

İki metabolik sendrom tanımının kardiyometabolik risk öngörüsünün aynı kohortta prospektif yolla değerlendirilmesi ve halkımız için en uygun tanımın seçilmesi

Prospective validation in identical Turkish cohort of two metabolic syndrome definitions for predicting cardiometabolic risk and selection of most appropriate definition

Altan Onat^{1,2}, Gülay Hergenç³, Günay Can⁴

Türk Kardiyoloji Derneği¹, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji² ve Halk Sağlığı⁴ Anabilim Dalı, Yıldız Teknik Üniversitesi, Biyoloji Bölümü³, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, yeni gelişen tip 2 diyabet ile koroner kalp hastalığını (KKH) öngörmeye metabolik sendrom (MS) ATPIII tanımının rolünü TEKHARF modifikasyonlu tanımla karşılaştırmak ve en uygun tanımı araştırmaktır.

Yöntemler: TEKHARF çalışması 1997/98 ve 2002/03 taramalarına katılıp 2004/05 taramasına kadar izlenen ≥ 28 yaşındaki 1683 erkek ve 1718 kadın ortalama 5.9 yıl süresince prospektif biçimde incelendi. TEKHARF modifikasyonu özellikle abdominal obeziteyi ($\geq 95/\geq 91$ cm) ilgilendirdi.

Bulgular: Diyabetli kişiler dışlandıktan sonra, yaş ve cinsiyet ayarlı MS tanımlarının ikisi de diyabet gelişmesini aynı nisbi riskle anlamlı olarak öngördü (ATPIII 2.85 [%95GA 2.14; 3.80]; TEKHARF 2.84 [%95GA 2.13; 3.81]). Başlangıçtaki KKH'lı katılımcılar dışlandıktan sonra, yaş ve cinsiyet ayarlı MS tanımlarının ikisi de KKH gelişmesini benzer nisbi riskle anlamlı olarak öngördü (ATPIII kohortun %36'sında 2.10 [%95GA 1.64; 2.68]; TEKHARF tanımı kohortun %39.6'sında 1.90 [%95GA 1.49; 2.43]). Her iki akıbet için erkeklerde TEKHARF tanımı, kadınlarda ATPIII tanımı, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)-kolesterol sınır değeri nedeniyle, daha iyi öngörü sağladı. Metabolik sendromlu bireylerde ortalama yıllık KKH riski %2'nin üzerindeyken, yaşın ≥ 50 olması riskin daha yüksek olduğunu her iki cinsiyette işaret eden en uygun kriterdi. ATPIII tanımına bozuk açlık glukozu ≥ 100 mg/dl ve erkekte bel çevresinin ≥ 95 cm modifikasyonu halkımız için en uygun tanımı oluşturdu ve hem daha büyük bir kitleyi kapsam altına aldı, hem de daha yüksek nisbi risk sergiledi. Yetişkinlerimizi tutan KKH'nın bu son tanımlı MS'ten kaynaklanan oranı erkeklerimizde %61, kadınlarda %69 bulundu.

Sonuç: Diyabet ve KKH riskini öngörmeye erkeklerde TEKHARF tanımlı MS daha değerli iken, kadınlarda ATPIII tanımının açlık glukozu ≥ 100 mg/dl modifikasyonunun hekimlerimizce benimsenmesi uygundur. Halkımızda KKH her 3 kişinin ikisinde MS zemininde gelişmektedir; MS'lu bireyde yaşın ≥ 50 olması, her iki cinsiyette daha da yüksek riskin göstergesidir. (*Anadolu Kardiyol Derg 2007; 7: 29-34*)

Anahtar kelimeler: Adult Treatment Panel III tanımı, aterosjen dislipidemi, koroner kalp hastalığı riski, metabolik sendrom, risk değerlendirilmesi, tip 2 diyabet

ABSTRACT

Objectives: To investigate the relative values in the prediction of type 2 diabetes and coronary heart disease (CHD) by the metabolic syndrome (MS) as defined by the ATPIII and by its modification of the Turkish Adult Risk Factor Study (TEKHARF-def) and selection of most appropriate definition.

Methods: Prospective evaluation of 1683 men and 1718 women, aged ≥ 28 years participating in the TEKHARF study surveys 1997/98 and 2002/03 with a mean follow-up of 5.9 years. The modification involved especially abdominal obesity (≥ 95 cm in men, ≥ 91 cm in women).

Results: After exclusion of participants with diabetes at baseline and adjustment for sex and age, both MS definitions predicted the development of diabetes with virtually identical relative risks (RR) (ATPIII 2.85 [95%CI 2.14; 3.80]; TEKHARF 2.84 [95%CI 2.13; 3.81]). After similar exclusion and adjustments, both MS definitions predicted significantly the development of CHD with similar RRs (ATPIII 2.10 [95%CI 1.64; 2.68] in 36% of the cohort; TEKHARF-def 1.90 [95%CI 1.49; 2.43] in 39.6% of the cohort. For both outcomes, the TEKHARF-def provided higher predictive values in men, and (because of the high density lipoprotein (HDL)-cholesterol cutoff) the ATPIII definition in women. Absolute annual CHD risk in individuals with MS exceeded on average 2%, while age ≥ 50 years constituted the most appropriate indicator of further elevated risk in both genders. Most suitable modifications of the ATPIII definition are proved to be impaired fasting glucose (IFG) ≥ 100 mg/dl and in men ≥ 95 cm of waist circumference. Most CHD cases afflicting Turkish adults (namely 61% in men and 69% in women) originated from the latter definition of MS.

Conclusions: In predicting diabetes and CHD risk, the TEKHARF-def MS is more valuable in men; the ATPIII definition modified for IFG (≥ 100 mg/dl) should be adopted in women. In 2 out of every 3 cases, CHD originates from MS among Turks, and age ≥ 50 years is a good indicator of higher risk in both genders. (*Anadolu Kardiyol Derg 2007; 7: 29-34*)

Key words: Adult Treatment Panel III definition, atherogenic dyslipidemia, coronary heart disease risk, metabolic syndrome, risk assessment, type 2 diabetes mellitus

Giriş

Metabolik sendrom (MS), tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalığa artmış risk sergileyen ve genelde abdominal obeziteye eşlik eden bir risk faktörleri kümelenmesidir. Kümelenen risk faktörleri yüksek trigliserid ve düşük HDL-kolesterolden oluşan ateroskleroz, yüksek kan basıncı ile glukoz, protrombotik ve proinflamatuvar durumlardan ibarettir (1,2). Çok etkenli bir patogeneze sahip MS'un altında yatan başlıca iki etken abdominal obezite ile insülin direncidir; yaşlanma, fiziksel inaktivite, genetik unsurlar gibi tetikleyici faktörlerin varlığı da iyi bilinir. Metabolik sendrom üç sene arayla, önce Dünya Sağlık Örgütü (3) sonra ATPIII kurulunca (1) tanımlandı; bunu bazı diğer tanımlar (4) izledi.

Halkımızda MS prevalansı ve akıbetiyle ilgili ilk araştırma TEKHARF çalışmasının 1997/98 taraması esas alınarak ve ATPIII kriterleri uygulanarak gerçekleştirildi (5). Her iki alanda önemli bilgiler üreten bu yayına rağmen, özellikle erkeklerde abdominal obeziteye ilişkin 102 cm'lik kriterin Türk erkeklerinin önemli bir bölümünü kapsamayarak risk altında değilmiş gibi göstermesi sonucu, yeni kriter (≥ 95 cm'lik bel çevresi) geliştirildi ve araştırmalarda kullanıldı (6, 7). Daha sonra kadınlarda da (≥ 91 cm'lik bel çevresi ile < 45 mg/dl'lik yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)-kolesterol düşüklüğü) yeni kriterlerin halkımızda daha uygun (8) olabileceği düşünüldü.

Bu kriterlerin validasyonu uzun vadede izlenen aynı kohorta iki farklı tanımın – burada ATPIII ve TEKHARF tanımları olarak geçecektir – uygulanması suretiyle karşılaştırılarak gerçekleştirilebilir. Bu arada, ilk yayınımdan beri geçen takip süresinin iki katı aşması, 2002/03'te yeni alınan kohortun da dahil edilmesi ve diyabet gelişmesi riskinin de araştırılmasıyla, daha sağlıklı bilgiler üretilmesi olanaklıdır. İşte bu gerekçelerle ele alınan bu öne dönük değerlendirmede, şu amaçlar güdüldü: 1) Hem yeni gelişen diyabet, hem de insidan koroner kalp hastalığı (KKH) açısından ATPIII ve TEKHARF tanımlı MS'un öngördürücü niteliklerinin karşılaştırılması, 2) en uygun kriterin gerekirse yeniden belirlenmesi, 3) MS'lu bireylerde daha yüksek riskli bir altgrupun tanımlanması, 4) Otuz yaş ve üzerindeki erişkinlerimizde MS prevalansının ve halkımızda gelişen KKH için etkisinin yeniden tahmin edilmesi,

Yöntemler

Katılımcılar

TEKHARF çalışması 1997/98 taramasına katılan ve 2002/03 taramasında yeni alınan kohort (toplamın 1/7'i), son olarak 2004/05 taramasına kadar izlendi. Çalışma kapsamına 3401 kişi (1683 erkek ile 1718 kadın) girdi. TEKHARF çalışması takip taramasının katılımcıları ve yöntemiyle ve de yeni kohortun nitelikleriyle ilgili ayrıntılar daha önce yayınlanmıştı (9).

Ölçümler ve tanımlar

Sigara içiciliği hiç içmemişler, terketmiş olanlar ve halen içenler tarzında gruplandırıldı. Bel çevresi kişi ayakta dururken, iç çamaşırının üzerinden, hafif ekspirasyon sonunda alt kaburga kenarıyla crista iliaca ortasındaki düzeyden bir mezüre ile ölçüldü. Beden kitle indeksi (BKİ) ağırlığın boyun karesine bölünmesiyle hesaplandı (kg/m^2). Kan basıncı birey oturur pozisyonda iken sağ koldan bir ERKA sfigmomanometresi ile iki kez ölçüldü. İlk ölçüme

birkaç dakika dinlenmekten sonra geçildiği gibi, iki ölçüm arasında en az 3 dakika ara ile ve Alman Ulusal Kan Basıncı Programınca istenen tekniğe (10) uygun biçimde yapıldı. Değerler en yakın 2 mmHg olarak kaydedildi ve analizler için iki okumanın ortalama değeri kullanıldı. Kuru kimya yöntemi ve Reflotron cihazıyla yapılan HDL-kolesterol ölçümleri EDTA'lı alınan kandan ayrılan plazmada, diğer tetkikler (total kolesterol, glukoz ve açlıkta ölçülen trigliseridler) serumda tayin edildi. C-reaktif protein (CRP) ve apolipoprotein B konsantrasyonları Behring kitleri ve nefelometri (BN Prospec, Behring Diagnostics, Westwood, MA) ile ölçüldü.

Abdominal obezite için halkımızda en iyi göstergenin bel çevresi olduğu TEKHARF çalışmasında (11) anlaşılmıştı. Metabolik sendrom kriteri olarak, ilk şıkta NCEP ATPIII tarafından önerilen kriterlere (1) uyuldu. İkinci şıkta (TEKHARF modifikasyonlu tanım), bu ölçütlere uyulmakla birlikte, prediyabet için açlık serum glukozu 100-125 mg/dl, bel çevresi ölçütleri için erkekte ≥ 95 cm (7), kadında ≥ 91 cm ve HDL-kolesterol düşüklüğü (erkekte < 40 mg/dl, kadında < 45 mg/dl) alındı. Diyabet (DM) tanısı için ilaçla tedavi altında bulunma, açlık serum glukozu ≥ 126 mg/dl veya tokluk glukozu ≥ 200 mg/dl düzeyleri alındı (12).

Metabolik sendromlu bireylerde potansiyel yüksek risk belirleyicileri bakımından bu yazıda başlıca risk faktörleri olarak, şu değişkenlerin rolü araştırıldı: CRP ≥ 2.0 mg/l, apolipoprotein B > 120 mg/dl, HOMA (homeostatic model assessment) indeksi > 2.1 , yaş ≥ 50 , sigara içim durumu, total/HDL-kolesterol oranı erkekte > 5.0 , kadında > 4.5 .

Insidan KKH'nın belirlenmesi

Ölenler hakkında bilgi ilgili sağlık ocağı hekimi veya hemşiresinden, birinci derece akrabasından, ya da muhtardan edinildi. Fatal koroner olay tanımına, daha önce kalp yetersizliği saptanmamış bir kişide miyokard infarktüsü düşündürür bir hikaye sonucu iki hafta içinde, ya da aniden gelişen ölüm durumu dahil edildi. Fatal olmayan yeni koroner olaylar: Başlangıç taramasından sonra yeni miyokard infarktüsü, yeni angina, yeni miyokard iskemisi (önceki trasesinde bulunmadan son EKG'de 4.1-2, 5.1-2 veya 7.1 Minnesota kodlarının [13]) varlığı. İlk taramada KKH kanıtları olmadığı halde, geçen süre içerisinde koroner baypas ameliyatına ya da anjiyoplastiye/stent yerleştirilmesine tabi tutulmuş kişiler (9).

Veri analizi

İlgi çeken değişkenler ortalama \pm standart sapma değerleri ya da yüzde olarak ifade edildi. TEKHARF çalışmasının son 7-yıllık takibi süresince ortaya çıkan akıbetler için iki MS tanımının öngörüsünü belirlemek amacıyla, DM veya KKH tanıları başlangıçta bulunan katılımcılar dışlanıp lojistik regresyon analizi yapıldı. Mültivariye modellerin hepsi ayrıca yaş ayarlamasına tabi tutuldu. İstatistikler Windows için SPSS-10 programı kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Kohort bireylerinin başlangıçtaki ortalama yaşı 48.3 ± 12 yıl, ortalama takip süresi 5.9 yıldır (toplam 20.000 kişi-yılı). Bu sürede, 168'i erkekte olmak üzere, 324 yeni gelişen (insidan) KKH, 118'i erkekte olmak üzere, 223 yeni gelişen DM saptandı. Başlangıçta kohortun tümünde ATPIII tanımlı MS prevalansı %37.1 (erkekte %31.2, kadında %42.8), TEKHARF tanımlı MS prevalansı %40.5 (erkekte %41.4, kadında %39.7) olarak bulundu.

MS tanımı alanlarda komponentlerin prevalansı

Metabolik sendromun iki tanımında 5 komponentin erkek ve kadınlardaki sıklığı Tablo 1'de karşılaştırmalı olarak sunulmuştur. Cinsiyet ayrımı yapılmadan değerlendirilmedi, HDL-kolesterol düşüklüğü, yüksek kan basıncı ve abdominal obezite her iki tanımda da kohortun büyük çoğunluğunda mevcuttur. TEKHARF tanımında abdominal obezite diğer iki bileşke ile aynı sıklığa (%83'e) ulaşmıştır. Ayrıca, hipertrigliseridemi prevalansı yalnız erkeklerde %65'e düşerken, bozulmuş açlık glukoz tanımınının değişmesi sonucu, bu komponent %39'luk prevalansa yükselmiştir.

Diyabeti öngörmede MS tanımları

Başlangıçta bulunan diyabetli kişiler dışlandıktan sonra, yaş ve cinsiyet ayarlı MS tanımlarının ikisi de diyabet gelişmesini aynı nisbi riskle anlamlı olarak öngördü (ATPIII 2.85 [%95GA 2.14; 3.80]; TEKHARF 2.84 [%95GA 2.13; 3.81]). Erkeklerde 118 diyabeti öngörmede TEKHARF tanımlı MS 2.33 [%95GA 1.58; 3.45] ile ATPIII'e 2.02 [%95GA 1.37; 2.96] kıyasla daha üstünken, kadında 105 diyabeti öngörmede tersi geçerliydi: 3.59'a [%95GA 1.32; 5.55] karşı ATPIII ile 4.54 [%95GA 2.85; 7.23].

Koroner hastalığı öngörmede MS tanımları

Başlangıçta bulunan KKH'lı katılımcılar dışlandıktan sonra, yaş ve cinsiyet ayarlı MS tanımlarının ikisi de KKH gelişmesini benzer nisbi riskle anlamlı olarak öngördü (ATPIII kohortun %36'sında 2.10 [%95GA 1.64; 2.68]; TEKHARF tanımlı kohortun %39.6'sında 1.90 [%95GA 1.49; 2.43]) (Tablo 2). Erkeklerde 168 KKH'yı öngörmede kohortun %40'ını kapsayan TEKHARF tanımlı MS 2.07 [%95GA 1.47; 2.91] ile kohortun %30'unu kapsayan ATPIII'e 2.04 [%95GA 1.46; 2.86] kıyasla daha üstünken, kadında 156 KKH'yı öngörmede yine tersi geçerliydi: 1.74'e [%95GA 1.22; 2.47] karşı ATPIII ile 2.16 [%95GA 1.51; 3.10].

İnsidan KKH'nın öngörülmesini ayrıca 3 farklı modifikasyonlu tanım için denetledik (Tablo 2). Erkeklerde TEKHARF tanımı (veya bunda bozuk açlık glukoz sınırı için 110 mg/dl alınması) ATPIII tanımına göre %37 oranında daha fazla toplum bazında mutlak öngörü değerine sahipti. Kadınlarda abdominal obezite sınır seçenekleri nisbi riski ya da toplum bazında mutlak öngörü değerini önemli ölçüde etkilemezken, HDL-kolesterol ölçütünün 45 yerine 50 mg/dl, bozuk açlık glukoz sınırı için de 110 yerine 100 mg/dl olarak kullanılması daha iyi mutlak öngörü sağlıyordu.

Yetişkinlerimizde MS için en iyi KKH öngörüsü sağlayan ATPIII tanımı modifikasyonuna (açlık kan glukozunun ≥ 100 mg/dl,

Tablo 1. İki tanımlı MS'li katılımcılarda komponentlerin cinsiyete göre prevalansı

MS ATPIII	Genel		Erkek		Kadın	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%
HDL-K <40/50 mg/dl	1088	89.0	455	89.7	633	88.5
Bel >102/88 cm	944	75.3	290	55.8	654	89.2
Bozuk Gluk Reg 110 mg/dl	307	24.3	118	22.5	189	25.7
Trigliserid >150 mg/dl	499	65.4	209	76.3	290	59.3
Yüksek KB $\geq 130/85$ mmHg	1121	88.9	470	89.5	651	88.5
MS TEKHARF						
HDL-K <40/50 mg/dl	996	83.6	532	87.1	464	80.0
Bel $\geq 95/91$ cm	1119	83.4	569	84.8	550	82.0
Bozuk Gluk Reg 100 mg/dl	521	38.8	224	33.4	297	44.2
Trigliserid >150 mg/dl	546	61.8	271	64.7	275	59.3
Yüksek KB $\geq 130/85$ mmHg	1141	82.4	548	78.2	593	86.7

MS'i olan ve olmayanlarda risk faktör prevalansı daima $p < 0.001$
Gluk Reg- glukoz regülasyonu, HDL- yüksek yoğunluklu lipoprotein, KB- kan basıncı, MS- metabolik sendrom

Tablo 2. KKH'sı dışlanmış örneklemede 324 insidan KKH'nın çeşitli MS tanım modifikasyonlarıyla öngörülmesi

Yaş ayarlı	Genel n= 3230†			Erkek n= 1588			Kadın n=1642		
	MS n*	RR	GA	MS n*	RR	GA	MS n*	RR	GA
ATPIII tanımı	1162	2.10	1.64; 2.68	474	2.04	1.46; 2.85	688	2.16	1.51; 3.10
ATPIII tanımı+AKŞ 100 mg/dl	1222	2.19	1.71; 2.81	503	2.08	1.49; 2.92	719	2.33	1.61; 3.37
TEKHARF AKŞ 100 mg/dl+bel ≥ 91 cm+HDL<45 mg/dl	1278	1.90	1.49; 2.43	639	2.07	1.47; 2.91	639	1.74	1.22; 2.47
ATPIII tanımı+bel ≥ 91 cm+HDL<45 mg/dl	1181	2.04	1.60; 2.60	593	2.23	1.59; 3.13	588	1.85	1.31; 2.63
ATPIII tanımı +bel ≥ 91 cm+HDL<50 mg/dl	1241	2.2	1.71; 2.81	593	2.23	1.59; 3.13	648	2.17	1.52; 3.10
Önerilen tanım†	1358	2.19	1.70; 2.81	639	2.07	1.47; 2.91	719	2.33	1.61; 3.37

† ATPIII tanımı, AKŞ >100 mg/dl, erkeklerde bel >95 cm
‡ Başlangıçtaki KKH'sı dışlanmış
Bel modifikasyonlu ATPIII tanımı seçeneklerinde erkeklerde daima ≥ 95 cm kullanıldı
AKŞ- açlık kan şekeri, GA- güven aralığı, HDL- yüksek yoğunluklu lipoprotein, KKH- koroner kalp hastalığı, MS- metabolik sendrom, RR- nisbi risk

ve erkeklerde bel çevresi ≥ 95 cm) ilişkin öngörü sonuçları yine Tablo 2'de sunulmaktadır. Cinsiyette anlamlı farklılık görülmemen nisbi risk, toplu olarak 2.19 [%95GA 1.70; 2.81] boyutundadır.

KKH riski açısından MS komponentlerinin nisbi riski

TEKHARF tanımlı MS'un bileşeklerinin 5'inin birden yaşla birlikte lojistik regresyon modeline katılmasının erkekle kadın için ayrı ayrı sonuçları Tablo 3'te özetlenmiştir. HDL-kolesterol ile bozuk glukoz regülasyonunun hiçbir cinsiyette bağımsız öngörüye yol açmamasına karşılık, yüksek KB özellikle kadında, trigliserid de özellikle erkekte anlamlı öngörü sağlamaktadır. Abdominal obezite kadında bağımsız öngörüye sahipken, erkekte bel çevresinin bağımsız biçimde anlamlı çıkmasına karşılık açlık trigliseridlerinin anlamlı bulunması, abdominal obezitenin bağımsızlığını serum trigliseridlerinin üstlendiğini göstermektedir.

MS'un KKH riskini yükselten bazı etkenler

TEKHARF tanımlı MS'un veritabanımızda 10-yıllık projeksiyonlu mutlak riski %25.8 idi (MS bulunmayanlarda %11.4). Araştırmamız için dikotomize edilen risk faktörlerinden apo B ≥ 120 mg/dl, CRP ≥ 2.0 mg/l, HOMA indeksi ≥ 2.1 , yaş ≥ 50 , sigara içim durumu, total/HDL-kolesterol oranı > 5.0 denetlenmiş ve özellikle 10-yıllık mutlak riskleri hesaplanmıştır. Seçilen sınır değerleri örnekleme yaklaşım olarak iki eşit dilime bölüyordu, sadece apo B sınırı 65 persentilden geçiyordu ama yüksek olarak genel kabul gören bir

sınırdı. C-reaktif protein ve HOMA, ayrıca yaş-ayarlı lojistik regresyon analizine tabi tutulmuştur.

Tablo 4'te görülmektedir ki, sadece yaş ≥ 50 , HOMA > 2.1 ve CRP ≥ 2.0 mg/l (ve kadında apo B > 120 mg/dl) MS'lu bireylerin mutlak riskini anlamlı biçimde yükseltmektedir. Yaş-ayarlı regresyon analizinde, gerek HOMA, gerekse CRP'nin gözlemlenen nisbi riski anlamlılığa ulaşmamıştır.

Halkımızın koroner hastalık insidansı için MS'un etkisi

Takip süresinde fatal ve fatal olmayan KKH'nın geliştiği 324 kişiden 211'i (%65.1), bu çalışmada yeni önerilen TEK HARF tanımlı MS'ten kaynaklanmaktadır. Bu oran erkeklerimizde %61.3 (168 kişiden 103'ü) iken, kadınlarda %69.2 (156 kişiden 108'u) mertebesindeydi.

Tartışma

TEKHARF kohortunun 1998'den sonraki takibinde ATP III tanımlı ve TEK HARF tanımlı MS'un yeni gelişen DM ve KKH'yı öngördürmedeki değerinin karşılaştırıldığı bu prospektif popülasyona dayalı çalışmada, erkeklerde TEK HARF tanımlı MS'un, kadınlarda – HDL-kolesterol sınır değeri nedeniyle - ATP III tanımlı MS'un daha değerli olduğu anlaşıldı. TEK HARF tanımlı MS prevalansı çalışma başlangıcında erkeklerde %41.4, kadınlarda %39.7 olarak bulundu. TEK HARF tanımlı MS'lu bireylerde daha yüksek

Tablo 3. İnsidan KKH'nın yaş ayarlı MS öğelerince öngörülmesi (n= 2007)

	Erkek		Kadın	
	RR	GA	RR	GA
Yüksek KB $\geq 130/85$ mmHG	1.61	0.952; 2.71	2.77	1.47; 5.19
Açlık trigliseridi > 150 mg/dl	1.89	1.15; 3.12	1.71	1.09; 2.67
Bel çevresi $\geq 95/91$ cm	1.10	AD	2.02	1.25; 3.27
HDL-K $< 40/45$ mg/dl	1.25	AD	1.20	AD
Bozuk glukoz regül. > 100 mg/dl	1.22	AD	1.25	AD

Analize 926 erkek ile 1081 kadın girdi, 87 ve 105 bireyde KKH gelişti
AD- anlamlı değil, GA- güven aralığı, HDL- yüksek yoğunluklu lipoprotein, K- kolesterol, KB- kan basıncı, KKH- koroner kalp hastalığı, MS- metabolik sendrom, regül.- regülasyon, RR- nisbi risk

Tablo 4. MS'li bireylerde sınır üstü değerli parametrelere göre 10-yıllık mutlak insidan KKH riski (AR)*

	Genel			Erkek			Kadın		
	n¶	AR %	p†	n¶	AR %	p†	n¶	AR %	p†
Yaş ≥ 50 yıl	152/670	38.5	0.001	77/321	40.7	0.001	75/349	36.4	0.001
HOMA > 2.1	55/247	37.8	0.024	25/110	38.5	0.10	30/137	37.1	0.118
CRP > 2.0 mg/l	112/606	31.4	0.013	49/251	33.1	0.082	63/355	30.0	0.047
Apolipoprotein B > 120 mg/dl	76/448	28.8	0.051	31/215	24.4	0.94	45/233	32.7	.005
TC/HDL-K oranı $> 5/4.5$	129/841	25.9	0.81	70/427	27.8	0.85	59/414	24.2	0.91

* basit çapraz-tabülasyon usulüyle
† sınır altı değerli MS'liye göre p değeri
¶ İlk rakam KKH sayısını, son rakam riske açık MS'li birey sayısını göstermektedir
AR= 10-yıllık mutlak KKH riski

Yaş-ayarlı lojistik regresyon	Erkek	RR	p†	Kadın	RR	p†
HOMA > 2.1	49/271	1.66	0.114	53/292	1.62	0.129
CRP > 2.0 mg/l	85/512	1.50	0.101	80/512	1.48	0.194

AR- mutlak risk, CRP- C-reaktif protein, HDL- yüksek yoğunluklu lipoprotein, HOMA- "homeostatic model assessment"
KKH- koroner kalp hastalığı, MS- metabolik sendrom, RR- nisbi risk, TC- total kolesterol

risk taşıyan altgrup için her iki cinsiyette de yaşın ≥ 50 olması saptandı. Halkımızda MS için ATPIII tanımında açlık glukozu ≥ 100 mg/dl modifikasyonu ile erkeklerde bel çevresi ≥ 95 cm kriteri benimsenmelidir.

Metabolik sendromun akıbetini inceleyen önceki çalışmamıza (5) göre, eldeki inceleme 1.4 kat daha geniş bir örneklemin 2 kat uzun bir ortalama izleme süresine ve 2.5 kat yüksek KKH sayısına dayandığından, daha güvenilir ve anlamlı bulgulara ulaşmak beklenir. Üstelik, önceki çalışmada incelenmeyen MS-DM ilişkisinin bu kez ele alınması, inceleme ufku genişletmektedir.

DM ve KKH öngörüsünde iki MS tanımı

Karşılaştırmaya girişmeden önce, toplumumuzda diyabeti bulunmayan MS'lularda yaş-ayarlı diyabeti öngörme riskinin, MS'ü bulunmayanlara kıyasla 3-4 kat olduğu, bu çalışmadan çıkmaktadır. Batılı toplumlarda bu riskin yaklaşık 5 kat olduğu (2,14-16) bildirilmiştir. Bizde bir özellik de, bu kesimde diyabet riskinin kadınlarda erkeklere göre iki kat yüksek bulunmasıdır ki, aşağıda irdelenecektir.

Erkek ve kadınlar birlikte ele alınınca her iki MS tanımı da KKH öngörüsünde 2.2'lik güçlü bir yaş-ayarlı nisbi risk sağlamıştır. Bir önceki analizimizde (5), ilgili nisbi riskin 1.71 olduğu hatırlanırsa, bu defa nisbi risk %30 oranında daha yüksek çıkmıştır. MS'un KKH nisbi riski ilerleme safhasına bağlı olarak 1.5 ila 3.0 olarak özetlenmiştir (2). İki kat uzun takip süremizin bunda önemli bir rolü olduğu öne sürülebilir, çünkü progresif nitelikli MS'un kısa dönemden çok, uzun vadede KKH ve DM riski yaratacağı vurgulanmıştır (2). Tüm KKH'nı değil de, yalnız kardiyovasküler mortaliteyi inceleyen San Antonio Kalp çalışmasında (17) NCEP-MS için yaş-ayarlı riskin 2.01 saptanması ile de bulgularımız uyum halindedir.

Türk erkeklerinde TEKHARF tanımlı MS'un daha yüksek prediktif değer taşıdığı kuşkusuzdur. Bu, tanımın 1/3 oranında daha fazla erkeği kapsamamasından, buna rağmen de yaş-ayarlı nisbi riskin DM için %15 daha yüksek oluşundan anlaşılmaktadır. Böylece, valide edilmiş olan TEKHARF tanımı dışında, MS kriterleri (spesifik olarak bel çevresi 95 değil de, 102 cm) kullanmanın yanıltıcı olacağı hekimlerimizce bilinmelidir. Metabolik sendromun en önemli unsuru olan abdominal obezite prevalansının MS'lu erkekte ATPIII tanımında %56 gibi hayli düşük bir orandan, %85 gibi makul bir orana gelmesi de, kriterin geçerliliği için bir göstergedir.

Kadınlarımızda TEKHARF tanımlı MS'in yaş-ayarlı nisbi riski DM için 3.59, KKH için de 1.74 ile anlamlı olmakla birlikte, ATPIII tanımlı MS'e kıyasla her iki bakımdan 1/5 oranında daha az güçlü çıktı. KKH öngörüsüyle ilgili sonuçta – abdominal obezite veya prediyabet kriterinin değil de - HDL-kolesterol kriterinin < 45 mg/dl'ye çekilerek daha daraltılmasının baskın rol oynadığı anlaşılmıştır. Metabolik sendrom Genetik Epidemiyoloji Projesi'nde (18) Türk kadını ile erkeği arasında HDL-kolesterol 25'inci persentil değerleri arasında sadece 5 mg/dl'lik fark bulunması, kadında HDL-kolesterol kriterini 45 mg/dl'a çekmemize başlıca gerekçe teşkil etmişti. Fakat eldeki prospektif çalışmamızda bu varsayım valide edilememesi, 50 mg/dl sınırının aynı nisbi riski sergilemesine karşılık daha kapsamlı olması, bu sınırın uygunluğunu göstermektedir. Dolayısıyla, Türk kadınları için MS tanımında ATPIII kriterlerinin (1) prediyabet için modifikasyonlu kriterinin kullanılması uygundur; abdominal obezite kriterinin yukarı çekilmesi önemli fark yaratmayacak bir seçenektir.

Diyabet öngörüsünde yalnız iki tanımlı inceleme yaptığımız, ek seçenekleri ele almadığımız için, ATPIII kriterlerinin daha iyi çıkmasında glukoz, bel çevresi ve HDL-kolesterol sınır değer farklılıklarından hangisinin baskın olduğunu söylemek güçtür. Ancak, bunun HDL-kolesterol olmadığını yine bu dergiye yakında sunduğumuz diyabetle ilgili bir prospektif çalışmadan söyleyebiliriz; çünkü glukozun dahil olmadığı bir regresyon modelinde abdominal obezite diyabetin başlıca öngördürücüsüdür.

Hangi MS'lu bireylerde KKH riski yüksektir?

Total/HDL kolesterol oranının > 5.0 olması MS mutlak riskine anlamlı bir katkıda bulunmamış, apo B düzeyinin > 120 mg/dl olması da yalnız kadınlarda anlamlı bir katkı getirmiştir. Her ne kadar HOMA indeksinin > 2.1 , CRP düzeyinin de ≥ 2.0 mg/dl olması, MS'lu bireyin daha yüksek risk taşıdığını ifade etse de, bunların kısmen yaş üzerinden olduğu söylenebilir ve sonuçta yaşın ≥ 50 olması yüksek risk için en uygun ve en pratik kriter olarak tanımlanabilir. Mutlak KKH riskinin ≥ 50 yaşındaki erkekte yılda %4, kadında yılda %3.5-4 olduğuna dikkat çekmekte isabet var. Genel tedavi prensiplerine göre, bu kişilere zayıflama ve egzersiz önlemlerinin yanı sıra, ilaçla (statin ve/veya fibrat, antihipertansif veya yeni geliştirilecek ilaçlar) müdahalenin de gerektiği açıktır. Yüksek KKH riskine ilişkin bu ≥ 50 yaş gözlemi, daha önceki araştırmamızda da (19) saptanmış ve Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığından Korunma ve Tedavi Kılavuzunda (20) yer almıştı. Daha geniş araştırmanın ilk bulguyu desteklemesi geçerliliğini vurgulayan bir husustur.

Riski daha yüksek çıkan MS'a, ülkemizde yılda 200 bin yeni koroner olay bağlı

Kriterleri ve tanımları belirlerken verilerden birey için çıkan nisbi risk ile bu tanımın toplumda yakaladığı toplam birey sayısını (toplumdaki payı) ayrı ayrı göz önünde tutmak gerekir. Bu iki unsur birbirine ters gidebilir, kriterin yükseltilmesi öngörüü artırırken özgüllüğü ya da kapsadığı birey sayısı azalabilir. Bu durumda ağır basan kriteri tercih etmek doğru olabilir. Metabolik sendromun prevalansı önceki prospektif çalışmamızda %33, nisbi riski de 1.71 bulunmuştu (5); bu incelemede, prediyabet için açlık glukozu ≥ 100 mg/dl içeren kriterlerle, erkekte bel çevresi için ≥ 95 cm modifikasyonlu ATPIII tanımı uygulanınca, prevalans %42, nisbi risk de 2.2 olarak saptandı. Bu demektir ki, yeni kriterler bir yandan %27 oranında daha fazla yetişkini kapsamakta, öte yandan %28 oranında daha yüksek KKH riski öngörmektedir, yani %62 oranında daha fazla toplum bazında mutlak öngörücü değere sahiptir. Bu bilgi halkın kalp sağlığı açısından sağlık politikasını etkilemesi beklenen önemli bir katkıyı temsil etmektedir. Türk yetişkinlerinde her yıl gelişen 310 bin yeni koroner olay tahminine (9) dayanarak, bunlardan yılda 200 bininin MS zemininde geliştiği tahmin edilebilir. Böylece, MS'e bağlı yılda 120 bin KKH geliştiğine yönelik 4-5 yıl önceki tahminimizden (5) hayli daha fazla olduğu yargısına varılmaktadır.

MS komponentlerinin nisbi KKH riski

Komponentlerden üçünün toplumumuzda bağımsız riske sahip olduğu bu çalışmada ortaya konmuştur; bunlar yüksek KB, abdominal obezite ve yüksek trigliserid düzeyleridir. Sonuncusu, 1990 taramasının esas alındığı ve yeni yayınlanan çalışmada (21) olduğu gibi, yalnız erkeklerde anlamlı bağımsızlık sergilemiştir.

Abdominal obezite ise, KKH riski için kadınlarda diğer risk faktörlerinden bağımsız anlamlı katkı yaparken, erkekte bu katkıyı serum trigliseridleri üstlenmektedir. HDL-kolesterol iki cinsiyette de KKH riskine – bel ve trigliseridlerden - bağımsız katkıda bulunmaktadır, aynen bozulmuş glukoz regülasyonu gibi.

Metabolik sendrom tanısında gerekli bir ölçüt olan plazma trigliseridlerinin ölçülmediği katılımcıların küçük bir bölümünde MS'in bir sonraki tanımına bakarak belirlenmesi bir kısıtlama ise de, bu hem her iki tanım için de geçerli olup, hem de ancak dilüsyon yanılıgına sürükleyerek kardiyometabolik risk boyutunun bastırılmasına yol açabilirdi. Buna karşılık, halkımızı temsil eden popülasyona dayalı bir taramanın öne dönük biçimde incelenmesi, örneklemin genişliği ve takip süresinin yeterliliği elde edilen sonuçlar yönünden çalışmanın güçlü yanlarını oluşturmaktadır.

Sonuç olarak, bu prospektif çalışmada, kardiyometabolik riski öngördürmede erkeklerde TEKHARF tanımlı MS'un, kadınlarda ATPIII tanımlı MS'un daha değerli olduğu anlaşıldı. Halkımızda MS için ATPIII tanımına açlık glukozu ≥ 100 mg/dl ile erkeklerde bel çevresi ≥ 95 cm modifikasyonu getiren tanım benimsenmelidir. Bu tanımın ülkemizde yaygın olarak benimsenmesi, risk değerlendirmede daha sağlıklı olmaya imkan tanıyacaktır. Yeni tanımlı MS daha çok kişide daha fazla öngörücü değere sahiptir. Yaşın ≥ 50 olması, her iki cinsiyette daha yüksek KKH riski taşıdığına güvenilir ve en pratik bir göstergesidir.

Teşekkürler: TEKHARF Çalışmasını yıllar boyunca destekleyen başta Türk Kardiyoloji Derneği olmak üzere, çeşitli ilaç şirketlerine şükran borçluyuz. Kısmi lojistik destekleri için Sağlık Bakanlığına teşekkür ederiz. Yine tarama ekiplerinde yıllarca yer alan elemanlarımızın çalışmalarını takdir ediyoruz.

Kaynaklar

1. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-97.
2. Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 1093-100.
3. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus; provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 1998; 15: 539-53.
4. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new world-wide definition. Lancet 2005; 366:1059-62.
5. Onat A, Ceyhan K, Başar Ö, 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 165: 285-92, 2002.
6. Onat A, Hergenç G, Türkmen S, Yazıcı M, Sarı İ, Can G. Discordan-

ce between Insulin resistance and metabolic syndrome: features and associated cardiovascular risk in adults with normal glucose regulation. Metabolism 2006; 55: 445-52.

7. Onat A, Uyarel H, Hergenç G, Karabulut A, Albayrak S, Can G. Determinants and definition of abdominal obesity as related to risk of diabetes, metabolic syndrome and coronary disease in Turkish men: a prospective cohort study. Atherosclerosis 2006; May 7; [Epub ahead of print].
8. Onat A, Sarı İ, Hergenç G, Yazıcı M, Can G, Uyarel H, et al. Predictors of and consequences in relation to the degree of abdominal obesity among Turkish women: a prospective population-based study. (In press 2007)
9. Onat A, Sansoy V, Hergenç G, Soydan İ, Adalet K. Halkımıza ilişkin temel veri üretiminden evrensel tıbbi katkıya. In: Onat A, editör. Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı: İstanbul; Argos İletişim: 2005. s. 166.
10. Hense HW, Stieber J. Blutdruck-Messkurs. Heidelberg; GSF-ME-DIS Institut: 1988.
11. Onat A, Avcı GŞ, Barlan MM, Uyarel H, Uzunlar B, Sansoy V. Measures of abdominal obesity assessed for visceral adiposity and relation to coronary risk. Int J Obes 2004; 28: 1018-25.
12. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2003; 26: 3160-7.
13. Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ. Cardiovascular Survey Methods, 2nd edition. Geneva, WHO, 1982. p 124-27.
14. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. Am J Epidemiol 2002; 156: 1070-7.
15. Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM. The metabolic syndrome as a predictor of type 2 diabetes: the San Antonio Heart study. Diabetes Care 2003; 26: 3153-9.
16. Schmidt MI, Duncan BB, Bang H, Pankow JS, Ballantyne CH, Golden SH, et al. The Atherosclerosis Risk in Communities investigators. Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. Diabetes Care 2005; 28: 2013-8.
17. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart study. Circulation 2004; 110: 1251-7.
18. Wyszynski DF, Waterworth DM, Barter PJ, Cohen J, Kesaniemi YA, Mahley RA, et al. Relation between atherogenic dyslipidemia and the Adult Treatment Program-III definition of metabolic syndrome (Genetic Epidemiology of Metabolic Syndrome Project). Am J Cardiol 2005; 95: 194-8.
19. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın başsuçlusu metabolik sendrom: koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30; 8-15.
20. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu. TKD Yayınları, İstanbul; Yenilik Basımevi: 2003. s 13.
21. Onat A, Sarı İ, Yazıcı M, Can G, Hergenç G, Avcı GŞ. Plasma triglycerides, an independent predictor of cardiovascular disease in men: a prospective study based on a population with prevalent metabolic syndrome. Int J Cardiol 2006; 108: 89-95.