

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Hasan GÖK
ANABİLİM DALI BAŞKANI

OBEZ VE METABOLİK SENDROMLU HASTALARIN YENİ
EKOKARDİYOĞRAFI PARAMETRELERİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatih KOÇ

Tez Danışmanı

Doç.Dr. Mehmet TOKAÇ

Konya 2006

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
KISALTMALAR.....	2
1. GİRİŞ.....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Metabolik Sendromda Temel Bilgiler.....	5
2.1.1. Tanım.....	5
2.1.2. Epidemiyoloji.....	5
2.1.3. Tanı Kriterleri.....	6
2.1.4. Patogenezi ve Risk Faktörleri	7
2.1.5. Metabolik Sendrom ve Kardiyovasküler Hastalıklar.....	12
2.1.6. Metabolik Sendrom ve Diyabet	15
2.1.7. Metabolik Sendrom ve Ekokardiyografi.....	16
3. MATERYAL–METOD.....	21
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA.....	31
6. ÖZET.....	37
7. SUMMARY.....	39
8. KAYNAKLAR.....	41
9. TEŞEKKÜR.....	47

KISALTMALAR

AHA: Amerikan Kalp Cemiyeti

ATP: Yetişkin Tedavi Paneli

BKİ: Beden Kütle İndeksi

DM: Diyabetes Mellitus

EKO: Ekokardiyografi

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HT: Hipertansiyon

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KKY: Konjestif Kalp Yetersizliği

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

MPI: Miyokard performans indeksi

MS: Metabolik sendrom

NCEP: Ulusal Kolesterol Uygulama Programı

PW: Pulsed wave

SV: Sol Ventrikül

TG: Trigliserid

TK: Total kolesterol

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Fiziksel aktivite azlığı ve hazır yemenin artması ile tüm dünyada oldukça yaygın hale gelen metabolik sendrom (MS)'da, tip 2 Diyabetes mellitus (T2DM) 5 kat, kardiyovasküler hastalık riski 2-3 kat artmıştır.

Metabolik sendrom parametrelerinden biri olan abdominal obezite, tanım olarak vücuttan aşırı yağ birikimine bağlı olup, sıklıkla birlikte kullanılmasına rağmen aşırı kilodan farklı bir kavramdır. Aşırı kilo, boy ve yaşa göre standarttan daha fazla olanları belirtirken, abdominal obezite aşırı vücut yağını belirtir. Amerikan kalp cemiyeti (AHA) obeziteyi, koroner arter hastalığı (KAH), sol ventrikül (SV) disfonksiyonu, konjestif kalp yetersizliği (KKY) ve kardiyak aritmiler için düzeltilebilir bağımsız bir risk faktörü olarak bildirmiştir. Benzer şekilde miyokard infarktüsü geçiren hastaların yaklaşık olarak üçte ikisinin beden kütle indeksleri (BKİ) normalden daha yüksek bulunmuştur. Obezite SV kütle artışı, sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu ve tüm istenmeyen kardiyovasküler olaylar için belirteç olup aynı zamanda prelinik kardiyak olaylar için de belirleyici bir faktördür.

Sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları artmış, mortalite ve morbidite ile yakından ilişkilidir. Hipertansiyon, SV hipertrofisi ve KAH, diyastolik disfonksiyonun bağımsız belirteçleridir. Bu faktörlere ek olarak yüksek BKİ, artmış vücut yağ miktarı ve DM, diyastolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir. Sol ventrikül yetmezliği bulguları ile başvuran hastaların yaklaşık % 30-40'ında diyastolik disfonksiyon bulunur. Diyastolik disfonksiyonun erken tanı ve tedavisi kalp yetersizliğinin ilerlemesi ve ölüm üzerine önleyici etki yapabilir. Obez kişilerde, özellikle ekzantrik tipte ama konsantrik tipte de olabilen sol ventrikül hipertrofisi, sağ ventrikül hipertrofisi ve sol atriyal genişleme sık gözlenen bulgulardır. Obezite ile birlikte hipertansiyondan bağımsız biçimde sol ventrikül kütlelerinde artış olur. Bunun en önemli nedeni; sodyum ve su tutulumuna bağlı olarak artmış olan intravasküler hacimdir. Bu da SV atım hacmi ve kalp debisi artışı ile sol ventrikül duvarında bir basınç oluşturur. Sonunda özellikle ekzantrik tipte SV hipertrofisi ve diyastolik fonksiyon bozukluğu meydana gelir.

Obez hastalarda transtorasik ekokardiyografi (EKO) teknik olarak zor olabilir. Çoğunlukla iyi bir ekokardiyografik pencere sağlanamaması nedeniyle hastaların yalnızca %10-50'sinde tam EKO çalışmaları mümkün olmaktadır. Obez hastalarda SV fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesi önemli olmasına rağmen, yaş, kalp hızı, PR intervali, solunum ve ön-art yük gibi fizyolojik değişkenlerden dolayı standart Doppler parametreleri etkilenmekte ve patolojik değişiklikleri maskeleymektedir. Son yıllarda kullanıma giren doku

Doppler yöntemi fizyolojik değişikliklerden daha az etkilenerek, SV diyastolik fonksiyonlarının daha doğru olarak değerlendirilmesine olanak sağlar.

Miyokard performans indeksi (MPI), sistolik ve diyastolik fonksiyonların her ikisini birden, kalp hızı, kan basıncı ve ventrikül geometrisi gibi faktörlerden etkilenmeksizin değerlendirmemize yardımcı olan, SV fonksiyonların invazif değerleri ile korele yeni bir parametredir. Konvansiyonel Doppler yöntemi ile hesaplanabileceği gibi, bu yöntemin bazı potansiyel teknik problemlerinin üstesinden gelmek için, mitral anulusdan PW doku Doppler yöntemi ile de hesaplanabilir.

Obezite ve metabolik sendromun sol ventrikül diyastolik ve sistolik fonksiyonlarına etkisi, geçmişte yapılan çalışmalarda konvansiyonel ekokardiyografik yöntemlerle gösterilmiştir. Çalışmamızın temel amacı, metabolik sendrom kriteri taşıyan obezler ile metabolik sendrom kriteri taşımayan obezlerde SV sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının konvansiyonel metodlar ve yeni ekokardiyografik parametrelerin kullanılarak değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Metabolik Sendromda Temel Bilgiler

2.1.1. Tanım

Metabolik sendrom; santral obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve insülin direnci ile karakterize sık görülen bir hastalıktır. Obezite ve insülin direnci MS ile eş anlamlı olmasalar bile adipozit fizyolojisi ve karbonhidrat metabolizmasındaki bozukluklardan dolayı ayrılmaz özellikler taşırlar. Metabolik sendrom bileşenleri arasındaki ilişkiyi açıklamanın güçlüğüne rağmen, bu hastalarda T2DM ve kardiyovasküler hastalık riskinin oldukça yüksek olduğu iyi bilinmektedir (1).

2.1.2. Epidemiyoloji

Önemli bir halk sağlığı problemi olan MS'un prevalansı dünyada obezitenin artışı ve sedanter yaşamın katkısı ile giderek artmakta ve bu durum özellikle T2DM, kardiyovasküler hastalıklar ve birçok hastalığın sıklığını artırmaktadır (2). Dünyanın çeşitli yerlerinde yapılan çalışmalarda MS sıklığı erkeklerde % 7.9-43.6, kadınlarda % 7-56.7 gibi çok değişik oranlarda bildirilmektedir. Türkiye de yapılan sınırlı ve bölgesel çalışmalarda MS sıklığı erkeklerde % 23.7-27, kadınlarda % 8.6-39.1 oranlarında tespit edilmiştir (3). TEKHARF çalışması verilerine göre ülkemizde MS görülme sıklığı, erkeklerde 40-49 yaş grubunda % 44, kadınlarda 60-69 yaş grubunda % 56 gibi yüksek değerlere ulaşmaktadır (4). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği tarafından planlanan Türkiye'nin 7 bölgesinde 22 ilde 7148 kişinin katıldığı çalışmada MS sıklığı erkeklerde %34.9, kadınlarda %40.1 bulunmuştur. MS sıklığı 50-59 yaş grubunda %48.4, 60-69 yaş grubunda % 43 olarak tespit edilmiştir. Bölgelere göre değerlendirildiğinde ise en fazla İç Anadolu Bölgesi'nde % 41,2 ve Akdeniz Bölgesi'nde %38 bulunmuş, yerleşim yerlerine göre ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. İllere göre ise en yüksek %49.1 ile Konya'da tespit edilmiştir.

2.1.3. Metabolik sendrom tanı kriterleri

Metabolik sendrom tanısı için kullanılan çeşitli tanı kriterleri vardır. Dünya sağlık örgütü (WHO)'nün, MS tanı kriterleri içerisinde insülin direnci yer almasına karşın (Tablo1), Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) 2001 Yetişkin Tedavi Paneli (ATP) III, insülin

direnci içermeyen ancak daha sıkı metabolik eşik değerleri hedefleyen tanı kriterleri kullanılmıştır (Tablo 2). Son olarak ise Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2005 metabolik sendrom kongresinde MS için tanı kriterleri önerilmiştir (5)(Tablo 3).

Tablo 1. WHO (Dünya sağlık örgütü) MS tanı kriterleri- 1999

Aşağıdakilerden en az biri:

- İnsülin direnci
 - Bozulmuş glukoz toleransı
 - Aşikar DM
- ve

Aşağıdakilerden en az ikisi:

- Hipertansiyon (>140/90 mmHg veya ilaç kullanıyor olmak)
- Dislipidemi (TG >150 mg/dL veya HDL E <35 mg/dL, K <39mg/dl)
- Abdominal obezite (BKİ >30 kg/m² veya bel/kalça oranı erkekte 0,90, kadında 0,85)
- Mikroalbuminüri (İdrar albumin atılımı >20mcg/dk veya albumin/kreatinin oranı >30mg)

DM: Diyabetes mellitus, TG: Triglicerid, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, E: Erkek,K: Kadın, BKİ: Beden kütle indeksi.

Tablo 2. NCEP ATP III Metabolik sendrom tanı kriterleri-2001

Aşağıdakilerden en az üçü:

- Abdominal obezite (Bel çevresi: E >102 cm, K >88 cm)
- Hipertrigliseridemi (TG ≥150 mg/dL)
- Düşük HDL (E <40 md/dL, K <50 mg/dL)
- Hipertansiyon (KB ≥130/85mmHg)
- Hiperglisemi (Açlık kan glukozu ≥110 mg/dL)

TG: Triglicerid, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, E: Erkek,K: Kadın, KB: Kan basıncı.

Tablo 3. IDF Metabolik sendrom tamı kriterleri-2005

Santral obezite (Bel çevresi: E >94 cm, K >80 cm)

İlaveten aşağıdakilerden ikisi

- Hipertrigliseridemi (TG \geq 150 mg/dL veya TG düşürücü tedavi alıyor olmak)

- Düşük HDL (E <40 md/dL, K <50 mg/dL veya HDL yükseltici tedavi alıyor olmak)

- Hipertansiyon (KB \geq 130/85 mmHg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak)

- Hiperglisemi (Açlık kan glukozu \geq 100 mg/dL veya önceden T2DM tanısı almış olmak)

DM: Diyabetes mellitus, TG: Trigliserid, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, E: Erkek,K: Kadın.

2.1.4. Metabolik sendrom patogenezi ve risk faktörleri

2.1.4.1. Metabolik sendrom gelişiminde genetik faktörler

Metabolik sendrom; insülin direnci, dislipidemi, abdominal obezite ve hipertansiyon gibi çeşitli bileşenleri içerir. Bu farklı klinik durumlar hastalık oluşumundaki farklı birkaç metabolik yoldaki bozukluktan kaynaklanır. Bu nedenle çoklu genetik sebepler metabolik sendromun patogenezi ve progresyonundan sorumlu olabilir. Ancak insan genomunda geçen on yılda belirgin bir değişiklik olmamasına rağmen MS prevelansındaki aşırı artış, genetiğin yanı sıra güçlü bir gen-çevre ilişkisini düşündürmektedir. Beslenmenin MS gelişiminde önemli bir rol oynadığına dair güçlü deliller vardır. Gerçekten de obezite MS gelişiminde anahtar rol oynayan etyolojik bir faktördür. Hastalığın genetik komponentini tespit etmek için yapılan çalışmalarda prevelans açısından ırklar arasında oldukça belirgin farklılıklar bulunmuştur (6). Yapılan bir çalışmada ailesel geçiş ile açlık kan glukozu, insülin, TG ve HDL seviyeleri arasında ilişki ortaya konulmuştur (7). Obezite, glukoz intoleransı ve HDL düşüklüğü monozigot ikizler arasında dizogot ikizler arasında olandan daha yüksek bulunmuştur (8). Genetik olarak MS genleri ile donatılmış kişilerde, klinik bulguların ortaya çıkmasında çevresel etkenler son derece önemlidir (6).

2.1.4.2. Metabolik sendrom gelişiminde beslenme faktörleri

Obezitenin metabolik sendrom gelişiminde anahtar bir rol oynadığı gösterilmiştir. Adipoz doku glukoz homeostazı ve yağ asitleri üzerinden, insülin direnci ve metabolik sendrom gelişimine neden olur (9). Aşırı yağ dokusu ve enerji depolanması periferik dokularda TG depolanmasını artırır, kas ve yağ dokuda glukoz alımını azaltır; insülin direncine neden olur. Ayrıca yağ dokusu başta glukoz ve yağ metabolizması üzerine etkili insülin sentezini etkileyen ve insülin direncine neden olan adipositokin olarak da bilinen pek çok hormon ve tümör nekroz faktörü (TNF)- α , interlökin (İL)-6, ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) gibi prokoagülan maddeler salgılar (10).

2.1.4.3. Metabolik sendrom gelişiminde obezite

Bazı genler çizgili kaslarda insülin etkisini bozarlar. Periferik dokularda gelişen insülin direnci sonucu hiperinsülinemi gelişir. Obez hastalarda insülin etkisinde ve hücre içi hareketinde belirgin defektler saptanmıştır. Bu defektler primer olarak postreseptör insülin direncini de gösterir (5).

Adiponektin

Adiponektin, yağ dokuda sekrete edilen obezite ve insülin direncinde düzeyi azalan bir proteindir. Karbonhidrat intoleransı, T2DM, ve iskemik kalp hastalığında da serum adiponektin düzeyleri düşük bulunmuştur. İnsülinin etkisini KC'de artırıp glukoz yapımını azaltır, insülin duyarlılığını artırır. İskelet kasında TG düzeyini azaltır, antiaterojenik ve antienflamatuvar etkileri vardır. Damar duvarında monosit-makrofaj migrasyonunu ve köpük hücre dönüşümünü azaltır. Plazma adiponektin düzeyleri; kan şekeri, insülin, BKİ ve TG ile ters, HDL ve insülin duyarlılığı ile doğru orantılıdır (11,12).

Leptin

Obezlerde leptin düzeyleri artar. Leptin hepatositlerde insülin etkisini inhibe eder ve glukoneogenezi arttırır (5). Leptinin etkileştiği biri membrana bağlı olan ve sitoplazmik uzantısı olan, diğeri ise çözünebilir, membrana bağlı olmayan ve sitoplazmik uzantısı olmayan olmak üzere iki farklı reseptör tipi bulunmuştur. Metabolik sendrom'u olmayan kişilerde leptinin daha çok çözünebilir reseptörü ile bağlı olarak plazmada bulunduğu, MS'lu kişilerde ise çözünebilir reseptörlerin azaldığı ve serbest leptinin plazma düzeyinin yükseldiği

ve buna karşın leptinin santral etkilerinin zayıfladığı söylenebilir. İnsülin direnci indeksleri ile çözünebilir leptin reseptörü arasında negatif korelasyon vardır. Bu bulgular eşliğinde MS'lu kişilerde insülin direncine benzer şekilde selektif leptin direncinden de söz edilebilir (13).

Rezistin

Özellikle beyaz yağ dokusunun bir ürünü olup, kahverengi yağ dokusundan oldukça az salgılanır. Genetik olarak obez olan veya beslenme ile obez hale getirilen farelerde plazma rezistin düzeyinin arttığı saptanmıştır (14). İnsanlarda yapılan çalışmaların sonuçları ise rezistin ile insülin direnci ilişkisinin umulduğu gibi sabit bir bulgu olmadığını ortaya koymuştur. Bu konu ile ilgili daha çok çalışma yapılması gereksinimi vardır (15).

Sonuç olarak metabolik sendrom, patogenezinde çok sayıda faktörün rol oynadığı kompleks bir bozukluktur. Obezite ve hiperinsülineminin primer etken mi, yoksa insülin direncine sekonder olarak mı ortaya çıktığı hala netlik kazanmamıştır. İster başlatıcı bir neden olsun, isterse sekonder insülin direncine bağlı gelişsin, lipolitik aktivitesi ve salgıladığı adipositokinler aracılığı ile metabolik sendrom gelişiminde ve sonuçlarının ortaya çıkmasında özellikle abdominal obezitenin önemli etkileri vardır (15).

2.1.4.4. Metabolik sendrom gelişiminde dislipidemi

Dislipidemi kardiyovasküler hastlıklarla yakından ilişkili olup dikkatle takip ve tedavi edilmelidir. Trigliserid (TG) seviyesi için 150 mg/dL, MS için sınır değerdir. Bu sınır değer HDL için ATP III de erkeklerde 40 mg/dL ve kadınlarda 50 mg/dL olarak bildirilmiştir. Metabolik sendrom için bir hastayı değerlendirirken total kolesterol veya düşük dansiteli lipoprotein (LDL) değeri kapsama kriteri olarak kullanılmaz (16). Metabolik sendromlu hastalar, hipertrigliseridemi, apo B düzeylerinde ve küçük yoğun LDL düzeylerinde artış, özellikle HDL2 fraksiyonunda olmak üzere HDL kolesterol düzeylerinde düşüklük ile karakterize özel bir dislipidemi gösterirler. Hepatik VLDL, TG ve VLDL apoB çıkışında artış gibi obezitenin sekonder etkileri yanında, hepatik lipaz sentezinin artışı kolesterol ester transfer proteininin olağan etkiler ile ortaya çıkan birçok lipoprotein anomalisi, aterojenik dislipidemiye neden olur (1). Aterojenik dislipidemide temel bozukluk, apoB içeren lipoproteinlerin dolaşıma verilmesindeki artıştır (17). Bu lipoproteinlerin aşırı üretilmesindeki asıl neden ise serbest yağ asitlerinin (SYA) aşırı miktarda karaciğere gelmesidir. İnsülin direncinin varlığında, yağ dokusunda hormon duyarlı lipaz aktivitesi baskılanamaz bu nedenle

yağ dokusundan SYA çıkışında artış olur. Karaciğere gelen SYA'leri ya mitokondri içine girerek okside olurlar ya da trigliseride reesterifiye edilerek VLDL yapımının artışına neden olurlar (18). Birçok obez hastada, aşırı VLDL üretimine rağmen hipertrigliseridemi görülmemektedir (19). Aşırı TG yüksekliği varsa (genetik defekt gibi) olasılıkla ikinci bir neden daha vardır. Obezite mutlaka trigliseridemi'ye neden olmuyorsa da hipertrigliseridemisi olan hastaların çoğu obezdir. Dolaşımdaki aşırı trigliseridler diğer lipoproteinleri de etkiler. Hipertrigliseridemi, iki yolla HDL'yi düşürür. Birincisi; LPL aktivitesinin azalmasına bağlı olarak lipolizdeki bozulmadır. Lipoliz sırasında ortaya çıkan kalıntılar, HDL'nin olgunlaşmasını sağlamaktadır. Lipoliz azalınca HDL'nin oluşumu için gerekli yüzey kalıntıları da azalacaktır. İkinci neden ise VLDL ve HDL arasında kolesterol esteri ve trigliseridlerin transportunun kolesterol ester transfer protein (CETP) aracılığı ile artışıdır. Trigliserid'den zengin lipoproteinlerden, CETP aracılığı ile HDL'ye transfer olan trigliseridler, HDL'nin trigliserid içeriğini artırır. Trigliseridden zengin HDL, hepatik lipaz aktivitesini artırarak daha çok hidrolize edilir. Obez kişilerde hepatik lipaz aktivitesi de artmıştır (20). Hepatik lipazın primer hedefi lipoproteinlerdeki fosfolipidlerdir. Aktivitesinde artış olduğunda HDL yüzeyindeki fosfolipidleri yıkarak HDL'nin çapını küçültür ve HDL düzeylerini düşürür.

Karaciğere gelen aşırı SYA, sadece VLDL üretimini artırmakla kalmaz, ATP binding cassette transporter A1 (ABCA1) salınımını da bir nükleer transkripsiyon faktörü olan LXR-alfanın oksisteroller ile bağlanma ve aktivasyonunu engelleyerek azaltır (21). ABCA1, Apo1 lipidasyonu ve yeni HDL partiküllerinin oluşmasında önemli bir taşıyıcı proteindir. İnsülin direnci ve SYA artışı, ABCA1 fonksiyonlarını baskılar ve hepatik HDL yapımını azaltır. Oksisterollerin ABCA1 gen ekspresyonunu yapmasını da inhibe ederler ve makrofajlarda ABCA1 degradasyonunu artırır (22).

LDL kolesterol düzeyi MS'lu kişilerde yüksek olmasa bile, küçük yoğun LDL partikülleri artmakta bunlar da ateroskleroz riskini artırmaktadır. LDL partikülleri çaplarına göre iki farklı örnek gösterirler. Çapı 25.5 mm'den büyük olanlar A tip, çapı küçük olanlar ise B tip olarak isimlendirilmektedir. Küçük yoğun LDL partiküllerinin (tip B) KAH riskini 3 kat artırdığı bilinmektedir (23). Bunun nedeni küçük yoğun LDL partiküllerinin normal LDL partiküllerine göre damar duvarını kolaylıkla geçmesi, okside olması ve LDL reseptörlerine bağlanma afinitesinin düşük olmasıdır (24). Okside LDL, antijenik karakter alır ve antikor yapımını uyarır, endotel hücrelerini hasara uğratar, nitrik oksit yapımını engeller, monositleri

damar düz kasına çeker ve subintimal aralığa göçünü artırır. Ayrıca büyüme faktörlerini uyarır, adezyon molekülleri, sitokin ve inflamatuvar moleküllerin yapımını uyarır (25). Küçük yoğun LDL'ler izole olarak nadiren görülürler. Genellikle hipertrigliseridemi, HDL düşüklüğü, abdominal obezite, insülin direnci ve endotel fonksiyon bozukluğu ve tromboza duyarlılığın arttığı bir seri metabolik bozuklukla birlikte (23).

2.1.4.5. Metabolik sendrom gelişiminde insülin direnci

Metabolik sendrom ilk tanımlandığından beri patojenezindeki birliktelikten olsa gerek her zaman insülin ve insülin direnci ile birlikte anılmıştır. Bu durum bir dönem metabolik sendroma “İnsülin rezistans sendromu” denmesine de neden olmuştur. İnsülin direnci başta T2DM olmak üzere tip 1 DM, hipertansiyon ve metabolik sendrom gibi hastalıkların patojenezinde rol oynamaktadır. Beslenme bozukluğu ve aktivite azlığı gibi çevresel faktörler de periferik insülin direncinin gelişiminde etkilidirler (26).

İnsülin direnci, verilen insülin miktarına beklenen yanıtta daha zayıf biyolojik yanıt alınmasıdır. Ayrıca glukoz homeostazisinde, insülin etkisinin bozulması ya da insüline verilen yanıtta eksiklik de denilebilir (26). İnsülin direnci ve yağ dokusunda artış, T2DM patojenezinde önemlidir. İnsülin direncinde; bir yandan plazma lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesi azalır plazma trigliseridleri artarken, bir yandan da karaciğerde LPL aktivitesinin artması nedeniyle HDL'nin yıkımı hızlanır. İnsülin direncinin özelliklerinden biri de artmış plazma serbest yağ asitleri (SYA) konsantrasyonudur. SYA karaciğerde trigliserid birikmesini uyarır. Fakat SYA'ların insülin direnci oluşumundaki rolü bundan daha karmaşık mekanizmaları da içerir.

Adipoz doku sadece bir enerji deposu değil, dolaşıma birçok peptid hormon, kompleman faktörü ve sitokin salgılayan bir endokrin organdır. Normal insülin etkisi insülini hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanıp, reseptörün intrinsek tirozin kinaz aktivitesini başlatmasıyla gerçekleşir. Yakın zamanda yapılmış çalışmalar, SYA'nın insülin direnci patojenezindeki rolleri hakkında fikir vermektedir. Görülmüştür ki; SYA'lar hem kas dokusunda glukoz alımını azaltmak hem de karaciğerden glukoz çıkışını arttırmak yönünde insülin karşıtı etkiler sergilemektedirler. Her iki dokuda da SYA'ların hücrede açıl koenzim A (CoA) türevlerinin miktarını arttırdıkları ve artan açıl CoA'nın da normal tirozin fosforilasyon kaskadına karşı çalışan serin kinaz moleküllerinin etkisini arttırdığı anlaşıldı. Obez insanlardaki “ektopik adipoz doku” (hedef organlarda biriken trigliserid) sözü edilen açıl CoA moleküllerinin önemli bir kaynağıdır. Adipoz dokudan salınan İL-6 ve TNF- α gibi moleküllerin de metabolizma üzerine olumsuz etkileri vardır (27).

Bunların dışında MS'a eşlik eden protrombotik durumla da insülin direncinin ilişkisi vardır. Hiperinsülinemi, karaciğerde fibrinojen ve PAİ-1 yapımını uyarmaktadır; bu ikisi de aterogeneizde rolü olan protrombotik durumu ortaya çıkarmaktadır (27).

2.1.5. Metabolik sendrom ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Bir çok araştırmada metabolik sendrom tanısı almış hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı tespit edilmiştir. Metabolik sendrom hastaları 3-3.5 kat artmış kardiyovasküler riske sahiptirler. Klasik MS kriterleri içine dahil olmasa bile C-reaktif protein (CRP) yüksekliği de metabolik sendrom hastalarında artmış kardiyovasküler riskin bir göstergesidir (28). Obezite kardiyak yapı ve fonksiyon anomalilerine neden olur. Bu anomaliler obezitenin süresi ve derecesi ile ilişkilidir. Obez hastalarda total kan volümü artar ve periferik vasküler direnç düşer. Ventrikül doluş basıncı artar ve duvar stresini artırır, sonuçta sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik disfonksiyon gelişir.

2.1.5.1. Metabolik Sendrom ve Hipertansiyon

Yüksek kan basıncı kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere böbrek ve beyin damar hastalıkları için major bir risk faktörüdür. Esansiyel hipertansiyon tüm hipertansiyon vakalarının %95 ve daha fazlasından sorumludur (16). Hipertansiyonlu hastaların yaklaşık % 50'si insülin rezistan ve hiperinsülinemiktir (29,30). Hipertansiyonun deneysel ve genetik modellerinde insülin direnci gösterilmiş olmasına ve hipertansiyonun insülin direncinin bir bileşeni olmasına karşın aradaki ilişki net olarak belli değildir. Hipertansif hastalarda glukoz, insülin ve lipoprotein metabolizma bozuklukları vardır ve bu patolojiler hipertansiyon patogenezi ve komplikasyonlarından da sorumludur (31).

Tüm dünyada özellikle de endüstri toplumlarında obezite ve hipertansiyon hızla artmaktadır. Hipertansif hastaların en az 1/3-2/3'ü obezdir. Obezlerde ise hipertansiyon gözlenme olasılığı 3 kat fazladır. Beden kütle indeksi arttıkça hipertansiyon gözlenme olasılığı artar. Beden kütle indeksi ile kan basıncı arasında ilişki tuz alınımından bağımsızdır. Dörtbuçuk kilo almakla sistolik basınç erkeklerde 4.4, kadınlarda 4.2 mmHg artar. Obezite, tuz ve yüksek kalorili diyet kan basıncından bağımsız olarak sol ventrikül hipertrofisine (SVH) neden olur. Bazen sağ ventrikül hipertrofisi (RVH)'ne de yol açabilir. Obezite hipertansiyon birlikteliği 1900'lü yıllardan buyana iyi bilinmesine karşın mekanizmalar kompleks ve çok faktörlü olup halen net olarak belli değildir. Çok sayıda insan ve hayvan çalışması obezite de hipertansiyonun sıvı retansiyonu ile ilgili olduğunu göstermektedir. Sıvı

retansiyonunun insülin direnci, böbrekte yapısal değişiklikler, vasküler fonksiyondaki değişimler, sempatik sinir sistemi, renin-angiotensin sistem (RAS) aktivasyonu ve hipotalamo-hipofizer-adrenal aksdaki (HHA) değişimlerle ilgili olduğu belirtilmiştir. Aşırı beslenme norepinefrin düzeylerini artırır, sempatik aktivite artar. Yağ kitlesi arttıkça insülin direnci ve hiperinsülinemi olur, hipertansiyon gözlenme olasılığı artar. Hiperinsülineminin hangi mekanizmalarla hipertansiyona yol açtığı (Tablo 4)'de gösterilmiştir. Kilo artışına bağlı kan basıncı artışının kardiyak debi ile orantılı olmadığı gösterilmiştir ve bu değişiklikler sempatik aktivite artışına bağlıdır. Obez kişilerde hipertansiyon yaygınlığının yüksek olmasının bir nedeni de psikososyal etkenlerdir. Hipotalamo-hipofizer-adrenal aks, metabolik sendrom; obezite, hipertansiyon ve kronik stresi birbirine bağlayan anahtar mekanizma olduğu ileri sürülmüştür. Strese karşı bozulmuş sistemik vasodilatasyon yanıtı obezite ve hipertansiyon arasındaki bağlantıdan sorumlu olabilir. Stres anında insülin direnci yanında RAS aktivite artışı, endotel fonksiyon bozukluğu yapar ve proinflatuar sitokinlerin düzeyini artırarak, vasodilatasyonu engelleyebilir. Strese karşı yanıt olarak gelişen deri ve kas vasodilatasyonun yetersiz olması obezitede gözlenen abartılı kan basıncı artışına katkıda bulunabilir (32).

Tablo 4. Hiperinsülineminin hipertansiyona yol açabileceği mekanizmalar

-
- Sempatik sinir sistemi etkinliği ve RAS aktivitesi artar
 - Böbreklerde Na⁺ / su geri emilimi artar
 - Tuza karşı vasküler pressör cevabın ve Angiotensin II'nin pressör cevabının artması
 - Transmembran elektrolit transport değişiklikleri:
 - Na⁺ / K⁺-ATP az etkinliği azalır
 - Na⁺ / H⁺ pompasının etkinliği artar
 - Ca²⁺-ATP az etkinliği azalır
 - Büyüme faktörlerinin stimülasyonu
 - Vazodilatatör prostaglandin sentezinin azalması, Endotelin sekresyonunun artması
-

2.1.5.2. Metabolik Sendrom ve Koroner Arter Hastalığı

Metabolik sendromun koroner arter hastalığı ile ilişkisi daha önce yapılan birçok çalışmada gösterilmiş olup, koroner arter hastası olan kişilerin yarısından fazlası aynı zamanda metabolik sendrom tanısı almaktadır. Botnia çalışmasında metabolik sendromlu hastalarda, koroner arter hastalığı riski 3 kat, kardiyovasküler ölüm riski ise 5 kat artmıştır (33). Kuopio kalp çalışmasında ise metabolik sendromlu orta yaşlı erkeklerde, koroner, kardiyovasküler ve toplam mortalite, normal popülasyona oranla anlamlı olarak artmıştır. Bu

çalışmada NCEP ATP III kriterleri temel alındığında koroner nedenlerle ölüm riski 2.9-4.2 kez artmıştır (33). Hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı, TG yüksekliği, HDL düşüklüğü ve obezite'nin koroner arter hastalığı ile ilişkisi, artmış koroner arter kalsiyum miktarı ve istirahat EKG değişiklikleri ile de gösterilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda diyabetik olmayan metabolik sendrom hastaları da koroner arter hastalığı eşdeğeri sayılmış ve bu nedenle MS hastalarında da hedef LDL kolesterol $\leq 100\text{mg/dL}$ olarak belirlenmiştir. Alexander ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, metabolik sendrom hastalarında KAH prevalansı % 50-60 oranında bulunmuştur. Aynı çalışmada metabolik sendromun farklı parametrelerinin KAH riskine katkısının benzer olmayıp bazı farklılıklar taşıdığı gösterilmiştir. Hipertansiyon, düşük HDL ve DM koroner arter hastalığı prevalansını artırırken, TG yüksekliği, bel çevresi ve bozulmuş açlık glukozu KAH prevalansını etkilememiştir (16,34).

Sonuç olarak metabolik sendrom multifaktöryel bir hastalık olup bu hastalarda koroner arter hastalığı riskini minimal düzeye indirmek için yaşam şekli değişiklikleri ve bazı farmakolojik ajanlarla tedavi uygun bir yaklaşım olabilir. Statinlerin metabolik sendromdaki yararlı etkileri retrospektif çalışmalarda gösterilmiştir. Lipid profili üzerine olan etkilerinin yanı sıra, oksidatif stresi azaltması, antiinflamatuvar ve trombojenik cevaba etkisi metabolik sendrom hastalarında potansiyel kullanım alanı oluşturmaktadır. Bütün bunlara rağmen MS hastalarında koroner arter hastalığını önlemek için statin kullanımı, ilave çalışmalar gerektirmektedir (33).

2.1.5.3. Metabolik Sendrom ve Kalp Yetmezliği

Obezite, T2DM ve metabolik sendromdaki en önemli mortalite ve morbidite sebebi kardiyovasküler hastalıklardır (35). Metabolik sendrom, kalp yetmezliği gelişimi için önemli bir risk faktörü olup, İngelsson ve arkadaşları orta yaşlı metabolik sendromlu erkeklerde kalp yetmezliği riskinin artmış olduğunu göstermişlerdir (36). Yapılan başka bir çalışmada da abdominal obezitenin yaşlı hastalarda kronik kalp yetmezliği riskini artırdığı gösterilmiştir (37). Morbid obez 74 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların üçte birinin kalp yetmezliği bulguları gösterdiği ve kalp yetersizliği olasılığının obezite süresi ile arttığı gösterilmiştir. Yirmi ve 25 yıllık obezite süresi sonunda kalp yetersizliği olasılığı sırasıyla % 66 ve % 93 olarak gösterilmiştir. Tip 2 diyabet ve obezite gibi durumlarda oluşan insülin rezistansının kardiyak yapı ve fonksiyonlarda potansiyel etkileri olabilir. Yapılan bazı hayvan ve insan çalışmalarında bu durum gösterilmiştir (35). İnsülin direncinin hangi mekanizmalarla kalp yetmezliğine neden olduğu tartışmalıdır. Glikosilasyon ve glikosilasyon ürünlerindeki

aşırı artış, sodyum retansiyonu, sempatik sistemin aşırı aktivasyonu ve artmış anjiyotensin II cevabı, bozulmuş kardiyak fonksiyonlardan sorumlu olabilir. Ayrıca, TNF- α , İL-6 ve düşük adiponektin düzeyi gibi hormonal nedenler de insülin direncinde, kardiyak disfonksiyona sebep olabilir (38).

2.1.6. Metabolik sendrom ve Diyabet

Tip 2 diyabet, insülinin etkinliğinde bozulma veya insülin salınımında bir defekt ya da her ikisinin birlikteliği ile karakterize bir hastalıktır. Tip 2 DM en sık karşılaşılan endokrin bozukluklardan biridir ve gelişmiş ülkelerin çoğunda % 5-10 oranında görüldüğü bildirilmektedir (39). Yurdumuzda yapılan en geniş diyabet yaygınlığı çalışması olan TURDEP çalışması; 540 merkezde taranan 20 yaş üzeri 24 788 olguyu kapsamaktadır. Çalışma sonuçlarına göre, Türkiye’de T2DM yaygınlığı %7.2’dir (40).

Diyabet gelişiminde vücut yağ oranında artışın önemli bir risk faktörü olduğu bilinmesine rağmen, aile çalışmaları ile güçlü genetik temellerin bulunduğu net olarak gösterilmiştir. Beden kütle indeksi 40 kg/m²’nin üzerinde olan aşırı obez olguların sadece % 30-50’si hayat boyu diyabet olacaktır (39).

Plazma glukozunda, normal değerler üzerindeki artış, tipik olarak metabolik sendromun ileri evrelerinde ortaya çıkmaktadır. Plazma glukoz seviyelerindeki artışlar değişik şekillerde karşımıza çıkabilir. Bunların en hafif formu glukoz tolerans bozukluğudur (GTB). Bu anormallik, açlık plazma glukozu normal olan kişilerde oral glukoz tolerans testi ile saptanır. Karşılaşılabileceğimiz bir diğer anormallik bozulmuş açlık glukozu (BAG)’dur. Bozulmuş açlık glukozu olanlarda açlık kan glukozu 100-125 mg/dL aralığındadır. Diyabetes mellitus tanısı ise açlık kan şekeri 126 mg/dL üzeri veya 75 gr oral glukoz testinin ikinci saatinde 200 mg/dL veya üzerinde olduğunda konulmalıdır. Diyabetteki yüksek plazma glukoz düzeyleri makro ve mikrovasküler komplikasyonların en önemli nedenidir. Diğer yandan GTB ve BAG gibi daha düşük plazma glukozuna neden olan olaylar da kardiyovasküler hastalıklar için önemli risk faktörleridir (41). Bu prediyabetik dönemin özelliği insülin direnci ve hiperinsülineminin varlığıdır. Glukoz tolerans bozukluğu saptanan olguların % 30’unda 10 yıl içerisinde aşikar diyabet geliştiği gözlenmiştir (42). Metabolik sendrom’un bileşenlerinin görülme sıklığı yaşla birlikte artar. Bileşenlerden birinin görülmesi diğer bileşenlerinde ortaya çıkma olasılığını artırır. Glukoz tolerans bozukluğunda MS’un diğer komponentleri normalden 2 kat daha sık görülür. Metabolik sendromun patogenezinde

yer alan mekanizmaların insülin direncine dayandığı ve bunların T2DM gelişimine yol açan mekanizmalarla önemli bir benzerlik içerdiği görülmektedir. Glukoz tolerans bozukluğu, BAG ve T2DM metabolik sendromun değişmez bir bileşeni olarak kabul edilmektedir. Metabolik sendrom tedavisinin hedefleri T2DM tedavisinin hedefleri ile benzer olmak zorundadır. Her iki durumun tedavisi veya önlenmesi aynı patofizyolojik sürecin geriye döndürülmesi ile olasıdır (39).

2.1.7. Metabolik sendrom ve Ekokardiyografi

Sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon bozuklukları mortalite ve morbidite ile yakından ilişkilidir. Arteriyel hipertansiyon, SV hipertrofinine ait kanıtların bulunması ve KAH diyastolik disfonksiyonun bağımsız belirteçleridir. Bu hastalıklara ek olarak yüksek BKİ, artmış vücut yağ oranı ve diyabet de diyastolik disfonksiyon ile ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada, diyabetik olmayan hipertansif hastalarda insülin direncinin SV disfonksiyon ve duvar kalınlığı için önemli bir faktör olabileceği gösterilmiştir (43). Ekokardiyografi sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirebilmek için doğru bilgiler sağlar. Ekokardiyografi'nin ilk kullanıldığı zamandan itibaren sistolik fonksiyonlar değerlendirilirken, intrakardiyak kan akımı ve doku hareketlerini değerlendirebilen Doppler metodunun kullanıma girmesi ile diyastolik fonksiyonları değerlendirmek de mümkün olmuştur (44).

2.1.7.1. Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi

Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan parametrelerden birisi "Ejeksiyon Fraksiyonu" (EF) ölçmektir. Ejeksiyon fraksiyonu ölçmek için birkaç ekokardiyografik parametre kullanılabilir.

M-mod ekokardiyografi

Sol ventrikül boşluğunun boyutları ve duvar kalınlıklarının ölçümü M-mod kayıtlarda elde edilebilir. Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin önerileri doğrultusunda ölçümler, diyastol sonunda QRS kompleksinin başlangıcında ve sistol sonunda sol ventrikül arka duvar endokardının yukarı yöndeki hareketinin en fazla olduğu noktada yapılır. Ayrıca M-mod ölçülen ventrikül boyutları ventrikülün tamamını yansıtmayabilir. Fraksiyonel kısalma da hesaplanabilir. Bu değer SV fonksiyonunun değerlendirilmesinde yardımcıdır. Ancak, sol ventrikülün yalnızca izlenen düzlemdeki fonksiyonunu yansıtır. Kalp

kasılmalarının eş zamanlı olmadığı durumlarda ya da segmental dissinerji durumunda yanlış yorumlara neden olabilir (45).

İki boyutlu ekokardiyografi

İki boyutlu (2D) ekokardiyografi sol ventrikül ve çevresini bir çok düzlemde görüntüleyebildiğinden odacık hacimlerinin ve EF'nin hesaplanması konusunda M-mode EKO'dan belirgin olarak daha üstündür. Ekokardiyografi ile SV hacimlerini hesaplamak için değişik algoritmalar önerilmektedir. Bu algoritmaların çoğu sol ventrikülün elips şeklinde bir küre olduğunu varsayıp hacim hesaplamasında çap-uzunluk veya alan-uzunluk ölçümleri kullanılır. Sol ventrikül hacmini hesaplamada en çok kullanılan yöntem, Simpson kuralı'na dayanır. Burada SV birçok düzlemde kesitlenerek ortaya çıkan dilimlerin alanları toplanır ve hacim buna göre hesaplanır. Bu yöntemin en önemli avantajı, SV geometrisi konusunda herhangi bir varsayıma gerek olmamasıdır. Sol ventrikül hacmini ve EF'yi hesaplamak için kuralın değişik modifikasyonları kullanılmaktadır. Bunlardan en iyisi, apeks hacmini elipsoid olarak varsayan bir modifikasyonudur (45). Sol ventrikül EF ölçümlerinde, modifiye Simpson's yönteminin kullanımı önerilmekte ancak SV şekli ileri derecede bozulmuş hastalarda hatalı sonuçlara mahal vermemek için apikalden göz kararıyla bakılıp ölçümün uygunluğunun teyit edilmesi önerilmiştir (46).

Miyokard performans indeksi

Miyokard performans indeksi (MPI), sol ventrikülün global (sistolik ve diyastolik) olarak performansını gösteren değerdir. Miyokard performans indeksi; izovolümetrik kontraksiyon zamanı (İKZ) ve izovolümetrik relaksasyon zamanı (İRZ) toplamının ejeksiyon zamanına (EZ) oranıdır. Sol ventrikül çıkış yolu ve mitral inflow'dan Doppler metodu ile hesaplanır. Normal değeri %40'dan daha az olup bunun üzerindeki değerler sol ventrikül performansının bozulduğunu gösterir (44). Miyokard performans indeksi mitral inflow'dan konvansiyonel yöntem ile ölçülebileceği gibi PW doku Doppler ile de ölçülebilir. Özellikle PW Doppler intervallerine teknik olarak ulaşmanın zor olduğu durumlarda ve yüksek kalp hızı değişkenliğinin varlığında MPI konvansiyonel metod ile yanlış sonuç verebilir. Bu durumda doku Doppler MPI konvansiyonel metoda iyi bir alternatif olabilir (47). Sol ventrikül kontraktıl durumu hakkında hızlı ve doğru bilgiler verbilmesine karşın doku Doppler MPI ön yük ve ard yük'deki akut değişikliklerden kolay etkilenir (48). Miyokard performans indeksi daha önce yapılan çalışmalarda; kardiyak amiloidoz, primer pulmoner

hipertansiyon ve idyopatik-dilate kardiyomiyopati hastalarında mortalite ve morbidite ile yakından ilgili bulunmuştur (49). Son yıllarda yapılan başka bir çalışmada ise sol ventrikül MPI metabolik sendromlu kadın hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek hesaplanmıştır (43).

2.1.7.2. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi

Organik kalp hastalıklarının tüm formlarının sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. Hipertansif kalp hastalığı, hipertrofik kardiyomiyopati, koroner arter hastalığı, dilate kardiyomiyopati ve kalp kapak hastalıklarının bütün şekilleri bu grubun içine girer (44). Sistolik fonksiyonların belirlenmesinde M mod/2D Doppler, diyastolik disfonksiyonun ve diyastolik kalp yetersizliğinin belirlenmesinde ise PW Doppler kullanılır (50).

a) M-mod ekokardiyografi

M mod kayıtlarda mitral kapak ön liflet M harfi, arka liflet W harfi görünümünde ve ön liflet açılma amplitüdü normal şartlarda daima daha büyüktür. Her iki kapak amplitüdlerinin eşitliğe gidişi ön liflet açılımını kısıtlayan bir etken olmadıkça diyastolik fonksiyonlardaki bozulmayı gösterir (50).

b) Transmitral akımın PW Doppler analizi

Son yıllarda SV diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesinde mitral akım hızı modellerinin kullanılmasına karşı büyük bir ilgi vardır. Transmitral dolum hızları diyastol sırasındaki sol atriyum (SA) ve SV arasındaki basınç gradyentini gösterir. Erken diyastolde, SV içerisindeki basınç düşük olduğundan E dalgası hızı artar. Diyastol ortasında SV ile SA arasındaki basıncın eşitlenmesine bağlı transmitral akım hızı yavaşlar. Geç diyastolde, SA kontraksiyonu küçük bir gradyent yapıp transmitral akımı hızlandırarak E dalgasından daha az büyüklükteki ikinci bir zirveye (A dalgası) neden olur (45). Sol ventrikül volümü sabit kalmak kaydı ile aort kapağının kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süre izovolümetrik gevşeme zamanı (İVGZ)'dir. İzovolümetrik gevşeme zamanı, PW Doppler ile aort ileri akımının bittiği noktadan mitral diyastolik akımın başladığı nokta arası olarak belirlenir. Sol ventrikül basıncındaki azalma, İVGZ'yi belirleyen en önemli faktördür. Düşük aort diyastolik basıncı veya yüksek SA basıncı gevşeme hızından bağımsız olarak İVGZ'yi kısaltır. İzovolümetrik gevşeme zamanı, SA doluş basıncı artmadan, E/A oranı değişmeden

gözlenen ilk bozulma işaretidir. Elli yaş altında 65-90 msn, 50 yaş üstünde 70-110 ms normal değerler olarak kabul edilir. E dalgası, mitral kapağın açılması ve kanın basınç farkı ile SV'e hızlı doluşunu gösterir. Deselerasyon zamanı (DZ); transmitral diyastolik basınç farkının, E akım hızının pik değere ulaşmasından sonraki sıfırlanma noktasına kadar geçen süre olarak bilinir (50).

1. Normal Pattern

Genç ve sağlıklı kişilerde görülen normal paternde; E/A >1, DZ :200±40 ms olarak verilmiştir. Elli yaş üstünde E/A oranı küçülmeye başlar (50).

2. Uzamış Gevşeme Patterni (Tip I Diyastolik Disfonksiyon)

E akım hızında azalma, A akım hızında artma, E/A 1'den küçük, DZ ve İVGZ'de uzama (DZ >240 ms, İVGZ >90 ms) ile belirlenir. Sol ventrikül iskemisi, hipertrofisi ve artan yaşla birlikte gözlenir (50,51).

3. Yalancı (Pseudo) Normal Pattern (Tip II Diyastolik Disfonksiyon)

İkinci ile 4. ve 5. patern arasındaki geçişi gösterir. Doluş basıncının normalin üst sınırını aşmaya başladığı dönemdir. Doluş basıncı genellikle 15 mmHg'dan fazladır. Normal PW Doppler akım örneğini taklit eder (E/A 1- 2, DZ :160-240 ms, İVGZ <90 ms). Ön yükü azaltan Valsalva manevrası ile E/A <1 olması önemli bir bulgudur (50,51).

4. Restriktif Pattern (Tip III Diyastolik Disfonksiyon)

Gevşeme ve esneyebilme özelliğinin kaybolduğu bu safhada miyokardın duvar katılığı artmıştır. Doluş basıncı genellikle 25 mmHg'nın üzerindedir. E/A >2, DZ <160 ms, İVGZ <70 ms'dir. Ön yükü azaltan Valsalva manevrası ile E/A oranı azalır (50,51).

5. İleri Restriktif Pattern (Tip IV Diyastolik Disfonksiyon)

Yüksek SV basıncının SA basıncını aşması nedeni ile transmitral A dalga akım hızı yok denecek kadar azdır. DZ <150 ms, İVGZ <70'tür. Valsalva manevrası ile değişim göstermez (50,51).

c) Pulmoner Ven PW Akımının Doppler Analizi

Yakın zamanlarda, dikkatler SV disfonksiyonu ve SA basıncını değerlendirmede yardımcı Doppler teknikleri üzerine yoğunlaşmıştır. Normal sağlıklı kişilerde 40 yaşın altında pulmoner ven sistolik akım hızı (Ps), pulmoner ven diyastolik akım hızı (Pd)'ye eşit veya daha küçük olup yaşla birlikte Ps'de artma, Pd'de azalma ve a ters akımında (Ra) artma olur. Bu, yaşla birlikte SV dolusunda meydana gelen olumsuz değişimlerin mitral akım Doppler paternine yansıdığı gibi pulmoner ven Doppler paternine de yansıdığını gösterir. Ps ve Pd dalgaları genç erişkinlerde normalde eşit olup uzamış gevşeme paterninde Ps/Pd oranı artarken, pseudonormal ve restriktif paternde Ps/Pd oranı azalır. Pulmoner ven Ra süresi mitral A dalgasından normalde daha küçüktür. Bu süre A dalgası süresini 30 msn geçerse SV diyastol sonu basıncı 20 mm Hg'nın üzerindedir (45, 50,51).

d) Doku Doppler Görüntüleme

Mitral kapak uçlarından konvansiyonel “pulsed wave Doppler” metoduyla yapılan incelemede yüksek frekanslı düşük amplitüdü kan akım hızları değerlendirilirken, mitral annuler doku Doppler metodunda düşük frekanslı yüksek amplitüdü miyokardiyal hareket hızları değerlendirilir. Tipik bir doku Doppler görüntüsü (DDG) incelendiğinde sistol sırasında ventrikül merkezine yönelen bir sinyal (Sm) ve erken-geç diyastol de merkezden uzaklaşan iki farklı sinyal alınır (Em ve Am).

Normal kişilerde miyokardın diyastol de hareketi transmitral akım örneğinin ayna hayalidir. Anüler akım segmentlerinden elde edilen veriler daha çok global diyastolik disfonksiyonu gösterir. Yaşla birlikte Em azalır, E/Em artar. E/Em, pulmoner kapiller wedge (PCW) basıncı ile koreledir ve sol ventrikül dolum basıncını hesaplamada yardımcı olur. E/Em >10 ise sol ventrikül dolum basıncı artmış demektir ve diyastolik disfonksiyonu gösterir. Normal durumda Em hızı >8cm/sn iken, diyastolik fonksiyonların bozulması ile Em<8cm/sn olur. Normal olgularda Em/Am >1'dir. Em/Am <1 varlığında diyastolik disfonksiyon tanısı konulur. PCW basıncı hesaplamak için Nagueh ve arkadaşlarının regresyon analizi ile geliştirdikleri denklem kullanılır (51,52).

$$PCW= 1.24(E/Em)+1.9$$

3. MATERYAL METOD

Yapmış olduğumuz çalışmada, metabolik sendromlu bireylerde metabolik sendromun önemli bir komponenti olan obezitenin tek başına ve diğer metabolik sendrom parametreleri ile beraber sol ventrikül kütlesi, sistolik ve diyastolik fonksiyonları üzerindeki etkilerini araştırdık.

3.1. Hasta grubu

Çalışmaya Ocak 2006 ile Temmuz 2006 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Polikliniğine başvuran, metabolik sendrom tanısı almış 20 obez hasta, metabolik sendrom kriteri taşımayan 20 obez, kontrol grubu olarak 19 sağlıklı birey alındı. Koroner kalp hastalığı, kalp kapak hastalığı, kardiyomiyopatiler, akciğer hastalığı, aşikar diyabeti, ve EKO penceresi yetersiz olanlar çalışma dışı bırakıldı. Etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Hastalar bilgilendirildikten ve onayları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildiler. Hasta ve kontrol grubunda, ilkbaşvuruda antihipertansif, antidiyabetik ve kardiyovasküler ilaç kullanımı bulunmuyordu. Tüm hastalardan 12 saatlik açlığı takiben venöz kan örneği toplanarak açlık kan şekeri ve lipid paneline bakıldı.

Obezitenin tanımlanmasında BKİ kullanıldı. Beden kütle indeksi, hastaların kilosunun metrekare cinsinden boyun karesine bölünmesinden hesaplandı. Beden kütle indeksi >30 kg/m^2 olanlar obez olarak kabul edildi. Metabolik sendrom tanısı için NCEP-2001 ATP III MS tanı kriterleri-kullanıldı. Metabolik sendrom kriterlerinden en az 3 tanesine sahip, BKİ >30 kg/m^2 olan hastalar, obez-metabolik sendrom grubuna dahil edildi. Kontrol gurubu için, tamamen sağlıklı olan gönüllülerden BKİ <30 kg/m^2 olanlar seçildi. Hastaların kan basınçları, 30 dakika istirahat sonrası her iki koldan hekim tarafından oturur pozisyonda ölçüldü. Çalışmaya alınan her bireyin geniş öyküsü alındı ve fizik muayenesi yapıldı.

Gruplar metabolik sendrom tanısı alan obezler (grup 1), metabolik sendrom tanısı almamış obezler (grup 2) ve kontrol grubu şeklinde oluşturuldu.

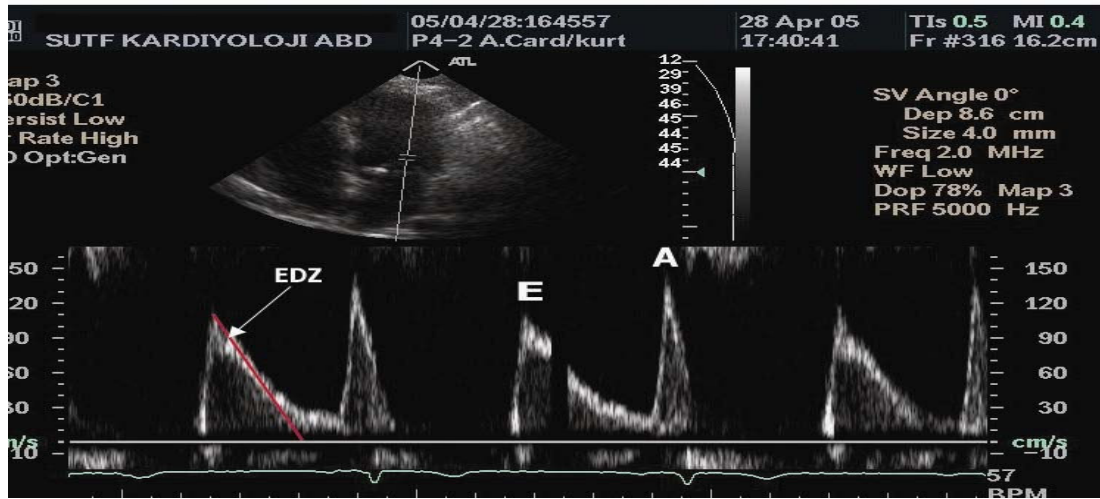
3.2. Ekokardiyografi

Tüm ekokardiyografik incelemeler iki boyutlu, M-mode, PW Doppler ve doku Doppler donanımı olan ATL-5000 ekokardiyografi cihazı (Advanced Technology Laboratories, Bothell, Wash) ile 2-4 MHz fazlı transduser kullanılarak gerçekleştirildi. Ekokardiyografik inceleme tüm gruplara aynı kişi tarafından uygulandı. Ölçümler, parasternal pencereden uzun aks ve apikal pencereden 4 ve 5 boşluk görüntülerinden alındı. Tüm ölçümler ekspiryumda eş

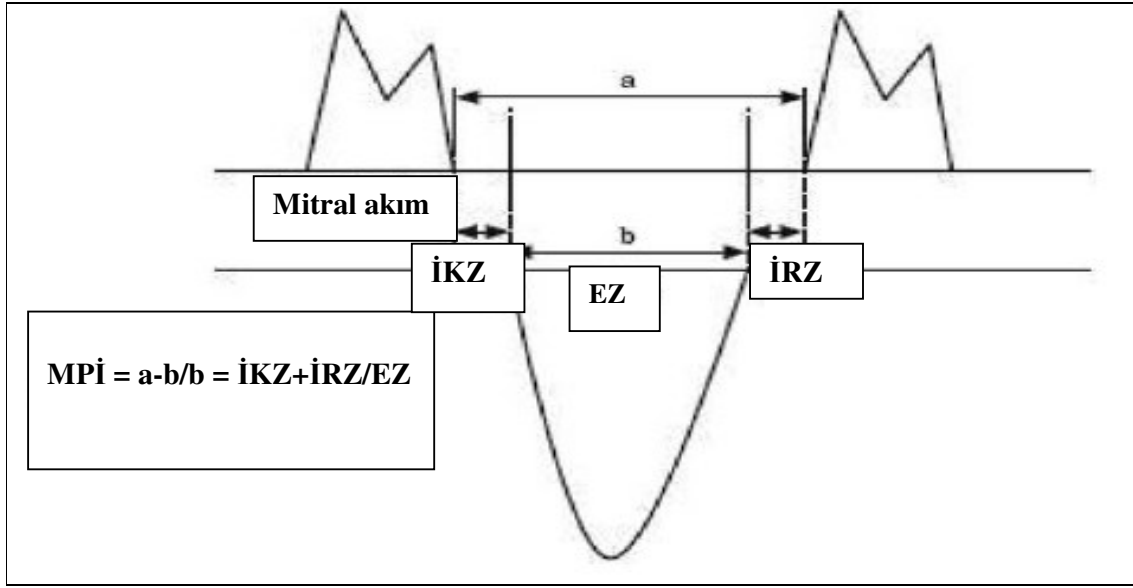
zamanlı elektrokardiyografik kayıt eşliğinde 25 cm/sn hızda, 3 ardışık ölçümün ortalaması hesaplanarak elde edildi.

Konvansiyonel ekokardiyografi

Apikal 4 boşluk görüntülemeye “pulsed wave Doppler sample volümü” mitral kapakçık uç noktalarına yerleştirilerek transmitral akım örneği kaydedildi. Erken diyastolik zirve akım (E), geç diyastolik zirve akım (A) ölçüldü. E dalga deselerasyon zamanı (EDZ) ve E/A oranları hesaplandı. A dalga sonu ve E dalga başlangıcı arasındaki süre (a) ölçüldü. Apikal uzun eksen görüntülerde “pulsed wave Doppler sample volümü” SV çıkış yolu akımına paralel olacak şekilde yerleştirildi. Sol ventrikül ejeksiyon zamanı (b) ve atım hacmi hesaplandı (Şekil 2). Elde edilen a ve b değerleriyle “a-b/b” formülü kullanılarak konvansiyonel MPI hesaplandı. Parasternal uzun eksen görüntülerden M-Mod yöntemi ile SV sistol sonu ve diyastol sonu çaplarıyla anterior septum ve arka duvar diyastolik kalınlıkları ölçülerek SV kütlesi cihaz tarafından otomatik olarak ölçüldü.



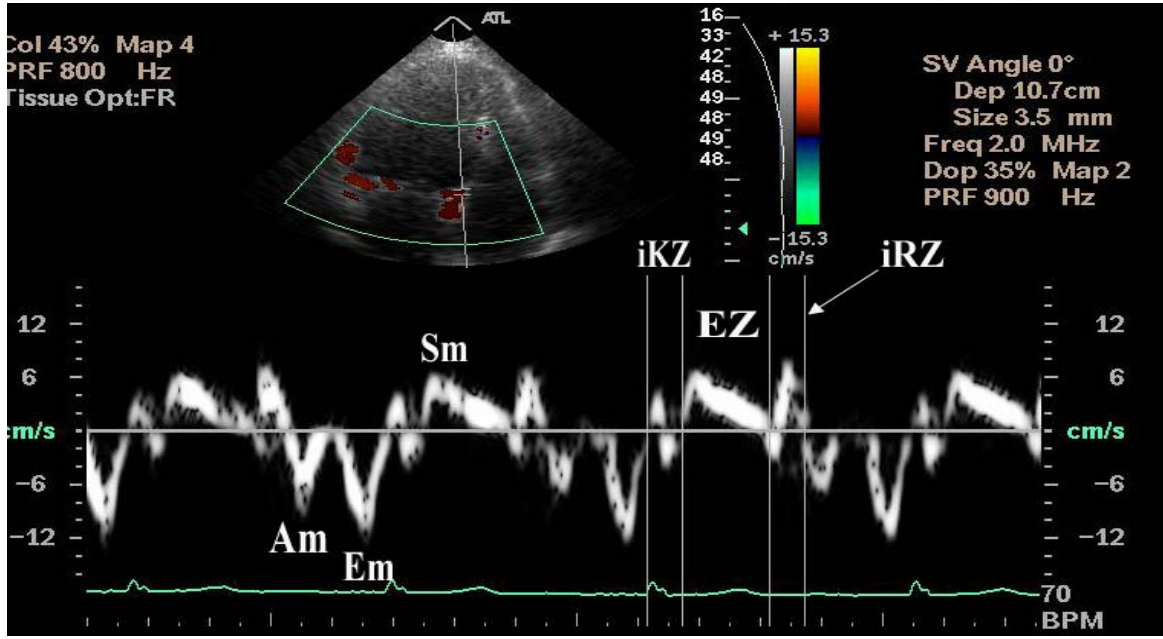
Şekil 1. Mitral akım hızları



Şekil 2. Doppler zaman intervallerinin ölçümü ve MPI hesaplanması

Doku Doppler görüntüleme

Pulsed wave doku Doppler (PWDD) yöntemiyle apikal 4 boşluk görüntüleri kullanılarak iki farklı bölgeden ölçüm yapıldı. Pulsed wave doku Doppler görüntüleri, sample volüm septal ve lateral duvar mitral anülüsüne yerleştirilerek elde edildi. Her bir segmentin S_m , E_m , A_m hızları ölçüldü. Her bir duvar için E_m/A_m ve mitral E/E_m oranları hesaplandı. Tüm elde edilen bu değerler kullanılarak SV ortalama S_m , E_m/A_m ve E/E_m değerleri hesaplandı. Her bir duvarın İKZ, EZ ve İRZ değerleri ölçüldü (Şekil 3). Doku Doppler MPI'si “ $(İRZ + İKZ) / EZ$ ” formülü kullanılarak hesaplandı. İki duvarın ortalaması, ortalama SV doku Doppler MPI'si olarak verildi.



Şekil 3. Doku Doppler kayıtları

Pulmoner Ven PW Akımı

Pulmoner ven dalgaları, apikal dört boşluk görüntüde PW sample volümü sağ üst pulmoner venin 1 cm üstüne yerleştirilerek elde edildi. Sample volümün yerinin doğruluğu renkli Doppler görüntüleme rehberliğinde onandı. Böylece; pulmoner sistolik ileri dalga (Ps), pulmoner ileri diyastolik (Pd) ve pulmoner diyastolik geri akım (Ra) ölçüldü.

3.3. İstatistik

İstatistiksel değerlendirme Windows işletim sisteminde çalışan SPSS 12.0 paket programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois) ile yapıldı. Değerler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Gruplar arası değerlerin araştırılmasında One Way Anova testi, gruplar arası bazal değerlerdeki farklılıkların sonuca etkisini engellemek için “univariate covariance” analiz yapıldı. Tüm istatistikler için $p < 0.05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma gruplarının klinik özellikleri

Belirlenen kriterlere uyan 3 grup oluşturuldu. Grup 1, 13 kadın, 7 erkekten, grup 2, 9 kadın 11 erkekten ve kontrol, 9 kadın 10 erkekten oluşturuldu. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak fark yoktu. Beden kütle indeksi ve bel çevresi; grup 1 ve grup 2 de benzer ancak kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$). Sistolik ve diyastolik kan basınçları, grup 1’de, grup 2 ve kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek, grup 2 ve kontrol grubu arasında ise fark yoktu (Tablo 5).

Tablo 5. Grupların klinik özellikleri

	Grup 1	Grup 2	Kontrol
	(n=20)	(n=20)	(n=19)
Yaş (yıl)	45.00±7.03	40.06±8.93	40.42±4.38
Cinsiyet (K/E)	13/7	9/11	9/10
Boy (cm)	160.30±11.80	163.73±10.18	162.77±10.44
Kilo (kg)	90.32±8.77 #	93.50±13.06	68.28±10.05
Bel çevresi (cm)	112.50±12.32 #	110.65±11.81	85.00±7.21
BKİ (kg/m²)	36.04±5.43 #	35.11±4.32	25.27±2.99
Sistolik KB (mmHg)	142.00±15.67 ^a	123.25 ± 14.35	117.00± 9.41
Diyastolik KB (mmHg)	94.75± 11.29 ^a	79.00±9.6	82.82±14.36

BKİ: Beden kütle indeksi, KB: Kan basıncı, #: Kontrol grubuna göre $p < 0.001$, ^a: Grup 2 ve kontrol grubuna göre $p < 0.001$

Çalışma gruplarının laboratuvar özellikleri

Açlık kan şekeri grup 1’de, grup 2’den anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). Kontrol grubuna göre de yüksekti ancak istatistiki anlamlılığa ulaşmadı ($p=0.20$). TG, grup 2 ve kontrol grubu arasında benzerken, grup 1’de, grup 2 ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. TK, LDL kolesterol ve HDL kolesterol düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Tablo 6. Grupların laboratuvar özellikleri

	Grup 1	Grup 2	Kontrol
	(n=20)	(n=20)	(n=19)
Glukoz (mg/dL)	101 ±13 *	92±7	94±11
TG (mg/dL)	163±81 #	106±56	89±39
HDL (mg/dL)	43±9	49±9	47±9
TK (mg/dL)	188±38	192±35	180±25
LDL (mg/dL)	116±31	117±45	116±26

*TG: Trigliserid, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TK: Total kolesterol, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, *: Grup 2 ye göre $p<0.05$, #: Grup 2 ve kontrol grubuna göre $p <0.05$.*

Çalışma gruplarının ekokardiyografik özellikleri

Her üç grubun M-mod, iki boyutlu ekokardiyografi özellikleri karşılaştırıldı. Konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografi yöntemi ile; sol ventrikül konvansiyonel ekokardiyografik parametreleri, diyastolik fonksiyonları ve sol ventrikül global fonksiyonları ölçüldü.

a) Konvansiyonel ekokardiyografi

Konvansiyonel ekokardiyografi parametreleri açısından gruplar karşılaştırıldığında; sol ventrikül çaplarında gruplar arasında anlamlı fark bulunamazken, septum kalınlığı, kontrol grubunda grup 1 ve grup 2’ye göre daha düşüktü ($p<0.001$). Grup 1 ve 2 arasında ise fark bulunamadı. Posteriyor duvar kalınlığı açısından gruplar arasında istatistiki fark gözlenemedi.

Sol ventrikül kütlesi beklenildiği üzere grup 1 ve grup 2’de kontrol grubuna göre daha yüksek olarak saptandı. Grup 1 ve 2 arasında ise farklılık gözlenemedi (Tablo 7).

Tablo 7. Grupların konvansiyonel ekokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Kontrol
	(n=20)	(n=20)	(n=19)
SVDSÇ (cm)	4.46±0.36	4.56±0.32	4.39±0.33
SVSSÇ (cm)	2.70±0.30	2.82±0.33	2.75±0.31
İVS (cm)	0.93±0.14 #	0.96±0.12	0.76±0.10
PW (cm)	0.90±0.14	0.88±0.10	0.86±0.13
SVK (gr)	137.1±32.6 ^a	142.7±29.9	129.7±32.6

SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı, İVS: İnterventriküler septum kalınlığı, PW: Arka duvar kalınlığı, SVK: Sol ventrikül kütlesi, #: Kontrol grubuna göre p<0.001, ^a: Kontrol grubuna göre p<0.05

b) Sol ventrikül diyastolik fonksiyonları

Gruplar arasında diyastolik fonksiyonlar karşılaştırıldığında; mitral E dalga akım hızı, grup 1 ve grup 2’de kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunurken, mitral A dalgası akım hızı, kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek olarak saptandı (p<0.05). Bu parametreler açısından grup 1 ve 2 arasında anlamlı fark bulunamadı. E/A oranı grup 1’de, diğer 2 gruptan anlamlı olarak düşüktü, grup 2’de de kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük bulundu (p<0.05). EDZ, grup 1 ve 2 arasında benzerken, kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.05) (Tablo 8).

Doku Doppler parametrelerinden; lateral Em, grup1 ve 2’de benzerken, kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü (p<0.05). Lateral Am, grup 1’de, grup 2 ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken, obez ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamadı. Septal Em, grup 1’de diğer gruplara göre daha düşük bulunurken, istatistiki anlamlılık sadece grup 1 ile kontrol grubu arasında bulundu. Grup 2 ile kontrol grubu arasında ise fark bulunamadı. Septal Am her üç grupta da benzerdi. Ortalama Em, grup 1’de diğer gruplara göre daha düşük bulunurken, sadece grup 1 ile kontrol grubu arasında istatistiki

anlamlılığa ulaşmaktaydı. Ortalama Am, grup 1’de diğer gruplara göre yüksek bulunurken, istatistiki anlamlılık sadece grup 1 ile kontrol grubu arasındaydı. Grup 2 ile kontrol grubu arasında ise fark tespit edilemedi. Lateral Em/Am, grup1 ve 2’de benzerken, kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$). Septal Em/Am ile ortalama Em/Am, grup 1’de grup 2’ye göre istatistiki anlamlılığa yakın ($p=0.06$), kontrol grubuna göre ise anlamlı olarak daha düşük olarak saptandı ($p<0.05$). Grup 2 ise kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü. E/Ortalama Em ve Ps/Pd açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 8).

Tablo 8. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Kontrol
	(n=20)	(n=20)	(n=19)
E dalgası AH (cm/sn)	63.5±18.3*	72.1±22.3	78.3±17.3
A dalgası AH(cm/sn)	77.3±13.8*	71.7±18.5	59.7±14.6
E/A	0.78±0.15 #	1.04±0.32	1.38±0.44
EDZ (msn)	195.5±47.5 *	194.8±42.1	158.9±35.6
Lateral Sm (cm/sn)	10.3±2.2	10.3±1.8	10.4±2.2
Lateral Em (cm/sn)	11.1±2.1*	12.2±3.4	15.5±4.4
Lateral Am (cm/sn)	14.6±2.6 #	12.3±2.6	11.6±2.5
Septal Sm (cm/sn)	9.5±1.3	9.1±1.4	9.2±1.3
Septal Em (cm/sn)	8.1±1.8*	9.6±3.3	11.2±2.8
Septal Am (cm/sn)	11.8±1.7	11.2±2.7	11.2±2.3
Ortalama Sm (cm/sn)	9.9±1.5	9.8±1.5	9.9±1.3
Ortalama Em (cm/sn)	9.4±2.0 *	10.9±3.1	13.3±3.4
Ortalama Am (cm/sn)	13.1±1.6 *	11.8±2.2	11.1±1.6
Lateral Em/Am	0.76±0.21 *	1.04±0.40	1.40±0.50
Septal Em/Am	0.67±0.10 ^a	0.92±0.40	1.08±0.3
Ortalama Em/Am	0.72±0.16 ^a	0.98±0.40	1.24±0.37
E/ Ortalama Em	6.5±1.5	6.8±2.0	6.1±1.7
Ps/Pd	1.20±0.40	1.32±0.28	1.10±0.33

*: Kontrol grubuna göre $p<0.05$, #: Grup2 ve kontrol grubuna göre $p<0.05$, ^a:Grup 2'ye göre $p=0.06$, AH: Akım hızı, İVGZ: İzovölümetrik gevşeme zamanı.

c) Sol ventrikül miyokard performans indeksi

Gruplar sol ventrikül MPI'leri açısından değerlendirildiğinde, hem doku Doppler ile hesaplanan MPI'ler, hem de konvansiyonel yöntemle hesaplanan MPI, grup 1 ve 2 arasında benzerken kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.05$).

Tablo 9. Sol ventrikül miyokard performans indeksi

	Grup 1	Grup 2	Kontrol
	(n=20)	(n=20)	(n=19)
Lateral MPI	0.58±0.10*	0.62±0.11	0.48±0.07
Septal MPI	0.58±0.11*	0.63±0.14	0.49±0.07
Ortalama MPI	0.58±0.07*	0.62±0.12	0.49±0.06
Konvansiyonel MPI	0.54±0.14*	0.55±0.18	0.37±0.12

*MPI: Miyokard performans indeksi, *: Kontrol grubuna göre $p<0.05$*

5. TARTIŞMA

Obezitenin artmış sol ventrikül kütlesi, sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu ve kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (53). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, aşırı yağ birikiminin hipertansiyon'un etkileri, glukoz tolerans bozukluğu ve dislipidemi olmaksızın diyastolik ve sistolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabileceği bildirilmiş olup bu hastalarda meydana gelen SV fonksiyon bozukluğuna, SV hipertrofisi eşlik etmemiştir (54).

Obezitede, kan hacmi ve kardiyak debideki artış vücut ağırlığı ve obezitenin süresi ile orantılıdır. Obezitede sol ventrikül dolum basıncı ve hacmi artarak, ventriküler dilatasyonuna neden olur. Dilate olmuş ventrikül hacmi sol ventrikül duvarındaki stres ile orantısız düzeyde artar. Sonuçta miyokard kontraktıl elemanlarını ve kütlesini artırarak oluşan bu yeni duruma adapte olaya çalışır (55). Sol ventrikül kütlesindeki artış, gerçek eksantrik hipertrofi olarak da adlandırılır. Obez hastalarda bu artış daha önce yapılan birçok çalışmada ortaya konulmuştur. Fakat ilginç olarak bu durum direkt olarak BKİ ile ilişkili bulunmamıştır. Beden kütle indeksi $>50 \text{ kg/m}^2$ olan bireylerle, BKİ $<50 \text{ kg/m}^2$ olanlar arasında SV kütlesi açısından önemli bir farklılık izlenmemiştir. Araştırmacılar bu durumun nedeni olarak, yaygın vücut yağ birikimi olan obezlerde sol ventrikülün farklı BKİ değerlerine benzer bir adaptif cevap verdiği düşüncesine varmışlardır (54,56). Bizim yaptığımız çalışmada metabolik sendrom tanısı almış obez hastalarla, benzer BKİ oranlarına sahip metabolik sendrom tanısı almamış yalnızca obez kişilerde SV kütlesinin, kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı ancak patolojik sınırlara ulaşmadığı izlenmiştir (Tablo 7). Metabolik sendromlu obez hasta grubunda, sistolik ve diyastolik kan basınçlarının her ikisinde yalnızca obez grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek olmasına rağmen SV kütlesinde anlamlı bir fark olmaması, obezitenin tek başına SV morfolojisi üzerindeki etkisini göstermesi açısından önemli bulunmuştur (Tablo 5).

Obezitenin uzun dönemler devam etmesi ile birlikte sol ventrikül kütlesi giderek artar, SV sistolik fonksiyonları progresif olarak kötüleşir ve SV diyastolik fonksiyon bozukluğu belirgin hale gelir (57). Obez olmayan bireylerle karşılaştırıldığında obez kişilerin genellikle SV diyastolik dolumu anormaldir ve beraberinde zirve atriyal hız daha yüksek bulunur (58). Ekokardiyografi ile obez kişilerde eksantrik SV hipertrofisinin konsantrik SV hipertrofisine benzer bir SV dolum yapısına neden olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte obezitede artmış olan intravasküler hacim diyastolik dolunun Doppler ile belirlenen

anormalliklerini maskeleyebilir. Obez kişilerde görülen anormal dolum yapılarının tanıyı zorlaştırıcı hemodinamik özelliklere rağmen bulunması ilginçtir (55). Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ve artmış SV kütesinin nedeni hipertrofik sol ventrikülün interstisyel boşluğunda aşırı basınç yüklenmesine sekonder oluşan aşırı kollajen birikimine bağlanabilir. Bununla birlikte normotansif obez kişilerde SV kütesindeki artışa her zaman miyokard fibrozu eşlik etmez ve diyastolik fonksiyonun normal olduğu bulunur. Ek olarak yalnızca SV kütesi artmış olan obez kişilerin oluşturduğu grupta kilo kaybından sonra SV fonksiyonunda iyileşmeler olduğu bildirilmiştir (55). Önemli miktarda kilo kaybı anormal ventrikül dolum yapısını ve diyastolde artmış olan sol ventrikül çapını düzeltebilir. Hipertansif hastalarda yapılan bir başka çalışmada kilo kaybı ile birlikte ventriküler ve posteriyor duvar kalınlığında ve sol ventrikül kütesinde metoprolol ile tedavi edilen kişilerden daha yüksek bir azalma oluşmuştur, bu kilodaki değişikliklerin kan basıncındaki değişikliklerden bağımsız olarak SV kütesindeki değişikliklerle doğrudan ilişkili olduğunu gösterir. Bununla birlikte SV diyastolik fonksiyon bozukluğu ile karakterize miyokard hipertrofisi ve azalmış ventrikül kompliyansı her zaman kilo kaybı ile gerilemez (59).

Obez kişilerde, SV diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmek için yapılan çalışmalar ile obez olmayanlara göre diyastolik fonksiyon bozukluğunu gösteren parametreler anlamlı olarak farklı bulunmuştur (60,61). Chakko ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hafif-orta derece obez hastalarda, zayıf olanlara göre transmitral E/A oranı anlamlı olarak düşük, EDZ ise anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (62). Karason ve arkadaşlarında 41 orta-ciddi derece obez kişide, 43 zayıf kişiye göre anlamlı oranda daha düşük E/A oranı tespit etmişlerdir (63). Stoddard ve arkadaşları ise E/A oranında anlamlı farklılık tespit edemezken, İVGZ'yi obez kişilerde zayıf olanlara kıyasla daha uzun bulmuşlardır (64). Alpert ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise obezitenin süresi ile E/A oranı arasında negatif, EDZ arasında ise pozitif bir ilişki tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada sistolik kan basıncı ile E/A oranı arasında da bir ilişki bulunmuştur (65). Son zamanlarda yapılan başka bir çalışmada ise ortalama BKİ 30'un üzerinde 53 metabolik sendromlu hastada sağlıklı kontrol grubuna göre E/A oranı anlamlı olarak düşük, EDZ yine anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (43). Bu çalışmada metabolik sendromlu-obez ve yalnızca obez hastalarda, kontrol grubuna göre E/A oranını anlamlı olarak daha düşük, EDZ'yi ise yine anlamlı olarak daha uzun tespit ettik. Fakat tüm gruplarda elde ettiğimiz değerler normal sınırlar içinde idi. Bunun nedeninin hastalardaki obezite şiddetinin az olması ve obezite süresinin hastaların ortalama olarak kırklı yaşlarda olmasından dolayı daha kısa olmasına bağladık. EDZ açısından metabolik

sendromlu-obez grupla yalnızca obez grup arasında fark olmamasına rağmen, E/A oranı metabolik sendromlu obez grupta yalnızca obez gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (Tablo 8).

Diyastolik fonksiyon bozukluğunun başlaması ve ilerlemesi ile birlikte değişim gösteren mitral PW akım örneğinin fizyolojik değişkenlerden etkilendiği gösterilmiştir. Yaş, kalp hızı, PR intervalı, solunum ve ön-art yük gibi fizyolojik değişkenler diyastolik fonksiyonlarda yaptıkları etkileşimle Doppler akım profilini değiştirerek hem diyastolik fonksiyon bozukluğu formlarının net bir şekilde ortaya konmasını, hem de SV doluş basıncının doğru tahminin engellerler. Bu yüzden diyastolik fonksiyon bozukluğunu belirleyici bağımsız parametrelerin arayışı sürmektedir (50). Biz de konvansiyonel Doppler kayıtlarının standardize edilmesi için tüm kayıtlarımızı ekspiryum sonunda ve üç atımın ortalaması olarak aldık. Ön ve arka yükü değiştirmek suretiyle Doppler akımlarında farklılık yapacak ilaçları kullanan hastaları çalışma dışı bıraktık. Bunun yanı sıra son yıllarda kullanıma girerek diyastolik fonksiyonları daha hassas ve detaylı olarak değerlendirilebilmesine olanak sağlayan doku Doppler ekokardiyografi tekniğini kullandık.

Diyastolik fonksiyonları belirlemede doku Doppler tekniğinin konvansiyonel yöntemlerden temel olarak iki farkı vardır. Öncelikle doku Doppler tekniği ile sample volümün konulduğu yere ait hızlar siklus boyunca elde edildiği için bölgesel diyastolik fonksiyonlar hakkında fikir sahibi olunabilir. Diğer önemli farklılık ise global diyastolik fonksiyonların belirlenmesinde ortaya çıkmıştır. Doku Doppler tekniği ile elde edilen diyastolik dalgalar disfonksiyon ilerledikçe küçülür ve doluş basıncından nispeten bağımsız olduğu için diyastolik fonksiyon bozukluğunun hiçbir evresinde normale dönmez. Yalancı normal patern ve restriktif paternede konvansiyonel Doppler ile elde edilen E hızı artış gösterirken, doku Doppler Em değeri küçülür (50). Diyastolik fonksiyonları değerlendirmek için lateral duvar mitral anulus hızları kullanılır. Çünkü lateral duvar mitral anulus hızları, septal duvara göre tekrarlanabilirliği daha yüksektir (60). Sohn ve arkadaşlarının doku Doppler tekniğinin ön yükten bağımsızlığını ispat etmek için yaptıkları çalışmada, nitrogliserin verilen hastalarda konvansiyonel Doppler ile diyastolik fonksiyonlar değişirken, doku Doppler tekniği ile anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (66). Oki ve arkadaşları da arka duvar hızlarını değerlendirdikleri çalışmada Em hızındaki azalmanın hastaların SV doluş basıncından bağımsız olduğunu tespit etmişlerdir (67). Em değeri sol ventrikül gevşemesini göstermesi açısından kullanışlı bir indekstir ve diyastolik fonksiyon bozukluğunda 8 cm/sn'

nin altında ölçülür. Nagueh ve arkadaşları yaptıkları çalışmada transmitral E/Em oranını SV doluş basınçları ile ilişkili bulmuşlardır. E/Em >10 olduğunda diyastolik anormallikten söz edilirken, bu oranın 15 den fazla olması artmış sol atriyum basıncı için oldukça spesifik bulunmuştur (60). Yapılan çalışmalarda obez kişilerde mitral anulus Em hızları ve Em/Am oranı, obez hastalarda sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak daha düşük bulunurken E/Em tam tersine yüksek ölçülmüştür (68). Biz de yaptığımız çalışmada hem metabolik sendromlu obezlerde hem de metabolik sendromu bulunmayan obezlerde mitral anulus Em hızlarını ve Em/Am oranını patolojik ölçüde olmamakla birlikte kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha düşük bulduk. Metabolik sendromlu obezlerle, yalnızca obez hastalar karşılaştırıldığında, lateral Am'yi metabolik sendromlu hastalarda anlamlı olarak daha yüksek, septal Em/Am ve ortalama Em/Am'yi ise istatistiki anlamlılığa yakın olarak daha düşük bulduk. Bu sonuç çalışmamızdaki konvansiyonel E/A ölçümü ile de uyumlu idi (Tablo 8). Diyastolik fonksiyon bozukluğunu gösteren parametrelerin (E/A, letral Am, septal Em/m, ortalama Em/Am) metabolik sendromlu obezlerde (grup 1), yalnızca obez (grup 2)'lere göre farklı olmasının nedeni olarak grup 1'deki hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçlarının grup 2'ye göre anlamlı olarak daha yüksek olması düşünüldü.

Miyokard performans indeksi, global kardiyak fonksiyonları değerlendirmek için kullanılan yeni bir parametredir. Sistolik ve diyastolik fonksiyonların her ikisini birden, kalp hızı, kan basıncı ve ventrikül geometrisi gibi faktörlerden etkilenmeksizin değerlendirmemize yardımcı olur (69). Yapılan çalışmalarda sistolik ve diyastolik fonksiyonların invazif değerleri ile korele olup, farklı klinik durumlar için tanısal ve prognostik değeri gösterilmiştir (47,70).

Konvansiyonel yöntemin bazı potansiyel teknik problemlerinin üstesinden gelmek için, mitral anulusdan PW doku Doppler ile hesaplanan MPI, alternatif bir metoddur. Özellikle akım hızlarının düşük olması durumunda yararlı olabilir. Diğer bir avantajı, kalp hızı değişkenliğinin konvansiyonel yöntem ile hesaplanan MPI değeri üzerindeki etkisini ortadan kaldırmaktır. Teorik olarak, zaman intervallerinin miyokardiyal hızları ile kan akınından ölçülen zaman intervalleri birbirine eşit değildir (47). Konvansiyonel ve doku Doppler ile hesaplanan MPI değerleri yapılan bir çalışmada karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada hem konvansiyonel hem de doku Doppler MPI, kalp yetmezliği hastalarını, normal sağlıklı hastalarda ayırmada oldukça sensitif ve spesifik bulunmuştur. Doku Doppler yöntemi ile ölçülen MPI değerleri hem sağlıklı insanlarda hem de kalp yetmezlikli hastalarda konvansiyonel metod ile hesaplanan dan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (47). Bu

sonuçlar bizim çalışmamızda ki değerler ile de uyumlu olup, biz de doku Doppler ile hesapladığımız MPI değerlerini istatistiki anlamlılığa ulaşmasa da konvansiyonel metoda göre daha yüksek bulduk (Tablo 9).

Obez ve hipertansif hastalarda diyastolik fonksiyonları gösteren parametrelerdeki bozulma birçok çalışmada gösterilmiştir (60-65). Bununla birlikte hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonları kombine olarak değerlendirmemize yardımcı olan MPI ile ilgili veri oldukça azdır. Ertürk ve arkadaşlarının adölesan grubundaki hastalarda yapmış oldukları bir çalışmada, konvansiyonel metod ile hesaplanan MPI obez adölesanlarda, sağlıklı olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada normotansif obez adölesanlarla hipertansif obez hastalar da kendi aralarında değerlendirilmiş ve normotansif obez adölesanlara göre, hipertansif obezlerde hesaplanan MPI anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Araştırmacılar, normal sistolik fonksiyona sahip esansiyel hipertansif hastalarda, MPI'nin SV disfonksiyonu erken olarak göstermesi açısından önemli olabileceği sonucuna varmışlardır (71). Ancak bu çalışmada ki hasta grupları incelendiğinde hipertansif obezlerde, normotansif obezlere göre BKİ değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu dikkat çekicidir. Andersen ve arkadaşları, yaşları ortalama olarak dördüncü dekatta olan diyabetik hipertansiflerle, diyabeti olmayan esansiyel hipertansiyonlu hastaların MPI'ni, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmışlar ve kontrol grubuna göre MPI değerlerini artmış olarak bulmuşlardır (70). Ancak çalışma popülasyonunun demografik ölçüleri incelendiğinde hem esansiyel hipertansiyonlu grupta, hem de diyabetik hipertansif grupta BKİ'nin kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek oluşu dikkat çekicidir. Sonuç olarak her iki çalışmada da MPI değerleri arasında oluşan farkın, hipertansiyonun etkisi mi yoksa BKİ'den mi kaynaklandığı net olarak anlaşılmamıştır. Karvounis ve arkadaşları, ortalama yaşları altıncı dekatta olan, normal ejeksiyon fraksiyonlu T2DM'li hastalarda konvansiyonel yöntemle MPI hesaplamışlardır. Demografik özellikleri ve kan basınçları açısından kontrol grubuna göre anlamlı farklılık olmayan diyabetik hastalarda MPI kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Araştırmacılar bu sonucun diyabetik hastalarda, diyabetik kardiyomiyopati gelişimi açısından, anormal MPI değerlerinin erken bir sinyal olabileceği kanaatine varmışlardır (69). Dursunoğlu ve arkadaşlarının ülkemizde yaptıkları çalışmada, metabolik sendromlu ortalama yaşları beşinci dekatta olan kadın hastalarla, aynı yaş grubundaki sağlıklı kontrol grubunu sol ventrikül MPI açısından karşılaştırmışlardır. Metabolik sendromlu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek MPI değeri bulunmuştur. Ancak çalışma grubu incelendiğinde, metabolik sendromlu hastalarda kontrol

grubuna göre açlık kan şekerleri sistolik ve diyastolik kan basınçları ve BKİ (BKİ >30 kg/m²) yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise metabolik sendromlu obezlerle, metabolik sendromu olmayan yalnızca obez hastaların BKİ değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu ve metabolik sendromlu obez hastalarda sistolik ve diyastolik kan basınçları, açlık kan şekerleri, yalnızca obez olanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Buna rağmen konvansiyonel ve doku Doppler metodları ile hesaplanan MPI değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunamadı. Kontrol grubuna göre ise her iki grupta da MPI'ler artmış olarak bulundu (Tablo 9).

Yapmış olduğumuz bu çalışmada, SV disfonksiyonu ve bunun bir göstergesi olan MPI yüksekliğinin temel olarak obeziteden mi yoksa HT'dan mı kaynaklandığı tam olarak anlayamamıştır. Buna rağmen hipertansiyonun diyastolik fonksiyonlar üzerindeki belirgin etkisi sistolik ve diyastolik fonksiyonları kombine olarak gösteren MPI üzerine aynı derece belirgin bulunmamıştır. Buna sebep olarak hastaların kırklı yaşlarda olmaları nedeni ile hipertansiyona daha az maruz kalmaları ve hastalardaki hipertansiyon şiddetinin az olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak obezite; hipertansiyon ve açlık kan şekeri yüksekliği gibi metabolik sendromun mortalite ve morbidite açısından önemli prognostik değere sahip parametreleri olmasa dahi tek başına sol ventrikül fonksiyonlarını bozabilir. Obeziteye HT'un eklenmesi en fazla diyastolik fonksiyonlarda olmak üzere, SV fonksiyon bozukluğunu daha belirgin hale getirir. Doppler ekokardiyografi bu kişilerin ileride karşılaşılabilecekleri riskleri belirlemede kolay ulaşılabilir, invazif olmayan faydalı bir yöntemdir. Doku Doppler ekokardiyografi ise fizyolojik koşullardan daha az etkilenerek konvansiyonel Doppler'e iyi bir alternatif olabilir.

6. ÖZET

Amaç: Metabolik sendrom kriteri taşıyan obezler ile metabolik sendrom kriteri taşımayan obezlerde, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını konvansiyonel metodlar ve yeni ekokardiyografik parametreleri kullanarak değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal-Metod: Hastalar metabolik sendrom tanısı alan obezler (grup 1), metabolik sendrom tanısı almamış obezler (grup 2) ve kontrol grubu olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Metabolik sendrom tanısı almış 20 obez hasta, metabolik sendrom kriteri taşımayan 20 obez, kontrol grubu olarak 19 sağlıklı birey alındı. Beden kütle indeksi $>30 \text{ kg/m}^2$ olanlar obez olarak kabul edildi. Metabolik sendrom tanısı için NCEP-2001 ATP III MS tanı kriterleri kullanıldı. Metabolik sendrom kriterlerinden en az 3 tanesine sahip, BKİ $>30 \text{ kg/m}^2$ olan hastalar obez-metabolik sendrom grubuna dahil edildi. Kontrol gurubu için tamamen sağlıklı olan gönüllülerden BKİ $<30 \text{ kg/m}^2$ olanlar seçildi. Hasta ve kontrol grubunun konvansiyonel ve doku Doppler yöntemleri ile SV çapları, kütlesi, diyastolik fonksiyonları ve miyokard performans indeksleri hesaplandı. İstatistiksel değerlendirmede, gruplar arası değerlerin araştırılmasında One Way Anova testi, gruplar arası anlamlılık için bazal değerlerdeki farklılıkların sonuca etkisini engellemek için “univariate covariance” analiz yapıldı. Tüm istatistikler için $p<0.05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: Gruplar arsında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak fark yoktu. Beden kütle indeksi ve bel çevresi; grup 1 ve grup 2 de benzer ancak kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. Sistolik ve diyastolik kan basınçları, grup 1’de, grup 2 ve kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek, grup 2 ve kontrol grubu arasında ise fark yoktu. Konvansiyonel ekokardiyografi parametreleri açısından gruplar karşılaştırıldığında; sol ventrikül çaplarında gruplar arasında anlamlı fark bulunamazken, septum kalınlığı, kontrol grubunda grup 1 ve grup 2 ye göre daha düşüktü. Sol ventrikül kütlesi beklenildiği üzere grup 1 ve grup 2 de kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Grup 1 ve 2 ise benzerdi ($137.09\pm 32.61 \text{ gr}$, $142.73\pm 29.85 \text{ gr}$ ve $129.72\pm 32.60 \text{ gr}$, $p<0.05$, sırasıyla). Gruplar arasında diyastolik fonksiyonlar karşılaştırıldığında; E/A oranı, grup 1 de, diğer 2 gruptan anlamlı olarak düşüktü, grup 2’de de kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük bulundu (0.78 ± 0.15 , 1.04 ± 0.32 ve 1.38 ± 0.44 , $p<0.05$, sırasıyla). EDZ, grup 1 ve 2 arasında benzerken, kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($195.5\pm 47.5 \text{ msn}$, $194.8\pm 42.1 \text{ msn}$ ve $158.9\pm 35.6 \text{ msn}$, $p<0.05$, sırasıyla). Doku Doppler parametrelerinden; ortalama Em/Am, grup 1’de diğer gruplara göre daha düşük bulundu. Grup 2 ise kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü (0.72 ± 0.16 , 0.98 ± 0.40 , 1.24 ± 0.37 , $p=0.06$, sırasıyla). E/Ortalama Em ve Ps/Pd açısından gruplar arasında

anlamli fark gözlenmedi. Gruplar sol ventrikül MPI'leri açısından değerlendirildiğinde grup 1 ve grup 2'de kontrol grubuna göre MPI'ler anlamli olarak yüksek bulundu. Doku Doppler ile hesaplanan ortalama MPI, grup1 ve grup 2 arasında benzerken, her iki grup için de kontrol grubuna göre anlamli olarak yüksek bulundu (0.58 ± 0.07 , 0.62 ± 0.12 ve 0.49 ± 0.06 , $p<0.05$, sırasıyla). Konvansiyonel metodla hesaplanan MPI grup 1 ve grup 2'de kontrol grubuna göre anlamli olarak yüksekti, grup 1 ve grup 2 arasında fark yoktu (0.54 ± 0.14 , 0.55 ± 0.18 ve 0.37 ± 0.12 , $p<0.05$, sırasıyla).

Sonuç: Obezite MS'un diğer parametreleri olmasa da tek başına SV fonksiyonlarını bozabilir. Doppler EKO bu hastalarda kolay uygulanabilir, ucuz bir yöntemdir. Doku Doppler ise yine obezitede fizyolojik koşullardan daha az etkilenerek konvansiyonel Dopplere iyi bir alternatif olabilir.

7. SUMMARY

Aim: Our aim was to assess the systolic and diastolic functions of left ventricle with conventional methods and echocardiographic parameters in obese patients with metabolic syndrome criteria and obese patients without metabolic syndrome criteria.

Methods: The patients were divided into 3 groups. Obese patients with diagnosis of metabolic syndrome (Group 1), obese patients without diagnosis of metabolic syndrome (Group 2) and control group (Group 3). 20 obese patients with diagnosis of metabolic syndrome, 20 obese patients without diagnosis of metabolic syndrome and 19 patients as control group were enrolled to our study. BMI >30 kg/m² accepted as obese. NCEP-2001 ATP III MS criteria were used for diagnosis of metabolic syndrome. BMI >30 kg/m² patients with 3 criteria metabolic syndrome were added to metabolic syndrome group. Control group was formed with normal patients with BMI <30 kg/m². Left ventricle diameters, mass, diastolic functions and myocardial performance index of patients and control group were obtained with conventional echocardiography and tissue Doppler methods. One way Anova test and univariate covariance analyses were performed. p value <0.05 was considered significant.

Results: There was no statistically significant difference in age and gender between 3 groups. BMI and waist circumference were similar in group 1 and group 2 but significantly higher than group 3. Systolic and diastolic blood pressures were significantly higher in group 1 than other 2 groups and were similar between group 2 and group 3. When the conventional echocardiographic parameters were compared; there were no difference between 3 groups in left ventricle diameters. Septum thickness was lower in control group than other 2 groups. Left ventricle mass was higher in group 1 and group 2 than control group and was similar between in group 1 and group 2 (137.09 ± 32.61 gr, 142.73 ± 29.85 gr and 129.72 ± 32.60 gr, $p < 0.05$, respectively). Comparison of diastolic parameters; E/A ratio was significantly lower in group 1 than other 2 groups. E/A ratio was lower in group 2 than control group (0.78 ± 0.15 , 1.04 ± 0.32 and 1.38 ± 0.44 , $p < 0.05$, respectively). EDZ was similar in group 1 and group 2 and significantly higher than control group (195.5 ± 47.5 ms, 194.8 ± 42.1 ms and 158.9 ± 35.6 ms, $p < 0.05$, respectively). Comparison of Tissue Doppler parameters; mean Em/Am was lower in group 1 than other 2 groups. Mean Em/Am was significantly lower in group 2 than control group (0.72 ± 0.16 , 0.98 ± 0.40 and 1.24 ± 0.37 , $p = 0.06$, respectively). There were no statistically significant difference in E/mean Em and Ps/Pd between 3 groups. When compared with Left Ventricle MPI; MPI was significantly higher in group 1 and group 2 than

control group. Mean MPI with tissue Doppler wall was similar in group 1 and group 2 and significantly higher than control group (0.58 ± 0.07 , 0.62 ± 0.12 and 0.49 ± 0.06 , $p<0.05$, respectively). MPI with conventional methods was similar in group 1 and group 2 and significantly higher than control group (0.54 ± 0.14 , 0.55 ± 0.18 and 0.37 ± 0.12 , $p<0.05$, respectively).

Conclusions: Obesity can damage left ventricular functions without the other important criterias of metabolic syndrome. Doppler echocardiography is a widespread method to evaluate the potential risks of these patients. Tissue Doppler echocardiography is a good alternative of conventional echocardiography and less affected from physiological conditions in obese patients.

8. KAYNAKLAR

1. Özgen AG. Metabolik sendrom ve dislipidemi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006 ; 2: 43-54.
2. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. J Clin Endocrinol Metab 2004 ;89:2601-7.
3. Bayram F. Dünya’da ve Türkiye’de metabolik sendrom dağılımı. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006 ;2: 18-24.
4. Onat A, Ceyhan K, Başar O, Erer B, Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels-a prospective and cross-sectional evaluation. Atherosclerosis 2002 ;165:285-92.
5. Arslan M. Metabolik sendrom: tanımı, patogenezi, tanı kriterleri ve bileşenleri. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006 ;2: 1-7
6. Roche HM, Phillips C, Gibney MJ. The metabolic syndrome: the crossroads of diet and genetics. Proc Nutr Soc 2005 ;64:371-7.
7. Freeman MS, Mansfield MW, Barrett JH, Grant PJ. Heritability of features of the insulin resistance syndrome in a community-based study of healthy families. Diabet Med 2002 ;19:994-9.
8. Poulsen P, Vaag A, Kyvik K, Beck-Nielsen H. Genetic versus environmental aetiology of the metabolic syndrome among male and female twins. Diabetologia 2001 ;44:537-43.
9. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. J Clin Invest 2000 ;106:473-81.
10. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. Br J Nutr 2004 ;92:347-55.
11. Beltowski J. Adiponectin and resistin--new hormones of white adipose tissue. Med Sci Monit 2003 ;9:RA55-61.
12. Yamauchi T, Kamon J, Waki H et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. Nat Med 2001 ;7:941-6.
13. Sandhofer A, Laimer M, Ebenbichler CF, Kaser S, Paulweber B, Patsch JR. Soluble leptin receptor and soluble receptor-bound fraction of leptin in the metabolic syndrome. Obes Res 2003 ;11:760-8.

14. Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest* 2003 ;111:225-30.
15. Arıkan E. Obezite ve metabolik sendrom. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005 ;1: 18-23.
16. Bhatheja R, Bhatt DL. Clinical outcomes in metabolic syndrome. *J Cardiovasc Nurs* 2006 ;21:298-305.
17. Venkatesan S, Cullen P, Pacy P, Halliday D, Scott J. Stable isotopes show a direct relation between VLDL apoB overproduction and serum triglyceride levels and indicate a metabolically and biochemically coherent basis for familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1993 ;13:1110-8.
18. Boren J, White A, Wettsten M, Scott J, Graham L, Olofsson SO. The molecular mechanism for the assembly and secretion of ApoB-100-containing lipoproteins. *Prog Lipid Res* 1991 ;30:205-18.
19. Grundy SM, Mok HY, Zech L, Steinberg D, Berman M. Transport of very low density lipoprotein triglycerides in varying degrees of obesity and hypertriglyceridemia. *J Clin Invest* 1979 ;63:1274-83.
20. Carr MC, Brunzell JD, Deeb SS. Ethnic differences in hepatic lipase and HDL in Japanese, black, and white Americans: role of central obesity and LIPC polymorphisms. *J Lipid Res* 2004 ;45:466-73.
21. Yoshikawa T, Shimano H, Yahagi N et al. Polyunsaturated fatty acids suppress sterol regulatory element-binding protein 1c promoter activity by inhibition of liver X receptor (LXR) binding to LXR response elements. *J Biol Chem* 2002 ;277:1705-11.
22. Wang Y, Oram JF. Unsaturated fatty acids inhibit cholesterol efflux from macrophages by increasing degradation of ATP-binding cassette transporter A1. *J Biol Chem* 2002 ;277:5692-7.
23. Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F et al. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1989 ;32:300-4.
24. Tribble DL, Holl LG, Wood PD, Krauss RM. Variations in oxidative susceptibility among six low density lipoprotein subfractions of differing density and particle size. *Atherosclerosis* 1992 ;93:189-99.

25. Bowie A, Owens D, Collins P, Johnson A, Tomkin GH. Glycosylated low density lipoprotein is more sensitive to oxidation: implications for the diabetic patient? *Atherosclerosis* 1993 ;102:63-7.
26. Bolu ŞE, Taşlıpınar A. İnsülin direncinin moleküler mekanizmaları. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006 ;2: 8-17.
27. Işıldak M, Güven GS, Gürlek A. Metabolik sendrom ve insülin direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004 ;35:96-99.
28. Çömlekçi A. Metabolik sendromda kardiyovasküler risk değerlendirmesi ve koroner arter hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006 ;2: 55-59.
29. Facchini FS, DoNascimento C, Reaven GM, Yip JW, Ni XP, Humphreys MH. Blood pressure, sodium intake, insulin resistance, and urinary nitrate excretion. *Hypertension* 1999 ;33:1008-12.
30. Zavaroni I, Bonini L, Gasparini P et al. Hyperinsulinemia in a normal population as a predictor of non-insulin-dependent diabetes mellitus, hypertension, and coronary heart disease: the Barilla factory revisited. *Metabolism* 1999 ;48:989-94.
31. Kaya A. Metabolik sendrom ve hipertansiyon. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006 ; 2:35-42.
32. Kaya A. Obezite ve hipertansiyon. *Turkish J Endocrinol and Metab* 2003 ;2:13-21.
33. Sarti C, Gallagher J. The metabolic syndrome: prevalence, CHD risk, and treatment. *J Diabetes Complications* 2006 ;20:121-32.
34. Cassells HB, Haffner SM. The metabolic syndrome: risk factors and management. *J Cardiovasc Nurs* 2006 ;21:306-13.
35. Abel ED. Myocardial insulin resistance and cardiac complications of diabetes. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2005 ;5:219-26.
36. Ingelsson E, Arnlov J, Lind L, Sundstrom J. Metabolic syndrome and risk for heart failure in middle-aged men. *Heart* 2006 ;92:1409-13.
37. Nicklas BJ, Cesari M, Penninx BW et al. Abdominal obesity is an independent risk factor for chronic heart failure in older people. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:413-20.
38. Stefan N, Fritsche A, Haring HU. Insulin resistance and congestive heart failure. *JAMA* 2005 ;294:2578.
39. Üçkaya G, Çorakçı A. Metabolik sendrom ve tip 2 diyabetes mellitus. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006 ;2: 30-34.
40. Satman İ, Yılmaz MT, Şengül AM et al. TURDEP çalışması: Türkiye' de Diyabet Prevelansı ve Diyabet Gelişiminde Etkili Faktörler. In: Hatemi HH, ed. *Türkiyede*

- Diyabet ve Metabolik Sendrom Epidmiyolojisi. 1 st ed. İstanbul: Bayer Health Care: 2005.p.29-47.
41. Genuth S, Alberti KG, Bennett P et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003 ;26:3160-7.
 42. Valsania P, Micossi P. Genetic epidemiology of non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1994 ;10:385-405.
 43. Dursunoglu D, Evrengul H, Tanriverdi H et al. Do female patients with metabolic syndrome have masked left ventricular dysfunction? *Anadolu Kardiyol Derg* 2005;5:283-8.
 44. Feigenbaum H. Evaluation of Systolic and Diastolic Function of the Left Ventricle. Sixth edition. *Echocardiography*. Williams-Wilkin 2005 p:138-180.
 45. DeMaria AN, Blanchard DG. Ekokardiyografi: In Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA. *Hurst' s The Heart*. Türkçe 1. Baskı. 2002, pp. 343-460.
 46. Cheitlin, et al. ACC/AHA/ASE Guidline Update for the Clinical Application of Echocardiography 2003.
 47. Gaibazzi N, Petrucci N, Ziacchi V. Left ventricle myocardial performance index derived either by conventional method or mitral annulus tissue-Doppler: a comparison study in healthy subjects and subjects with heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2005 ;18:1270-6.
 48. Cannesson M, Jacques D, Pinsky MR, Gorcsan J 3rd. Effects of modulation of left ventricular contractile state and loading conditions on tissue Doppler myocardial performance index. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006 ;290:H1952-9.
 49. Poulsen SH, Nielsen JC, Andersen HR. The influence of heart rate on the Doppler-derived myocardial performance index. *J Am Soc Echocardiogr* 2000 ;13:379-84.
 50. Tezel T. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Belirlenmesinde Ekokardiyografi. *Kardiyoloji Derlemeleri/Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi*. Arset Matbaacılık San. ve Tic. A.Ş.2000. p 31-51.
 51. Küçükoglu SM, Ökçün B. Diyastolik kalp yetersizliği. Erol Ç, Kozan Ö, Sansoy V. *Klinik kardiyoloji Ankara, MN medikal&Nobel Ltd, 2004 ; pp.333-346*.
 52. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997 ;30:1527-33.

53. Chinali M, de Simone G, Roman MJ et al. Impact of obesity on cardiac geometry and function in a population of adolescents: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2006 ;47:2267-73.
54. Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Di Mario U, Leonetti F. Adapted changes in left ventricular structure and function in severe uncomplicated obesity. *Obes Res* 2004 ;12:1616-21.
55. Poirer P, Eckel RH. Kalp ve Obezite: In Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA. Hurst' s The Heart. Türkçe 1. Baskı. 2002, pp.2289-2303.
56. Iacobellis G, Ribaldo MC, Leto G et al. Influence of excess fat on cardiac morphology and function: study in uncomplicated obesity. *Obes Res* 2002 ;10:767-73.
57. Alpert MA, Lambert CR, Panayiotou H et al. Relation of duration of morbid obesity to left ventricular mass, systolic function, and diastolic filling, and effect of weight loss. *Am J Cardiol* 1995 ;76:1194-7.
58. Ku CS, Lin SL, Wang DJ, Chang SK, Lee WJ. Left ventricular filling in young normotensive obese adults. *Am J Cardiol* 1994 ;73:613-5.
59. MacMahon SW, Wilcken DE, Macdonald GJ. The effect of weight reduction on left ventricular mass. A randomized controlled trial in young, overweight hypertensive patients. *N Engl J Med* 1986 ;314:334-9.
60. Khouri SJ, Maly GT, Suh DD, Walsh TE. A practical approach to the echocardiographic evaluation of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004 ;17:290-7.
61. Alpert MA. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Med Sci* 2001 ;321:225-36.
62. Chakko S, Mayor M, Allison MD, Kessler KM, Materson BJ, Myerburg RJ. Abnormal left ventricular diastolic filling in eccentric left ventricular hypertrophy of obesity. *Am J Cardiol* 1991 ;68:95-8.
63. Karason K, Wallentin I, Larsson B, Sjoström L. Effects of obesity and weight loss on cardiac function and valvular performance. *Obes Res* 1998 ;6:422-9.
64. Stoddard MF, Tseuda K, Thomas M, Dillon S, Kupersmith J. The influence of obesity on left ventricular filling and systolic function. *Am Heart J* 1992 ;124:694-9.
65. Alpert MA, Lambert CR, Terry BE et al. Interrelationship of left ventricular mass, systolic function and diastolic filling in normotensive morbidly obese patients. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995 ;19:550-7.

66. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997 ;30:474-80.
67. Oki T, Tabata T, Yamada H et al. Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *Am J Cardiol* 1997 ;79:921-8.
68. Willens HJ, Chakko SC, Lowery MH et al. Tissue Doppler imaging of the right and left ventricle in severe obesity. *Am J Cardiol* 2004 ;94:1087-90.
69. Karvounis HI, Papadopoulos CE, Zaglavara TA et al. Evidence of left ventricular dysfunction in asymptomatic elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Angiology* 2004 ;55:549-55.
70. Andersen NH, Poulsen SH, Helleberg K, Ivarsen P, Knudsen ST, Mogensen CE. Impact of essential hypertension and diabetes mellitus on left ventricular systolic and diastolic performance. *Eur J Echocardiogr* 2003 ;4:306-12.
71. Levent E, Goksen D, Ozyurek AR, Darcan S, Coker M. Usefulness of the myocardial performance index (MPI) for assessing ventricular function in obese pediatric patients. *Turk J Pediatr* 2005 ;47:34-8.

9.TEŞEKKÜR

İhtisas sürem boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşan ve eğitimim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan başta bölüm başkanım Prof.Dr. Hasan GÖK olmak üzere değerli öğretim üyeleri; Doç.Dr.Kurtuluş Özdemir, Doç.Dr.Bülent Behlül Altunkeser, Doç.Dr.Mehmet Tokaç, Doç.Dr.M.Sıddık Ülgen, Yrd.Doç.Dr.M.Akif Düzenli, Yrd.Dç.Dr. Mehmet Yazıcı, Yrd.Doç.Dr. İlknur Can ve Yrd.Doç.Dr. Ahmet Soylu'ya teşekkürlerimi bildiririm.

Gerek ihtisas sürem boyunca gerek de tez süresince desteğini esirgemeyen çalışkanlığı ve bilimselliği ile her zaman örnek bir kişilik olan değerli hocam ve ağabeyim Doç.Dr.Mehmet Tokaç'a katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Tez çalışması süresince göstermiş olduğu özveri ve fedakarlık sebebiyle eşim Dr.Sema Koç'a ve yetişmemde emeği geçen aileme de teşekkür ederim.

Ani vefatıyla aramızdan ayrılan dürüst kişilik Doç.Dr. Bayram Korkut'u rahmetle anıyorum.

İhtisas sürem boyunca destekleri ve ömür boyu unutmayacağım dostlukları için asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi bildiririm.