

# Metabolik Sendrom

Aytekin Oğuz

## ÖZET:

### Metabolik sendrom

Metabolik sendrom, abdominal obezite ile birlikte dislipidemi, glukoz intoleransı ve hipertansiyonu içeren bir risk faktörleri demetidir. Metabolik sendromlu hastalarda, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişme riski artmıştır.

Metabolik sendromun altında yatan başlıca risk faktörleri, visseral yağ dokusu artışı ve insülin direncidir. İnsülin direnci, fizyolojik miktarlardaki insülinin, hücreden normal bir insülin cevabı sağlanması için yeterli olamaması durumudur. İnsülin direnci gelişiminde intraabdominal yağ birikmesi anahtar rol oynar. Yağ dokusu endokrin bir organdır ve adipositokinler denen proteinleri sekrete eder. Eskiden pasif bir enerji deposu olarak bilinen yağ dokusu, son yıllarda steroid hormon metabolizmasının, leptin, adiponektin, rezistin, proinflatuar sitokinler gibi birçok molekülün üretimindeki majör bölge olan bir endokrin organ olarak görülmektedir. Adipositokinler endokrin, parakrin ve otokrin sinyaller üreten fizyolojik bir sistemin komponentleridir. Obezite, adipositokin sekresyonunu değiştirerek insülin direnci ve çeşitli metabolik bozukluklara yol açar.

Metabolik sendromun önlenmesi ve tedavisinde yaşam tarzının düzenlenmesi esastır.

Yaşam tarzı düzenlemesi, diyetteki değişiklikler, egzersiz ve sigaranın kesilmesi olarak özetlenebilir. Kardiyometabolik riskin azaltılması için uygulanacak ilaç tedavisinde antihipertansifler, insülin duyarlılığını artıran ilaçlar ve antidişlipidemik ajanlar yer alır.

**Anahtar sözcükler:** Metabolik sendrom, insülin direnci, abdominal obezite

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2008;18(Suppl. 2):S57-S61**

## ABSTRACT:

### Metabolic syndrome

The metabolic syndrome is a clustering of risk factors including dyslipidemia, glucose intolerance, hypertension, and abdominal obesity. Patients who have this syndrome have been shown to be at an increased risk of developing type 2 diabetes and cardiovascular disease. The dominant underlying risk factors for metabolic syndrome are increased visceral adipose tissue and decreased insulin sensitivity. Insulin resistance describes the condition in which physiological amounts of insulin are inadequate to produce a normal insulin response from cells. Intra-abdominal fat accumulation plays a key role in the development of insulin resistance and metabolic syndrome. Adipose tissue is traditionally viewed as a passive reservoir for energy storage. Over the past years, adipose tissue has been recognised as an endocrine organ and major site for steroid hormone metabolism and for the production of leptin, adiponectin, resistin, pro-inflammatory cytokines, and other molecules. Adipose tissue proteins, collectively termed adipocytokines, are essential components of the physiological system that integrate endocrine, paracrine and autocrine signals. Obesity alters the secretion of adipocytokines, leading to insulin resistance and various other metabolic disorders. Lifestyle modification is the essential part of the prevention and treatment of metabolic syndrome. Lifestyle modification can be summarized as dietary changes, exercise, and smoking cessation. Waist circumference is a new therapeutic goal. Drug therapy indicated for cardiometabolic risk reduction includes antihypertensives, insulin sensitizers, and anti-dyslipidemic agents.

**Key words:** Metabolic syndrome, insulin resistance, abdominal obesity

**Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2008;18(Suppl. 2):S57-S61**

## GİRİŞ ve TARİHÇE

**K**ardiyovasküler hastalıkların ve tip 2 diabetes mellitusun gelişiminde rol alan ve ortak etyopatogenezi paylaştıkları düşünülen çeşitli risk faktörlerinin birarada bulunması metabolik sendrom olarak adlandırılmaktadır. Metabolik sendrom hiperглиsemi, dislipidemi, hipertansiyon ve abdominal obezite ile karakterize bir modern çağ hastalığıdır. İlk kez 1988'de Reaven, çeşitli risk faktörlerinin sıklıkla bir arada bulunduğu dikkat çekmiş ve sendrom X olarak adlandırdığı bu

beraberliğin kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığını belirtmiştir (Tablo 1) (1). Klasik olarak bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinin hepsi metabolik sendrom parametreleri içinde yer almaz. Bu nedenle metabolik sendrom bir risk belirleme tablosu gibi algılanmamalıdır. Örneğin, major kardiyovasküler risk faktörlerinden biri olan hiperkolesterolemi yani LDL kolesterol yüksekliliği metabolik sendromun bir özelliği değildir. Buna karşılık bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu halde tartışılmakta olan hipertrigliseridemi metabolik sendrom tanıkriterlerinden

Prof. Dr., Metabolik Sendrom Derneği Başkanı  
Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç  
Hastalıkları Klinik Şefi, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:  
Prof. Dr. Aytekin Oğuz, Ethemefendi Caddesi  
98/2 Erenköy, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-532-790-3081

birdir. Yani bu sendromu oluşturan parametreler kardiyovasküler risk faktörleri oldukları için değil, ortak bir zeminde gelişen bozukluklar oldukları için metabolik sendrom tanımı içinde yer alır.

Fenotipik görünüm olarak metabolik sendromun en belirgin özelliği bel çevresi kalınlığıdır. Bel çevresi kalınlığı intra abdominal organların etrafındaki yağ dokusu fazlalığının güvenilir bir göstergesidir. Günümüzde yağ dokusuna bakış yıllar öncesine göre çok farklıdır. Bugün yağ dokusu yalnızca yağ depolama görevi olan hücrelerden oluşmuş bir yapı olarak değil, vücudun en önemli endokrin dokularından biri olarak görülmektedir. Yağ dokusundan salınan çeşitli moleküller "adipokinler" adı altında yepyeni bir hormon grubu oluşturmuşlardır. Bunlar sadece metabolizmayı değil aynı zamanda inflamasyonu da kontrol etmektedir. Yıllardır dejeneratif bir hastalık olarak anlatılan ateroskleroz günümüzde inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Yakın zamanda elde edilen veriler obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet ve hipertansiyon gibi metabolik sendromun çeşitli bileşenlerinde de düşük dereceli inflamasyonun etkili olduğunu göstermiştir (2,3). Tanı kriterleri arasında yer almamakla birlikte, proinflamatuvar durum da metabolik sendromun bir özelliği olarak kabul edilmektedir.

Metabolik sendrom, tip 2 diyabetin önemli ve en sık görülen nedenleri arasında yer alır (4). Tip 2 diyabet tip 1 diyabetten çok farklı bir tablo olarak karşımıza çıkar. Tip 1 diyabetteki sorun insülin eksikliğidir. Tip 2 diyabet ise insülin direncinin başrolü oynadığı ve yağ dokusu artışı ve yağ metabolizması bozukluğu ile yakın ilişkili bir hastalıktır. Hatta güncel tanımlamalarda tip 2 diyabet, metabolik sendromun bir elemanı olarak kabul edilmektedir (5).

**Tablo 1: Metabolik sendrom sinonimleri:**

Sendrom X
Reaven sendromu
Ölümcül dörtlü
Yeni dünya sendromu
Medeniyet sendromu
İnsülin direnci sendromu
Dismetabolik sendrom
Kardiyometabolik sendrom

Bu tabloda insülin direncinin merkezi bir rolü olduğu ileri sürülmüştür. Pankreas adacık hücrelerinden salgıla-

nan insülin, dokulardaki reseptörleri aracılığıyla etki ederek glukozun hücreye girişini sağlar. İnsülin duyarlılığı, insülinin iskelet kası başta olmak üzere insüline bağımlı çeşitli dokulardaki glukoz alımına cevaplılığını, adipoz dokuda lipolizi ve karaciğerde glukoneogenezi bas-kılama yeterliliğini gösterir. Organizmanın kendi insülinin etkisine karşı duyarsızlaşmasına insülin direnci denir. Metabolik sendromda görülen patoloji post-reseptör düzeyde yani insülinin reseptörüne bağlanmasından sonra hücre içi yolaklardaki bozukluklara bağlı olarak gelişen insülin direncidir. Obezite, sedanter yaşam tarzı, sigara içimi, düşük doğum ağırlığı ve perinatal malnutrisyon insülin direnci gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Adipoz doku ve bu dokudan salgılanan hormonlar, hipotalamus-hipofiz-adrenal aks bozuklukları, ilerleyen yaş, genetik ve çevresel nedenler de insülin direnci gelişmesinde rol alan diğer faktörler arasındadır (6).

İnsülin direnci olan kişilerde her zaman kan şekeri yüksekliği olmaz. Hatta bazen hipoglisemi öncelikli veya yegane semptomdur. Oral glukoz tolerans testi yapıldığında ilk 2 saat içinde hiperglisemi (glukoz tolerans bozukluğu), daha sonra hipoglisemi (reaktif hipoglisemi) geliştiği görülebilir. Böyle hastalar genellikle ilerleyici bir kilo artışı ile de karşılaşılırlar.

Metabolik sendrom sıklığı ilerleyen yaş ve kilo alımıyla artar. Ülkeden ülkeye metabolik sendrom sıklığı değişkenlik göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 yaş ve üzeri kişilerde metabolik sendrom prevalansı %27 bulunmuş, insidansın kadınlarda daha hızlı olmak üzere artmakta olduğu saptanmıştır (7). Ülkemizde, 2004 yılında yapılan Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı %35 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada kadınlarımızda metabolik sendrom sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (kadınlarda %41.1, erkeklerde %28.8) (8). Kadınlarımızda metabolik sendrom prevalansı yüksekliği abdominal obezite prevalansı ile ilişkilidir. Ülkemizde otuzlu yaşlardan itibaren kadınlarda çok yüksek oranda obezite ve abdominal obezite gelişmektedir. Bel çevresi sınırları erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm olarak yapılan değerlendirmede elde edilen bu oranlar Avrupalılar için 2005 yılında Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından önerilen erkeklerde 94cm, kadınlarda 80 cm sınırları alındığında daha da yükselmektedir.

Metabolik sendromun en yaygın kabul gören tanımlama kriterleri şunlardır:

- Abdominal obezite,
- Trigliserid yüksekliği,
- HDL kolesterol düşüklüğü,
- Kan şekeri yüksekliği,
- Kan basıncı yüksekliği

harcanamaz ve vücutta yağ dokusu olarak depolanmaya başlar. Yağ dokusundaki artışa rağmen fizik aktivite yetersizliği sonucu kas kütlesi azalması ile bazen önemli bir kilo artışı olmaksızın abdominal obezite gelişebilir ve bu durumda sadece kiloya bakılarak yanılığa düşülebilir. Bu kişiler "normal kilolu, metabolik obez" olarak tanımlanır.

**Tablo 2: Metabolik sendrom tanı kriterleri\***

Kriter	Ölçüm	Sınır değeri	
<b>Abdominal obezite**</b>	Bel çevresi	NCEP tanımı	Erkeklerde 102 cm Kadınlarda 88 cm
		IDF tanımı (Avrupalılar için)	Erkeklerde 94 cm Kadınlarda 80 cm
<b>HDL düşüklüğü</b> veya HDL yükseltmek için ilaç kullanıyor olmak	HDL kolesterol	Erkeklerde 40 mg/dL Kadınlarda 50 mg/dL	
<b>Hiperglisemi</b> veya hiperglisemi için ilaç kullanıyor olmak	Glukoz (açlık plazması)	100 mg/dL	
<b>Hipertrigliseridemi</b> veya trigliseridleri düşürmek için ilaç kullanıyor olmak	Trigliseridler (açlık plazması)	150 mg/dL	
<b>Kan basıncı yüksekliği</b> veya hipertansiyon için ilaç kullanıyor olmak	Kan basıncı	130/85 mmHg	

\*Metabolik sendrom tanısı için beş parametreden üçünün bulunması gerekir.

\*\*IDF (International Diabetes Federation) tanımlamasına göre metabolik sendrom tanısı için abdominal obezite mutlaka bulunmalıdır.

NCEP (National Cholesterol Education Program): Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı

Bu kriterlerden herhangi üçünün bir kişide bulunması metabolik sendrom olarak kabul edilir (Tablo 2) (9). Uluslararası Diyabet Federasyonunun tanımlamasında bu üç kriterden birinin mutlaka abdominal obezite olması şartı vardır (10). Hangi nedenle olursa olsun intra-abdominal visseral yağ dokusu artışı metabolik sendromun en önemli parametresidir.

Vücuttaki yağ deri altında ve organlar etrafında toplanmaktadır. Farklı lokalizasyonlardaki yağ dokuları arasında metabolik farklılıklar vardır. Visseral yağ dokusu metabolik olarak daha aktif durumdadır.

Metabolik sendromdaki obezite genel obeziteden farklı olarak yalnızca kilo fazlalığı değildir. Bazen kilosu normal gözükken kişilerde bel çevresinin genişlediği ve hafif göbeklenme olduğu gözlenebilir. Bu metabolik sendrom için önemli bir uyarıcıdır. Alınan kaloringin önemli bir kısmını organizma bazal metabolizmada harcar ki, bu fiziksel aktivite ile ilgisi olmayan, vücut için gerekli olan enerjidir. Eğer fiziksel aktivite azalmışsa bazal metabolizmadan artı kalan enerjinin tamamı

Metabolik sendromla ilişkili tablolar arasında alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması, polikistik over sendromu, uyku apne sendromu, kolelitiasis, gastro-özofageal reflü, depresyon ve astma da sayılmaktadır (11-13). Hatta bazı araştırmacılarca karaciğer yağlanmasının bu sendromun parametrelerinden biri gibi değerlendirilmesi önerilmektedir.

Genetik özellik yanında, çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıkan bir hastalık olan metabolik sendromda öncelikli yaklaşım, yaşam tarzının düzenlenmesi olmalıdır. Amaç diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesidir. Uygun bir beslenme ve egzersiz programı ile sağlanan kilo kaybı, daha doğru bir deyişle bel çevresinin inceltmesi, yani visseral yağ dokusunun azalması metabolik sendromda gözlenen tüm bozuklukları düzeltici yönde etki sağlar. Bu yaklaşımla, genel ve kardiyovasküler mortalitenin azaltılabileceği gösterilmiştir (14).

Metabolik sendromlu hastaların sigara ve alkol kullanmalarının kardiyovasküler, metabolik ve hepatik

komplikasyonları artıracığı aşikardır. Bu nedenle, yaşam tarzı değişiklikleri anlatılırken sigaranın bırakılması ve alkol kısıtlaması da önemle vurgulanmalıdır.

Yaşam tarzı değişikliklerinin yetersiz kaldığı durumlarda farmakolojik tedavi gerekmektedir. Metabolik sendromun farmakolojik tedavisi tek tek elemanlarının tedavisidir. Dislipidemiye yönelik tedavide LDL kolesterolü düşürmek birincil hedeftir. Bu amaçla statinler kullanılır (15). Trigliserid yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğü için fibrat tedavisi düşünülebilir (16). HDL kolesterol yükseltici en etkili ilaç niastindir. Ancak niastinin de insülin direncini artırıcı bir etkisi vardır.

Insülin direncinin azaltılmasında da yaşam tarzı değişiklikleri ile sağlanan bel çevresi incelmeye en etkili yöntemdir. Farmakolojik ajanlar arasında biguanid sınıfı oral antidiyabetik metformin ve peroksizom proliferatörle aktive olan reseptör gama (PPAR  $\gamma$ ) agonisti tiazolidindionların insülin direncini azaltıcı etkileri vardır. Ancak, hiperglisemisi olmayan bireylerde yalnızca insülin direncini azaltmak amacıyla farmakolojik tedavi henüz önerilmemektedir. Tiazolidindionlar insülin direncini azaltsalar da kilo artışına yol açıyor olmaları nedeniyle metabolik sendrom için uygun değildir.

Endojen kannabinoid reseptörlerine yönelik olarak geliştirilen rimonobant ile yapılan çalışmalarda kilo kaybı ve metabolik parametrelerde düzelmeye olduğu görülmüştür (17). Ancak bu ilaç hastalarda depresyon ve intihara eğilim oranlarını artırdığından Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmamıştır. Avrupa'da bir süre piyasada bulunmuş ancak 2008 sonbaharında Avrupa piyasasından da çekilmiştir.

Tip 2 diyabet tedavisinde yeni bir tedavi dönemi başlamaktadır. Gastrointestinal peptid hormonlar olan inkretinlere dayalı bu ilaçların metabolik sendromlu hastalarda da kullanılabilmesi olası görülmektedir. Bu gruptaki ilaçlar arasında kilo kaybı sağlayan glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) analoglarının gelecekte tip 2 diyabetin önlenmesi amacıyla metabolik sendrom tedavisinde yer bulmaları olasıdır (18).

Metabolik sendromlu hastalarda kan basıncı yüksekliği etkin bir şekilde tedavi edilmelidir. Hedef kan basıncı düzeylerine ulaşmak esastır. Bu hedefe ulaşmak için tüm antihipertansif ilaç gruplarından yararlanılabilir.

Ancak antihipertansif ilaçların kan basıncına etkileri yanında metabolik parametrelere etkileri de dikkate alınmalıdır. Metabolik sendromlu bir hastada kullanılacak olan antihipertansif ilacın kan basıncını kontrol etmesi, hedef organ hasarını önleyebilmesi, metabolik parametreleri olumlu etkilemesi veya en azından olumsuz etkilememesi beklenir. Bu tanımlamaya en çok uyan gruplar anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri ve kalsiyum kanal blokerleridir. Metabolik yan etkileri nedeniyle beta bloker grubu ilaçlar ile diüretiklerin kombinasyonundan sakınılması önerilir.

Metabolik sendromu olan bir hastada diğer nedenlerle ilaç kullanılacağı zaman da seçilecek farmakolojik ajanın metabolik yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Metabolik sendrom ile atipik antipsikotiklerin kullanımı arasında anlamlı bir ilişki olduğu bilinmektedir (19). Çeşitli teoriler öne sürülmesine rağmen yeni kuşak antipsikotiklerin kilo artışına yol açma mekanizmaları henüz tam olarak bilinmemektedir. Burada serotoninerjik, histaminerjik ve/veya adrenerjik sistemin dahil olduğu çok etkenli bir süreç söz konusudur (20). Yeni kuşak antipsikotik ilaç alan hastalarda metabolik yönden izlem yapılması gereklidir.

Kardiyovasküler riski yüksek olan metabolik sendromlu hastalara aterotrombotik komplikasyonları önlemek amacıyla düşük doz, günlük 75-100 mg aspirin önerilir.

Sonuç olarak günümüzde bir pandemi haline gelmiş olan metabolik sendromun önlenmesi ve tedavisi kardiyometabolik riskin azaltılması için önemlidir (21). Uygun genetik zeminde çevresel etkenlerin sonucu olarak ortaya çıkan metabolik sendromun tedavisinde ve önlenmesinde en uygun yaklaşım yaşam tarzının yeniden düzenlenmesi ya da başka bir deyişle düzeltilmesidir. Bu amaçla rafine karbonhidrat tüketimi azaltılmalı, toplam kalori alımı kısıtlanmalı ve fiziksel hareket artırılmalıdır. Metabolik sendromlu bir hastada herhangi bir amaçla ilaç tedavisi uygulanırken seçilecek farmakolojik ajanın metabolik yan etkileri mutlaka dikkate alınmalıdır. Metabolik sendrom kavramı ile artık "bel çevresi" önemli bir antropometrik parametre ve yeni tedavi hedefimiz olarak karşımıza çıkmıştır.

**Kaynaklar:**

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607
2. Das UN. Minireview: Is metabolic syndrome X an inflammatory condition? *Exp Biol Med* 2002;227: 989-997
3. Beddhu S, Kimmel PL, Ramkumar N, Cheung AK. Associations of metabolic syndrome with inflammation in CKD: results From the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis.* 2005;46:577-586
4. Despres JP. The insulin resistance–dyslipidemia syndrome: the most prevalent cause of coronary artery disease? *CMAJ* 1993;148: 1339–1340
5. 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: 2486-2497
6. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003;9:237–252
7. Earl S, Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing Prevalence of the Metabolic Syndrome Among U.S. Adults. *Diabetes Care* 2004; 27(10):2444-2449
8. Kozan O; Oğuz A; Abaci A; Erol C; Ongen Z; Temizhan A; Celik S. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *European journal of clinical nutrition* 2007;61:548-553
9. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005; 112:2735-2752
10. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb.* 2005;12:295-300,
11. Charlton M. Nonalcoholic fatty liver disease: a review of current understanding and future impact. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:1048-1358
12. Magnotti M, Futterweit W. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Med Clin North Am.* 2007;91:1151-1168
13. Vaccarino V, McClure C, Johnson BD, Sheps DS, Bittner V, Rutledge T, Shaw LJ, Sopko G, Olson MB, Krantz DS, Parashar S, Marroquin OC, Merz CN. Depression, the metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Psychosom Med.* 2008;70:40-48
14. Gregg EW, Cauley JA, Stone K, Thompson TJ, Bauer DC, Cummings SR, et al., for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Relationship of changes in physical activity and mortality among older women. *JAMA* 2003;289:2379-2386
15. Grundy SM et al. for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 13; 110:227-239
16. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1999; 341:410–418
17. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, et al. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients. RIO-North America: A randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295:761-775
18. Green J, Feinglos M. Update on type 2 diabetes mellitus: understanding changes in the diabetes treatment paradigm. *Int J Clin Pract Suppl.* 2007;154:3-11
19. Yumru M, Savas HA, Kurt E, Kaya MC, Selek S, Savas E, Oral ET, Atagün. Atypical antipsychotics related metabolic syndrome in bipolar patients. *J Affect Disord* 2007; 98: 247–252
20. Yurtsever F, Esen-Danacı A, Deveci A. Atipik antipsikotiklere bağlı gelişen diyabetin mekanizması. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2007;17:34-42
21. Grundy S M. Metabolic Syndrome Pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:629-636