

Halkımızda Koroner Hastalığın Başsüçlusu Metabolik Sendrom: Sıklığı, Unsurları, Koroner Risk ile İlişkisi ve Yüksek Risk Kriterleri

Prof. Dr. Altan ONAT ve Prof. Dr. Vedat SANŞOY

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Emekli Öğretim Üyesi, Türk Kardiyoloji Derneği, İstanbul

ÖZET

Türk halkında metabolik sendromun (MS) yaygınlığını, niteliğini ve koroner risk eklemedeki rolünü araştırmak üzere, TEKHARF 2000 yılı takibine ilişkin veritabanı incelendi. Popülasyon örnekleme, ölçümler ve tanımlar daha önce yayınlanmıştı. Bu çalışmada MS tanımı için, Amerikan yeni NCEP kılavuzuna uyumlu bir şekilde, beş unsurlu seçenektan üçünün varlığı alındı. MS, 30 yaş ve üzerindeki erkeklerimizin %28'inde, kadınlarımızın %45'inde tesbit edildi.

MS'un öğeleri olarak her iki cinsiyette HDL-K düşüklüğü ile hipertansiyon, kadınlarda da abdominal obezite (bel çevresi >88 cm) yaklaşık %90 sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Hipertrigliseridemi (>150 mg/dl) olguların çoğunda, glukoz intoleransı her 5 olgunun birinde gözlemlendi. MS'da açlık serum insülin düzeyleri diyabeti olmayan bireylerde bile ortalama %40-50 civarında yüksekti. Hiperinsülinemi (≥ 10 mIU/L) MS'lu her 5 kişinin ikisinde vardı. MS'lu erkeklerin %15.5'u, kadınların %11.3'ü KKH tanısı almıştı. Buna göre, ülkemizdeki tüm koroner hastaları arasında MS'dan kaynaklananların payı %53 bulundu. MS'un KKH olasılığı, geri kalan yetişkinlere kıyasla 2 kat yüksekti; yaştan bağımsız olarak da %70 dolayında bir ilave koroner risk kattığı hesaplandı. MS'lular arasında yüksek risk düzeyi (prevalan KKH olasılığı >%20), total kolesterol/HDL-kolesterol oranının >5 ve yaşın erkeklerde ≥ 50 , kadınlarda ≥ 55 olması kriterleri aracılığıyla belirlendi.

Sonuç olarak MS'da, HDL-K düşüklüğü ile hipertansiyon ve de kadınlarda abdominal obezite varlığı kuraldır. KKH'na yakalanan yurttaşlarımızın çoğunluğunun altında yatan MS, yaştan bağımsız biçimde de önemli bir ilave koroner risk katmaktadır. Sağlanan bulgular, insülin direncinin MS'a diyabetik olmayan kişilerde bile yol açtığına ilişkin hipotezle uyum içerisindeydi. MS'lularda yüksek risk düzeyi, kolesterol oranını ve yaşı içeren iki kriter kullanılmak suretiyle öngörülebilir. *Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30: 8-15*

Anahtar kelimeler: Abdominal obezite, HDL-kolesterol düşüklüğü, koroner kalp hastalığı riski, metabolik sendrom

risk faktörlerini içeren bir metabolik durumdur. Koroner kalp hastalığı (KKH) riskini anlamlı ölçüde yükselten MS'un bu önemli rolü giderek daha iyi takdir edilmektedir. Nitekim, NCEP kılavuzunun yeni revizyonu (ATP III) (1) MS'u, LDL-K'ü düşürmenin ötesinde, risk azaltıcı tedavinin ikincil hedefi olarak tanımlamıştır. Kanda total ve LDL kolesterol düzeylerinin oldukça düşük olduğu toplumumuzda, altında insülin direncinin yattığı düşünülen bu sendromun KKH riski açısından önemi daha fazladır. Bu konuda sorunun boyutu TEKHARF çalışması veritabanına dayanılarak daha önce de incelenmeğe çalışılmışsa (2,3) da, MS için uygulanabilecek kriterlerin farklılığına bağlı olarak sıklığına ve etkisine çok sağlıklı yaklaşılammıştır. Reaven'in (4) asgari kriterleri net değilken, Kaplan'ın *ölümcül dörtlüsü*, 4 unsurun birarada bulunmasını ima ediyordu. Yeni çıkarılan ATP III (1), MS'un unsurlarının ileri derecede birliktelik gösterdiğinin altını çizerek, aşağıda açıklanan 5 unsurdan üçünün birarada bulunması tanımını getirmiştir.

Daha geniş olan bu tanımı kullanarak TEKHARF veritabanını yeniden incelemek çok ilgi çekiciydi. Bu yüzden eldeki çalışma şu 5 amacı gütmektedir: a) MS'un erişkin popülasyonundaki sıklığını ve hiperinsülinemiyle ilişkisini, b) MS bireysel unsurlarının hem genel, hem de diyabeti olmayan yetişkinlerimizdeki sıklığını ve c) MS'un prevalan KKH olasılığı ile ilişkisini belirlemek, d) MS kökenli KKH'nın halkımızdaki tüm KKH içerisindeki payını tahmin etmek ve e) koroner riski MS'da daha iyi öngördürebilecek ölçütleri araştırmak.

YÖNTEM ve POPÜLASYON

İzlenen kişiler

Bu çalışmanın örnekleme olarak 2000 yılı taramasında muayene edilen 2455 kişi (1202 erkek ile 1253 kadın) kullanıldı. Yaşları 30 ve üzerinde idi. Kan yağları sahada Ref-

Metabolik sendrom (MS) majör risk faktörlerini, yaşam tarzına ilişkin risk faktörleri ile bazı yeni beliren

Alındığı tarih: 1 Kasım, revizyon 20 Kasım 2001
Yazışma adresi: Prof.Dr. Altan Onat, Nispetiye cad. 37/24, Etiler 80630 İstanbul Tlf.: (0212) 351 6217 Faks: (0212) 351 4235 E-posta: tkd@ixir.com

lotron aygıtı kullanılarak kuru kimya yöntemi ile ölçüldü. Trigliserid değerleri 400 mg/dl'nin altında olan kişilerde LDL-C Friedewald yöntemi ile hesapla bulundu. Kanda glukoz Reflotron aygıtı ve Roche Diagnostics kitleriyle ölçüldü. Lipidler, HDL-K ve glukoz için kan örneklerinin rastgele %5-6'lık bir bölümünün İstanbul'da bir referans laboratuvarında validasyonu ve gerekli ayarlama yapıldı. Apo AI ve apo B sahada Behring kitleri ile Behring türbidimetresi ile ölçüldü ve rastgele %5-6'lık bir bölümü Ankara'da bir referans laboratuvarında valide edildi. Venöz kan C-reaktif protein (CRP) için düz, fibrinojen için sitratlı, kan yağları için EDTA'lı olarak alındı ve bir saat geçmeden dakikada 2000 devirde 15 dakika santrifüje edilerek şekilli elemanlardan ayrıldı. CRP ve fibrinojen için numuneler 2-5°C da 24 saat içinde İstanbul'da çalışılacak laboratuvara iletildi. Hemen incelenmeyecek olan numuneler -80°C'da bekletildi. CRP Behring nefelometresi ile immunonefelometrik yöntemle, fibrinojen ise Clauss yöntemiyle Stago Fibrinest kiti ile Stago koagülometresinde tayin edildi.

MS'un diyabeti olmayan popülasyondaki nitelikleri ve serum açlık insülin düzeyi ile ilişkisi 2001 yılı takibinde muayene edilen kohortta incelendi. Bu örneklem yalnız Marmara ve İç Anadolu kohortunu kapsıyordu ve kanda insülini tayin edilen 761 kişiden diyabetliler ve postprandiyal durumda bulunanlar dışlanınca, 688 erişkini içeriyordu. Yöntem ve ölçümlerle ilgili ayrıntılar yakın bir zamanda yayınlanmıştır (5). Serum insülin konsantrasyonları kemilüminesan immunometrik yöntemle ölçüldü.

Kan basıncı hasta beş dakika dinlendikten sonra oturma pozisyonunda sağ koldan 3 dakika ara ile 2 kez ölçüldü ve ortalaması alındı. Bel çevresi ve kalça genişliği sadece iç çamaşırı ile ayakta ölçüldü. BKİ vücut ağırlığının boyun karesine bölünmesi ile (kg/m^2) hesaplandı. Kardiyovasküler sistem fizik muayene ve istirahat EKG'ı ile tarandı.

Kesin KKH tanısı için: a) yeni miyokard infarktüsü (anamnez veya EKG şekeli), b) erkeklerde tipik angina, c) miyokard iskemisi (4.1-2, 5.1-2 veya 7.1 Minnesota kodları [6]) veya d) yeni hastalık için koroner baypas ya da intrakoroner girişim yapılmış olması; şüpheli KKH: a) menopozda ya da 45 yaş üzeri olma şartı aranmayan kadınlarda tekbaşına tipik angina, b) erkeklerde atipik angina, c) her iki cinsiyette eski taramalarda tipik angina öyküsü elde edilmişken, son taramada bunun yok olarak ya da atipik olarak değerlendirilmesi kriterleri alındı. Kadınlarda atipik angina varlığı (iskemik EKG değişiklikleri ile desteklenmemesi durumunda) KKH olarak sayılmadı. Çalışma örnekleminde şüpheli KKH tanısı 20 kişiye konulmuştu.

Metabolik sendrom tanımı

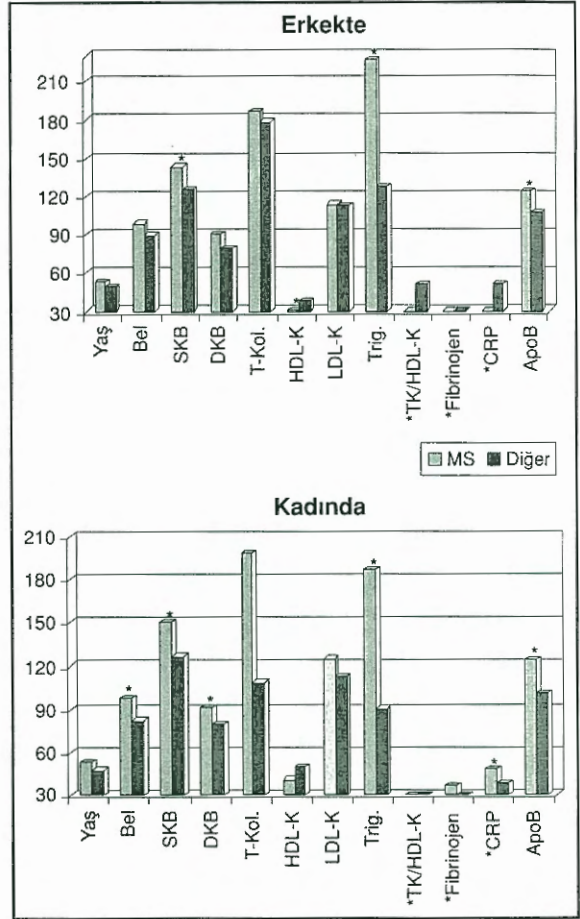
MS tanısı için aşağıda sıralanan 5 risk belirleyicisinden üçününü birarada bulunması şartı (1) önkoşuldu: abdominal obezite olarak bel çevresinin erkeklerde >102 , kadınlarda >88 cm, HDL-K düşüklüğü olarak erkekte <40 , kadında <50 mg/dl, trigliseridlerin ≥ 150 mg/dl, kan basıncının sistolik ≥ 130 veya diyastolik ≥ 85 mmHg olması ve diyabet ya da glukoz intolerans varlığı.

İstatistik değerlendirmede grupların ortalama değerleri ve sapması arasındaki farkta anlamlılık tek-yönlü Anova testi ile denetlendi.

BULGULAR

A. Metabolik sendromun sıklığı ve nitelikleri

Metabolik sendroma 323 erkekte (%27) ve 566 kadında (%45.2) rastlandı. Yaş ortalamaları ile diğer 20 risk parametresinin ortalama değerleri ve diyabet ile glukoz intolerans sıklığı erkekler için Tablo 1'de, kadınlar için Tablo 2'de sunulmaktadır. Bu veriler ayrıca Şekil 1'de grafik biçimde simgelenmiştir.



Şekil 1. Metabolik sendromda özellikler

Görüldüğü gibi, erkeklerde geri kalan erkeklere göre anlamlı farklar arasında başta bel çevresinde 9.2 cm, BKİ'nde 3.3 kg/m^2 , kan basıncında sistolik 18, diyastolik 11 mmHg fazlalık söz konusuydu. Plazma açlık trigliseridleri 100 ve apo B 17.5 mg/dl yüksek iken, HDL-K düzeyi 7.6 mg/dl düşüktü. TK/HDL-K oranı 1.3 birim yüksekti. Diyabet veya glukoz tolerans bozukluğu MS'lu erkeklerde 4 kat sık görüldü.

MS'lu kadınlar geri kalan kadınlara göre 6.2 yıl daha yaşlıydı. Diğer anlamlı farklar arasında başta bel

Tablo 1. TEKHARF 2000 örneklemini erkek metabolik sendromluların diğerlerinden farkları

	Metabolik sendrom (n=323)			Diğerleri (n=879)		
	n	Ort	SD	n	Ort	SD
Yaş (yıl)		53	11.7		49.7	13.1
Sigara kademesi		1.55	1.4		1.89	1.5
Alkol sıklığı		0.58	1		0.60	0.91
Bel çevresi (cm)		98.4	10.1		89.2	9.6
Bel / kalça oranı		0.961	0.06		0.92	0.08
BKİ (kg/m ²)		29.2	3.5		25.9	3.6
SKB (mmHg)		142.8	19.7		124.7	20.0
DKB (mmHg)		90.2	10.6		79.3	11.0
Total Kol. (mg/dl)		187.1	37.8		178.3	36.0
HDL-K (mg/dl)		30.7	7.1		38.3	12.7
LDL-K (mg/dl)	185	113.4	30.1	513	112.3	30.5
Trigliserid (mg/dl)	185	227.3	114.6	513	127.5	80.3
Glukoz (mg/dl)		113	48.3		97.3	28.2
TK / HDL-K		6.41	2		5.10	1.85
Fibrinojen (mg/dl)	234	3.23	1.24	641	2.98	1.05
CRP (mg/L)	133	4.1	7.6	385	5.10	17.20
ApoAI (mg/dl)	90	89.5	30	209	95.3	28.6
ApoB (mg/dl)	139	124.1	61.2	326	106.6	36.8
Apo CIII (mg/dl)	30	13.7	6.4	97	9.50	4.8
HDL ApoCIII (mg/dl)	30	2.87	1.4	97	3.01	8.20
Fizik akt. derecesi		2.3	1		2.44	1.01
DM / Gİ yüzdesi		57 (%17.6)	13 (%4)		33 (%3.8)	11 (%1.3)

çevresinde 15 cm, BKİ'nde 5.4 kg/m², kan basıncında sistolik 24.5, diyastolik 12 mmHg fazlalık söz konusuydu. Plazma açlık trigliseridleri 97 ve apo B 23.7 mg/dl yüksek iken, HDL-K düzeyi 8.6 mg/dl düşüktü. TK/HDL-K oranı 1.2 birim, CRP geomet-

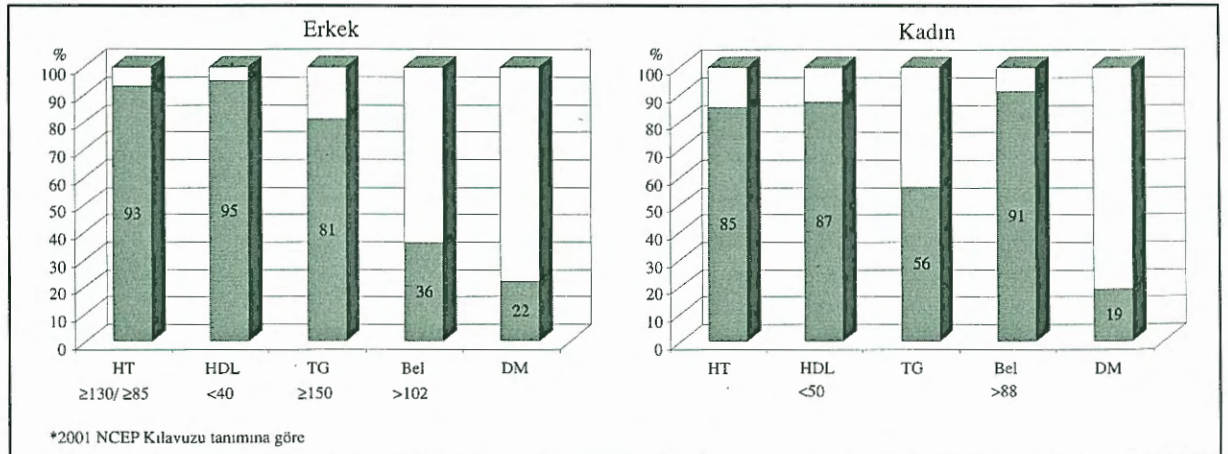
rik ortalaması 0.95 mg/L yüksekti. Diyabet veya glukoz tolerans bozukluğuna MS'lu kadınlarda 6 kat sık rastlandı.

B. Metabolik sendrom unsurlarının sıklığı

Yöntem bölümünde MS kriteri olarak alınan 5 unsurun örnekleminimizdeki sıklığı Şekil 2'de erkek ve kadın için ayrı ayrı resmedilmiştir. Hipertansiyon ve HDL-K düşüklüğü MS'luların ezici çoğunluğunda, glukoz intoleransı dahil diyabet 1/5 oranda bulunmaktadır. Diğer iki unsur olan abdominal obezite kadınlarda ezici çoğunlukta iken, erkeklerde nisbeten seyrek (%36), hipertrigliseridemi kadınların %56'sında, erkeklerin %81'inde kaydediliyordu.

C. Metabolik sendrom kökenli KKH sıklığı ve sendromda yüksek KKH olasılığı için ölçütlerin araştırılması

2000 yılı örnekleminde KKH tanısı konmuş olan 217 bireyin %53'ünde (114'ünde) MS tanısı da kondu. Koroner hastalar içinde MS kökenliler erkeklerde %43 (=50/117), kadınlarda %64 (=64/100) pay alıyordu (Şekil 3 ve Tablo 3).



Şekil 2. Metabolik sendromda* unsur sıklığı (≥30 yaş erişkinlerinde)

Tablo 2. TEKHARF 2000 örneklemini kadınlarında metabolik sendromlarının diğerlerinden farkları

	Metabolik sendrom (n=566)			Diğerleri (n=687)		
	n	Ort	SD	n	Ort	SD
Yaş (yıl)		53.6	12.0		47.4	12.8
Sigara kademesi		0.32	0.88		0.51	1.08
Alkol sıklığı		0.02	0.17		0.07	0.31
Bel çevresi (cm)		97.6	9.5		82.1	9.6
Bel / kalça oranı		0.89	0.07		0.82	0.25
BKİ (kg/m ²)		32.1	4.7		26.7	4.2
SKB (mmHg)		151.1	27.3		126.6	21.5
DKB (mmHg)		91.6	13.7		79.5	11.2
Total kol. (mg/dl)		198.7	40.3		180.6	34.5
HDL-K (mg/dl)		40.5	10.1		49.1	13.1
LDL-K (mg/dl)	351	125	33.8	436	112	31.1
Trigliserid (mg/dl)	351	187	112.8	438	90.1	48.1
Glukoz (mg/dl)		11.2	46.6		94.8	18.3
TK / HDL-K		5.17	1.5		3.96	1.4
Fibrinojen (mg/dl)	417	3.68	1.1	490	3.0	1.1
CRP (mg/L)	208	4.75	6.2	314	3.8	7.4
ApoA1 (mg/dl)	157	105	34.5	131	159	27.4
ApoB (mg/dl)	266	124.7	54.4	203	101	40.7
Apo CIII (mg/dl)	40	12.9	5.7	89	8.6	3.5
HDL ApoCIII (mg/dl)	40	3.65	1.9	89	3.66	1.9
Fizik akt. derecesi		2.06	0.56		2.13	0.7
DM / Gl yüzdesi		74 (%13.1)	31 (%5.5)		13 (%1.9)	8 (%1.2)

Prevalan KKH ve "sağlıklı" gruplarındaki erkek ve kadınlarda gözlemlenen MS'luların ortalama yaşları, KKH yüzdesi ve kaba odds oranları Tablo 3'te bildirilmektedir. MS'un kaba odds oranı erkeklerde 2.03, kadınlarda 2.16 mertebesindeydi (Şekil 4). Erkekler için 2.6, kadınlar için 6 yaş farkı lojistik regresyonla ayarlanınca, yaş-ayarlı OR sırasıyla 1.51 ve 2.27 dolayında bulunmuştur.

MS'lu 323 erkekte TK/HDL-K oranı ortanca değeri 6.14 idi; oranı >5 olan 248 erkekten (50 yaşında 140 kişi (%43) bulunuyordu. Bu erkeklerin 32'sinde KKH tanısı konmuştu (%22.9). Yaşı ≥50 ve TK/HDL-K oranı >5 olan erkeklerdeki KKH sıklığı, geri kalan tüm MS'lu erkeklerde görülen KKH olasılığının (%9.8= 18/183) 2.3 katıydı. Aynı 248 erkekte ≥50 yaş kriteri yerine CRP ≥4 mg/L ölçütü kullanılıncaya KKH tanılı erkekler grubun %26'sını oluşturuyordu. TK/HDL-K oranı >5 bulunup total kolesterol düzeyi ≥180 mg/dl olan 179 erkekten 26'sında

(%14.5) KKH olasılığı belirlendi; diğer bir deyişle bu grupta TK düzeyi orana ilave bilgi sağlamıyordu.

MS'lu 566 kadında TK/HDL-K oranı ortanca değeri 4.99 idi; oranı >5 olan 277 kadından ≥60 yaşında 102 kişi (%37) bulunuyordu. Bu kadınların 24'ünde KKH tanısı konmuştu (%23.5). 55-59 yaş grubundaki 40 kadından 10'unda (%25), 50-54 yaş grubundaki 36 kadından sadece dördünde (%11) KKH tanısı konmuştu. Yaşı ≥55 ve TK/HDL-K oranı >5 olan kadınlardaki KKH sıklığı (%24 = 34/142), geri kalan tüm MS'lu kadınlarda rastlanan KKH olasılığının (%7.1= 30/424) 3 katını aşırıyordu. Aynı 277 kadında yaş kriteri yerine CRP ≥4 mg/L ölçütü kullanılıncaya KKH tanılı kadınlar grubun %20'sini (8/41) oluşturuyordu. TK/HDL-K oranı >5 bulunup total kolesterol düzeyi ≥200 mg/dl olan 177 kadından 32'sinde (%18), TK/HDL-K oranı >5 bulunup LDL-kolesterolü

≥130 mg/dl olan 106 kadından 14'ünde (%13.2) KKH varlığı belirlendi; diğer bir deyişle bu grupta TK ya da LDL-K düzeyi, yalnız başına orana göre, anlamlı bir ek bilgi sağlamıyordu.

D. Metabolik sendromda küçük, yoğun LDL

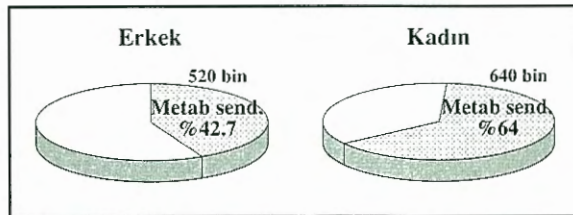
Küçük yoğun LDL parçacıklarının göstergesi olarak plazma açlık trigliseridleri >150 mg/dl ile birlikte apo B'nin >120 mg/dl oluşu alınabilir (7). Bu ölçütler MS'lu hastalarımıza uygulandığında, kadınlarda trigliserid ve apo B ölçümleri birarada yapılmış 21'i koroner hastası olan 174 kadından 56'sı bu kriteri dolduruyordu ve içlerinde 21'i (%17.9) KKH tanısına sahipti. Buna karşılık bu ölçümleri yapılmış ama biri ya da her ikisi anılan sınırın altında olan 118 MS'lu kadından sadece 11'inde (%9.3'ü) KKH tanısı konmuştu. Şu halde MS'lu kadınlarda küçük yoğun LDL parçacıklarının göstergesi varlığında - yokluğuna kıyasla - KKH olasılığı 1.92 kat yüksekti.

Tablo 3. Türk erkek ve kadınlarında metabolik sendromlu ve diğer kişilerde KKH sıklığı

	Sağlıklı			KKH				Kaba OR
	n	Ort. Yaş	SD	n	Ort. Yaş	SD	%	
Erkek	1085			117				
Metabolik sendrom	273	51.4	11.2	50	61.7	10.8	15.5	2.03
Diğerleri	812	48.8	12.6	67	61.6	13.4	7.6	
Kadın	1153			100				
Metabolik sendrom	502	52.5	11.8	64	62.8	9.0	11.3	2.16
Diğerleri	651	46	12.4	36	62	11.3	5.2	

Tablo 4. TEKHARF 2001 yılı takibi diyabeti bulunmayan kohortta metabolik sendromun bellibaşlı nitelikleri

	Metabolik Sendr.			Diğerleri		
	n	ortalama	SD	n	ortalama	SD
Açlık insülini (mU/L)	160	10.32	6.93	208	7.56	3.91
median (kartillerarası) insülin		9.1	6,7-11,3		6.6	5,0-9,2
CRP (mg/L)	159	5.05	5.72	208	3.02	4.48
Apo B (mg/dl)	95	128.3	48.1	127	110.5	48.4
LDL-kolesterol (mg/dl)		128			122.6	
Trigliserid (mg/dl)	160	165.9		208	103.5	
HDL-kolesterol (mg/dl)		40.4	6.2		48.6	
Total kolesterol (mg/dl)		201.8	37.6		191.9	37.1
Yaş		51.7	11.5		48.0	12.2
Koroner hastası	25	%15,63	OR 2,32	14	%6,73	
Erkek						
Açlık insülini (mU/L)	72	13.2	13.1	248	7.35	4.28
median (kartillerarası) insülin		9.4	6,7-14,7		6.4	5,0-8,4
CRP (mg/L)	69	4.01	5.6	241	4.21	15.3
Apolipoprotein B (mg/dl)	31	121.1	33.7	86	105.9	33.7
LDL-kolesterol (mg/dl)		112.9			120.5	
Trigliserid (mg/dl)	72	242	103	248	134	64
HDL-kolesterol (mg/dl)	72	32	5	248	39	9
Total kolesterol (mg/dl)		193.3	41		186.3	35
Yaş		50.3	11.3		50.9	13
Koroner hastası	9	%12,5	OR 1,19	26	%10,5	

**Şekil 3.** Koroner kalp hastalığında metabolik sendromluların payı (≥ 30 yaş erişkinlerinde)

Erkeklerde trigliserid ve apo B ölçümleri birarada yapılmış olan ne yazık ki sadece 88 MS'lu vardı ki

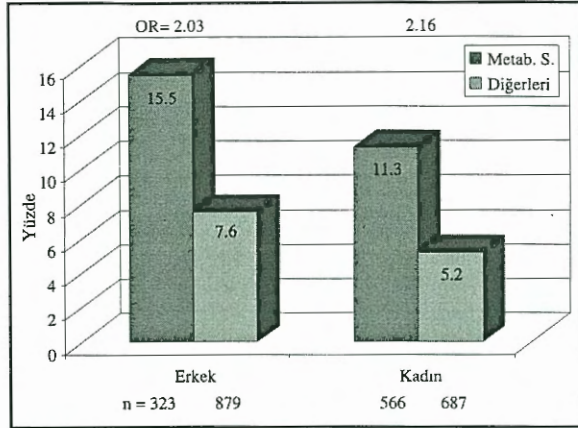
bunların 12'si koroner hastası idi. 35 MS'lu erkek daha önce belirtilen kriteri dolduruyordu ve içlerinde 4'ü (%11.4) KKH tanısına sahipti. Sınırın altında olan 53 MS'lu erkekten 8'inde (%15.1) KKH tanısı konmuştu. MS'lu erkeklerde küçük yoğun LDL parçacıklarının göstergesi varlığında KKH olasılığı anlamlı fark göstermedi.

E. Diyabeti olmayan kişilerde metabolik sendrom

Bu grupta MS'un sıklığı, başlıca unsur ve parametrelere ilişkin bulgular ile KKH olasılığı, geri kalan bireylerle karşılaştırmalı olarak Tablo 4'te verilmektedir. Diyabetin dışlanmasına bağlı olarak biraz daha seyrek rastlanan MS erkeklerde %22.5, kadınlarda %43.5 sıklığında saptandı. Unsurları bakımından bu grupta erkeklerde abdominal

obezitenin %23 gibi düşük sıklıkta kaydedilmesiyle ilgili olarak, HDL-K düşüklüğü, hipertansiyon ve hipertrigliserideminin sıklığı %95 dolayında görüldü. Kadınlarda bu grupta genel popülasyondaki oranlar neredeyse aynen ortaya çıktı: HDL-K düşüklüğü, abdominal obezite ve hipertansiyon yaklaşık %90, hipertrigliseridemi %58 sıklığında gözlemlendi.

Serumda açlık insülin düzeyleri diyabeti ve MS'lu olmayan erkek ve kadın arasında anlamlı fark sergilemedi (dörttebirler aralığı 5-8.4 ve 5-9.2 mIU/L



Şekil 4. Metabolik sendromda KKH sıklığı

idi). Diyabeti olmayıp MS'u bulunan erkek ve kadın arasında da anlamlı fark görülmedi (dörttebirler aralığı 6.7-14.7 ve 6.7-11.3 mIU/L idi) [Tablo 4]. Normallere kıyasla insülin düzeyinde MS'da ortalama fark erkekte 3.0, kadında 2.5 mIU/L idi. Hiperinsülinemi (≥ 10 mIU/L) MS'lu erkeklerde %49 (=35/72), kadınlarda %37 (=59/160) oranında eşlik etti.

Örneklemin yarısında ölçülen plazma apo B değerleri de MS'lularda - geri kalan bireylere göre - ortalama %15 oranında yüksekti: erkeklerde 17.8, kadınlarda 15.2 mg/dl, ve ortalama düzeyler 120 mg/dl'yi aşıyordu. Örneklemin %98'inden fazlasında ölçülen plazma CRP değerleri de MS'lularda - geri kalan bireylere göre - erkeklerde değil ama, kadınlarda ortalama 3 mg/L yerine, 5.05 mg/L'ye yükselmisti.

2001 yılı örnekleminde KKH tanısı konan 74 bireyin %46'sında (34'ünde) MS söz konusuydu. Koroner hastalar içinde MS kökenliler erkeklerde %26 (=9/35) oranıyla hem kadınlara, hem de diyabetlilerin dahil olduğu popülasyona kıyasla seyrek; kadınlarda diyabetlilerin dahil olduğu popülasyondaki gibi aynen %64 (=25/39) pay aldı (Tablo 4). MS'lu ve geri kalan erkek ve kadınlarda gözlemlenen ortalama yaş, prevalan KKH yüzdesi ve kaba odds oranları Tablo 4'te özetlenmektedir. MS'un odds oranı iki grup arasındaki küçük yaş farkları için ayarlanınca, yaş-ayarlı OR erkekte anlamlı seviyeye ulaşmayan 1.23, kadında 1.90 mertebesinde ($p < 0.05$) bulundu.

TARTIŞMA

Metabolik sendromun halkımızdaki KKH oluşumunda özel bir yeri olduğunun bilincine giderek artan bir şekilde varılmaktadır. Bu itibarla tanımı için geniş

bir uzlaşmaya varılan kriterlerin belirmesi önem taşıdığı gibi, sendromun yaygınlığının, onu oluşturan unsurların sıklığının, KKH ile birlikteliğinin yetişkinlerimizdeki durumu ileri derecede önem taşıyan bilgilerdir. Ayrıca, Türk Kardiyoloji Derneği'nin koroner kalp hastalığından korunma kılavuzunun revizyonunun hazırlandığı şu sırada, MS'lu bireylerde KKH riskinin yüksek olduğu bir alt grubu belirleyebilmekten, korunmada pratik açıdan büyük yarar elde edilebilir. Mevcut çalışma bu alanlarda somut yanıtlar sağlamıştır.

Yeni NCEP kılavuzunun önerdiği kriterlerin uygulanması yoluyla, MS'un, 30 yaş ve üzerindeki nüfusunun %37'sinde (5.7 milyonu kadın olmak üzere, yaklaşık 9.1 milyon yetişkinde) bulunduğu tahmin edilebilir. Bu sendromun halkımızda fevkalade yaygın olduğu böylece açıktır. Toplumumuzda MS'un başka ülkelere kıyasla daha yaygın olduğu daha önce (2,3,8) de belirtilmişse de, halen genelde kabul gören kriterlerin daha geniş tutulması, sendromun daha da sık rastlanan bir olguyu temsil ettiğini gözler önüne sermiştir.

MS'lu kişiler geri kalan erişkinlerden abdominal obezite (bel çevresinde ortalama 10-15 cm fark), dislipidemi (trigliseridde 100 mg/dl yükseklik, HDL-K'de 8 mg/dl'den fazla düşüklük), apo B (20-22 mg/dl), hipertansiyon (ortalama 22/11 mmHg fark), kadınlarda da prokoagülan durum (fibrinojende 0.68 g/L) ve proinflatuvar durum (CRP'de 1 mg/L) bakımlarından anlamlı ve yüksek farklar sergiledi.

MS'un bu tanımı, daha önce yayınladığımız dislipidemi çalışmasında (3) dar anlamdaki MS ile TK/HDL-K oranına göre sınıflanan "dislipidemi" grubunu içeren iki gruba genişlik bakımından benziyordu. Risk parametrelerinde eldeki incelemede az önce anılan ortalama farklar dislipidemi çalışmasında dislipidemi ile normolipidemili gruplar arasında benzer boyutlarda ortaya çıkmıştı. Yalnız MS'un şimdi kullandığımız tanımı erkeklerde "dislipidemi" olarak alınan ölçütten yarı yarıya az bir popülasyonu kapsadığı için, buna yakın bir popülasyonu erkeklerde belirlemek üzere, TK/HDL-K oranının >5 değil, >6 tutulması daha uygun olurdu. "Dislipidemi" grubunda KKH riskinin anlamlı artmamış oluşu, düşük HDL-K düzeyli, salt hipertrigliseridemili (apo B değerleri yüksek olmayan) bireyleri içermesinden kaynaklanıyor olabilir.

MS tanımında kullanılan *unsurların* zorunlu değil de, beşli seçenekten üçü tarzında benimsenmesi (1), ilgili öğelerin toplumumuzda hangi *sıklıkta* oluştuğunu sorgulamaya sürüklemiştir. Bulgularımızdan anlaşılmaktadır ki, her iki cinsiyette HDL-K düşüklüğü ile hipertansiyon, kadınlarda da abdominal obezite göstergesi yaklaşık %90 sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Abdominal obezite Türk erkeklerinde o kadar yaygın olmadığından, MS'un çok sık rastlanan bir öğesini oluşturmamıştır. Buna karşılık hipertrigliseridemi ile her iki cinsiyette 2/3'yi aşan sıklıkla, geniş anlamda glukoz tolerans bozukluğu ile 1/5 oranında karşılaşmıştır. Diyabeti olmayan örnekleme bu unsurların sıklığında anlamlı fark görülmemiş, yalnız abdominal obezite kadında mutlak bir öğe görünümündeyken, 4-5 erkekte birinde bulunmuştur. Anılan bulgular bir yandan da, halkımızda varlığı bilinen (9) HDL-K düzey düşüklüğünün, geniş ölçüde insülin direncine sekonder olduğunu düşündürmektedir.

İnsülin direnci sendromu olarak da anılan MS'da, açlık insülin kan düzeyleri diyabeti olmayan bireylerde ortalama %40-50 civarında yüksekti. Bu yükseklik erkek ve kadında benzer orandaydı. Koroner hastalık riskini yükselttiğini yeni gösterdiğimiz hiperinsülinemi (5), nondiyabetik MS'lularda %40 oranında bulundu. Bu bulgular toplumumuzda MS'un altında insülin direncinin yattığı görüşünü - bildiğimiz kadarıyla bir popülasyon incelemesinde ilk kez - desteklediği gibi, glukoz toleransı normal olan bir toplum kesiminde de MS'un insülin direncine bağlı geliştiği hipotezi ile uyum içindedir. MS'un yetişkinlerimizdeki aşırı yaygınlığı gözönünde tutulunca, halkımızın insülin direncinin hakim olduğu bir popülasyon olduğu inkar edilemez. Hele toplumumuzdaki koroner hastalarının yarısının MS'lu fertler olduğu dikkate alınca, bizdeki KKH patogenezinde glukoz toleransı normal olanlarda bile insülin direncinin önemi ortaya çıkar.

İnsülin direnci sendromunun çeşitli öğelerinin subklinik inflamasyon göstergeleri ile ilişkili olduğuna dair kanıt bulan Festa et al (10), yağ dokusunun düşük-düzeyle kronik inflamasyon durumunun önemli bir belirleyicisi olduğunu ve bunun da insülin direnci sendromuna yol açabileceğini öne sürmüşlerdir. MS'da erkekle kadın arasında belirgin sayılabilecek bir fark, prokoagülan (fibrinojen) ve proinflamatuvar (CRP) durumun erkeklerde değil, ama kadınlarda

artmış görünmesiydi. MS'da erkekle kadın arasındaki abdominal obezite farkı, kadında bu gözlemi açıklayabilir mi? Ayrıca, kadında viseral adipozitenin MS'da belirgin bir unsur oluşu, apo B düzeyi farkının kadında daha büyük olmasına yol açmış mıdır? Ancak, diyabeti dışlanan örnekleme bu farkın meydana çıkmaması, ya sözkonusu şüphenin geçerli olmadığı, ya da kadında apo B düzey farkının geniş ölçüde diyabete özgü bir olguyu simgelediği şeklinde yorumlanabilir. Bu noktanın ileride daha geniş verilerle incelenmesi yararlı olur.

MS'da ortalama yaş cinsiyet farkı gözetmemiş, kadınlarda yalnızca 1 yaş daha yüksek bulunmuştur. MS'da "henüz" KKH gelişmemiş bireylerle KKH'lılar arasındaki yaş farkı (10.3 yıl) da her iki cinsiyette aynı çıkmıştır. Bu gözlemler, MS'un genelde orta yaşlılarda, koroner hastalığın 10 yıl kadar sonra, ama kadınlarda erkeklere benzer oranda risk ekleyerek meydana geldiğini düşündürmektedir.

KKH olasılığı MS'lu hem erkek, hem de kadınlarda, geri kalan kişilere göre, 2 kat bulunmuştur. MS'un yaştan *bağımsız* biçimde eklediği *koroner risk* yaklaşık %70 mertebesinde. Halkımızda çokdeğişkenli analizde diyabetin ve sigara içiminin "sadece" bu oranda birer bağımsız risk eklediği (11) hatırlanırsa, MS'un taşıdığı koroner risk küçümsenemez. Bu ek risk, Türk toplumunda mutlak koroner riskin yüksek olduğuna ilişkin bulgulara (12,13) geniş ölçüde açıklama getirebilir.

MS'daki koroner riski daha iyi öngördürebilecek ölçütler bulunabilir mi? Bu soruya yaklaşımımız klinik uygulamada yararlı bilgi sağladı. İki ilave kriter kullanarak, daha açık bir ifadeyle MS'lu bireylerde TK/HDL-K oranının >5 bulunması ve de yaşın erkeklerde ≥ 50 , kadınlarda ≥ 55 olması aracılığıyla, KKH olasılığı erkeklerde 2'den fazla, kadınlarda üç kat yükseliyor ve mutlak olarak %22 veya %24 risk düzeyi belirleniyordu. Total kolesterol, LDL-kolesterol, CRP gibi önemli risk belirleyicilerini kullanmak, oranın yanında yaş kriterine eşdeğer ya da ilave bilgi katmadı. Bu gerekçelerle, yeni hazırlanmakta olan TKD koroner kalp hastalığından korunma kılavuzunda yüksek koroner risk kategorisine, halkımızda MS'lular içerisinde anılan kolesterol oranı ile yaş ölçütlerini sergileyenleri almak uygun olacaktır. Yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak, bu gruptaki fertleri, dislipidemi ve/veya hipertansiyonu düzel-

tici ilaç tedavisini esirgemeyerek korumakta isabet vardır.

Bu yüksek risk altındaki bireylerin erişkinlerimiz arasındaki sıklığı konusuna gelince, tanımlanan erkek ve kadınların sayısı 2.9 milyon, bu kesimdeki koroner hastalarının sayısı 680 bin olarak tahmin edilebilir. Şu halde, 9 erişkinimizden birini temsil eden *yüksek riskli* MS'lularda 9 koroner hastamızın 3'ü içerilmektedir ve böylesi tedavinin maliyet etkin olacağı akla yakın gelmektedir.

Yüksek risk kriterleri dışında kalan 6.1 milyon MS'lu fertlerde, hekimlerimizin şişmanlığı düzeltme, sağlıklı beslenmeyi önererek kanda trigliseridleri azaltma, fizik inaktiviteyi giderme, sigaranın bırakılması gibi hayat tarzı değişikliklerini hasta ve yakınlarına benimsetmesi hayati önemdedir.

Sonuç olarak, her 8 Türk yetişkininden üçünde bulunduğu saptanan MS'da, HDL-K düşüklüğü ile hipertansiyon ve de kadınlarda abdominal obezite varlığının kural olduğu anlaşıldı. KKH'na yakalanan yurttaşlarımızın çoğunluğunda varlığı saptanan MS, yaştan bağımsız olarak %70 dolayında bir ilave koroner risk katmaktadır. İnsülin direncinin MS'a diyabetik olmayan kişilerde bile yol açtığına ilişkin hipotezle uyum içinde olan bulgular elde edildi. MS'lularda yüksek risk düzeyi, total/HDL kolesterol oranını ve yaşı içeren iki kriter kullanmak suretiyle öngörülebilir.

KAYNAKLAR

1. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). National Heart, Lung, and Blood Institute, NIH Publication No. 01-3670, May 2001
2. Onat A: Kombine hiperlipideminin halkımızdaki sıklığı, eşlik eden risk faktörleri ve koroner nisbi riski. Türk Kardiyol Dern Arş 1998; 26:425-31

3. Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, Keleş İ, Erer B, Uysal Ö: Erişkinlerimizin yarısında bulunan dislipidemi ve metabolik sendromun özellikleri ve kombine hiperlipidemi ile ilişkisi: aynı zamanda plazma trigliserid düzeyi üst sınırı konusundadır katkı. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:274-85

4. Reaven GM: Pathophysiology of insulin resistance in human disease. Physiol Rev 1995; 75:473-86

5. Onat A, Ceyhan K, Sansoy V ve ark: Diyabeti bulunmayan yetişkinlerimizde açlık hiperinsülinemisi koroner hastalığın bağımsız belirleyicisi. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:666-71

6. Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ: Cardiovascular Survey Methods, 2nd edn. Geneva, WHO, 1982. P 124-27

7. Sniderman AD, Castro Cabezas M, Ribalta J, et al: Familial Combined Hyperlipidemia in the 21st Century: the Barcelona Convention. Report of the 3. Workshop on FCHL. Barcelona, 3-5 May 2001

8. Onat A, Sansoy V: Systolic and diastolic blood pressure related to six other risk parameters in Turkish adults: strong correlation with relative weight. Int J Cardiol 1998; 63:295-303

9. Mahley RW, Palaoglu E, Atak Z, et al: Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. J Lipid Res 1995; 36: 839-859

10. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM: Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation 2000; 102:42-47

11. Onat A: Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. Atherosclerosis 2001; 156:1-10

12. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A ve ark: On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:8-19

13. Onat A, Uysal Ö, Hergenç G: TEKHARF çalışması orijinal kohortunun Framingham risk fonksiyonuna göre değerlendirilmesi: halkımızın mutlak koroner riskinin yüksekliliğine ilişkin bir ek kanıt. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:208-14