğini göstermişlerdir (97).

Epikardiyal yağ dokusunun özellikle şu fonksiyonlara sahip olduğu düşünülmektedir:

1. Koroner arterleri basıncı dalgalanmalarına karşı destekleme
2. Koroner arterlere genişleme alanı sağlama
3. Miyokard için yağ asitlerinin toksik düzeye ulaşmadan alınması
4. Kardiyak kas dokusu için lokal enerji kaynağı olması
5. Koroner arter remodelingi arttırmak

6. Kardiyak sinir sistemi için anatomik çevre oluşturmak ve bazı ganglionları bulundurmak (98).

Bir çok araştırma metabolik sendrom ile epikardiyal yağ dokusu miktarının korele olduğunu göstermiştir. Epikardiyal yağ dokusunun BKİ yüksekliği gelişmeden bile metabolik sendromu gösterebileceği savunulmuştur. BKİ  $<27 \text{ kg/ m}^2$  olan bireylerde artmış epikardiyal yağ dokusu koroner arter hastalığının yaygınlığı ile korele bulunmuştur (99).

Epikardiyal yağ dokusu kan pompalama görevi olan kalbe ekstra yük bindirmektedir gibi görünse de hayvan deneylerinde açlık durumlarında bile epikardiyal yağ dokusunun azalmaması kalori deposundan daha önemli fonksiyonları olabileceğini düşündürmektedir (100).

Epikardiyal yağ dokusunun özellikle artmış serbest yağ asitlerini temizleyerek miyokard ile vasküler yatak arasında bir tampon görevi yaptığı düşünülmektedir. Bu mekanizma ile epikardiyal yağ dokusu, kalbin kasılma döngüsünü bozan, repolarizasyon mekanizmalarını bozarak ventriküler aritmilere neden olan toksik serbest yağ asitlerini tamponlama görevi görür. İnsülin viseral dokuda antilipolitik etki gösterirken epikardiyal yağ dokusu üzerinde lipolitik etki göstermesi epikardiyal yağ dokusunun yüksek lipolitik karakteri özellikle iskemi durumunda hazır bir enerji kaynağı olarak kullanıldığını düşündürmektedir (101).

Mazurek ve arkadaşları elektif koroner by-pass sonrası subkutan yağ dokusundan salgılanan inflamatuvar mediyatörler ile epikardiyal yağ dokusundan salınan inflamatuvar mediyatörleri kıyasladıklarında epikardiyal yağ dokusundan daha fazla inflamatuvar mediyatör salgılandığını bulmuşlardır. Bu mediyatörlerden özellikle TNF- $\alpha$ 'nın insülin sinyal yollarını bozduğu ve böylece lipolizi artırarak insülin direncine katkıda bulunduğunu savunmuşlardır (102).

Epikardiyal yağ dokusu diğer kardiyometabolik risk faktörlerinden bağımsız olarak ayrı bir risk faktörü olarak kabul edilmeye başlanmıştır. Multi etnik ateroskleroz çalışmasında ve Framingham kalp çalışmasında epikardiyal yağ volümünün kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olarak alınması önerilmiştir (103, 104). Koroner arter hastalığı

yanında, kompleks immünolojik ve metabolik komponentleri olan gebelik sırasındaki hipertansiyon ve preeklampsi durumunda epikardiyal yağ dokusu miktarının bu immünolojik ve metabolik bozuklukların düzeyi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Mehmet Mustafa Can ve ark. (105). preeklampitik ve normal gebelerde yaptıkları araştırmada epikardiyal yağ dokusu miktarı preeklampsiye sahip gebelerde daha yüksek oranda bulunmuştur. Yine aynı çalışmanın sonucunda epikardiyal yağ doku miktarı ile preeklampsi şiddeti korele bulunmuştur. Bütün bu bulgular epikardiyal yağ dokusunun kompleks metabolik işlevleri olduğunu desteklemektedir.

### **1.3 Egzersiz Testi Sonrası Kalp Hızı Dinamikleri ve Azalmış Kalp Hızı Toparlanmasının Hastalıklar İle İlişkisi**

Kalp hızı toparlanma indeksi egzersizden hemen sonra kalp hızındaki düşme olarak tanımlanabilir. Egzersiz sonrası kalp hızındaki ani düşüş intrinsik, nöral ve humoral mekanizmalar arasındaki kompleks ilişkiye bağlıdır. Kalp hızı nöral olarak sempatik ve parasempatik sinir sistemi kontrolü altındadır.

Otonom sinir sistemi kalp hızının, kalbin kasılma kuvvetinin, periferik damarların kasılma ve dilatasyonunun kontrolünde rol oynar. Karotid sinüs ve aortik arkta bulunan kemoreseptör ve baroreseptörlerden uyarıları alarak kalp hızı, kan basıncı ve respiratuvar fonksiyonlarda rol oynayan bazı aferent otonomik sinir lifleri mevcuttur.

Otonom sinir sistemi anatomik ve fonksiyonel olarak sempatik ve parasempatik sinir sistemi olarak ikiye ayrılır. Parasempatik sinir sisteminin kraniyosakral liflerinden biri olan vagus kalp ve akciğerin başlıca parasempatik inervasyonunu sağlar. Parasempatik sinir sistemi (PSS), kalp hızı ve kan basıncında esas olarak azalmaya neden olur. Vagal tonus yaşla azalır ve vagal tonusu arttıran tek fizyolojik etmen egzersizdir.

PSS'nin aksine, sempatik sinir sistemi (SSS) daha çok solunum yetmezliği veya hemodinamik bozukluk olduğunda devreye girmektedir. SSS kalp hızı, kan basıncı ve kardiyak outputta artışa neden olur. SSS kalpte  $\beta_1$  reseptörler aracılığıyla kalbin kasılma gücünü ve hızını artırır.  $\beta_2$  reseptörler

aracılığıyla bronşlarda ve vasküler düz kaslarda gevşemeye neden olur (106).

Erişkinlerde istirahat halindeyken kalp hızı 50-90 arasında değişir. Vagal uyarıdan oluşan parasempatetik uyarı kalbin normal istirahat hızının oluşmasını sağlar. Normal bireylerde kalp hızını azaltmanın ve vagal tonusu arttırmanın tek yolu düzenli egzersiz yapmaktır. Düşük istirahat kalp hızının mortaliteyi azalttığı birçok araştırmada gösterilmiştir. Yatağa bağımlı hastalarda, yüksek yerlerde yaşayanlarda ve yaşlılarda vagal tonus bozulur, buna bağlı olarak istirahat kalp hızı yükselir (107).

Koroner arter hastalığı, gelişmiş ülkelerde ölümün önde gelen nedenlerindendir. Koroner arter hastalığı olup asemptomatik olan birçok hasta vardır. Egzersiz testi bu asemptomatik hastaları ortaya çıkarmanın yanında, fonksiyonel kapasitenin, egzersize kronotropik cevabın ve kalp hızı toparlanma miktarının saptanmasına da yardımcı olmaktadır. Egzersizin başlaması ile birlikte kalp hızında 30-50 atımlık bir artış olur. Kalp hızındaki bu ilk artış ön planda vagal geri çekilmeyle olur. Bu düzeyin üzerindeki kalp hızı artışları sempatik sistemin aktivasyonu ile gerçekleşir.

Egzersiz testi sırasında bakılan önemli parametrelerden biri maksimal kalp hızına ulaşıp ulaşılmadığıdır. Maksimal kalp hızını belirleyen en önemli etken yaştır. Sigara içme durumu da egzersize kalp hızı yanıtını bozmaktadır. Egzersiz testi sırasında beklenen kalp hızının %85' ine ulaşılamaması durumuna kronotropik inkompetans denmektedir. Egzersizle kalp hızında oluşan değişiklikler vagal geri çekilme ve sempatik aktivasyon arasındaki dengeye bağlıdır. Egzersiz ile birlikte kalp hızında beklenen değişikliklerin olamamasının otonomik dengedeki bozukluk ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir.

Kronotropik yetersizlik, kardiyak mortalitenin önemli göstergelerinden biridir. Yaşlılarda mortalitenin yüksek olmasının nedenlerinden biri de yetersiz egzersize bağlı kronotropik yetersizliktir. Egzersize kronotropik yanıt ne kadar fazla ise, egzersiz sonrası kalp hızı değişimi (KHD) veya diğer bir ifadeyle kalp hızı toparlanması o oranda yüksek olmaktadır (108).



KHD, egzersiz sonrası kalp hızının düşmesine verilen isimdir. KHD, egzersiz sonrası ilk 30 saniye içinde hızlı bir düşüş olarak görülür. Bu hızlı düşüşün atropin ile engellenmesi vagal etkiyle oluştuğunu destekler. Birçok araştırmacı anormal KHD'ni egzersiz testinin değişik zamanlarında değerlendirmişlerdir. Cole ve arkadaşları egzersiz testi dinlenme fazında 1. dakika KHD' i  $\leq 12$  atım olan bireylerde altı yıllık süre içinde herhangi bir nedenle ölüm riskinin  $>12$  atım olanlara göre yaklaşık 4 kat yüksek olduğunu bulmuşlardır (109). Lipid Research Clinics Prevalans çalışmasında egzersiz testi sonrasında 2. dakikadaki KHD'i  $<43$  atım olanlarda 12 yıllık takiplerde mortalitenin KHD'i  $>43$  atım olanlara göre 2.58 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur. Birçok araştırmada desteklendiği gibi KHD, koronerlerdeki aterosklerozun ciddiyetinden, sol ventrikül fonksiyonundan ve egzersiz kapasitesinden bağımsız olarak tüm nedenlere bağlı mortalitenin önemli bir prediktörüdür.

Biz de araştırmamızda egzersiz testi sonrası 2. dakika kalp hızı değişimini metabolik sendromu olan ve olmayan grupta kıyaslamak ve kalp hızı toparlanmasına epikardiyal yağ dokusu kalınlığının metabolik sendromun diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak etkileyip etkilemediğini saptamak istedik.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 05/06/2012 tarihinde ve 2012-12/9 nolu onay alındıktan sonra, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Polikliniği'ne 01.07.2012 – 01.12.2012 tarihleri arasında başvuran ve metabolik sendrom tanısı alan 21'i erkek, 27'si kadın olmak üzere hasta grubunu oluşturan toplam 48 olgu ile polikliniğimize başvurup ekokardiyografi ve efor stres testi yapıp, sonuçları normal tespit edilip kontrol grubunu oluşturan 30 olgu olmak üzere, 30-50 yaş arası toplam 78 olgu üzerinde yapılan prospektif bir çalışmadır.

Çalışmaya zemin oluşturacak anamnez özellikleri, kan biyokimyası, efor stres testi ve ekokardiyografi bilgileri eksiksiz olarak elde edilen toplam 78 olgu, anamnez özellikleri içinde yer alan yaş, cinsiyet, sigara, HT, HL ve DM varlığı açısından detaylı incelenmiştir. Çalışma grubu başlangıçta 100 olgu olarak planlanmıştır ancak efor testi yapamayan veya daha önceden DM, HT, HL nedeniyle ilaç kullanım öyküsü olan 22 olgu çalışmadan dışlanmıştır.

Uludağ Üniversitesi Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran ve metabolik sendrom tanısı konan olgular arasında karaciğer ve böbrek yetersizliği olan, malignite ve/veya hematolojik hastalık saptanmış olan hastalar, hipo veya hipertiroidisi olan veya bu nedenle ilaç kullanan hastalar, ciddi enfeksiyon ve bağ dokusu hastalığı olan olgular çalışma dışı bırakılmıştır

Çalışma popülasyonu seçilirken anamnezde veya ekokardiyografik bulgu olarak; iskemik kalp hastalığı, romatizmal kapak hastalığı, opere veya opere olmamış konjenital kalp hastalığı, perikard hastalığı olan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve risk faktörleri açısından benzer olmasına çalışılmıştır.

Metabolik sendrom tanısında ATP III kriterleri kullanıldı. Bel çevresi kadınlarda 88 cm'nin, erkeklerde 102 cm'nin üzerinde olan ve en az üç metabolik sendrom kriteri taşıyan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

## **2.1.Ekokardiyografik İnceleme**

Transtorasik ekokardiyografi görüntüleri, parasternal uzun ve kısa aks ile apikal pencerelerden Vivid S5 model ekokardiyografi (General Electrics, Healthcare, Vivid S5 echocardiography, Horten, Norway) cihazı kullanılarak elde edildi. Çalışmaya kötü ekojeniteye sahip kişiler dahil edilmedi.

Ekokardiyografik inceleme, Amerikan kalp cemiyeti önerilerine uygun olarak; hasta sırt üstü yatar ve sol yan dekübitis pozisyonunda, uygun ekokardiyografik pencereler kullanılarak ölçümler alındı.

Epikardiyal yağ dokusu kalınlık miktarı; parasternal uzun aks ve parasternal kısa aks görüntülerinden 3 kardiyak siklus sonunda, 2-D ve M-Mode teknikleri kullanılarak alındı. Ölçüm sağ ventrikül serbest duvarı komşuluğunda, ventrikül bazaline yakın 1/3 kesitten, miyokard ve viseral perikard arasında düşük eko dansiteli, içeriği noktalı izlenen alan olarak alındı. Ölçüm sırasında sağ ventrikül serbest duvarına dik ve diyastol sonunda ölçüm yapılmasına dikkat edildi.

## **2.2. Efor Stres Test**

Bütün hastalara Bruce protokolüne göre semptom sınırlı egzersiz testi uygulandı. Efor stres testi sırasında testin başlangıcında ve her stage'in 2. dakikasında manuel olarak hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçüldü. Efor stres testi hastaların yorgunluk duyması ve maksimal kalp hızına ulaşılması durumunda sonlandırıldı. Test sonlandırıldıktan sonra istirahat fazında 3 dakika kayıt alındı. istirahat fazında her dakika sistolik, diyastolik kan basıncı ve kalp hızı değerleri kaydedildi. 2. dakika kalp hızı toparlanması (KHD2) recovery 2. dakikadaki kalp hızının peak kalp hızından çıkarılması ile bulundu. KHD2 nin  $\leq 43$  olması azalmış kalp hızı değişimi olarak kabul edildi.

### **2.3. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü**

Total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL kolesterol düzeyleri venöz kan örneği alınarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında Abbott Architect C16000 marka cihaz kullanılarak çalışılmıştır.

### **2.4. İstatistiksel Yöntem**

İstatistiksel değerlendirme, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 15 (Inc., Chicago, Illinois, USA) istatistiksel analiz yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Tek örneklem Kolmogorov –Smirnov Testi ile incelendi. Hasta grubu ile kontrol grubunun biyokimyasal parametreleri, epikardiyal yağ dokusu ve recovery 2. dakika kalp hızı değişkenliğinin karşılaştırılmasında One –Way ANOVA testi kullanıldı. İkili gruplar arasında EYD ve KHD2 karşılaştırılmasında Student t ve Man Whitney testi kullanıldı. Niteliksel değişkenlerin (cinsiyet, sigara kullanımı, HT, DM) karşılaştırılmasında Ki-kare kullanıldı. Sayısal parametrelerin ilişkisi incelenirken Pearson korelasyon testi kullanıldı. Kategorik verilerin ilişkisi incelenirken Spearman korelasyon testi kullanıldı. EYD ile ilişkili olabilecek parametrelerin gerçekten önemli olup olmadığını incelemek için lineer regresyon analizi kullanıldı. Analiz sonuçları; niteliksel değişkenler için yüzde ve frekans olarak, sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma (Ort  $\pm$ SS) olarak ifade edildi. Tüm analizlerde  $p < 0.05$  değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya toplam 78 olgu alınmıştır. Bunlar metabolik sendrom tanısı alan 48 olgu ve kontrol grubunu oluşturan 30 olgudan oluşmakta idi.

Çalışmaya alınan hastaların ve kontrol grubunun temel klinik özellikleri ve demografik özellikleri Tablo-6' da gösterilmektedir.

Metabolik sendrom grubu 27 kadın, 21 erkekten (sırasıyla %56.2, %48.2) kontrol grubu ise 15 kadın ve 15 erkekten (sırasıyla %50, %50) oluşmaktaydı.

Metabolik sendrom grubunun yaş ortalaması  $45.31 \pm 5.48$  yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması  $37.90 \pm 5.56$  yıl olarak saptandı.

BKİ metabolik sendrom olan grupta  $33.20 \pm 5.36$  ( $52.2-26.0$ )  $\text{kg/m}^2$  , kontrol grubunda ise  $25.56 \pm 2.78$  ( $32.3-20$ )  $\text{kg/m}^2$  saptandı.

Çalışmaya alınan olgulardan ailede kalp hastalığı öyküsü; metabolik sendrom grubunda %35,4, kontrol grubunda ise %36,7 olup anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Sigara kullanımı metabolik sendrom grubunda %56,2 kontrol grubunda ise %30,0 olup anlamlı olarak farklı bulundu ( $p<0,05$ ).

Bel çevresi metabolik sendrom grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p<0,05$ ).

**Tablo-6:** Hastaların ve kontrol grubunun temel demografik özellikleri

|                                | Metabolik sendrom n:48 | Kontrol grubu n:30 | P değeri |
|--------------------------------|------------------------|--------------------|----------|
| Cinsiyet (Erkek/Kadın)         | 21/27                  | 15/15              | 0.590    |
| Yaş(yıl) (ort±SS), ( min,maks) | 45,3±5,48 (31-50)      | 37,50±5,56 (27-50) | 0.698    |
| BKİ (kg/m <sup>2</sup> )       | 33,20(26,0-52,2)       | 25,56(20,0-32,3)   | 0,45*    |
| Hipertansiyon (n,%)            | 22(%45,8)              | 1(%3,3)            | <0,001** |
| Hiperlipidemi (n,%)            | 38(%79,2)              | 6(%20,0)           | <0,001** |
| Aile anemnezi                  | 17(%35,4)              | 11(%36,7)          | 0,910    |
| Sigara (n,%)                   | 27(%56,2)              | 9(%30,0)           | 0,225*   |
| Obezite (n,%)                  | 47(%97,9)              | 13(%43,3)          | <0,001** |
| Bel çevresi                    | 104,4±9,45             | 89,57±8,73         | 0,455*   |

**BKİ:** Beden kitle indeksi \* istatistiksel olarak anlamlı p<0,05 \*\* istatistiksel olarak anlamlı p<0,001.

Çalışmaya alınan metabolik sendrom ve kontrol grubunun tiroid stimulan hormon(TSH) ve hemoglobin değerlerinin benzer olmasına dikkat edildi.İki grup arasında TSH, hemoglobin, kreatinin değerleri benzerdi ve normal sınırlardaydı (p>0,05).

Metabolik sendrom grubunda açlık kan şekeri, total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p<0,05).

Çalışmaya alınan metabolik sendrom ve kontrol grubunun laboratuvar verileri Tablo-7'de gösterilmiştir.

**Tablo-7:** Çalışmaya alınan hastaların ve kontrol grubunun laboratuvar özellikleri.

|                                   | Metabolik sendrom n:48 | Kontrol grubu n:30 | P değeri |
|-----------------------------------|------------------------|--------------------|----------|
| Açlık kan şekeri (mg/dl) (ort±SS) | 122,08±67,32           | 85,83±10,05        | <0,001** |
| Kreatinin (mg/dl)                 | 0,81±0,17              | 0,79±0,12          | 0,20     |
| Total kolesterol (mg/dl)          | 218,15±49,84           | 191,13±35,76       | 0,007*   |
| HDL kolesterol (mg/dl)            | 39,7±8,99              | 44,67±10,2         | 0,37     |
| LDL kolesterol (mg/dl) (ort±SS)   | 141,63±49,30           | 120,83±28,8        | 0,02*    |
| Trigliserid (mg/dl) (ort±SS)      | 231,71±280,4           | 134,37±90,04       | 0,03*    |
| Hemoglobin (g/dl) (ort±SS)        | 13,98±1,40             | 14,29±1,62         | 0,30     |
| TSH                               | 1,56±0,89              | 1,48±0,71          | 0,62     |

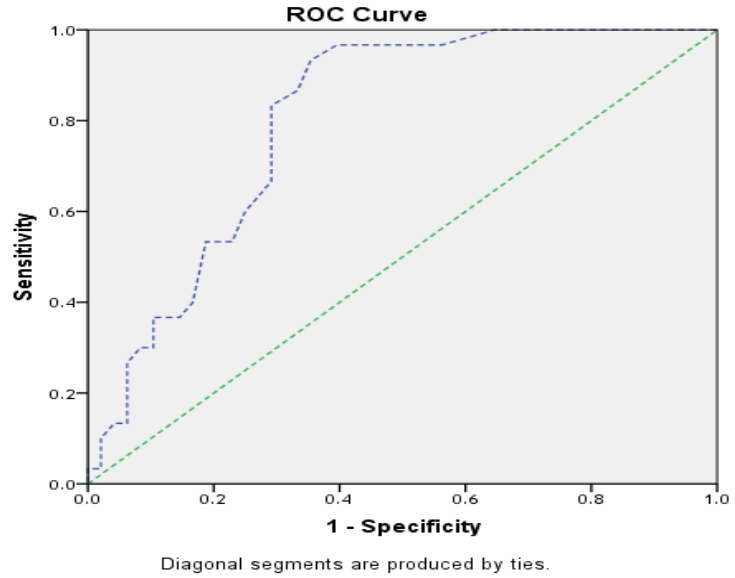
Çalışmaya alınan metabolik sendrom ve kontrol grubunun epikardiyal yağ dokusu kalınlık oranları Tablo-8'de gösterilmiştir. Metabolik sendrom grubunda epikardiyal yağ dokusu kalınlığı miktarı anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

**Tablo-8:** Epikardiyal yağ dokusu kalınlık miktarının hasta ve kontrol grubunda değerlendirilmesi

| Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı (mm) |    |           |         |
|---------------------------------------|----|-----------|---------|
|                                       | n  | Ort±SD    | p       |
| Metabolik sendrom                     | 48 | 6.11±1.69 | 0.001** |
| Kontrol grubu                         | 30 | 3.70±0.67 |         |

• :student t test

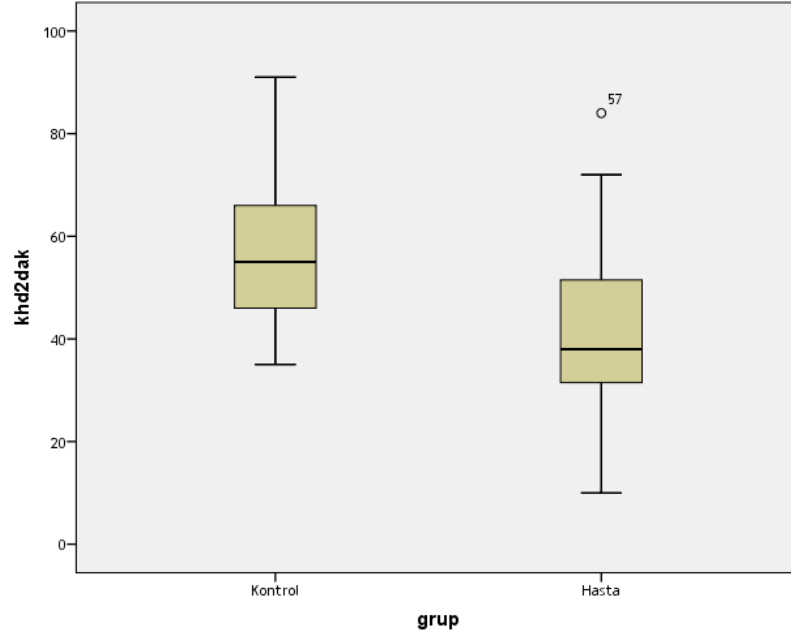
Çalışmamıza alınan hasta ve kontrol grubunun recovery 2.dakika kalp hızı değişimi (KHD) peak kalp hızından recovery 2.dakika kalp hızı çıkarılarak bulundu. Hasta ve kontrol grubu için cut-off değeri ROC CURVE eğrisi kullanılarak  $\leq 43$  değeri saptandı. (Eğri altında kalan alan =0,802, p:0.001) (Şekil-4).



**Şekil-4:** Recovery 2. dakika kalp hızı değişimi için cut-off değerlendirme.



Hasta ve kontrol grubunun recovery 2. dakika kalp hızı değişimi arasında metabolik sendrom ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Şekil-5).



**Şekil 5:** Recovery 2. dakika kalp hızı değişimi (KHD2.dak)

Trigliserit düzeyleri 46 mg/dl ile 1696 g/dl arasında değişmekte olup hasta grubunda ortalama  $231.71 \pm 280.460$ , kontrol grubunda  $134.3 \pm 90.04$  mg/dl'dir. Tablo-9'da trigiliserit düzeyi ile epikardiyal yağ dokusu arasındaki değişim görülmektedir.

**Tablo-9:** Trigliserit ölçümlerine göre epikardiyal yağ dokusu kalınlığının değerlendirilmesi

| Trigliserit |      | n  | Epikardiyal yağ dokusu | p       |
|-------------|------|----|------------------------|---------|
| (mg/dl)     |      |    | <u>kalınlığı (mm)</u>  |         |
|             |      |    | Ort±SD                 |         |
| Tüm         | ≤150 | 41 | 4.37±1.49              | 0.001** |
| Olgularda   | >150 | 37 | 6.03±1.73              |         |
| KHD2.dk     | ≤150 | 28 | 3.85±1.24              | 0.054   |
| >43         | >150 | 11 | 5.08±1.5               |         |
| KHD2.dk     | ≤150 | 13 | 5.49±1.49              | 0.003** |
| ≤43         | >150 | 25 | 6.45±1.68              |         |

• Mann-Whitney Test

Tüm olgularda yapılan değerlendirmede; trigliserit düzeyi 150mg/dl'nin üzerinde olan olgularda epikardiyal yağ dokusu anlamlı olarak daha kalın saptanmıştır (p<0.001). Recovery 2.dakika kalp hızı değişkenliği >43 olan grupta epikardiyal yağ dokusu miktarının trigliserit düzeyinden etkilenmediği saptandı (p: 0.054). Recovery 2.dakika kalp hızı değişkenliği ≤43 olan grupta epikardiyal yağ dokusu kalınlığının trigliserit düzeyi ile orantılı olarak kalın olduğu saptanmıştır (p:0.003).

**Tablo-10:** LDL kolesterol düzeyine göre epikardiyal yağ dokusu kalınlığının değerlendirilmesi.

|           | LDL<br>(mg/dl) | n  | Epikardiyal yağ<br>dokusu<br>kalınlığı (mm)<br>Ort±SD | •p    |
|-----------|----------------|----|-------------------------------------------------------|-------|
| Tüm       | ≤160           | 66 | 4.16±1.39                                             |       |
| Olgularda | >160           | 12 | 5.02±1.43                                             | 0.098 |

• :student t test

Tüm olgularda yapılan değerlendirmede; LDL kolesterol düzeylerine göre epikardiyal yağ dokuları kalınlıkları arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi (p:0.098, p> 0,05).

Metabolik sendrom grubunda LDL kolesterol >160 olan olgular ile LDL kolesterol <160 olan olgular kıyaslandığında epikardiyal yağ doku miktarı arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p:0,123, p> 0,05). Tablo-11'de LDL kolesterol ölçümlerine göre epikardiyal yağ dokusu kalınlığının değişimi gösterilmiştir.

**Tablo-11:** LDL kolesterol ölçümlerine göre epikardiyal yağ dokusu kalınlığının değerlendirilmesi

|           | LDL<br>(mg/dl) | n  | Epikardiyal yağ<br>dokusu<br>kalınlığı (mm)<br>Ort±SD | •p    |
|-----------|----------------|----|-------------------------------------------------------|-------|
| Metabolik | ≤160           | 40 | 5,94±1,63                                             |       |
| sendrom   | >160           | 8  | 6,96±1,86                                             | 0,123 |

•student t test

Hasta grubunun recovery kalp hızı toparlanma miktarı LDL düzeyine göre kıyaslandığında LDL düzeyinin kalp hızı değişkenliğini etkilemediği görüldü ( $p>0,05$ ). Tablo-12'de LDL miktarına göre kalp hızı toparlanma miktarı gösterilmiştir.

**Tablo-12:** LDL kolesterol miktarının kalp hızı toparlanmasına etkisi

| LDL<br>(mg/dl) | n  | •p    |
|----------------|----|-------|
| KHD2.dk ≤160   | 32 | 0.093 |
| >43 >160       | 7  |       |
| KHD2.dk ≤160   | 34 | 0.54  |
| ≤43 >160       | 5  |       |

•Mann-Whitney test

Tüm olgular değerlendirildiğinde HDL kolesterol düzeyi 40'ın altında olan olgularda epikardiyal yağ dokusu kalınlığı anlamlı olarak artmış bulundu ( $p:0.019$ ,  $p<0.05$ ).

**Tablo-13:** HDL kolesterol ölçümlerine göre epikardiyal yağ dokusu kalınlığının değerlendirilmesi.

| HDL<br>(mg/dl) | n  | Epikardiyal yağ<br>dokusu<br>kalınlığı (mm)<br>Ort±SD | •p      |
|----------------|----|-------------------------------------------------------|---------|
| Tüm ≤40        | 45 | 5.59±1.89                                             | 0.019** |
| Olgularda >40  | 33 | 4.62±1.57                                             |         |

• :student t test

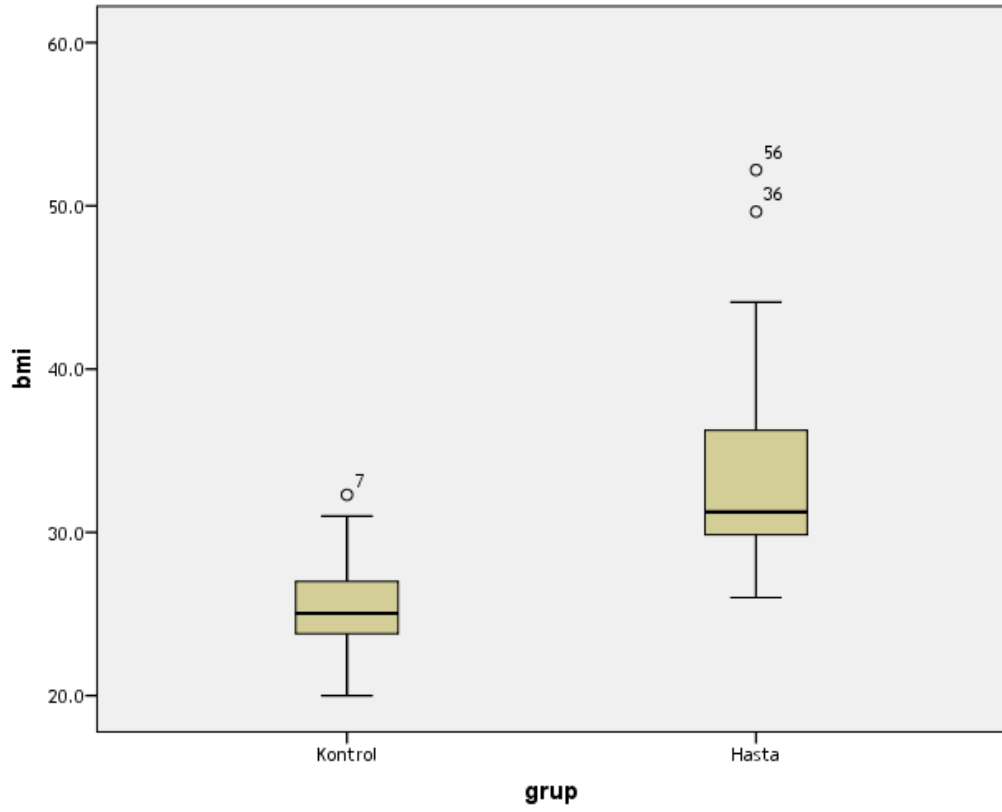
Çalışmamıza alınan metabolik sendrom grubunun HDL kolesterol düzeyine göre recovery 2. dakika kalp hızı toparlanması incelendiğinde HDL 'nin kalp hızı toparlanmasına istatistiksel anlamlı etki yapmadığı görüldü ( $p>0,05$ ).

**Tablo-14:** HDL kolesterol miktarının recovery 2. dakika kalp hızı değişimine etkisi

|         | HDL<br>(mg/dl) | n  | •p    |
|---------|----------------|----|-------|
| KHD2.dk | ≤40            | 18 |       |
| >43     | >40            | 21 | 0.096 |
| KHD2.dk | ≤40            | 27 |       |
| ≤43     | >40            | 12 | 0.32  |

•Mann-Whitney test

Çalışmaya alınan olguların beden kitle indeksi (BKİ); metabolik sendrom grubunda  $33.20 \pm 5.36$  (52.2-26.0)  $\text{kg/m}^2$ , kontrol grubunda ise  $25.56 \pm 2.78$  (32.3-20)  $\text{kg/m}^2$  saptandı.



**Şekil 5:** Hasta ve kontrol grubunda BKİ değişimi

Çalışmaya alınan olguların beden kitle indeksi (BKİ)'ne göre epikardiyal yağ dokusu oranları Tablo-15'de gösterilmiştir. Çalışmamızda BKİ ile epikardiyal yağ dokusu arasında lineer bir ilişki görülmüştür.

**Tablo-15:** BKİ ölçümlerine göre epikardiyal yağ dokusu kalınlığının değerlendirilmesi

|           |     | Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı (mm) |           | •p      |
|-----------|-----|---------------------------------------|-----------|---------|
| BKİ       | n   | Ort±SD                                |           |         |
| (mg/dl)   |     |                                       |           |         |
| Tüm       | ≤25 | 15                                    | 3.44±0.42 | 0.001** |
| Olgularda | >25 | 63                                    | 5.60±1.78 |         |

• student t test

Çalışmaya alınan olguların BKİ >25 olan olgularda, BKİ <25 olan olgulara göre epikardiyal yağ dokusu daha kalın bulundu (p:0.048) ve recovery 2.dakika kalp hızı toparlanması BKİ >25 olan olgularda anlamlı olarak daha düşük saptandı (p:0.001).

**Tablo-16:** BKİ ölçümlerine göre epikardiyal yağ dokusu kalınlığının KHD'ne etkisinin değerlendirilmesi

|               | BKİ<br>(mg/dl) | n  | Epikardiyal yağ dokusu          | •p      |
|---------------|----------------|----|---------------------------------|---------|
|               |                |    | <u>kalınlığı (mm)</u><br>Ort±SD |         |
| Tüm Olgularda | ≤25            | 15 | 3.44±0.42                       | 0.001** |
|               | >25            | 63 | 5.60±1.78                       |         |
| KHD2.dk >43   | ≤25            | 13 | 3.40±0.40                       | 0.048   |
|               | >25            | 26 | 4.59±1.58                       |         |
| KHD2.dk ≤43   | ≤25            | 2  | 3.65±0.63                       | 0.006** |
|               | >25            | 37 | 6.31±1.57                       |         |

• Mann-Whitney Test

Tüm olgular BKİ ölçümlerine göre kategorize edildiğinde; BKİ'nin epikardiyal yağ dokusundan bağımsız olarak kalp hızı toparlanmasını etkilemediği görüldü.

Çalışmaya alınan olgularda recovery 2. dakika kalp hızı değişimine (KHD2) etkili en önemli bağımsız değişkenin epikardiyal yağ dokusu olduğu saptandı (p<0,05) (Tablo-17).

**Tablo-17:** Kalp hızı değişkenliği ve epikardiyal yağ doku arasındaki ilişki.

|           | KHD2 | n  | Epikardiyal yağ dokusu          | •p      |
|-----------|------|----|---------------------------------|---------|
|           |      |    | <u>kalınlığı (mm)</u><br>Ort±SD |         |
| Tüm       | ≤43  | 39 | 6,17±1,64                       | 0.001** |
| Olgularda | >43  | 39 | 4,20±1,42                       |         |
| Hasta     | ≤43  | 34 | 6,52±1,43                       | 0.007** |
|           | >43  | 14 | 5,11±1,90                       |         |
| Kontrol   | ≤43  | 5  | 3,76±0,70                       | 0,83    |
|           | >43  | 25 | 3,68±0,68                       |         |

• Mann-Whitney Test



## TARTIŞMA ve SONUÇ

Metabolik sendrom, metabolik orjinli bir dizi risk faktörünün toplamıdır ve bu risk faktörleri kardiyovasküler hastalıklar içinde risk oluşturmaktadır. Metabolik sendroma eşlik eden insülin direnci protrombotik durum için suçlanan en önemli faktörlerden biridir. Metabolik sendrom sıklığı gelişmiş ülkelerde %22-39 gibi oldukça sık oranlarda görülmektedir (106).

Metabolik sendromun tanı kriterlerinden olan abdominal yağlanmanın pratik bir ölçümü kabul edilen bel çevresi ölçümü, subkutan yağ dokusu ile viseral yağlanmanın ayrımını net yapamadığından viseral yağlanmanın göstergesi olabilecek ucuz, kolay ulaşılabilir ve kantitatif ölçümlere ihtiyaç vardır. Epikardiyal yağ dokusu, mezenterik ve omental yağ dokusu ile aynı embriyolojik kökene sahiptir. Viseral yağ dokusu ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığını kıyaslayan araştırmalarda, obezite ile korele olarak epikardiyal yağ dokusunun da arttığını göstermiştir. Epikardiyal yağ dokusu diğer viseral yağ dokuları ile benzer embriyolojik kökenden geliştiğinden ekokardiyografik olarak viseral yağlanmanın kolay, ucuz ve kantitatif bir ölçümü olabilir (107).

Birçok çalışma bölgesel yağlanmanın istenmeyen metabolik ve kardiyovasküler olaylardan sorumlu olduğunu göstermiştir. Epikardiyal yağ dokusu metabolik aktif bir organdır ve kardiyak fonksiyonları etkileyen birçok biyoaktif molekül sentezlemektedir. Bu küçük, viseral yağ dokusunun, serbest yağ asitlerinden zengin ayrıca adiponektin, resistin ve koroner arter fizyolojisini etkileyen birçok inflamatuvar sitokin salgıladığı gösterilmiştir. Koroner by-pass işlemine giden birçok vakada gözlemsel olarak epikardiyal yağ doku miktarının arttığı gösterilmiştir. Epikardiyal yağ dokusunun ekokardiyografik olarak viseral obezitenin göstergesi olarak kullanımının pratik ve kullanışlı olacağı önerilmiştir (108).

Çalışmaya aldığımız MS grubunda EYD kalınlığının BKİ ve bel çevresi gibi viseral yağlanmanın indirek belirteçleri ile korele olması EYD'nin viseral yağlanma için kolay ölçülebilecek bir belirteç olduğunu göstermiştir.

EYD; BT, MRI gibi değişik tekniklerle ölçülebilmemesine rağmen Iacobellis ve arkadaşları ekokardiyografik ölçümün ucuz ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle ekokardiyografik ölçümü önermektedir. Bizde araştırmamızda transtorasik ekokardiyografi ile EYD kalınlığını ölçtük (89).

EYD kalınlığı birçok çalışmada yüksek LDL kolesterol, düşük HDL kolesterol, artmış BKi ve yüksek trigliserit düzeyleri ile korele bulunmuştur. Çakır E. ve arkadaşlarının 123 polikistik over sendromlu kadında EYD kalınlık miktarı ile subklinik ateroskleroz arasındaki ilişkiyi incelediği çalışmada EYD kalınlığı ile yüksek LDL düzeyleri korele bulunmuştur (120). Bizim çalışmamızda LDL düzeyinin EYD kalınlığına etki etmediği görüldü. Güllülü ve ark. (121) 36 premenopozal obez kadında yaptıkları araştırmada epikardiyal yağ dokusunun LDL kolesterol düzeyi ile ilişkili olmadığını saptamışlardır. Epikardiyal yağ dokusunun koroner arter hastalığının iyi bilinen risk faktörlerinden olan LDL kolesterol düzeyinden etkilenmemesi epikardiyal yağ dokusunun metabolik sendromlu hastalarda koroner arter hastalığı için bağımsız bir öngördürücü olabileceği fikrimizi desteklemektedir.

Epikardiyal yağ dokusunun koroner arter hastalığı ile ilişkisini inceleyen birçok çalışma epikardiyal yağ dokusunun kalp ile morfolojik ve fonksiyonel ilişkisi olan endokrin ve parakrin fonksiyonları olan bir organ olarak kabul edilmesi gerektiğini vurgulamıştır. Yapılan araştırmalarda koroner arter hastalığı olan bireylerde epikardiyal yağ dokusunda belirgin bir inflamatuvar yanıt olduğu bu yanıtın, diabetes mellitus, BKİ'den bağımsız olduğu gösterilmiştir. Chumakova GA ve ark. (109) koroner angiografi uygulanan 138 hastada yaptıkları incelemede çoklu koroner arter hastalığı olan olgularda epikardiyal yağ dokusunun anlamlı olarak daha kalın olduğunu göstermişlerdir. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı 1-23 mm arasında tanımlanmış ve >5mm olan grupta kardiyovasküler olay sıklığında artış bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda metabolik sendrom grubunda EYD kalınlığının >5mm ( $6,11 \pm 1,69$ ) bulunması koroner arter hastalığı için epikardiyal yağ dokusunun öngördürücü değerinin olabileceğini göstermiştir. Metabolik sendromu olan bireylerde erken yaşlarda epikardiyal yağ dokusu ölçümü

koroner arter hastalığı için öngördürücü olabilir. Celermajer ve ark. (110) Yaptıkları araştırmalarda aterosklerotik lezyonların klinik yansımalarında ve kardiyovasküler olayların kestiriminde endotel disfonksiyonun önemli olduğunu saptamışlardır. Aydın ve ark. (111) 50 hasta üzerinde yaptığı çalışmada metabolik sendromlu hastalarda, brakial arterde akım aracılı dilatasyonun metabolik sendromun diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile korele olarak azaldığı gösterilmiştir. Bütün bu bulgular EYD'nin endotel disfonksiyonun önemli göstergelerinden biri olduğunu göstermektedir.

Rutin olarak yapılan egzersiz stres testi bir hastanın kardiyovasküler performansını belirler. Egzersiz testi diğer testlerden daha ucuz olması ve ek bilgiler sağlaması açısından yararlı bir testtir. Egzersiz testi ile egzersiz kapasitesi, elektrokardiyografik değişiklikleri, ektopik atımları, egzersizle indüklenen anginayı, kalp hızı toparlanma indeksini ve kronotropik yanıtları saptama imkânı vardır (112).

Kalp hızı değişim miktarı, egzersizden sonra kalp hızının düşmesine verilen isimdir. Egzersiz sonrası kalp hızının, EKG'nin ve kan basıncının hemen hemen normale dönmesi yaklaşık 9 dakika sürer. Normal bireylerde egzersiz sonrası ilk 30 saniyede hızlı, daha sonra yavaş olarak kalp hızında düşme meydana gelir (113).

Kardiyovasküler hastalıklar ölümün önde gelen nedenlerinden biridir. Bu hastalarda HT, sol ventrikül kitlesi, hiperlipidemi, mikroalbüminüri ve hiperlipidemi koroner arter hastalığı gelişimi için önemli öngördürücülerdir. Bu öngördürücülerin nispeten geç ortaya çıkması güvenilirliklerini azaltmaktadır.

Metabolik sendromun fizyopatogenezinde önemli faktörlerden biri olan insülin direnci ve kalp hızı toparlanma indeksi üzerinde araştırmalar yapılmıştır. Shishehbor ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada trigliserid/HDL ile bozulmuş kalp hızı toparlanma indeksi arasında güçlü ilişki bulmuşlardır. Öne sürülen mekanizma insülin direnci ile sempatik aktivasyonun artması ve parasempatik aktivasyonun azalması olarak gösterilmiştir (114, 115).

İnsülin rezistanslı bireylerde sempatik tonus artmakta buna bağlı olarak kalp hızı değişim miktarı azalmaktadır. İnsülin dirençli bireylerde

ilerleyen dönemlerde otonomik disfonksiyon ve ani ölüm riski artmaktadır. Beta blokerler insülin duyarlılığını azaltmalarına rağmen, otonomik dengesizliği düzeltmekte ve buna bağlı olarak ani ölüm riskini azaltmaktadırlar. Kalp hızı değişim miktarı, basit prognostik bilgi olmasının ötesinde mevcut kanıtlarla değiştirilebilir bir risk faktörü olabilir.

Diyabet, açlık kan şekeri, endotel disfonksiyonu, geçirilmiş MI, düşük HDL kolesterol gibi birçok faktör azalmış kalp hızı toparlanma indeksi ile ilişkili bulunmuştur. Framingham Kalp Çalışması'nda diyabetiklerde kalp hızı değişkenliğinin azaldığı gösterilmiş ve bu durum sempatik-parasempatik dengesizliğe bağlanmıştır (116).

Vivekananthan ve ark. (117) koroner arter hastaları üzerinde yaptıkları araştırmalarda kalp hızı toparlanma indeksinin koronerdeki aterosklerozun yaygınlığından, sol ventrikül fonksiyonundan ve egzersiz kapasitesinden bağımsız olarak mortalitenin önemli bir prediktörü olduğu gösterilmiştir.

Lipid Research Clinics Prevalans çalışmasına alınan 5234 hastaya submaksimal bir egzersiz testinden sonra recovery 2. dakika kalp hızı toparlanma indeksine bakılmış ve <43 olan bireylerde >43 olan bireylere göre 12 yıllık takiplerde mortalitenin 2,58 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (118).

Çalışmamızda kalp hızı değişim miktarı efor stres testi ile incelendi. Kalp hızı değişim miktarını etkileyebilecek ilaç kullanımı, tiroid bozukluğu ve anemi gibi faktörler dışlandı. Çalışmamızda kalp hızı toparlanma indeksi için cut-off değer, Roc-Curve eğrisi kullanılarak 43 bulundu (EAA;0,82, p;0,001). Çalışmamıza alınan metabolik sendrom grubunda Lipid Research Clinics Prevalans çalışmasına benzer olarak recovery 2. dakika kalp hızı toparlanma indeksi <43 bulundu. Çalışmamızda metabolik sendrom ve kontrol grubunun egzersiz sonrası kalp hızı toparlanma indeksi kıyaslandığında; MS grubunda 2. dakika kalp hızı toparlanma indeksi, kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (p <0,005). MS grubunda recovery 2. dakika kalp hızı toparlanma indeksinin <43 bulunması MS'a eşlik eden otonomik disfonksiyonun göstergesi olabilir. Çalışmaya aldığımız hasta grubunun 30-

50 yaş aralığında olması otonomik disfonksiyonun erken yaşlarda başladığının bir göstergesidir (115).

Çalışmamızda kardiyovasküler hastalıklar ve tüm nedenlere bağlı ölüm için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul gören azalmış kalp hızı toparlanma miktarına EYD'nin etkili olup olmadığını ve EYD'nin bağımsız bir belirteç olarak kullanılabilirliğini saptamaya çalıştık. Şengül C. ve ark. Metabolik sendromlu hastalarda yaptıkları çalışmada epikardiyal yağ dokusunun diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak azalmış kalp hızı toparlanma miktarına etkili en önemli bağımsız değişken olduğunu saptamışlardır (119). Çalışmamızda EYD kalınlığının düşük HDL kolesterol, artmış BKİ ve yüksek trigliserid düzeyleri ile korele olarak arttığı görüldü. Çalışmamızda LDL kolesterol düzeyi ile EYD kalınlığı arasında ilişki saptanmamıştır. Bu risk faktörleri ile bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilen azalmış kalp hızı toparlanma indeksi kıyaslandı. Azalmış kalp hızı toparlanmasında bu risk faktörlerinin hiçbirinin EYD'den bağımsız olarak istatistiksel anlamlı düzeyde etki etmediği görüldü ( $p > 0,05$ ).

Çalışmaya alınan olguların epikardiyal yağ doku kalınlığının kalp hızı toparlanma miktarını; LDL kolesterol, HDL kolesterol, Trigliserid ve BKİ'den bağımsız olarak etkilediği bulundu. EYD kalınlığı fazla olan MS grubunda kalp hızı toparlanması anlamlı olarak azalmış bulundu ( $p; 0,007$ ). Çalışmaya alınan tüm olgular kıyaslandığında kalp hızı toparlanma miktarı  $< 43$  olan grupta EYD anlamlı olarak artmış bulundu ( $6,17 \pm 1,64$ ,  $p; 0,001$ ). Tüm olgular arasında kalp hızı değişkenliği  $> 43$  olan grupta EYD anlamlı olarak daha düşük saptandı ( $4,20 \pm 1,42$ ). Çalışmamızda EYD  $> 5$  mm olan grupta kalp hızı toparlanmasının azalması, Chumakova GA ve ark. (108) koroner arter hastalarında EYD'ni  $> 5$  mm saptadıkları çalışmayı desteklemektedir. Çalışmamızda saptadığımız bu bulgular MS hastalarında erken endotel disfonksiyonunu saptamada EYD'nin yararlı bir parametre olabileceğine dair literatür bilgilerini desteklemektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada, epikardiyal yağ dokusunun, koroner arter hastalığının ve ani ölümün prediktörü olarak kabul edilen azalmış kalp hızı toparlanma miktarını diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak etkileyip

etkilemediği araştırıldı. Çalışmaya aldığımız hasta grubunda kalp hızı toparlanma miktarına etkili en önemli bağımsız değişkenin EYD olduğu saptandı. Çalışmaya aldığımız hasta grubunun 30-50 yaş aralığında olması MS hastalarında EYD'nin kardiyovasküler olayları erken saptayabileceğini göstermiştir. Çalışmamız yüksek kardiyovasküler riski olan MS hastalarında, prognoz tayininde EYD'nin konvansiyonel ekokardiyografik ölçüm sırasında yararlı bir belirteç olabileceğini göstermiştir.

## KAYNAKLAR

1. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence Of The Metabolic Syndrome Among US Adults: Findings From The Third National Health And Nutrition Examination Survey. JAMA 2002;287: 356-59.
2. De-Bacquer D, De Backer G, Cokkinos D, et al. Overweight And Obesity inPatients With Established Coronary Heart Disease: Are We Meeting The Challenge? Eur Heart J. 2004; 25: 121-28.
3. Onat A. Kombine hiperlipideminin halkımızdaki sıklığı, eslik eden risk faktorleri ve koroner nisbi riski. Turk Kardiyol Dern Ars 1998;26: 425-31.
4. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. Am J Cardiol 1998;81: 18-25.
5. Sacks HS, Fain JN Human epicardial adipose tissue: a review. Am Heart J. 2007;153: 907–17.
6. Sscott M. Grundy. metabolic syndrom: A Growing Clinical Challenge. Medscape Cardiology 2004;8
7. Meigs JB. Epidemiology of the metabolic syndrome, Am J Manag Care 2002;8: 283-92.
8. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA 2002; 288: 2709-16.
9. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, et al. The TURDEP Group. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care 2002; 25:1551–6.
10. Satman İ, Omer B, Tutuncu Y et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol 2013; 28: 169–80.
11. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, et al. The Metabolic Syndrome: Prevalence And Associated Risk Factor Findings in The US Population From The Third National Health And Nutrition Examination Survey, 1988-94. Arch Intern Med 2003;163: 427-36.
12. Pankow JS, Jacobs DR Jr, Steinberger J, et al. Insulin resistance and cardiovascular disease risk factors in children of parents with the insulin resistance (metabolic ) syndrome. Diabetes Care 2004;27: 775-80.
13. Mills GW, Avery PJ, McCarthy MI, et al. Heritability estimates for beta cell function and features of the insulin resistance syndrome in UK families with an increased susceptibility to Type 2 diabetes. Diabetologia 2004;47: 732-38.
14. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. Am J Cardiol 1998;81: 18-25.
15. Grundy SM. Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol 2012;59: 635-43.
16. Kim H-K. Kim C-H. Ko K-H, et al. Variable association between components of the metabolic syndrome and electrocardiographic abnormalities in Korean adults. Korean J Intern Med 2010; 25: 174–80.

17. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005;112: 666–73.
18. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the US. *Diabetes Care* 2005;28: 2745–49.
19. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome and coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002;105: 2696-98.
20. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-89.
21. Morrow D, Ridker PM. C-reactive protein, inflammation and coronary risk. *Med Clin North Am* 2000; 84: 149-61.
22. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*. 1994; 331: 417–24.
23. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000; 342: 836–43.
24. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation*. 1998; 97: 2007–11.
25. Hayashi T, Boyko EJ, Leonetti DL, et al. Visceral adiposity and the risk of impaired glucose tolerance: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care*. 2003; 26: 650-55.
26. Tracy RP. Is visceral adiposity the "enemy within"? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21: 881-83.
27. Xu H, Uysal KT, Becherer JD, Arner P, et al. Altered tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) processing in adipocytes and increased expression of transmembrane TNF- $\alpha$  in obesity. *Diabetes*. 2002;51: 1876-83.
28. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry R. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care*. 2003;26: 2442-50.
29. Ito H, Nakasuga K, Ohshima A, et al. Detection of cardiovascular risk factors by indices of obesity obtained from anthropometry and dual-energy x-ray absorptiometry in Japanese individuals. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27: 232-37.
30. Chen SJ, Yen CH, Huang YC, et al. Relationships between Inflammation, Adiponectin, and Oxidative Stress in Metabolic Syndrome, *PLoS One*. 2012; 7: e45693.
31. Eknoyan Garabed . "Adolphe Quetelet (1796–1874)—the average man and indices of obesity". *Nephrology Dialysis Transplantation* 2008;23: 47–51.
32. Keys Ancel, Fidanza Flaminio, Karvonen Martti J, Kimura Noboru, Taylor, Henry L. "Indices of relative weight and obesity". *J Chronic Dis*. 1972;25: 329–43.
33. MacKay N.J. "Scaling of human body mass with height: The body mass index revisited". *J Biomech*. 2010;43: 764–6.
34. Nevill AM, Stewart AD, Olds T. Relationship between adiposity and body size reveals limitations of BMI. *Am J of Phys Anthropol*. 2006;129: 151–56.



35. Bray GA, Smith SR, Jonge L, et al. Effect of dietary protein content on weight gain, energy expenditure, and body composition during overeating. *JAMA*. 2012;307: 47–55.
36. Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Technical report, World Health Organization (2009).
37. Krakauer NY, Krakauer JC. A New Body Shape Index Predicts Mortality Hazard Independently of Body Mass Index *Plos One* 2012;7:e39504. doi: 10.1371/journal.pone.0039504. Epub 2012 Jul 18.
38. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: National Heart Lung and Blood Institute, National Institutes of Health The evidence report. Technical Report 2000;98–4083.
39. Heymsfield SB, Scherzer R, Pietrobelli A, et al. Body mass index as a phenotypic expression of adiposity: quantitative contribution of muscularity in a population based sample. *Int J Obes*. 2009;33: 1363–73.
40. Go´mez-Ambrosi J, Silva C, Galofre´ JC, et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes*. 2012;36: 286–94.
41. King NA, Hopkins M, Caudwell P, et al. Beneficial effects of exercise: shifting the focus from body weight to other markers of health. *Br J Sports Med*. 2009;43: 924–27.
42. Ko CH, Takahashi JS. Molecular components of the mammalian circadian clock. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 271–77.
43. Froy O. The relationship between nutrition and circadian rhythms in mammals. *Front Neuroendocrinol*. 2007;28: 61–71.
44. Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science* 2005;308: 1043–45.
45. Garaulet M, Madrid JA. Chronobiology, genetics and metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2009;20: 127–34.
46. Saper CB, Lu J, Chou TC, et al. The hypothalamic integrator for circadian rhythms. *Trends Neurosci*. 2005;28: 152-53.
47. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002;20: 2183–89.
48. M Garaulet, JM Ordova´s, JA Madrid. The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity *Int J Obes*. 2010;34:1667–83.
49. Gorman J C, Rhodes T, Mercuri M Et Al. The metabolic syndrome and risk of major coronary events. The Scandinavian Simvastatin Survival Study And The Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS ). *Am J cardiol*. 2004;93: 136-41.
50. Lee S, Jansen I et al. Inter-individual variation in abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue: Influence of measurement site *J Appl Physiol*. 2004;97: 948-54.
51. Shulman, G.I. Cellular Mechanisms of insulin resistance, *J Clin Invest*. 2000; 106: 171-76.

52. Heydari M, Freund J, Boutcher SH. The Effect of high-intensity intermittent exercise on body composition of overweight young males. *J Obes.* 2012; 135-43.
53. Rizzo M, Berneis K. Lipid triad or atherogenic lipoprotein phenotype: a role in cardiovascular prevention? *J. Atheroscler Thromb.* 2005;(12): 237–39.
54. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest.* 2000;106: 453-58.
55. Kern PA, Di Gregorio GB, Lu T, et al. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor- $\alpha$  expression. *Diabetes.* 2003;52: 1779–85.
56. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Circulation.* 2005;112: 2735-52.
57. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, et al. Prevalance of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995;25: 303-04.
58. Arıcı M, Turgan C, Altun B, Erdem Y, et al. Hypertension incidence in Turkey (HinT): A Population-Based Study *J Hypertens.* 2010;28: 240-44.
59. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2003;21: 1011–53.
60. Mule G, Nardi E, Cottone S, et al. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *J Intern Med* 2005;257: 503–13.
61. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. 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.
62. Kaiser T, Heise T, Nosek L, et al. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 2006;24: 1397–1403.
63. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens.* 2006;24: 3–10.
64. Rocchini AP. Obesity hypertension salt sensitivity insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2000;10: 287–94.
65. Helderman JH, Elahi D, Andersen DK Prevention of the glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium. *Diabetes.* 1983;32: 106–11.
66. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, et al. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 104: 787–94.
67. Grundy, S.M. What is the Contribution of Obesity to the Metabolic Syndrome? *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2004;33: 267-82.
68. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366: 1059–62.
69. Zimmet P, Alberti KG. Surgery or medical therapy for obese patients with type 2 diabetes? *N Eng J Med.* 2012;26: 1635-36.
70. Genest J, McPherson R, Frohlich J, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia

- and prevention of cardiovascular disease in the adult—2009 recommendations. *Can J Cardiol*. 2009;25: 567–79.
71. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, et al. The effect of mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57: 1299–1313.
  72. Richard C, Couture P, Desroches S, et al. Effect of the Mediterranean diet with and without weight loss on surrogate markers of cholesterol homeostasis in men with the metabolic syndrome . *Br J Nutr*. 2012;107: 705–11.
  73. Tabatabaei-Malazy O, Hasani-Ranjbar S, Amoli MM, et al. Gender-specific differences in the association of adiponectin gene polymorphisms with body mass index. *Rev Diabet Stud*. 2010;7(3): 241–46.
  74. Goh VH, Tain CF, Tong TYY, et al. Are BMI and other anthropometric measures appropriate as indices for obesity? A study in an Asian population. *J Lipid Res*. 2004;45: 1892–98.
  75. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ros R. Waist circumference and not body mass index explains obesity related health risk. *Am J Clin Nutr*. 2004;79: 379–84.
  76. Zhu S, Wang Z, Heshka S, et al. Waist circumference and obesity-associated risk factors among whites in the third National Health and Nutrition Examination Survey: clinical action thresholds. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:743–49.
  77. Tuomilehto J, Lindstrom J, Erikson JG, et al. 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: 1343–50.
  78. Yeboah J, Bertoni AG, Herrington DM, et al. Impaired fasting glucose and the risk of incident diabetes mellitus and cardiovascular events in an adult population: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2011;58: 140–46.
  79. Levitzky YS, Pencina MJ, D’Agostino RB, et al. Impact of impaired fasting glucose on cardiovascular disease: The Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51: 264–70.
  80. Meigs JB, Muller DC, Nathan DM, et al. The natural history of progression from normal glucose tolerance to type 2 diabetes in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Diabetes*. 2003; 52: 1475–84.
  81. Rhee MK, Herrick K, Ziemer DC, et al. Many Americans have pre-diabetes and should be considered for metformin therapy. *Diabetes Care*. 2010;33: 49–54.
  82. Faber DR, de Groot PG, Visseren FL. Role of adipose tissue in haemostasis, coagulation and fibrinolysis. *Obes Rev*. 2009;10: 554–63.
  83. Vinik AI, Erbas T, Park TS, et al. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24: 1476–85.
  84. Mertens I, Van Gaal LF. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obes Rev*. 2002;3: 85–101.
  85. Lundgren CH, Brown SL, Nordt TK, et al. Elaboration of type-1 plasminogen activator inhibitor from adipocytes. A potential pathogenetic link between obesity and cardiovascular disease. *Circulation*. 1996;93: 106–10.

86. Potenza MA, Addabbo F, Montagnani M. Vascular actions of insulin with implications for endothelial dysfunction. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;297: 568–77.
87. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA.* 2003;289: 1799–1804.
88. Marchington JM. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, foetal development and biochemical properties. *Comp Biochem Physiol B.* 1989;94: 225–32.
89. Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, Vecchi E, et al. Epicardial fat from echocardiography: new method for visceral adipose tissue prediction *Obes Res.* 2003;11: 304–10.
90. Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: new indicator of cardiovascular risk *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 5163–68.
91. Schejbal V. Epicardial fatty tissue of the right ventricle morphology, morphometry and functional significance. *Pneumologie.* 1989;43: 490–99.
92. Ridker PM, Gaboury CL, Conlin PR, et al. Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of angiotensin II. Evidence of a potential interaction between the renin-angiotensin system and fibrinolytic function. *Circulation.* 1993; 87: 1969–73.
93. Ahn SG, Lim HS, Joe DY, et al. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart* 2008;94: 120-27.
94. Reiner L I. Statistical analysis of the epicardial fat weight in human heart. *AMA Arch Pathol* 1995;60: 369–73.
95. Reiner L, Mazzoleni A, Rodriguez FL, et al. (1959). The weight of the human heart. Normal cases. *AMA Arch Pathol* 1959;68: 58–73.
96. Reiner LMA, Mazzoleni A, Rodriguez FL, et al. The weight of the human heart, II. Hypertensive cases. *Arch Pathol* 1961;71: 180–201.
97. Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterrano A et al. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *Am J Cardiol.* 2004;94: 1084–87.
98. Rabkin SW. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obes Rev* 2007;8: 253-61.
99. Gorter PM, De Vos AM, Van der Graaf Y Relation of epicardial and pericoronary fat to coronary atherosclerosis and coronary artery calcium in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol* 2008;102: 380-85.
100. Pond CM. Physiological specialisation of adipose tissue. *Prog.Lipid Res.* 1999;38: 225-48.
101. Paolisso G, Gualdiero P, Manzella D, et al. Association of fasting plasma free fatty acid concentration and frequency of ventricular premature complexes in nonischemic non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Cardiol* 1997;80: 932–37.
102. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003;108: 2460–66.

103. Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA: Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: The Framingham Heart Study. *Eur Heart J.* 2009;30: 850–56.
104. Ding J, Hsu FC, Harris TB, et al: The association of pericardial fat with incident coronary heart disease. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr.* 2009;90: 499–504.
105. Can MM, Can E, Ozveren O, et al. Epicardial fat tissue thickness in preeclamptic and normal pregnancies. *Obstetrics and Gynecology* 2012; 389-539.
106. Banne-Parikka P, Eriksson JG, Linstrom J, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its components: findings from a Finnish general population sample and the diabetes prevention study cohort. *Diabetes Care.* 2004;27: 2135–40.
107. Chumakova GA, Veselovskaia NG, Gritsenko OV, Kozarenko AA. Epicardial adiposity as risk factor of coronary atherosclerosis. *Kardiologia.* 2013;53: 51-6.
108. Park JS, Ahn SG, Hwang JW, et al. Impact of body mass index on the relationship of epicardial adipose tissue to metabolic syndrome and coronary artery disease in an Asian population. *Cardiovasc Diabetol.* 2010; 9:29.
109. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2005;2: 536-43
110. Celermajer D.S, Sorensen, K.E, Bull C, et al. Endothelium dependent dilatation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;24: 1468-74.
111. Aydin H, Toprak A, Deyneli O, et al. Epicardial fat tissue thickness correlates with endothelial dysfunction and other cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndrome. *Metab. Syndr Relat Disord.* 2010;8: 229-34.
112. Gharacholou SM, Scott CG, Borlaug BA, et al. Relationship between diastolic function and heart rate recovery after symptom-limited exercise. *J Card. Fail.* 2012;18: 34-40.
113. Imai K, Sato H, Hori M, et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:1529-35.
114. Shishehbor MH, Hoogwerf BJ, Lauer MS, et al. Association of triglycerides-to-HDL cholesterol ratio with heart rate recovery. *Diabetes Care.* 2004;27: 936-41.
115. Chacko KM, Bauer TA, Dale RA, et al. Heart rate recovery predicts mortality and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc.* 2008;40: 288-95.
116. Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, et al. Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. *JAMA* 2000;284: 1392-98.
117. Vivekananthan DP, Blackstone EH, Pothier CE, et al. Heart rate recovery after exercise is a predictor of mortality, independent of the angiographic severity of coronary disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42: 831-38.

- 118.** Cole CR, Foody JM, Blackstone EH, et al. Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort. *Ann Intern Med* 2000;132: 552-55.
- 119.** Şengül C, Duman D. The association of epicardial fat thickness with blunted heart rate recovery in patients with metabolic syndrome. *Tohoku J. Exp. Med.* 2011;224: 257-62
- 120.** Cakir E, Doğan M, Topaloğlu o, Ozbek M, et al. Subclinical atherosclerosis and hyperandrogenemia are independent risk factors for increased epicardial fat thickness in patients with PCOS and idiopathic hirsutism. *Atherosclerosis*, 2013;226: 291-5
- 121.** Gullulu S, Tutuncu A, Cander S, et al. Relationship between epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese premenopausal female subjects. *Obesity Reviews*. 2011;12: 63-279

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli katkılarından dolayı sayın hocalarıma; öncelikle tez danışmanım Doç. Dr. Bülent Özdemir olmak üzere, Uludağ Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Ali Aydınlar, Prof. Dr. Ethem Kumbay, Prof. Dr. Ali Rıza Kazazoğlu, Prof. Dr. Osman Akın Serdar, Prof. Dr. Sümeyye Güllülü, Prof. Dr. Dilek Yeşilbursa, Prof. Dr. İbrahim Baran, Doç. Dr. Aysel Aydın Kaderli, Doç. Dr. Tunay Şentürk ve Uzm. Dr. Saim Sağ'a,

Dahiliye Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Mustafa Yurtkuran nezdinde tüm Dahiliye Anabilim Dalı hocalarıma,

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ercüment Ege nezdinde tüm Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma,

5 yıllık uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan gurur duyduğum öncelikle Uzm. Dr. Özlem Karaca ve Araştırma Görevlileri Dr. Ahmet Yıldırım, Dr. Ufuk Polat ve Dr. Serhat Çalışkan olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma,

Bana desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili annem Esengül BÖYÜK, babam Hasan BÖYÜK, kardeşlerim Dr. Ebubekir BÖYÜK ve Elif BÖYÜK ile her zaman yanımda olan eşim Züleyha BÖYÜK'e,

Ve ihtisas süresi boyunca her zaman yanımda olan isimlerini sayamadığım Uludağ Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

## ÖZGEÇMİŞ

AD, SOYAD: Ferit BÖYÜK

ADRES: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim  
Dalı, Görükle, Bursa

DOĞUM TARİHİ: 25 Ekim 1982

DOĞUM YERİ: Şenkaya- ERZURUM

MEDENİ HALİ: Evli

E-mail: doctorferit1985@hotmail.com

YABANCI DİLİ: İngilizce

ÖĞRENİM DURUMU:

1989-1994 Alıcık Köyü İlkokulu, ERZURUM.

1994-1997 Oltu Ortaokulu, ERZURUM

1997-2001 Erzurum İbrahim Hakkı Fen Lisesi, ERZURUM

2001-2007 İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

Haziran 2008 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim  
Dalı'nda uzmanlık eğitimine başladım. Halen araştırma görevlisi olarak  
çalışmaktayım.