T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİLERİ ENSTİTÜSÜ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları Bilim Dalı

Danışman:Prof.Dr.Yusuf ORHAN

AŞIRI KİLOLU VE ŞİŞMAN TÜRK KADINLARINDA KARBONHİDRAT TOLERANSI VE ETKİLEYEN FAKTÖRLER

(Yüksek Lisans Tezi)

Diyetisyen Tuğçe AYTULU

İSTANBUL-2005

KISALTMALAR

AACE	Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği	American Association of Clinical Endocrinologists
ADA	Amerikan Diyabet Derneği	American Diabetes Association
BDA	İngiliz Diyabet Derneği	British Diabetes Association
BIA	Bioelektrik impedans analizi	Bioelectric impedance analysis
BMI	Beden kitle indeksi	Body mass index
BOÇ	Boyun çevresi	Neck circumference
CT	Bilgisayarlı tomografi	Computerized tomography
DBW	İstenir vücut ağırlığı	Desirable body weight
DEXA	Çift enerjili x-ışınları absobsiyometrisi	Dual energy xray absorptiometry
GAD	Glutamik asit dekarboksilaz	Glutamic acid decarboxilase
HOMA	Homeostazis model yaklaşımı	Homeostasis model assessment
IAF	Batın yağ miktarı	Intraabdominal fat volume
ICA	Adacık hücresi otoantikorları	Islet cell antibody
IDDM	İnsuline bağımlı diabetes mellitus	Insulin dependent diabetes mellitus
IFG	Bozulmuş açlık glukozu	Impaired fasting glucose
IGT	Bozulmuş glukoz toleransı	Impaired glucose tolerance
MRI	Manyetik rezonans görüntüleme	Magnetic Resonance imaging
NAFLD	Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı	Non-alcoholic fatty liver disease
NIIDM	İnsuline bağımlı olmayan diabetes mellitus	Non-insulin dependent diabetes mellitus
OGTT	Oral glukoz tolerans testi	Oral glucose tolerance test
QUICKI	Hesaplanan insülin hassaslığı parametresi	Quantitive insulin sensitivity check index
TOBEC	Total vücut iletkenliği	Total body conductivity
T2DM	Tip 2 diabetes mellitus	Type 2 diabetes mellitus
USG	Ultrasonografi	Ultrasonography
WHO	Dünya Sağlık Teşkilatı	World health organisation
WHR	Bel-kalça oranı	Waist-hip ratio

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince deneyimlerinden yararlandığım , yüksek lisansım boyunca ve tez çalışmamda bilgisini , emeğini ve yardımlarını esirgemeyen çok kıymetli danışman hocam Prof.Dr.Yusuf Orhan'a ve çok değerli hocam Prof.Dr.Ergin Sencer'e;

Araştırmam süresince yardımcı ve destek oldukları için Uzm.Dyt.İsmail Özkaya'ya ve Dr.Sedef Çelik'e ve Anabilim Dalı Sekreterimiz Sayın Ersoy Bey'e;

V.K.V.Amerikan Hastanesi Hasta Bakım Grup Müdürü Sayın Lynda Mikalauskas'a, Beslenme ve Diyet Bölümü'nde birlikte çalıştığım değerli meslektaşlarım Dyt.Ayşe Korkmaz,Dyt.Nilay Topçam,Dyt.Zuhal Güler ve Dyt.Ayça Ilıca'ya,Hayriye Karadağlı'ya;

Tüm yaşamım boyunca yanımda olan sevgili aileme ve Engin'e;

Sevgi,saygı ve teşekkürlerimle…

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....1

GENEL BİLGİLER.....3

MATERYAL VE METOD.....44

BULGULAR.....48

TARTIŞMA.....52

SONUÇLAR.....58

ÖZET.....60

SUMMARY.....62

KAYNAKLAR.....64

ÖZGEÇMİŞ.....76

GİRİŞ VE AMAÇ

Şişmanlık, günümüzde hemen hemen her ülkede sıklığı gittikçe artan bir hastalık haline gelmektedir. Bazı ülkelerdeki sıklık ise şaşırtıcı boyutlara varmış durumdadır (134). Ülkemizde de şişmanlık prevalansı ciddi boyutlara varmak üzeredir. 1990'da % 18.6 olan prevalans 10 yıl sonra 2000'de % 21.9'a yükselmiştir (198). Şişman kişilerde oldukça çeşitli komplikasyonların geliştiği bilinmektedir (28). Böyle komplikasyonlar arasında kardiyovasküler sistemde iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, solunumla ilgili obstrüktif uyku-apne sendromu, metabolik bozukluklar arasında tip 2 diabetes mellitus (T2DM), insülin direnci ve dislipidemi (HDL düşüklüğü ve trigliserid yüksekliği) ve diğerleri sayılabilir. Çeşitli çalışmalar T2DM gelişmesindeki risk faktörlerinden birisini şişmanlık olarak ifade etmektedir.

Günümüzde bazı hastalıkların sıklıkları gittikçe artış göstermektedir. Böyle hastalıklar arasında dikkat çekenlerden biri karbonhidrat toleransının bozulmasıdır (64). Bu isim altında tip 2 diabetes mellitus (T2DM), bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance, IGT) ve bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose, IFG) sayılabilir (3). Günümüzde sıklığı en yüksek hastalıklardan birini oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Teşkilatı (World Health Organization, WHO) 2025 yılında 300 milyondan fazla insanın diabetik olacağını ileri sürmektedir (106, 107). Ülkemizde de T2DM sıklığı ile ilgili çalışmalar gerçekleştirilmiştir. TURDEP çalışması ham diabetes mellitus sıklığını % 7,2 ve ham bozulmuş glukoz toleransı sıklığını % 6,7 olarak göstermektedir (160). Bu değerlerin diğer ülke bulgularından genel olarak yüksek

olduğu ifade edilmektedir (120).

Tip 2 diabetes mellitus gelişmesinde yer alan faktörler tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, diabetes mellitus gelişmesinde çeşitli risk faktörlerinin bulunduğu ileri sürülmektedir. Şişmanlık, T2DM gelişmesinden sorumlu tutulan önemli faktörlerden biridir (156). Bununla birlikte, şişmanlıktaki hangi olayların normal karbonhidrat toleransından T2DM ye dönüşüme neden olduğu bilinmemektedir. En çok sorumlu tutulan faktörler insülin direnci ve pankreasın insülin salgılama yetersizlikleridir (139, 50). Glukoz intoleransı ve diabetes mellitusa doğru insülin direnci ve pankreasın insülin salgılamasında bozulma görülür, fakat hangisinin daha önce geliştiği tartışmalıdır (139, 50). Ayrıca IFG, IGT ve T2DM gelişmesinin hangi farklı glukoz homeostazı dönemlerini yansıttığı da tartışma konusudur (179). Bununla birlikte, farklı metabolik bozukluklar böyle farklı karbonhidrat toleransı tablolarının gelişmesine neden olabilir (163).

Diabetes mellitus oldukça çeşitli komplikasyonlara yol açmaktadır. Çeşitli araştırmacılar tarafından diabetes mellitus gelişmesini önlemeye yönelik çalışmalar yapılmaktadır (6). Yaşam şeklinin değiştirilmesi (bilhassa egzersiz ve zayıflama) veya çeşitli ilaçların kulanılması T2DM gelişmesini engelleyebilmektedir. "Diabetes Prevention Program", yaşam biçimi değiştirilmesinin diabetes gelişmesinde % 58 ve metformin kullanan grupta % 31 azalma geliştiğini yansıtmaktadır (54). XENDOS çalışmasında ise hafif bir ağırlık kaybının bile şişman T2DM hastalarında önemli yararlar sağladığını göstermektedir (103).

Ülkemizde T2DM ve şişmanlık üzerine yapılan çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bununla birlikte, T2DM ile şişmanlık arasındaki ilişkileri inceleyen yeteri kadar çalışma bulunmamaktadır. Elinizdeki çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Şişmanlık Polikliniği'ne başvuran normal kilolu, fazla kilolu ve şişman kadınlar arasında bozulmuş açlık glukozu ve T2DM sıklığı araştırıldı, ayrıca bu gruplar arasında çeşitli risk göstergeleri ve diğer parametrelerin farklılığı incelenerek böyle tabloların gelişmesine yardım eden faktörler incelenmeye çalışıldı.

GENEL BİLGİLER

Burada önce şişmanlık ile ilgili bilgilerden bahsedilecek, daha sonra diabetes mellitus ve şişmanlık ile diabetes mellitus arasındaki ilişkilere değinilecektir (142).

ŞİŞMANLIK

Şişmanlık, vücutta aşırı yağ depolanması olarak tanımlanmaktadır. Çok eski zamanlardan beri ömür beklentisini azaltan sağlıksız bir durum olarak dikkatleri çekmiştir. Hipokrat (MÖ 460-370) zamanında bile şişmanlarda ani ölümlerin daha sık görüldüğü kaydedilmiştir (28).

Vücutta aşırı miktarda yağ birikmesi "şişmanlık" olarak isimlendirilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) tarafından "vücut yağ miktarının sağlığı bozacak şekilde aşırı veya anormal birikmesi" olarak tanımlanmaktadır (195). İskelet adalesi genç erişkinlerde vücut ağırlığının yaklaşık olarak % 40'ını oluşturmaktadır. Normal beyaz erkeklerde vücut yağ oranı % 25 ve kadınlarda % 33 kadardır (193). Vücut yağ oranının bu düzeylerden fazla olması şişmanlık olarak yorumlanmaktadır (76). Bu tanıma göre, bir kişinin şişman olup olmadığının belirlenebilmesi için vücut yağ miktarının ölçülmesi gerekmektedir.

Vücut yağ miktarı çeşitli laboratuar yöntemleri ile net bir şekilde belirlenebilir (117). "Su altında ölçüm" (hidrodansitometri) ve "çift enerjili X ışınları absorpsiyometrisi" (dual energy X ray absorptiometry, DEXA) gibi sofistike yöntemler vücut yağını net bir şekilde belirleyebilir. Fakat böyle enstrümantal yöntemler hem pratik değildir hem de masraflıdır. Ayrıca, her yerde bulunabilen, uygulanabilen yöntemler değildir. Bu nedenle, poliklinik ve alan çalışmalarında genel olarak "beden kitle indeksi" gibi antropometrik yöntemler kullanılmaktadır (53).

Beden kitle indeksi (body mass index, BMI) Büyük istatistikçi, astronom, epidemiyolojist ve antropometrist Belçika Antwerpli Lambert Adolphe Jacques Quetelet tarafından 1835'de tarif edilmiştir (143,144). Bu nedenle daha sonraları Quetelet indeksi olarak isimlendirilmiştir. Vücut ağırlığının (kg), uzunluğun (metre) karesine bölünmesi ile elde edilmektedir. İmperyal ünitelere göre vücut ağırlığı pound olarak 703 ile çarpılır ve uzunluğun inç olarak karesine bölünür (105). WHO sınıflamalarına göre BMI 19-24.9 kg/m^2 arası normal sınırlar, 25-29.9 kg/m^2 arası "kilolu" (tombul, fazla kilolu olmak, overweight), 30-34.9 kg/m^2 arası I. derece şişman (hafif), 35-39.9 kg/m^2 arası II. derece şişman (orta derecede) ve 40 kg/m^2 üzeri III. derece şişman (aşırı şişman, morbid obesity) olarak isimlendirilir (193).

Yani, fazla kilolu olmak vücut ağırlığının bir referans noktasından fazla olması, şişmanlık ise vücut yağının aşırı miktarda bulunması olarak da söylenebilir.

WHO sınıflaması **tablo 1**'de gösterilmektedir.

Tablo 1 BMI değerlerine göre ağırlığın sınıflandırılması

Sınıflama	**BMI (kg/m^2)**	**Birlikteki hastalık riski**	
		Normal B.Ç	**Artmış B.Ç**
Zayıf (normal)	< 18.5	-	-
Normal sınırlar	18.5 - 24.9	-	-
Fazla kilolu(tombul, preobez)	25.0 - 29.9	*	**
Şişman 1.derece	30.0 - 34.9	**	***
Şişman 2.derece	35.0 - 39.9	***	***
Şişman 3.derece (morbid şişman)	> 40	****	****

B.Ç: bel çevresi, * Artmış bel çevresi kadınlarda 88 cm, erkeklerde 102 cm'in üzeri olarak alınmıştır (193 nolu kaynaktan alınmıştır).

BMI ile vücut yağ oranı arasındaki ilişkinin etnik gruplara göre değişim gösterdiği akılda tutulmalıdır. Farklı etnik gruplarda aynı BMI düzeyi farklı miktarlarda vücut yağı anlamına gelebilir (134). Her etnik grupta şişmanlık tanısı için uygun bir BMI sınırı belirlenmelidir. Bu konudan ilerde bahsedilecektir.

Bazı antrenmanlı sporcularda aşırı adale kitlesi yanlış olarak BMI ile şişmanlık tanısına yol açabilir (164). Yaygın ödemli kişilerde de yanlış yüksek sonuçlar elde edilebilir.

İstenir vücut ağırlığı (desirable body weight, DBW) Vücut bileşimini yansıtan bir antropometrik parametredir. ABD Yaşam Sigortası şirketlerinden "Metropolitan Life Insurance Company" tarafından hazırlanmıştır. En uzun ömür beklentisine göre düzenlenmiş tablolardır. Bunlar yaş, boy, cins ve vücut yapısına göre ideal vücut ağırlığını göstermektedir. Metropolitan Şirketi önce 1942-1943 yıllarında "ideal weights for men and women" isimli listeyi hazırlamış, daha sonra 1959 yılında ise benzeri tablolar "desirable weight for height" ismi ile düzenlenmiştir. Metropolitan listelerindeki orta (medium) yapılı (frame) kişiler için ideal olan ağırlık, istenen (desirable) ağırlık için olarak kabul edilmiştir. Daha sonra 1983 yılında "1983 Metropolitan height and weight table" hazırlanmıştır. Yapılan eleştiriler ve baskılar nedeniyle artık ideal veya istenir ağırlık gibi başlıklar kullanılmamıştır (167).

Böyle tablolarda hastaların kilo, cinsiyet ve vücut yapısına göre (küçük, orta veya geniş) ideal ağırlığı kg cinsinden verilmiştir. Göreceli ağırlık (relative weight) = "(ölçülen ağırlık / istenen ağırlık x 100)" formülü ile bulunabilir. İdeal kilonun % 10 aşılması "fazla kilolu" (overweight) ve % 20 aşılması ise "şişman" (obese) olarak tanımlanmaktadır (91) . Böyle tablolar, genel popülasyonu temsil etmekten daha çok poliçe sahiplerinin güvencesine yöneliktir. Bu kişiler genel olarak maddi durumu yerinde olan beyazlardan oluşmaktadır. Ayrıca, yapı saptanmasında bilek kalınlığı gibi değeri şüpheli, üçüncü bir ölçüme gereksinme göstermektedir (89).

Bazı kuruluş ve araştırıcılar bu tabloların yetersiz olduğuna dikkati çekerek kendi düzenledikleri tabloları kullanmaktadır. Framingham çalışmasında tutarlı sonuçlar vermesine rağmen, genellikle sadece A.B.D toplumu için kullanılması önerilmektedir.

Deri kıvrımı kalınlığı (skinfold thickness) Geçmiş yıllarda şişmanlık tanısı için deri kıvrımı kalınlığı ölçülürdü. Deri kıvrım kalınlığı vücut yağ oranı ile yakın bir ilişki göstermektedir. Günümüzde şişmanlık tanısından daha çok araştırmalarda kullanılmaktadır (117).

Dansitometri Su altında ölçüm tekniği "hidrodansitometri" (hydrodensitometry), ölçümü gerçekleştiren aletler ise "hidrodansitometre" (hydrodensitometer) olarak isimlendirilmektedir (169). Yağlı dokular yüzerken yağ dışı dokular suya batma eğilimi gösterir. Archimedes prensiplerine dayanmaktadır. Ünlü bilgin, Sicilya adasındaki Siracusa kentinde yaklaşık MÖ 287-212 yılları arasında yaşamıştır. Eski çağın en büyük matematikçisi olarak kabul edilmektedir. Siracusa kralı II Hieron, bir kuyumcuya yaptırdığı altın tacın içine gümüş katıldığından şüphe edince Archimedes'ten tacı eritmeden içine gümüş karıştırılıp karıştırılmadığını bulmasını ister. Archimedes, tacı ve aynı ağırlıktaki saf altın ve gümüş kitlelerini havada ve suyun içinde tartarak yoğunluğunu (kitle/hacım) hesaplar. Taç içinde bulunduğunu düşündüğü gümüş miktarına x ve yoğunluklara D simgesini verir. Denklemi şöyle kurar: "1/D (taç)=1-x/D (altın) * x/D (gümüş)" (45). Hamamda iken kurnada yüzen tastan etkilenerek çözdüğü bu problemden sonra sokaklarda yarı çıplak koşup Yunanca "buldum" anlamına gelen "Eureka ! Eureka !" diye haykırmasıyla ün kazanmıştır. Kuyumcunun başının vurulduğu sanılmaktadır .

İnsan vücudu yoğunluğu da su altındaki ölçüm yöntemiyle benzer şekilde hesaplanmaktadır. Yağ kitlesinin yoğunluğu 0.9 kg/L, yağ dışı dokunun ise 1.1 kg/L'dir. Bu nedenle kişilerin yağ miktarı artıkça vücut yoğunluğu azalmaktadır (90).

1942 yılında ABD ordusunda bahriye hekimi olan A.R Behnke fazla ağırlıkları nedeniyle askere alınmayan ve çürüğe çıkarılan profesyonel Amerikan futbol oyuncuları ile ilgilenmiştir. Su altında ağırlık ölçüm tekniği ile böyle sporcuların vücut dansitesini ölçerek vücut bileşimlerini belirleyen araştırıcı, onların fazla ağırlıklarının yağdan değil aşırı kas kitlesinden dolayı olduğunu göstermiş ve artık sağlıklı sporcular da ABD ordusunda askere alınmaya başlanmıştır. Bununla birlikte sadece laboratuar şartlarında kullanılabilen bir araştırma yöntemidir (19, 20, 21).

Air-displacement pletismography Son yıllarda geliştirilen bir vücut yağı

belirleme yöntemidir. Kişinin su içinde değil, hava içinde yarattığı hacım değişikliklerinden yoğunluğu hesaplanmaktadır. Hasta kapalı bir kabin içine alınır ve kabin havası içinde yarattığı değişikliğe göre basınç/ yoğunluk ilişkisinden vücut hacmi hesaplanır. Son yıllarda piyasaya sürülen BOD POD pletismografisi, "air-displacement plethysmography" yöntemi ile çalışan ticari bir alet markasıdır. Şu anda oldukça pahalı oldukları söylenmelidir (68).

Biyoelektrik impedans analizi (bioelectric impedance analysis, BIA). Vücudun elektrik akımı geçirgenliğine dayanarak vücut yağ bileşimini belirleyen bir laboratuar yöntemidir (162). Her geçen gün daha ucuz ve daha sofistike modelleri piyasaya sunulmakta ve kullanımı gittikçe yaygınlaşmaktadır. Kullanılması kolay, invasiv olmayan, ucuz ve masrafsız cihazlardır (117). Standartların üzerine çıkmayan kişilerde vücut bileşimini hızlı ve kesin bir şekilde belirleyebilmektedir. Poliklinik ve alan çalışmalarında kullanılabilen bir yöntemdir. İlk öncüler elden-ayağa (foot-to-hand) elektrotlu modeller olmasına rağmen, son yıllarda ayaktan-ayağa (foot-to-foot) veya elden-ele (hand-to-hand) modeller daha kolay bir uygulama sağlamaktadır (118)

Diğer laboratuar yöntemleri Vücut yağ miktarı DEXA yöntemi ile belirlenebilir. Böyle aletler genel olarak 150 kg'ın ötesindeki hastalara yardımcı olamaz, mobil sedyesi hareket edemez. Ayrıca izotop dilüsyon yöntemi, total vücut potasyumu, total vücut iletkenliği (total body conductivity, TOBEC), nötron aktivasyon analizi ve diğer yöntemler ile vücut yağ miktarı belirlenebilmektedir (87). Böyle yöntemler genel olarak pahalı donanımlar gerektirir ve ölçümler de masraflıdır. Bu nedenle, alan ve poliklinik çalışmalarında genellikle BMI gibi antropometrik yöntemler kullanılmaktadır (53).

Günümüzde vücut yağ oranını gösterebilecek çeşitli yöntemler mevcuttur. Vücut yağ miktarı ve dağılımını belirleyen yöntemler İstanbul Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Şişmanlık Polikliniği hastalarında gerçekleştirilen Endokrinoloji ve Metabolizma yan dal uzmanlığı (1), İç Hastalıkları Uzmanlığı (27, 99, 100, 102, TE150, 109, 173) ve Beslenme Yüksek Lisans (121, 141, 172, 197, 145) tezlerinde ayrıntılı bir şekilde gözden geçirilmiştir.

Irksal özellikler Asya popülasyonunda şişmanlık ile birlikte seyreden diabetes mellitus veya hipertansiyon gibi hastalıklar daha düşük BMI değerlerinde görülmektedir. Beyazlarla aynı BMI düzeylerinde daha fazla vücut yağ içerirler (191). Bu nedenle Japonlar'da 23 kg/m^2 sınırı fazla kilolu, 25 kg/m^2 sınırı şişmanlık; Çinliler'de ise 24 kg/m^2 üzeri fazla kilolu ve 28 kg/m^2 üzeri şişmanlık kriteri olarak kabul edilmektedir (35).

Tablo 2 de bu özellikler özetlenmektedir.

Tablo 2. Çeşitli popülasyonlarda BMI ve bel çevresi özellikleri

	BMI (kg/m2)			**Bel çevresi**	
	Normal	**Fazla kilolu**	**Şişman**	**Uyarı sınırı**	**Eylem sınırı**
				Action level I Alerting zone	Action level II Action zone
Beyaz kadın	< 25	> 25	> 30	> 80 cm	> 88 cm
Beyaz erkek				> 94 cm	> 102 cm
(Kanada'lı beyaz)			> 27		
Çin kadın	< 24	> 24	> 28		> 80 cm
Çin erkek					> 85 cm
Japon kadın	< 23	> 23	> 25		> 80 cm
Japon erkek					> 90 cm
Jamaika kadın			> 29,3		> 84,5 cm
Jamaika erkek			> 24,8		> 88 cm
Risk	Yok	Ilımlı	Artmış	Yok	Artmış
Öneri	Kilo alma !	Kilo ver !	Kilo ver !	Kilo alma !	Kilo ver !

(35, 191, 159 numaralı kaynaklardan alınmıştır.)

Çocuklarda şişmanlık tanısı Çocuklarda şişmanlık tanı kriterleri genel olarak tartışmalıdır. Genel olarak, ağırlığın boy uzunluğuna göre düzenlendiği tablolarda ağırlığın 95. persantilin üstünde bulunması şişmanlık olarak kabul edilmektedir (129). Cole ve ark. (39), kız ve erkek çocukları için 18 yaşına kadar fazla

kilolu ve şişmanlık tanılarına uyan BMI değerlerini gösteren uluslararası standart BMI kartları hazırlamışlardır.

Çocuk şişmanlığı genel olarak erişkin şişmanlığın habercisi olarak kabul edilmektedir. Ayrıca çocukluk yaşında başlayan şişmanlıklar daha ciddi bir seyir göstermekte ve daha erken yaşta komplikasyonlara yol açmaktadır (168).

Böyle bir sınıflama **tablo 3** de özet olarak gösterilmektedir.

Tablo 3 Çocuklarda fazla kilolu ve şişmanlık kesme sınırları (BMI kg/m^2)*

Yaş (yıl)	Fazla kilolu		Şişman	
	Erkek	Kız	Erkek	Kız
2	18.4	18.0	20.1	20.1
3	17.9	17.6	19.6	19.4
4	17.6	17.3	19.3	19.1
5	17.4	17.1	19.3	19.2
6	17.6	17.3	19.8	19.7
7	17.8	17.8	20.6	20.5
8	18.4	18.3	21.6	21.6
9	19.1	19.1	22.8	22.8
10	19.8	19.9	24.0	24.1
11	20.6	20.7	25.1	25.4
12	21.2	21.7	26.0	26.7
13	21.9	22.6	26.8	27.8
14	22.6	23.3	27.6	28.6
15	23.3	23.9	28.3	29,1
16	23.9	24.4	28.9	29.4
17	24.5	24.7	29.4	29.7
18	25.0	25.0	30.0	30.0

*, Fazla kilolu ve şişmanlık kriterlerinin önce yaşla ilgili olarak azalığına ve sonra artış gösterdiğine dikkat ediniz (adiposity rebound)(39 numaralı kaynaktan alınmıştır).

Adiposity rebound Çocuklarda 5-7 yaşları arasında BMI'nın hızla yükselmesi ile karakterize döneme verilen isimdir. Çocuklarda yaşla birlikte BMI düzeyleri önce azalma gösterdikten sonra artmaya başlar (**tablo 2**). Bu ismin

verilmesine neden BMI'nın doğumdan sonraki ikinci artışı olmasıdır. İlki prenatal dönemde olmaktadır. Çocuklardaki artmış otonomi ve sosyalizasyon dönemine uymaktadır. Bu dönemde çocuklar şişmanlığı kolaylaştıran ve etkileyen davranışlara uyma bakımından özellikle savunmasız durumdadır. Bu dönemin erken olması erişkin yaşamdaki şişmanlık riskini artırmaktadır. Çocuklarda BMI ile adiposity rebound yaşı arasında negatif bir ilişki bulunduğu ileri sürülmektedir (26).

Yaşlılarda şişmanlık Yaşlılarda yağsız doku kaybedildiği için BMI vücut yağını tam olarak yansıtmayabilir. Buna "sarkopenik şişmanlık" adı verilmektedir (124). Yani aşırı vücut yağı ve azalmış yağ dışı doku ile karakterizedir. Bilhassa yaşlı kişilerde görülmektedir. Adale kitlesi ve gücü azalmıştır. Yaşlılık dışında, kortikosteroid kullanımı, uzamış inaktivite, uzamış sakatlık (yatağa bağımlılık), hipogonadizm, hipopituitarizm, nöromusküler hastalık, menopoz ve genetik etkiler sayılabilir.

DEXA ile ölçülen "appendiküler iskelet adalesi kitlesinin" kg olarak uzunluğun metre olarak karesine bölünmesi ile saptanır. Bu değer gençlerdeki ortalamanın iki standart sapma altında ise sarkopeni olarak tanımlanır (18).

ŞİŞMANLIK TİPLERİ

Vücutta yağ toplanması çeşitli biçimlerde olabilmektedir (170). Bununla birlikte, iki temel yağ toplanma biçimi mevcuttur: yağ toplanması batın bölgesinde ise santral abdominal (android tip, elma tipi) şişmanlık; gluteus ve femur bölgesinde ise gluteofemoral (jinoid tip, armut tipi veya periferik) şişmanlık adı verilmektedir (182).

İlk kez 1940'larda Fransa'daki Marsilya Ünivesitesi'nden Prof. Jean Vague (180), şişman hastaları üst vücut, santral (abdominal, erkeksi, android, üst vücut, elma tipi, viseral) ve alt vücut (femoral, femora-gluteal, kadınsı, jinoid, alt vücut, armut tipi) şişmanlık gruplarına ayırmıştır. Batın bölgesine biriken yağ dokusu çeşitli komponentlerden oluşmaktadır: omental ve mezenterik yağ dokusu (portal yağ, intraperitoneal yağ), retro ve ve ekstraperitoneal yağ dokusu ve cilt altı yağ dokusu gibi (89). İntraperitoneal ve ekstraperitoneal yağ dokuları viseral yağ dokusu (intraabdominal yağ dokusu, derin abdominal yağ dokusu) olarak isimlendirilmekte ve

asıl riskli yağ dokusunu oluşturmaktadır. Vague (181), şişmanlıktan daha çok vücudun üst kısmında yağ toplanmasının zararlı etkileri olduğunu saptamış ve ilk kez "masculine" (android) tip yağlanmanın, tip 2 diabetes mellitus, ateroskleroz, gut ve ürat taşlarına yol açtığına dikkat çekmiştir.

Yapılan çalışmalar karın boşluğu içine yağ birikmesinin, gluteo-femoral bölgedeki cilt altı yağ birikmesine göre daha fazla metabolik komplikasyona neden olduğunu desteklemişlerdir (5). Santral şişmanlık ayrıca kadın hastalarda polikistik over sendromu, hirsutizm, anovülasyon ve hiperandrojenizm, erkek hastalarda ise testosteron düşüklüğü ve kortizol yüksekliği gibi endokrin bozukluklara yol açmaktadır (28).

Buna karşılık, jinoid tip şişmanlıkta böyle kardiyovasküler komplikasyonlarda artış görülmemekte, daha çok venöz dolaşım bozuklukları ve osteoartroz gibi sorunlara rastlanmaktadır (91).

BMI değeri 35 kg/m^2 nin üzerine çıktığı zaman artık aşırı yağlanmanın verdiği risk viseral şişmanlığın üzerine çıkmaktadır (70). Yağ dağılımını yansıtan göstergeler, BMI 35 kg/m^2 in üzerine çıktığı zaman risk göstergesi değerini kaybetmektedir. Bu nedenle ölçümlerin yapılması artık ilave riski yansıtamaz (5). BMI değeri 25 kg/m^2 in altında ise bel çevresi risk değeri taşımaz (4) .

Santral şişmanlık tipinin önemi yıllarca önce rahmetli hocamız Celal Öker tarafından da "tavuk bacağı" (chicken leg obesity) bulgusu ile belirtilmişti (140) .

Vücut yağ dağılımı çeşitli yöntemler ile belirlenebilir.

1), **Bel çevresi /kalça çevresi oranı** (waist-hip ratio, WHR) Çalışmalar WHR düzeylerinin android (santral, abdominal) ve jinoid (periferik) şişmanlık tanısında kullanılabileceğini desteklemektedir. WHO kriterlerine göre WHR düzeylerinin kadınlarda 0.80 (bazılarına göre 0.85) ve üzeri, erkeklerde ise 0.95 in üzerinde olması abdominal şişmanlık olarak kabul edilmektedir (112, 157)

2) **Bel çevresi** Abdominal şişmanlık genel olarak bel-kalça oranı ile ifade edilmekle beraber, sadece bir bel çevre ölçümü ile daha kolay bir şekilde tanımlanabilir. Bel çevresinin viseral yağ miktarı ile yakın bir ilişki gösterdiği ileri sürülmektedir. Bel çevresi BMI ile birlikte değerlendirilmelidir. Yüksek BMI ile normal bel çevresi fazla kilonun yağdan değil adaleden olduğunu düşündürmelidir. Aksine normal BMI ile

yüksek bel çevresi saptanması kişinin aşırı viseral yağ içerdiğini gösterebilir (63, 113).

Bel çevresi uyarı ve eylem sınırları Han ve McLean (84, 85), BMI ve bel çevresi ölçümlerini birleştirerek tek bir ölçümle hem kişinin şişman hem de santral şişman olduğunu gösteren kriterleri ileri sürmüşlerdir. Bu amaçla, WHR düzeyleri android sınırlarda bulunan kişilerde BMI değerleri ile bel çevresi arasındaki ilişkileri araştırmışlardır. Bu ilişkiye göre 25 kg/m^2 BMI değerine uyan bel çevresi düzeyi "uyarı sınırı", 30 kg/m^2 BMI değerine uyan bel çevresi düzeyi ise "eylem sınırı" olarak değerlendirilmiştir.

a), **Uyarı sınırı** (action level I, alerting zone) BMI düzeyinin 25 kg/m^2 ve üzerinde olduğu abdominal şişman kişileri yansıtmaktadır. Kadınlarda bel çevresinin 80 cm, erkeklerde 94 cm olmasına uygunluk göstermektedir. Bu sınırda kardiyovasküler risk artışı yoktur. Hastaya artık kilo almaması, bunun için de yaşam stilini değiştirmesi öğütlenir.

b), **Eylem sınırı** (action level II, action zone) BMI düzeyinin 30 kg/m^2 ve üzerinde olduğu abdominal şişman kişileri yansıtmaktadır. Kadınlarda bel çevresinin 88 cm, erkeklerde 102 cm olmasına uygunluk göstermektedir. Kişide önemli bir viseral adipozite mevcut demektir. Bu sınırda kardiyovasküler risk üç misli artış göstermektedir. Hastaya artık kilo almaması, acilen zayıflaması, bunun için de profesyonel bir yardım alması öğütlenir. Bu sınırların kolayca belirlenebilmesi amacıyla uyarı ve eylem sınırları farklı renklerle işaretlenmiş mezuralar bulunmaktadır.

Tablo 2'de çeşitli ırklarda fazla kilolu ve şişman tanılarına uyan BMI düzeyleri ve uyarı ve eylem sınırlarına uyan bel çevresi değerleri gösterilmiştir.

3) Diğer antropometrik ölçümler Çeşitli yazarlar tarafından abdominal yağlanmanın belirlenmesi amacıyla değişik antropometrik parametreler ileri sürülmüştür: konileşme indeksi (conicity index), viseral yağ indeksi (visceral fat index), sagital bel yüksekliği ve diğerleri gibi (172). Bununla birlikte WHR düzeyinin yerine geçmekten daha çok araştırma amacıyla kullanılmaktadır. Örneğin boyun çevresi ölçümü uyku apne sendromu riskinin yansıtabilir (121).

4), **Laboratuvar yöntemleri** Vücut yağ dağılımı ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (computerized tomografi, CT), manyetik rezonans görüntüleme

yöntemi (magnetic resonance imaging, MRI) ve DEXA ile net bir şekilde gösterilmekte ve abdominal yağ miktarı alan (cm2), hacim (L) veya kitle (gram) olarak hesaplanabilmektedir. Fazla kilolu kişiler cihazın sedyesinin hareket kabiliyetini engelleyebilir. DEXA ile vücudun çeşitli kısımlarının yağ içeriği ayrı ayrı ölçülebilir. Görüntüleme yöntemleri ile L4-L5 düzeyinde elde edilen tek bir kesit bile viseral yağ miktarını belirleyebilir (182).

Daha önce belirtildiği gibi böyle yöntemler hem masraflıdır, hem de pahalı donanımlar gerektirir. Her yerde bulunabilen, uygulanabilen yöntemler değildir. Bu nedenle, alan ve poliklinik çalışmalarında genellikle bel çevresi veya WHR gibi antropometrik yöntemler kullanılmaktadır (188, 189).

Irksal özellikler Abdominal şişmanlık tanısında kullanılan ve yukarda bahsedilen kriterler daha çok beyaz ırka mensup popülasyon için geçerlidir. Asya-Amerikalısı kadınlar beyaz kadınlara göre yaş ve total vücut yağına göre düzeltme yapıldığı zaman bile daha fazla viseral yağ içermektedir. Bel çevresi için Asyalı popülasyonda daha değişik kriterler öne sürülmektedir. Japonya daha ön planda olmak üzere Asyalı popülasyonda bel çevresi sınırları erkeklerde 90 cm (102 cm yerine) ve kadınlarda ise 80 cm (88 cm yerine), Çinlilerde ise erkeklerde 85 cm, kadınlarda 80 cm olarak kabul edilmektedir (35, 191).

Bel çevresi ile ilgili çeşitli ırksal özellikler **tablo 3** de gösterilmiştir.

Hipertrofik ve hiperplastik şişmanlık Şişmanlık yağ hücresi sayısı veya büyüklüğüne göre de sınıflanmaktadır:

1), Hipertrofik şişmanlık (hypertrophic obesity) Yağ hücreleri normal sayıda fakat büyümüştür. Olgun adipositlerin enerji fazlalığı karşısında çoğalması pek beklenilen bir olay değildir ve hücreler buna yağ hücresi büyümesi (hipertrofi) ile cevap verir. Çoğu erişkin şişmanlık formları büyümüş yağ hücresi (hipertrofik şişmanlık) ve yüksek lipoliz ile birliktedir. Hafif veya orta derecede bir şişmanlık vardır ve genellikle orta yaşlarda başlar. Yağ hücresi, şilomikron parçalanması ile serbestleşen yağ asitleri için depo görevi yapar ve intrasellüler hormona-duyarlı lipaz aracılığı ile depoladığı yağ asitlerini salar. Android veya trunkal yağ dağılımı ile ilişki gösterir ve sıklıkla glukoz intoleransı, dislipidemi, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve hiperinsülinemi gibi

metabolik bozukluklar ile birliktedir. Kişi zayıflayınca yağ hücreleri normal boylarına geri dönerler (29).

2), **Hiperplastik şişmanlık** (hyperplastic obesity, hypercellular obesity) Yağ hücresi normal büyüklüktedir, fakat sayıları artmıştır. Aşırı enerji alınımı ve çeşitli endojen faktörlerin varlığında adipositler, önce preadiposit haline geri dönerler ve daha sonra çoğalma gösterirler (hiperplazi). Bu tip şişmanlık erken ve orta çocukluk çağından itibaren mevcuttur. Fakat, erişkin yaşamda da başlayabilir. Genellikle ciddi bir şişmanlık vardır, BMI genel olarak 35 ve hatta 40 kg/m^2 yi aşabilir. Daha sıklıkla jinoid (femoro-gluteal) şişmanlık ile beraberdir (29).

Kişi zayıflayınca yağ hücreleri küçülür, fakat sayıları azalmaz Böyle kişiler zayıfladıkları zaman ağırlıklarını kontrol etmekte zorluk çekerler. Bu tip şişmanlığın çocukluk ve adolesan çağındaki aşırı enerji alımı dönemlerinde geliştiği ileri sürülmektedir.

Tablo 4 de hipertrofik ve hiperplastik şişmanlık tiplerinin özellikleri gösterilmektedir.

Tablo 4, Hipertrofik ve hiperplastik şişmanlık tiplerinin özellikleri

Tip	Adipozit Sayısı	Adipozit büyüklüğü	Başlama yaşı	Şişmanlık derecesi	Tedaviye cevap
Hipertrofik	Normal	Artmış	Orta yaş	Ilımlı	Başarılı
Hiperplastik (hipersellüler)	Artmış	Normal	Erken yaş	Ciddi > 40 kg/m^2	Nüks sık

(29 numaralı kaynaktan alınmıştır).

ŞİŞMANLIK PREVALANSI

Prevalans (hastalık yükü), belli bir zaman dilimi içinde incelenen popülasyondaki total hasta sayısını yansıtmaktadır ve total popülasyona oran olarak tarif edilir. İnsidans (zaman biriminde yeni olgular) ise bir toplumda belirli bir süre içinde

yeni ortaya çıkan hasta sayısının hastalık riski ile taşıyan topluma oranı olarak tanımlanmaktadır (10). Şişmanlık insidans ve prevalansı son yıllarda hemen hemen tüm ülkelerde büyük bir artış göstermekte ve epidemi boyutlarına varmaktadır. Bu konuda en ayrıntılı incelemeler ABD'de yapılmıştır. ABD'de son dekadlarda fazla kiloluluk prevalansı gittikçe artış göstermektedir. 1988-1991 yılları arasında ABD'de NHANES II kriterleri ile belirlenen fazla kilolu prevalansı kadınlarda % 34.7 ve erkeklerde % 31.3 düzeylerine ulaşmıştır. En son ABD kayıtları (1999-2000), erkeklerin % 67'sinin ve kadınların % 62'sinin fazla kilolu (BMI $\geq$ 25 kg/m^2), erkeklerin % 27.5 ve kadınların % 34' ünün şişman (BMI $\geq$ 30 kg/m^2) olduğunu göstermektedir (134).

ABD'de yapılan HANES ve NHANES (national health and nutrition examination survey) çalışmaları ile elde edilen yaşa göre düzeltilmiş fazla kilolu ve şişman kişi oranları **tablo 5**'de gösterilmektedir.

Tablo 5. ABD de yaşa göre düzeltilmiş kadın ve erkeklerde fazla kilolu ve şişman oranı *

Çalışma yılı		Fazla kilolu		Şişman		Toplam
		Kadın	erkek	kadın	erkek	
60-62	NHES I	% 49	% 41	% 15	% 11	% 13
71-74	NHANES I	% 55	% 42	% 16	% 12	% 15
76-80	NHANES II	% 53	% 43	% 17	% 12	% 15
88-94	NHANES III	% 61	% 52	% 25	% 20	% 23
99-00	NHANES IV	% 66	% 62	% 34	% 28	% 31

134 numaralı kaynaktan alınmıştır. *, Fazla kilolu BMI > 25 kg/m^2, şişman BMI > 30 kg/m^2

ABD çalışmalarında NHANES II' den III' e şişman oranı % 8.3 ve NHANES III 'den IV 'e % 7,6 artış göstermiştir. Bununla birlikte, azınlık kadınlarında durum daha da endişe vericidir. Yaşa göre düzeltilmiş şişmanlık prevalansı beyaz kadınlarda % 46, Afrika Amerikalısı (siyah) kadınlarda % 67 ve Meksika-

Amerikalıları'nda (Hispanik) % 68 kadardır. ABD'de şişmanlık 40-59 yaşlar arasında zirve yapmakta ve sonra azalmaktadır. ABD de fazla kilolu ve şişmanlık prevalansı artışı endişe vericidir. Günümüzde yetişkin ABD nüfusunun 2/3 ü fazla kilolu ve 1/3 ü ise şişmandır. Düzeyler böyle giderse 2040 yılında tüm ABD popülasyonu fazla kilolu ve 2100 yılında ise şişman olacaktır (127).

Şişmanlık gelişmiş ülkelerde nispeten alt sosyal tabakalarda sık iken, gelişmekte olan ülkelerde daha çok orta ve üst tabakalarda sık görülmektedir. Asya ve Afrika'nın gelişmekte olan ülkelerinde de şişmanlık hızla artmaktadır. Genel olarak kadınlarda erkeklerden daha sıktır. Son yıllarda çocuklarda şişmanlık prevalansının hızlı yükselişi ciddi kaygılara neden olmaktadır. ABD'de 6-17 yaş çocuklarında fazla kilolu prevalansı 1963'den 1994'e % 4'den % 10'a yükselmiştir (184). Fazla kilolu prevalansı diğer batı ülkelerinde de yüksektir: Rusya % 54, Birleşik Krallık % 51 ve Almanya % 50 gibi. Dünya'nın çeşitli ülkelerinden elde edilen şişmanlık prevalans değerleri **tablo 6'** da gösterilmektedir (9).

Tablo 6. Çeşitli ülkelerdeki şişmanlık prevalansı (BMI > 30 kg/m2)

Ülke	Yıl	Yaş	Erkek	Kadın
Tanzanya	1986/89	35-64	0,6	3,6
Çin	1992	20-45	1.2	1.6
Japonya	1993	20 üstü	1.7	2.7
İran	1993/94	20-74	2.5	7.7
Hindistan (şehir)	1997	40-60	3.2	14.3
Maleyziya	1991/94	18-60	4,7	7,9
Mauritus	1992	25-74	5.3	15,2
Singapur	1998	18-69	..5.9	8,5
Brezilya	1989	25-64	5.9	13.3
İtalya	1994	15 üstü	6.5	6.3
Hollanda	1997	20-59	8.5	9.6
Fransa	1997	15 üstü	8.6	8.4
Rodrigues (Mauritius, renkli)				
	1992	25-69	10,0	31,0
Rusya	1996	Erişkin	10.8	27.9
Meksika (şehir)	1995	Erişkin	11.0	23.0
Yeni Zelanda	1997	18-64	14.7	19.2
Kanada	2000/01	20-64	16.0	14.0
İskoçya	1995	16-64	16.0	17.0
Suudi Arabistan	1990/93	15 üstü	16.0	24.0
İngiltere	1998	16-64	17.0	22.0
Finlandiya	1977	25-64	18.1	17.8
Kıbrıs	1989/90	35-64	19.0	24.0
Avustralya (şehir)	2000/01	25 üstü	19.1	21.8
Batı Almanya	1998	25-69	19.4	20.9
ABD	1988-94	20-74	19.9	24.9
Doğu Almanya	1998	25-69	21.8	24.2
Çekoslavakya	1995	20-65	22.6	25.6
Bahreyn	1998/99	19 üstü	22.7	34.0
Çekoslavakya (kırsal)				
	1995	20-65	29,4	40,6
Kuveyt	1994	18 üstü	32.0	44.0
Ürdün	1994-96	25 üstü	32.7	59.8
Papua-Yeni Gine	1991	25-69	36.6	54.3
Samoa	1991	25-69	58.4	76.8

(9 nolu kaynaktan alınmıştır)

Gerek şişmanlık ve fazla kilolu kriterleri farklılığı, gerekse çalışılan yaş grupları ve yıllar arasında fark bulunduğundan bu değerleri birbirleri ile karşılaştırmak doğru değildir. Örnek olarak Çin'de BMI 30 un kg/m^2 ün üzerinde olan popülasyon erkeklerde % 1.2, kadınlarda ise % 1.6'dır. Halbuki Çin için şişmanlık kriteri olarak kabul edilen BMI 24 kg/m^2 ün üzerinde olan popülasyon oranı % 30 un üzerindedir (53).

Avrupa kıtasındaki sıklık ABD ve Avustralya'dan daha düşüktür. Avrupa ülkelerindeki şişmanlık prevalansı WHO tarafından yürütülen MONICA çalışması ile incelenmiştir (**moni**toring of trends and determinants in **ca**rdiovascular diseases). Burada 5 yıl süreyle 38 popülasyon incelenmiştir (55). Çalışmaların çoğu Avrupa Birliği (European Union) şehirlerinde gerçekleştirilmiştir. Bununla birlikte Kuzey Amerika, Asya ve Avustralya'dan bir kaç şehir de çalışma kapsamına dahil edilmiştir. 35-64 yaşları arasında 100.000 in üzerinde katılımcı alınmıştır. Şişmanlık kriteri olarak BMI düzeyinin 30 kg/m^2 nin üzerinde olması kabul edilmiştir.

Mayıs 1979- Şubat 1989 yılları arasındaki ilk turda Avrupa Birliği ülkelerinde şişmanlık prevalansı erkeklerde % 13.5, kadınlarda % 16.4; Haziran 1989-Kasım 1996'daki üçüncü turda ise erkeklerde % 17.3 ve kadınlarda % 18.8 olarak bulunmuştur. En düşük değer İsveç Göteburg'ta (erkeklerde % 7, kadınlarda % 9) ve en yüksek değerler Kaunas (Litonya) ve Malta'da görülmektedir (TE172).

Çeşitli Avrupa ülkelerinde yürütülen MONICA çalışmasının sonuçları ise **tablo 7**'de gösterilmektedir.

Tablo 7 Çeşitli Avrupa ülkelerinde fazla kilolu ve şişmanlık prevalansı

Ülke	Şehir	Prevalans Erkekler			Kadınlar		
		Kilolu	Şişman	Toplam	Kilolu	Şişman	Toplam
İsveç	Gothenburg	44	7	51	25	9	34
Danimarka	Glostrup	44	11	55	25	10	35
İzlanda	İzlanda	44	11	55	30	11	41
İsveç	Kuzey İsveç	45	12	57	33	14	47
Finlandiya	Ortalama	50	18	68	38	20	58
İngiltere	Ortalama	46	11	57	36	15	51
Fransa	Ortalama	49	8	57	32	21	53
Belçika	Ortalama	48	15	63	35	20	55
İsviçre	Ortalama	50	16	66	30	13	43
Doğu Almanya	Ortalama	51	17	68	35	24	59
Batı Almanya	Ortalama	54	17	71	35	17	52
Macaristan	Ortalama	44	17	63	35	22	57
Rusya	Ortalama	46	14	60	39	39	78
Sırbistan	Novi Sad	50	18	68	40	30	70
Polonya	Ortalama	50	20	70	38	36	74
Çekoslavakya	Ortalama	51	21	72	37	31	68
Letonya	Kaunas	54	22	76	38	45	83
İtalya	Ortalama	48	15	63	36	21	57
İspanya	Katolonya	57	9	66	44	24	68
Malta	Ortalama	46	25	71	32	41	73
Güven sınırları		46-51	14-17	62-66	33-36	19-25	53-60
Ortalama ± SD		49 ± 4	16 ± 4	64 ± 7	35 ± 5	22 ± 9	56 ±12

55, 195 no'lu kaynaklardan alınmıştır.

WHO kriterlerine göre, yeryüzünde 750 milyon kişinin fazla kilolu ve 315 milyon kişinin şişman olduğu ileri sürülmektedir. Gelişmiş ülkelerde şişmanlık prevalansı son 20 yıldır büyük bir artış göstermektedir (195). Orta Doğu ülkelerinde sıklık daha da yüksektir. Kuveyt'te erkeklerin % 36 sı ve kadınların % 32 si şişmanlık

sınırları içine girmektedir (191).

Ülkemizde şişmanlık prevalansı Ülkemizde yapılan değişik çalışmalar, şişmanlık prevalansının erkeklerde % 9-21.6 ve kadınlarda ise % 24-38.8 arasında olduğunu göstermektedir. 2002 de yapılan TOHTA çalışması (88), 2002 şişmanlık prevalansının erkeklerde % 21.6, kadınlarda ise % 36.2 olduğunu göstermektedir. Düzeyler, ülkemizde şişmanlık prevalansının yüksek olduğunu yansıtmaktadır. Bu değerlerin ortalaması erkeklerde % 15.7 ve kadınlarda % 32.3 bulunmaktadır. Prevalansın zaman içinde yükseldiği dikkat çekmektedir. Karadeniz bölgesinde prevalans % 23,5 olarak bulunmuştur (kadınlarda % 29,4 ve erkeklerde % 16,5) (61).

Ülkemizde şişmanlık prevalansı ile ilgili değerler tablo 8'de gösterilmektedir.

Tablo 8. Ülkemizde şişmanlık prevalansı çalışmaları (BMI > 30 kg/m2)

	Yıl	Toplam	Erkek	Kadın
TEKHARF	1990	18,6	9.0	24.0 (137)
TEKHARF	1999	21,9	19.0	38.8 (198)
TURDEP	2000	22,0	12.9	29.9 (160)
TOHTA	2002	25,2	21.6	36.2 (88)
Trabzon	2004	23,5	16,5	29,4 (61)
Türkiye		26,9	15.7*	32.3*

*, Çalışmaların ortalaması

Çocuklarda şişmanlık prevalansı Şişmanlık prevalansı çocuk ve adolesanlar arasında da artış göstermektedir. Bununla birlikte, bu konuda ayrıntılı değerler mevcut değildir.

Bunun başlıca nedenlerinden biri çocuklarda şişmanlık tanısında kullanılacak standart kriterlerin olmamasıdır. WHO kriterlerinin kullanılması bazı sorunlar yaratmaktadır (194).

WHO raporları 1998 yılında dünyada 22 milyon çocuğun fazla kilolu olduğunu yansıtmaktadır. ABD de 5-14 yaş arasında fazla kilolu yüzdesi son 30 yılda iki mislinden fazla artış göstermiştir. 1973-74 döneminde % 15 olan prevalans 1992/94 döneminde % 32 ye çıkmıştır. İngiltere, İskoçya, Tayland ve Japonya'da yapılan çalışmalar çocuklarda şişmanlık sıklığının arttığını (bazı yerlerde en az iki misli) göstermektedir. Bazı geri kalmış ülkelerde bile artış gözlenmektedir (195).

Bazı ülkelerdeki çocuk şişmanlığı değerleri **tablo 9** da gösterilmektedir.

Tablo 9, 6-8 yaş arası çocuklarda fazla kilolu prevalansı

	ABD (1998-91)	Güney Afrika (1994)	Rusya (1994-95)	Çin (1993)	Brezilya (1998)
Kız	24,2	20,3	17,8	12,2	10,5
Erkek	21,3	25,0	25,6	14,1	12,8

(9 nolu kaynaktan alınmıştır).

Çocuklarda şişmanlık tanısında genel olarak Cole ve ark. (39)tarafından düzenlenen ve kız ve erkek çocukları için 18 yaşına kadar fazla kilolu ve şişmanlık tanılarını gösteren BMI değerleri tablosu kullanılmaktadır. Bu uluslararası rağbet gören düzenleme **tablo .2** de gösterilmiştir.

DİABETES MELLİTUS

Bin dokuz yüz doksan yedi yılında diabetes mellitus tanı kriterleri "American Diabetes Association"(ADA) tarafından yeniden düzenlenmiştir (7). Buna göre poliüri, polidipsi, glukozüri, ketonüri ve açıklanamayan ağırlık kaybı gibi semptomlar ile birlikte rastgele bir plazma örneğinde glukoz düzeyinin 200 mg/dL veya üzerinde veya 10-12 saatlik açlıktan sonra sabah bakılan açlık plazma glukoz düzeyinin 126 mg/dL veya üzerinde bulunması diabetes mellitus olarak tanımlanmaktadır. Diabetes mellitus semptomları görülen bazı hastalarda açlık kan glukozu 126 mg/dL nin altında bulunabilir. Bu tip hastalarda 75 g glukozun oral yolla verilmesi ile yapılan oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2. saat ve herhangi bir diğer değerin 200 mg/dL nin üzerinde saptanması da diabetes mellitus olarak tanımlanmaktadır.ADA ve WHO'ya göre diabetes mellitus tanı kriterleri tablo 10'da gösterilmektedir (48,190).

Tablo 10. Diabetes mellitus tanı kriterleri

Güncel kriterler	Önerilen kriterler
-Diabetes semptomları* ile birlikte rastgele plazma glukoz düzeyinin ≥200 mg/dL olması	-Diabetes semptomları* ile birlikte rastgele plazma glukoz düzeyinin ≥200 mg/dL olması
veya,	veya,
-Açlık plazma glukozunun ≥140 mg/dL olması,	-Açlık plazma glukozunun ≥126 mg/dL olması
veya,	veya,
-Oral glukoz tolerans testi esnasında 2. saat değeri ve bir diğer parametrenin 200 mg/dL veya üzerinde bulunması	-Oral glukoz tolerans testi esnasında 2. saat değerinin 200 mg/dL veya üzerinde bulunması

*Diabetes semptomları arasında poliüri, polidipsi, glukozüri ve ketonüri ile birlikte açıklanamayan ağırlık kaybı sayılmaktadır.

SINIFLANDIRMA

Diabetes mellitusun homojen bir hastalık olmaması ve olasılıkla çeşitli antiteleri içermesi nedeniyle ADA tarafından 1997 yılında ileri sürülen sınıflama ,tedavi gereksinmeleri ve patogenez yerine etyolojiye dayanmaktadır (7)(tablo 11). Diabetes mellitus hastaları başlıca iki gruba ayrılmaktadır: tip 1 diabetes mellitus ve tip 2 diabetes mellitus. Bununla birlikte, bu grupların homojen olmadığı ileri sürülebilir.

Tablo 11. Diabetes mellitusun sınıflandırılması

Güncel sınıflama	Yeni sınıflama
I. Primer diabetes mellitus:	
A) Otoimmün (tip I) diabetes mellitus a) İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (geçici tip I NIDDM) b) İnsüline bağımlı diabetes mellitus (tip I IDDM)	A) Tip 1 diabetes mellitus (Yaşam için insülin gerektiren diabetes mellitus) a) Otoimmün b) İdiyopatik
B) Otoimmün olmayan (tip II) diabetes mellitus: a) İnsüline bağımlı diabetes mellitus (geçici tip 2 IDDM) b) İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM) c) Gençlerin erişkin başlangıçlı diabeti (MODY)	B) Tip 2 diabetes mellitus a) Şişman olmayan (metabolik kontrol için insülin gerektiren diabetes mellitus) b) Şişman (insülin gerektirmeyen diabetes mellitus)
II. Sekonder diabetes mellitus: a) Pankreas hastalığı b) Hormon anomalileri c) İlaçlar ve kimyasal maddeler d) İnsülin reseptör anomalileri e) Genetik sendromlar f) Diğer nedenler	C) Diğer spesifik diabetes mellitus tipleri

TİP 1 DİABETES MELLİTUS

Tip 1 diabetes mellitus tablosu içine pankreas beta hücresinin selektif ve ilerleyici harabiyetine bağlı tüm diabetes mellitus vakaları alınmaktadır. Tip 1 diabetes mellitusun etyolojisinde genetik eğilim önemlidir ve bununun aüzerine etki eden çevresel faktörler hastalığa neden olmaktadır. Hastalık genellikle çocukluk ve adolesan yaşta başlamaktadır. Vakalar tanı anında çoğunlukla 30 yaşın altında bulunmaktadır (48).

Önceleri "insüline bağımlı diabetes mellitus" (insulin dependent diabetes mellitus, IDDM), "tip I diabetes mellitus" veya "juvenil başlangıçlı diabetes mellitus" (juvenil onset diabetes) olarak ta isimlendirilmekteydi. Bu terimlerin terkedilmesi önerilmektedir çünkü etyolojik olayı yansıtmaktan daha çok tedavi ile ilişkililerdir. Tip 1 diabetes mellitus heterojen bir hastalık tablosunu oluşturmaktadır ve mevcut alt grupları aşağıda sıralanmıştır (48, 126):

1), Otoimmün tip 1 diabetes mellitus (tip 1A),

2), İdiyopatik tip 1 diabetes mellitus (tip 1B)

3), Viral kökenli tip 1 diabetes mellitus ve

4), Yavaş seyirli tip 1 diabetes mellitus (latent autoimmune diabetes in adults, LADA veya slow onset diabetes in adults, SODA).

Otoimmün tipte pankreas beta hücresinin çeşitli komponentlerine karşı otoantikorlar bulunmaktadır: adacık hücresi otoantikorları (islet cell antibody, ICA), glutamik asit dekarboksilaz (GAD) antikorları, insülin antikorları, tirozin fosfataz, 38 K ve 52 karboksipeptidaz H (KADCPH) antikorları gibi. Bunlar, hastaların büyük bir kısmında tanı anında tespit edilirler ve pankreasın harabiyetiyle birlikte ortadan kaybolurlar. İdiyopatik diabetes mellitusta otoimmün beta hücresi harabiyeti ve immünolojik bulgular yoktur. İnsülin düzeyleri düşüktür ve insülin direnci bulunmaz (48, 126). Tip 1 hastaları genel olarak zayıftır ve etyolojide şişmanlık önemli bir rol oynamaz (48).

Tip 1 diabetes mellitusun gelişimi genellikle hızlıdır. Bazı hastalarda ise gelişimi yıllar sürebilir. Böyle hastalar tip 2 diabetes mellitus gibi seyreder. Yıllar içinde insülin eksikliği yavaş yavaş artar ve oral antidiabetiklere cevap vermez bir hale geçer.

Böyle vakalar yavaş seyirli bir otoimmünite gösterebilir (latent autoimmune diabetes in adults, LADA veya slow onset diabetes in adults, SODA)(177).

TİP 2 DİABETES MELLİTUS

Tip 2 diabetes mellitus etyolojisinde şişmanlık önemli bir rol oynamaktadır. Tip 2 diabetes mellitus tablosu da heterojen bir hastalıktır. Bu kategori içinde insülin direnci ve/veya insülin salgılanma kusuru bulunan çeşitli diabetes mellitus tipleri yer almaktadır. İnsülin direnci ve göreceli veya mutlak insülin eksikliği ile karakterizedir. Tüm diabetes mellitus hastalarının yaklaşık % 90 gibi büyük bir kısmını oluştururlar. Hastalar orta yaştadır. Büyük bir çoğunluğu şişmandır (114).

1), Tip 2 diabetes mellitus,

2), Yavaş seyirli tip 1 diabetes mellitus (LADA veya SODA),

3), DIDMOAD sendromu (Wolfram sendromu, MIDD),

4), MODY ve

5), Atipik diabetes mellitus (atypical diabetes mellitus)

Tip 2 diabetes mellitus hastalarında plazma insülin düzeyleri mutlak anlamda artmış gözükmesine rağmen, yüksek kan glukozu düzeyleri göz önüne alındığında göreceli olarak azalmış bulunmaktadır. Önceleri "insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus" (noninsulin dependent diabetes mellitus, NIDDM), "tip II diabetes mellitus" veya "erişkin başlangıçlı diabetes mellitus" (maturity onset diabetes, MOD) olarak da isimlendirilmekteydi (114). Bu isimler de, etyolojiden daha çok tedavi ile ilişkiyi yansıtmaktadır. Ayrıca, "insüline bağımlı olmayan diabetes melitus" terimi hastaların insülinle tedavisi konusunda bazı hekimlerde kuşku doğurabilmektedir.

LADA (SODA)

Zayıf olan hastaların yavaş gelişen tip 1 diabetes mellitus varyantı olan LADA olma olasılığı mevcuttur (131). LADA, adacık hücreleri (ICA) veya pankreas enzimi olan glutamik asit dekarboksilaza (GAD) antikor gelişen hastalarda görülmektedir. Hiperglisemininin kontrol edilebilmesi için diğer tip 2 hastalarına gore daha erken yaşta insülin başlanması gerekmektedir (177). İskandinav ülkelerindeki tip 2 diabetes mellitus vakalarının yaklaşık olarak % 10'unu LADA hastaları oluşturmaktadır

(78).

DIDMOAD sendromu

Tip 2 diabetes mellitus antitesi içinde yer alan tablolardan biri de DIDMOAD sendromu (diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, deafness) veya Wolfram sendromudur. Genç yaşlarda başlayan diabetes mellitus, diabetes insipidus, optik atrofi, sağırlık veya yüksek tonlu sesleri işitme azlığı ve alt üriner kanal atonisi ile seyreder (153). Hastalarda tüm belirtilerin aynı anda ortaya çıkması gerekli değildir. tRNA sentezinde bir bozukluk olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle MIDD (maternally inherited diabetes and deafness) olarak isimlendirilmektedir (114).

Mitokondrial DNA sentezinde bir bozukluğa bağlı olarak geçmektedir. Transfer RNA (tRNA) sentezinde lösin 3243 de AADG (adenin yerine guanin) tek baz mutasyonu vardır (44).

MODY

MODY tip 2 (maturity onset diabetes of young) hipergliseminin genç yaşta başlamadığı (25 yaşından önce), ketoz yokluğu, hipergliseminin insülin kullanılmadan düzeltildiği, diabetik komplikasyon riski düşük olan ve otozomal dominant geçiş gibi özellikler gösteren ve tip 2 diabetes mellitus tablosu içinde yer alan bir diğer tablodur (196). MODY monojenik bir geçiş örneği gösterir ve farklı genetik defektler tarafından meydana getirilmektedir. Örneğin 20. kromozomun uzun kolundaki (q; 20q12-q13) hepatosit nükleer faktör 4 alfa (MODY1) 7. kromozomun kısa kolundaki (p; 7p15) hepatosit ve beta hücresi glukokinaz (MODY2), 12. kromozomun uzun kolundaki (12q24) hepatosit nükleer faktör 1 alfa (MODY3), 13. kromozomun uzun kolundaki (13q12) "insulin promoter factor 1" (MODY4), 17. kromozomun uzun kolundaki (17q12-q21) hepatosit nükleer faktör 1 beta (MODY5) ve 2. kromozomun uzun kolundaki (2q32) NEUROD1/BETA2 (MODY6) genlerindeki genetik defektler (mutasyonlar) gibi (196, 56). Bununla birlikte, her mutasyonun neden olduðu klinik tablo birbirinden nisbeten farklılıklar göstermektedir (196).

Atipik diabetes mellitus

İleride bahsedilecektir.

BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI

Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance, IGT) tanısı OGTT ile konur ve hastalarda açlık plazma glukozunun 126 mg/dL'nin altında bulunması beklenir. Açlık plazma glukozu 126 mg/dL nin altında bulunan hastalarda OGTT 2. saat değerinin 140 mg dL'den yüksek, fakat 200 mg/dL'den düşük olması bozulmuş glukoz toleransı olarak tanımlanmaktadır (48).On yıl içinde bu hastaların yaklaşık % 30'unda aşikar diabetes mellitus gelişme riski mevcuttur. Bozulmuş glukoz toleranslı hastalarda diabetes mellitusun makrovasküler komplikasyonları yani aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişme riski yüksektir ve insülin direnci sendromunun bir komponenti olarak da ortaya çıkabilir (2). Bozulmuş glukoz toleransı tanısı için ADA ve WHO kriterleri tablo 12'de gösterilmektedir (7).

Tablo 12 Bozulmuş glukoz toleransı tanı kriterleri

Güncel kriterler	Önerilen kriterler
-Açlık kan glukozunun 140 mg/dL den düşük olması ve -Oral glukoz tolerans testinde 2.saat değerinin 140 mg/dL den yüksek, fakat 200 mg/dL den düşük olması ve .-Oral glukoz tolerans testinde bir diğer değerin daha 200 mg/dL den yüksek olması	-Açlık kan glukozunun 126 mg/dL den düşük olması ve -Oral glukoz tolerans testinde 2.saat değerinin 140 mg/dL den yüksek, fakat 200 mg/dL den düşük olması

BOZULMUŞ AÇLIK GLUKOZU

Bir yeni antite de "bozulmuş açlık glukozu" dur (impaired fasting glucose, IFG). Açlık kan glukozu 126 mg/dL'in altında fakat 110 mg/dL'in üzerinde olan hastalarda insülin salınımının ilk fazı bozulmuş olabilir. Bu hastalarda diabetin mikro ve

makrovasküler komplikasyonlarının ve T2DM ve kardiyovasküler olay gelişme riski yüksektir (183) (75).

Bununla birlikte, son sınıflamada bu sınır 100 mg/dL'ye çekilmiştir (75, 79).

Çeşitli yazarlar IFG ve IGT tablolarından değişik fizyopatolojik mekanizmaların sorumlu olduğunu ileri sürmektedir. Bazı çalışmacılar IFG'li hastalarda hiperinsülinemi ve/veya insülin direncinin kötüleşmesi olduğunu bildirmişlerdir (80). IGT ise, glukoz yüklenmesine karşı defektif bir insülin salınması olduğunu yansıtmaktadır. Onlara göre IGT, IFG daha ciddi bir tabloyu oluşturmaktadır. Diğerleri ise IFG'de erken insülin salınmasında belirgin bir bozukluk varken, IGT'de belirgin bir insülin direnci olduğunu ileri sürmüşlerdir (46).

GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS

Hastalık ilk kez gebelik esnasında ortaya çıktığında kullanılacak terim gestasyonel diyabet olmalıdır.. Gebelik sonlanınca tablo kaybolur. Çoğunlukla, üçüncü trimesterde gelişmektedir. Bu hastaların çoğunun ailesinde tip 2 diabetes mellitus anamnezi bulunur. Gebelik tarafından açığa çıkarılmış tip 2 diabetes olarak da tanımlanmaktadır. Doğumdan 6 hafta sonra açlık plazma glukoz düzeyleri tayin edilerek hastaların kesin tanısı konur. Aşikar tip 2 diabetes mellitus gelişme riski bu tip hastalarda ilerde oldukça yüksektir (48).

Gebeliğin 26-28. haftalarında 50 g glukozun oral yolla verilmesini takiben bir saat sonraki glukoz değeri incelenerek gestasyonel diabetes mellitus tanısı konur. Bu değer 140 mg/dL veya üzerinde ise 100 g glukoz ile üç saatlik OGTT yapılmalıdır. İki veya daha fazla glukoz değerinin aşağıdaki kriterlere eşit veya daha yüksek bulunması ile gestasyonel diabetes mellitus tanısı konulur: açlık kan glukozu: 105 mg/dL, 1. saat: 190 mg/dL, 2. saat: 165 mg/dL ve 3. saat 145 mg/dL (183).

DİĞER DİABETES MELLİTUS TİPLERİ

Bu grup içine etyolojileri bilinen ve tip 1 ve tip 2 diabetes ile ilişkisi olmayan diabetes tipleri girmektedir. Daha önceki sınıflamalarda bu grup sekonder

diabetes mellitus olarak isimlendirilmekteydi: Pankreas hastalıkları (kronik pankreatit, hemakromatoz), hormon bozuklukları (feokromositoma, akromegali, hiperaldosteronizm, Cushing sendromu), ilaçlar (kortikosteroid, tiazid), insülin reseptör anomalileri (Kahn tip A, B ve C tipi reseptör anomalileri), genetik sendromlar (leprechaunism, Wermer sendromu, Alström sendromu) ve tropikal diabetes gibi (48).

Gelişmekte olan ülkelere has gibi gözüken malnütrisyon ve pankreas kalsifikasyonu ve/veya fibrozuna bağlı "Jamaika" (J tipi) diabeti, Madras'ın tropikal pankreatik diabeti, pankreas kalsifikasyonu diabeti (Zuidema sendromu) ve Kenya (K tipi) diabeti gibi sendromlar "Tropikal diabetes mellitus" başlığı altında toplanmaktadır (123). Malnütrisyona bağlı diabetes mellitus terimi ADA tarafından kabul görmemektedir (7).

Prediabetes

İlerde bahsedilecektir.

DİABETES MELLİTUS
EPİDEMİYOLOJİ VE PREVALANSI

Coğrafik ve etnik olarak tip 1 diabetes mellitus insidans ve prevalansı değişiklikler göstermektedir. Kuzey ülkelerinde tip 1 diabetes mellitus insidans ve prevalansı daha yüksektir. Fakat kuzeydeki İzlanda'da düşük bir prevalans görülürken, güneydeki Sardunya Adası'nda yüksek bir oran bulunması dikkati çekmektedir. En yüksek prevalans, İskandinavya ülkeleri ve Sardunya Adası'nda görülürken; prevalansı en düşükler ülkeler arasında Malta, İsrail ve Kuveyt yer almaktadır. ABD ve İngiltere'de prevalans yaklaşık olarak % 0.25 civarındadır (77).

Etnik gruplar arasında tip 2 diabetes mellitus prevalansı açısından büyük farklılıklar bulunmaktadır. Açlık kan glukozu değerinin tanı kriteri olarak kullanıldığında ABD'de beyazlarda prevalans % 3.1 bulunurken, siyah ırkta ve İspanyol kökenli Amerikalılar arasında daha yüksek değerler dikkati çekmektedir. Tip 2 diabetes mellitus prevalansının , Arizona'da yaşayan Pima Kızılderilileri ile Polinezya Adaları'nda yaşayan Nauranlarda şişmanlık ile birlikte çok yüksek olduğu

gözlenmektedir (92).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda değişik değerler bildirilmekle beraber prevalansın % 1.8-2 kadar olduğu düşünülmektedir (142, 199, 138).

ŞİŞMANLIK VE DİABETES MELLİTUS

Diabetes mellitusun başlıca iki tipine bakıldığında; tip 1 diabetes mellitus hastaları arasında şişmanlık nadir görülmektedir ve etyopatogenezinde şişmanlığın önemli bir rol oynamadığı düşünülmektedir (62). Şişmanlığın sık görüldüğü hastalar tip 2 diabetes mellitus grubundadır . Tüm diabetiklerin yaklaşık olarak % 85'ini tip 2 diabetes mellitus oluşturmaktadır ve bunların % 90'ı şişmandır (4, 38). Belirgin şişman hastaların % 40-60 ında diabetes mellitus gelişmektedir.Dünya popülasyonunun % 2.1'i diabetiktir ve 2010 yılında bunun % 3.0 olacağı beklenilmektedir. Buna göre beklenen diabetli hasta sayısı yaklaşık olarak 230 milyon kişi olacaktır (130). Beklenen durumda yeni vakaların önemli bir kısmı tip 2 diabetes mellitus tablosu ile seyredecek, hastaların da önemli bir kısmı Çin, Hindistan ve Afrika'da ortaya çıkacaktır (200).

Şişmanlık ile diabetes melitus arasındaki ilişkiler anlatım kolaylığı bakımından başlıca şu başlıklar altında toplanacaktır:

1), Metabolik sendrom (plurimetabolik sendrom veya insülin direnci sendromu,sendrom X),

2), Tutumluluk genotipi (thrifty genotype),

3), Tutumluluk fenotipi (thrifty phenotype),

4), Diabesity sendromu,

5), Atipik diabetes

6), Prediabetes,

.

ŞİŞMANLIK TİPLERİ VE RİSK

1, Metabolik sendrom

İnsülinle uyarılmış glukoz uptake'ine direnç, glukoz intoleransı, hiperinsülinemi, artmış VLDL düzeyleri, azalmış HDL-kolesterol seviyeleri ve hipertansiyondan oluşan ve iskemik kalp hastalığı riski taşıyan bir semptom serisine Reaven (148), 1988 yılında kaleme aldığı ünlü "Banting Lecture 1988" derlemesinde "syndrome X" adını vermiştir. Tarif edilen bu tabloda şişmanlık yer almamıştır.

"Syndrome X plus" adını ünlü Avustralyalı diabetelog Zimmet'in bu tabloya üst vücut şişmanlığını (santral şişmanlık) eklemesiyle almıştır(199, 202).Kaplan (98), vücut üst yarısı şişmanlığı, glikoz intoleransı, hipertrigliseridemi ve hipertansiyon birlikteliğini "deadly quartet" (öldürücü dörtlü) olarak isimlendirmiştir. İnsülin direnci buzdağının, deniz üzerinde görünen kısmı olan şişmanlık, diabetes mellitus, hipertrigliseridemi ve HDL-kolesterol düşüklüğü, hipertansiyon ve aterosklerozu "deadly pentad" (öldürücü beşli) olarak niteleyen Daly olmuştur(43). Öldürücü dörtlüye, eritrositoz ve ürik asit yüksekliğini ilave ederek "deadly sixtet" (öldürücü altılı) adını verenler Enzi ve arkadaşlarıdır(60). Bununla birlikte, yukardakilerde sayılandan daha fazla sayıda (örneğin, artmış postprandiyal lipemi, küçük-yoğun LDL partiküllerinin artması, tromboza neden olabilen koagülasyon anomalileri gibi) risk faktörünün bir arada bulunması artık bu dörtlü, beşli ve altılı gibi küçük grupların "öldürücü bir orkestra" (deadly orchestra) haline dönmesi olarak tanımlanmıştır (165).

R.M Krauss'a (111) göre koroner arter hastalığı risk faktörlerinin, ortasında insülin direnci ve hiperinsülinemi olan bir "kördüğüm" oluşturmaktadır "Metabolik batak" olarak da isimlendirilen bu tablo hem insülin direnci sonucu artmış periferik serbest yağ asidi salınması hem de hiperinsülinemi trigliseritlerin hepatik sentez ve salınmasını artırır ve plazma VLDL düzeylerinin yükselmesine neden olur (174,149). İnsülin direnci veya göreceli insülin eksikliği LPL aktivitesinin bozulmasına yol açarak plazma trigliserit temizlenmesini azaltır. Hiperinsülinemi, androjen sentezini artırarak olayları şiddetlendirir. Şişmanlık ve özellikle abdominal yağ birikimi insülin direnci ile birlikte olan metabolik bozuklukları artırır görünmektedir (108).

Hiperinsülinemi , ortak patogenetik faktör olarak tüm bu multipl faktörlü tablolarda dikkati üzerine çekmektedir. DeFronzo (49), insülin direncini bir buzdağına benzetmiştir. Suyun üstünde şişmanlık, diabetes mellitus, hipertansiyon, hipertrigliseridemi ve düşük HDL-kolesterol ve aterosleroz gibi uzantıları yüzerken, deniz düzeyinin altında kalan kısmı olan insülin direnci dikkati çekmemektedir.

Önce insülin direnci gelişir ve daha sonra tip 2 diabetes mellitus tablosuna yol açar. Bu durum insülin direncinin "karanlıkta saklanan katil" olarak tanımlanmasına neden olmuştur (57). Bu tablo daha sonraları diğer yazarlar tarafından farklı isimlerle isimlendirilmiştir.Örneğin "insülin direnci sendromu" (69) veya "metabolik sendrom" (40) gibi. Tablo, tarif eden yazarın adına uygun bir şekilde Reaven sendromu olarak da bilinmektedir (58).

Şişmanlık ve insulin direnci mutlaka birlikte seyretmezler. Reaven (148) tarafından tarif edilen orijinal tablo içinde de şişmanlık yer almamaktaydı. Bazı normal ağırlıklı kişilerde de şişmanlara has olan hiperinsülinemi ve artmış risk faktörleri profiline rastlanmaktadır. Böyle normal ağırlıklı kişileri Ruderman (158), "metabolically obese, normal-weight individual" (metabolik şişman ve normal ağırlıklı kişiler) olarak isimlendirmiştir. Hem normal ağırlıklı hem de şişman kişilerde aynı tablonun görülmesi, metabolik şişman, normal ağırlıklı kişilerin genetik olarak belirlenmiş bir şişmanlık öncesi dönemi temsil edebileceğini ve bazı çevresel faktörlerin etkisi ile (diyet, egzersiz gibi) şişmanlığa gidebileceğini düşündürmektedir (33). Böyle hastalarda normal ağırlıklı diğer kişilere göre hiperinsülinizm ve yağ hücresi büyüklüğünde artış dikkati çekmektedir (158). Böyle normal ağırlıklı kişilerde bile abdominal yağ miktarının normalden fazla olabileceği gösterilmiştir (158).

İnsülin direnci sendromunun seyrinde Gavin'e (73) göre, hastalarda doğuştan genetik eğilim ve insülin direnci vardır. Bu durumda 30'lu yaşlarda şişmanlık, daha sonra bozulmuş glukoz toleransı ve dislipidemi oluşur. Kırklı yaşlarda tip 2 diabetes mellitus ve 50'li yaşlarda ise kardiyovasküler hastalığın ortaya çıktığı görülür. Bununla birlikte, bazı çalışmacılar aksine başlatıcı olayın beta hücresi disfonksiyonu olduğunu ileri sürmektedir (146).

İnsülin direncinden günümüzde genel olarak, kortizol, yağ asitleri ve tümor

nekroz faktörü-alfa sorumlu tutulmaktadır (30, 31). Metabolik sendromun diğer kriterleri arasında fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitörü-I (PAI-I) ve leptin yüksekliği de sayılmaktadır (30).Metabolik sendromun risk faktörlerinin gelişmesiyle ilgili yeni bulgular hiperinsülinemiden daha çok hiperleptineminin önemli olabileceğini düşündürmektedir (202).

Abdominal şişmanlık ile birlikte böyle risk faktörleri (hipertansiyon, hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, diabetes ve kardiyovasküler hastalık gibi) bulunması "metabolic syndrome X", olarak isimlendirilmiştir. Bu tabloya daha iyi bir klinik yaklaşımı sağlamak amacıyla yeni bir "National Cholesterol Education Program Expert Panel" (NCEPEP) çalışması, şimdi "geleneksel-olmayan" böyle kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden bazılarını, artık "metabolik sendrom" (metabolic syndrome) olarak tanımlayarak yeni bir sınıflama geliştirmişlerdir (128). Bu sendrom, abdominal şişmanlığa eşlik eden en yaygın lipid ve glukoz metabolizması anomalilerini kapsamaktadır

Yazdığı editöryel bir yazısında Kemp (104), bazı hastalarda anjiyografi ile saptanabilir koroner arter hastalığı olmaksızın gerçek angina pektoris geliştiğini bildirmiştir.Bu tabloya "syndrome X" adını vermiştir. Daha sonra bu sendroma şöyle bir tanımlama getirilmiştir:

(a) efor esnasında tipik angina gelişmesi;

(b) pozitif eksersiz testi;

(c) anjiyografide koroner darlığı bulunmaması

(d) ağrı yapacak başka bir neden bulunmaması (normal istirahat kalp fonksiyonları, hipertansiyon, kapak hastalığı veya aşikar kardiyomyopati yokluğu) (57).

Sendrom X'de hiperinsülinemi varlığı daha sonra yapılan çalışmalarla da gösterilmiştir(47). İki sendrom X'den de hiperinsülineminin sorumlu olması "metabolik" ve "kardiyolojik" sendrom X'lerin aslında tek bir hastalık olduğu düşündürmektedir (40). Bu nedenle hastalığa sendrom X^2 olarak da isim verilmektedir (187).

Dismetabolik sendrom X tanı kriterleri ABD popülasyonunun % 22 sinde metabolik sendrom mevcut olduğu ileri sürülmektedir. Bu tablonun tanısında

çeşitli kriterler kullanılmaktadır.

"Adult Treatment Panel III Clinical Definition" (128), tabloyu **"Dismetabolik sendrom X"** olarak isimlendirmektedir. Mevcut lipid değişiklikleri ise **"aterojenik dislipidemi"** olarak isimlendirilmektedir. Tanı kriterleri **tablo 13'**de gösterilmektedir. Bu kriterlerden 3 veya daha fazlası mevcut ise dismetabolik sendrom X tanısı konulmaktadır.

Tablo 13: Metabolik sendrom (dismetabolik sendrom X) tanı kriterleri*

(Metabolik sendrom tanısı için bunlardan üçü pozitif olmalıdır !)

---

1) Artmış bel çevresi (abdominal şişmanlık),
   Erkek > 102 cm
   Kadın > 88 cm
2) Açlık plazma glukozu > 110 mg/dL, (**)
3) Yüksek damar basıncı
   Sistolik DB > 130 mm Hg
   Diyastolik DB > 85 mm Hg
4) Serum trigliserid düzeyi > 150 mg/dL
5) Azalmış HDL düzeyleri
   Erkek < 40 mg/dL
   Kadın < 50 mg/dL

"* Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP III) veya "Adult treatment Panel III (ATP III) kriterleri (128 nolu kaynaktan alınmıştır)(**) Bu değer 100 mg/dL'ye çekilmiştir (79),

Hastalarda bu anomalilerin saptanması, hekime diabetes mellitus veya koroner arter hastalığı riski olanları daha iyi tanımasına olanak verecektir. Şimdi, ABD de benzer kriterler "Centers for Disease Control and Prevention" (CDC), tarafından "dysmetabolic syndrome X" olarak tanımlanmakta ve tanı kod kitabı olan "International Classification of Diseases, 9th revision" (ICD-9) da "277.7" kodu ile temsil edilmektedir.

Metabolik sendromun karakteristik özellikleri arasında abdominal

şişmanlık, "aterojenik dislipidemi" (trigliserit, küçük-yoğun LDL düzeylerinde yükselme, HDL-kolesterol düzeylerinde azalma), hipertansiyon, insülin direnci (glükoz intoleransı ile birlikte veya olmaksızın) ve protrombotik ve proinflamatuvar durum sayılabilir (79).

WHO Kriterleri Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) farklı tanı kriterleri kullanmaktadır (3). Bu kriterler **tablo 14**'de gösterilmektedir.

Tablo 14. Metabolik sendrom tanısı için WHO kriterleri*

---

*, İnsülin direnci varlığı. Aşağıdakilerden biri mevcut olmalıdır:

-, Tip 2 diabetes mellitus,

-, Bozulmuş açlık glukozu,

-, Bozulmuş glukoz toleransı,

-, Normal açlık glukozu bulunanlarda (110 mg/dL nin altı), hiperinsülinemik öglisemik durumda glukoz uptake'inin en düşük kuartilde (çeyrekte) bulunması

*, Buna ilaveten aşağıdakilerden ikisinin olması

-, Yüksek damar basıncı bulunması (sistolik ≥ 140 mm Hg, diyastolik ≥ 90 mm Hg) veya antihipertansif ilaç kullanmak,

-, Plazma trigliserit düzeyi ≥ 150 mg/dL,

-, HDL kolesterol düzeyi erkekte <35 mg/dL, kadında < 39 mg/dL,

-, BMI > 30 mg/m2 ve/veya bel/kalça oranı erkekte > 0,9, kadında > 0,85 olması,

-, İdrar albümin atımı ≥ 20 ug/min veya albumin/kreatinin oranının ≥ 30 mg/gün olması

---

*3 numaralı kaynaktan alınmıştır.

Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği Kriterleri

Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (American Association of Clinical Endocrinologist, AACE) tanı için kesin bir kriter sayısı belirtilmemiş, karar klinisyene bırakılmıştır (25). Bu kriterler tablo 15 de gösterilmektedir.

Tablo 15. İnsülin direnci sendromu AACE kriterleri

Risk göstergesi	Anomali sınırı
Fazla kilolu/şişman	BMI ≥ 25 kg/m2
Trigliserit yüksekliği	≥ 150 mg/dL,
Düşük HDL kolesterol	
Erkek	< 40 mg/dL,
Kadın	< 50 mg/dL,
Hipertansiyon	≥ 130/85 mm Hg
2. saat OGTT glukozu	> 140 mg/dL,
Açlık glukozu	110-126 mg/dL arası,
Diğer risk faktörleri	Tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon veya kardiyovasküler hastalık aile anamnezi,
	Polikistik over sendromu,
	Sedanter yaşam şekli
	İleri yaş
	Tip 2DM veya kalp hastalığı için yüksek riskli etnik gruplar

*, Tanı risk faktörlerine göre klinisyenin kararına dayanmaktadır (25 nolu kaynaktan alınmıştır).

Major kardiyovasküler risk faktörleri

ATPIII tarafından belirtilen major kardiyovasküler risk faktörleri tablo 16'da gösterilmektedir (128). Diğer çalışmacılar diabetes mellitus varlığını kardiyovasküler risk ekivalanı olarak kabul etmektedir (171).

Tablo 16. Major kardiyovasküler risk faktörleri

---

*, Hipertansiyon (kan basıncı > 140/95 mm Hg olması veya antihipertansif ilaç kullanmak,

*, Sigara

*, Şişmanlık,

*, Fiziksel inaktivite,

*, Dislipidemi

Düşük HDL kolesterol (< 40 mg/dL) veya

...Yüksek trigliserit (> 150 mg/dL),

* Diabetes mellitus (koroner kalp hastalığı ekivalanı),

* Mikroalbuminüri veya glomorül filtrasyon hızı < 60 mL/dak.

* Yaş (erkek için > 55 yıl, kadın için 65 > yıl)

* Prematüre koroner kalp hastalığı aile anamnezi.

2, Tutumluluk genotipi

(Thrifty genotype)

Özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki bazı azınlıklarda ve yeni endüstrileşen veya gelişen ülkeler popülasyonunda tip 2 diabetes mellitus sıklığı son yıllarda artış göstermektedir. Bu artış iki cinsiyette de kilo fazlalığı ile yakın bir ilişkilidir (4). "Thrifty genotype" (tutumluluk genotipi) hipotezi 1962 yılında Neel (130) tarafından tanımlanmıştır. Bu hipotezle gelişmiş ülkelerdeki riskli gruplarda (bazı geleneksel topluluklar veya azınlıklar; örneğin Pima kızılderileri, Meksika Amerikalıları, Afrika Amerikalıları, Çinli göçmenler, Torrest Strait adası halkı ve Avustralyalı aborijinler

gibi) ve gelişmekte olan ülkelerde (Güneydoğu Asyada'ki Mikronezya Adaları'nda yaşayan Samoa ve Nauru gibi) modern yaşama geçilmesi ile artan şişmanlık ve diabetes mellitus sıklığını açıklamak hedeflenmiştir Bu teorik genle besinlerin bol olduğu mevsimlerde ilerideki kıtlık mevsimleri veya uzun yolculuklar için etkili bir şekilde yağ depo etmeğe çalışılır. Aslında böyle bir genotipin varlığı bireylerin yaşamının devamını sağlamaktadır. Bu genotipi taşıyan bireyler açlık yıllarında sağ kalabilirler ve hatta sadece bu genotipi taşıyanlar sağ kalabilir. Böyle bir genotipi taşıyan bireylerde şişmanlık ve arkasından diabetes mellitus gelişmesi besinlerin her mevsim olanak içinde bulunduğu modern bir yaşama geçtiklerinde oluşur (200).

Tutumluluk genotipini açıklamada yardımcı olabilecek bir örnek halk Pima Kızılderilileri'dir. Kuzey Amerika'da yaşayan bir kızılderili kabilesi olan halkın kökeninin Doğu Asyada'ki Hohokamlardan geldiği düşünülmektedir. Bu kabilenin öncüleri (Paleoindianlar), Asyadan Kuzey Amerika'ya Bering Boğazı aracılığıyla geçen ilk üç göç dalgasından ilkini oluşturmaktadır. Günümüzde başlıca iki bölgede toplu halde yaşamaktadırlar. Birincisi, Meksika'nın kuzey-batısındaki Sierra Madre Dağları'dır. Burada kısıtlı besin bulunan bir çevrede yaşayan Meksika Pima Kızılderilileri genel olarak geleneksel yaşamlarını sürdürmektedir. Genel olarak normal ağırlıktadırlar. Geri göçettikleri düşünülmektedir. İkinci olarak, ABD'de Arizona'da koruma altına alınan Amerikan Pima Kızılderilileri ise tipik bir Kuzey Amerika yaşam tarzı göstermektedir. (42). Yeryüzündeki tüm popülasyonlar içinde en yüksek oranda şişmanlık ve tip 2 diabetes mellitus vakalarının görüldüğü bir toplumu oluşturmaktadırlar ve çeşitli araştırıcılar tarafından incelenmektedirler.önemli olan nokta ise Amerikan Pima Kızılderilileri'nin çoğunun şişman olması ve 35 yaşın üzerindekilerin yaklaşık yarısının diabetic olmasıdır. Tip 2 diabetes mellitus sık görülmesinin yanısıra daha erken yaşlarda başlama özelliği de göstermektedir (93).

Tutumluluk genotipi içi bir diğer örnek de Nauru Cumhuriyeti'dir. Pasifik Okyanusu'nda Avustralya'nın kuzey doğusunda bulunan Solomon Adaları'nın kuzey doğusunda yer almaktadır. Nauruanlar, Güney Asya'dan göç eden Mikronezyalılardır. Nauru vatandaşları tıpkı Pima yerlileri gibi yaşam biçimi modernleşmesi ve ekonomik hareketler nedeniyle bulaşıcı olmayan, şişmanlık, tip 2 diabetes mellitus ve

kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıklar epidemisine örnek gösterilebilir. BMI 30 kg/m2'in üzerinde olmasıyla karakterize şişmanlık erkeklerin % 64'ünde ve kadınların % 69'unda bulunmaktadır. Yetişkinlerin 1/3'ünde tip 2 diabetes mellitus mevcuttur. Pasifik Adaları'ndaki en izole toplumlardan biri olduğundan genetik çalışmalara konu olmaktadır. Çalışmalarda, leptin ve leptin reseptör genlerinde polimorfizm gözlenmektedir (183).

Modern yaşama ve Batı tipi beslenmeye geçen böyle geleneksel topluluklar, geleneksel diyeti oluşturan yüksek posalı meyve ve besinler ile balıktan; düşük posalı hazır gıdalar, kırmızı et, bira ve benzeri alkolü içkilere dönmüşlerdir. Geleneksel gıdalar ile sağlanan aynı doyma hissini elde etmek için büyük miktarlarda hazır besinlerin alınması gerekmektedir. Ayrıca, fizik aktivite düzeyi de azalmıştır. Bu kültürel ve sosyo ekonomik faktörler, "thrifty genotype" ile etkileşime girerek şişmanlığın tetiğini çekerler (93).

Gelecekte bekleyen problem "Nutrisyonel kıyamet günü" olarak ortaya çıkmaktadır (201). Yani, dünyanın sonunu beklendiği gibi nükleer silahlanma, sera etkisi, terörizm falan değil beslenme fazlalığı getirecektir. Zimmet (201), globalleşme ve koka-kolanizasyonun bir kronik hastalık epidemisine yol açacağını ve bir "kıyamet günü" senaryosu oluşturacağını ileri sürmektedir.

Risk faktörleri birlikteliği Zimmet ve ark. (202) tarafından , CHAOS (coronary heart disease, hypertension hyperlipidemia, adult onset diabetes, obesity, stroke) olarak isimlendirilmektedir. Tip 2 diabetes mellitus olarak tanınan tablo belki de hastalık olmaktan çok sadece böyle risk faktörleri birlikteliğini yansıtmaktadır (58). .

Tip 2 diabetes mellitus epidemisi varlığı bu riski taşıyan toplumlarda "epidemicity index" ismi verilen oran ile hesaplanabilmektedir. Glukoz toleranslı kişilerin tüm glukoz intoleransı olanlara oranı tip 2 diabetes mellitus epidemisinin süresini ve derecesini yansıtır. Bu oran yükseliyor ise epidemi başlıyor, düşüyor ise epidemi bitiyor olarak kabul edilmektedir (92). Böyle epidemiler geleneksel tıbbi yöntemlerle tedavi edilemez. Gelişmekte olan ülkelerdeki popülasyonu ve gelişmiş ülkelerdeki risk altındaki dezavantajlı, etnik grupların sosyo-ekonomik ve kültürel durumlarında büyük ve önemli değişimler gereklidir. Epidemilerin gelişmesindeki

yaşam alışkanlıkları, aşırı yemek yeme ve hareket azlığıdır. Bu "hiperaktif çatal ve hipoaktif ayak" (hyperactive fork and hypoactive foot) deyimi ile ifade edilmektedir (152).

Hayvanlarda tutumluluk genotipinin tipik bir örneği olarak Filistin çöllerinde yaşayan bir çöl faresi olan "psammomys obesus" (Israeli sand rat) verilebilir. Çöl koşullarında minimal gıda ile yaşamını sürdüren bu hayvan laboratuvar şartlarında ad libitum normal hayvan yemi ile beslendiği zaman şişmanlık ve insüline bağımlı diabetes mellitus gelişmektedir (178). Diğer laboratuvar hayvanlarına göre insan şişmanlığı ve tip 2 diabetes mellitus ile daha anolog bir seyir göstermektedir. Bu hayvanlardaki şişmanlık leptin yüksekliği ile seyretmekte ve eksojen leptine karşı direnç göstermektedir. Bir diğer hayvan örneği ise "dikenli fare"dir (acromys cahirinus). Ancak bu hayvan örneğinde insülin direnci görülmemektedir (166).

3, Tutumluluk fenotipi
(Thrifty phenotype)

Erişkin yaşdaki sendrom X tablosu ile düşük doğum ağırlığı arasında ilişki Barker ve arktarından saptanmış ve hastalık "küçük-bebek sendromu" (the small baby syndrome) olarak isimlendirmiştir. .(16)

Fetus embriyonun erken yaşamı ve gelişmesi esnasında metabolik fonksiyonlardan oldukça etkilenmektedir. Uyumsuz çevreye cevabı yaşamın ileri dönemlerine göre oldukça belirgindir. Cevap, metabolik kapasitenin gelişmesinde önemli etkiler yapmak ve bir "programlanma" oluşturmak şeklindedir. Düşük doğum tartısı, doğum sırasında zayıflık ve kısa ekstremiteler ile karakteristik yapı erişkin yaşamda kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diabetes mellitus gelişmesine neden olmaktadır. Bu çalışmalar daha sonra "Barker hipotezi" veya "fetal orijin hipotezi"nin ortaya çıkmasına neden olmuştur(15). Yapılan çalışmalar düşük doğum ağırlığının "fetal undernutrition"u yansıttığını göstermektedir. Bu da ilerki yaşamda insülin direnci sendromunun gelişmesi için bir risk faktörünü oluşturmaktadır. Anne karnında malnütrisyona maruz kalan çocuklar tutumlu bir metabolik örneğe geçmektedir. Böyle çocuklar doğduktan sonra da kısıtlı gıda alımı içinde kalırlarsa ortaya bir problem

çıkmamaktadır (147). Ancak doğduktan sonra bol bir gıda alımı içine girerse ilerki yaşlarda insülin direnci ve şişmanlık gelişmektedir (TE98). İkinci Dünya Savaşı'nın sonunda Nazi işgali altında bulunan Hollanda'da 1944 Ekim - 1945 Mayıs arasında bir açlık dönemi yaşanmıştır. Kalori alımında % 60'lara kadar varan bir azalma gözlenmiştir.Çalışmalarda açlık döneminde doğan bu çocukların da ilerde şişman oldukları gösterilmiştir (TE98).

Görülen bu tabloya "thrifty phenotype" (tutumlu fenotip) adı da verilmektedir (155). Fetal malnütrisyonun yarattığı tutumlu metabolizma doğduktan sonra gıda fazlalığına maruz kalırsa bireyin ilerki yaşamında şişmanlığa neden olduğunu yansıtmaktadır. Fetal malnütrisyonun meydana getirdiği boy kısalığının da bir risk faktörü göstergesi olduğu bazı çalışmalarda ileri sürülmektedir (93, 136). Bu durum fetal gelişme esnasındaki bir dengesizliğe bağlanabilir. Alt ekstremitelerin aleyhine üst vücudun büyümesi metabolik kapasitenin azalması veya insüline direncin artması ile sonuçlanmaktadır (16).

Yaşamın erken dönemlerinde çevresel şartlar gelişmeyi etkileyerek boy kısalığına neden olabilir. Siyah Afrikalılar'da yapılan bir çalışma glukoz düzeyleri ile boy uzunluğu arasında negatif bir ilişki bulunduğunu göstermiştir (136). Çeşitli çalışmalar gestasyonel diabetli kadınlarda da benzer ilişkiler bulunduğunu yansıtmaktadır. Güney Asya ve Avrupa kökenli Güney Afrikalı (110), Yunan (8), Koreli (93), Brezilyalı (32) ve Afrika Amerikalısı (136) kadınlar arasında gestasyonel diabetik olanların boyları normal glukoz toleransı olanlara göre daha kısa bulunmuştur.

4, Diabesity sendromu

"Diabesity" sendromu adı şişmanlık ile tip 2 diabetes mellitus sıklığının birlikte seyretmesi ortak bir faktörün ikisinden birden sorumlu olduğunun ileri sürülmesiyle ortaya çıkmıştır(TE87, 115, 166). Diabetes mellitus ile birlikte görülen şişmanlık vakalarının büyük bir çoğunluğu olasılıkla monogenik olmaktan çok poligenik bir geçiş göstermektedir (166). Diabesity sendromu tablosunda deney hayvanlarında poligenik bir geçiş olduğu gösterilmiştir (TE89).

Tip 2 diabetes mellitus, şişmanlığa bağlı olarak geliştiğinden ve tip 2

diabetes melitusun gelişmesindeki ana etyolojik faktör olarak şişmanlık sorumlu tutulduğundan bazı araştırmacılar tarafından "şişmanlığa bağlı olarak gelişen diabetes mellitus" anlamına gelen "diabesity" teriminin kulanılmasını önermektedir(12).

5, Atipik diabetes

Geleneksel Endokrinoloji bilimi çocuklarda görülen diabetes mellitus vakalarının büyük bir çoğunluğunun tip 1 diabetes melitus olduğunu yansıtmaktadır (72). Çocuklarda da görülen diabetes mellitus tabloları şöyle sıralanabilir:

1) diabetes mellitus-tip 1A, otoimmün kökenli,
2) diabetes mellitus-tip 1B, idiyopatik kökenli veya otoimmün olmayan,
3) diabetes mellitus-tip 1, yavaş seyreden otoimmün kökenli (LADA),
4) MODY,
5) diabetes mellitus-tip 2.

Çocuk, adolesan ve genç erişkinlerde tip 2 diabetes mellitusun nadir görüldüğü düşünülebilirse de durum artık değişmiştir. Son yıllarda özellikle bazı riskli popülasyonlarda çocuklar ve gençler arasında tip 2 diabetes mellitus sıklığı gittikçe artış göstermektedir. Tip 2 diabetes mellitusun sık görüldüğü etnik gruplarda, hastalık çocuklar ve gençler arasında da saptanabilir. Örneğin bu tip hastalar genellikle Pima Kızılderilileri, Meksika-Amerikalılaları ve Afrika -Amerikalıları gibi etnik gruplara mensuptur. Diabetes mellitus tablosu genellikle şişmanlık ve akantozis nigrikans ile birlikte bulunmaktadır (42). 1979 yılında 15-24 yaşları arasındaki Pima Kızılderilileri arasında % 1 olarak bildirilen tip 2 diabetes melitus prevalansı % 5'e yükselmiş ve 10-14 yaş grubu arasındaki prevalans ise % 2.2 olarak bulunmuştur (66). Ayrıca, artık 10-19 yaş arası Afrika-Amerikalıları ve Meksika-Amerikalıları arasında yeni görülen diabetes mellitus vakalarının önemli bir kısmının tip 2 diabetes mellitus olduğu görülmektedir (156).

Genç ve şişman Afrikalı Amerikalılar'da genel olarak akut olarak ketoasidoz ile açılan ve tip 1 seyri gösteren, fakat daha sonra insülin tedavisi gerektirmeyen atipik diabetes tablosu "flatbush diabetes" veya tip 1.5 diabetes melitus olarak da isimlendirilmektedir (14). GAD antikorları daima negatif bulunan bu tabloya

"phasic insulin dependent diabetes" adı da verilmektedir (125). Böyle hastalarda tablo, ketoasidoz ile açılmakta ve daha sonra insülin tedavisinin gerekmediği bir döneme geçildiğinden "atypical diabetes mellitus" olarak da isimlendirilmektedir (42).

Şişmanlık ve hareket azlığı çocuklarda tip 2 diabetes mellitus eğilimden sorumlu tutulmakta ve "nintendonization" olarak isimlendirilmektedir. Çocuklar artık okullarına arabalarla gidip gelmektedir. Oyunların ve açık havada yapılan çeşitli sportif faaliyetler yerine, kapalı ortamlarda bilgisayar ve bilgisayar oyunları ile ilgilenmektedirler (114).Altmışlı yıllarda tip 2 diabetes vakalarının büyük bir kısmını 65 yaş ve üzerindekiler oluşturmakta ve 35 yaş civarındaki popülasyonda diabetes gelişmesi olağan dışı kabul edilmekteydi (131, 66).

6, Prediabetes

Diabetes Mellitus klinik bulgularının ortaya çıkmasından önceki döneme teorik olarak prediabetes olarak isimlendirilmekteydi (67). İngiliz Diabet Derneği (British Diabetes Association, BDA)(192) ise "potential diabetes" adını kullanmaktaydı. ADA, yeni diabet sınıflamalarında bu kategoriyi ortadan kaldırmıştır (7).

Bununla birlikte, son zamanlarda prediabetes tanımı yine ortaya çıkmaktadır (185). Hem tip 1 diabetes melitusun, hem de tip 2 diabetes mellitusun bir prediabetes döneminden geçmesi hastalığın engellenmesi bakımından büyük bir önem kazanmaktadır (6). Şişmanlığın durdurulması, tip 2 diabetes mellitusun önlenmesinde önemli olabilir.

MATERYAL VE METOD

Çalışma grubu

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Şişmanlık Polikliniği'ne başvuran 4290 fazla kilolu ve şişman kadın alındı. Fazla kilolu tanı kriteri olarak vücut kitle indeksinin ("body mass index", BMI) 25 kg/m^2 den, şişmanlık tanı kriteri olarak BMI değerinin 30 kg/m2 den yüksek olması kabul edildi (24, 52). Grubun yaşları 18 - 60 arasında değişmekte olup ortalama yaş 40,15 ± 11.99 yıl, ağırlık ortalaması 88,55 ± 16,76 kg (sınırları 56.5-101.5 kg) ve BMI ortalaması ise 35,68 ± 6,72 (sınırları 25.1 - 52.60 kg/m^2) olarak saptandı. Daha önce diabetes mellitus olduğu bilinen hastalar bu çalışma kapsamına alınmadı.

Kontrol grubu

Kontrol grubu olarak İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Şişmanlık Polikliniği'ne zayıflama amacı ile başvuran 308 normal ağırlıklı kadın alındı. Kontrol grubunun yaşları 18-47 arasında değişmekte olup ortalama yaş 31,38 ± 10,80 yıl, ortalama ağırlık 57.74 ± 7.59 kg (sınırları 41.00-73.5 kg) ve ortalama BMI ise 22.15 ± 2.40 (sınırları 16.2-24.9 kg/m^2) olarak bulundu.

Yöntemler

Çalışma ve kontrol gruplarında sırasıyla şu muayene ve incelemeler yapıldı:

1), Standart anamnez ve fizik muayene yapıldı, .

2), Çeşitli demografik ve antropometrik ölçümler (yaş, ağırlık, boy, bel çevresi, kalça çevresi, sagital bel yüksekliği, boyun çevresi , sistolik ve diyastolik damar basınçları) yapıldı; beden kitle indeksi (body mass index, BMI) ve bel/kalça oranı hesaplandı. .

3), Çalışma grubunda çeşitli biyokimsayasal parametreler ve değişik fizik muayene parametreleri şöyle gruplandırıldı:

a), Karbonhidrat toleransı parametreleri (serum glukoz, hemoglobin A1c ve früktozamin düzeyleri),

b), Vücut yağ miktarı göstergeleri (ağırlık, BMI ve boyun çevresi),

c), Vücut yağ dağılımı göstergeleri (bel çevresi, kalça çevresi, bel/oranı, sagital yüksekliği, abdomen içi yağ hacmi),

d), İnsülin direnci göstergeleri (serum insülin düzeyleri, HOMA ve QUICKI),

e), Metabolik sendrom göstergeleri (serum kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserit düzeyleri, maksimum ve minimum damar basıncı),

f), Organ göstergeleri (serum ürik asit, SGOT, SGPT, GGT ve kreatinin düzeyleri),

g) Diğer risk göstergeleri (boy ölçümü, serum eritrosit, hematokrit, hemoglobin, magnezyum ve lökosit düzeyleri).

Ağırlık klasik baskül ile, boy uzunluğu ise stadiyometre ile ölçüldü. Boy uzunluğu ölçümü hasta oda giysileri içinde ve ayakkabısız olarak sırtı stadiyometreye dayalı iken gerçekleştirildi. Ayak topukları birbirine paralel ve bitişik olarak tutuldu. Boy ölçümü sırasında orbita meatal hattın yani Frankfurt planının, yani kulak meatusu ile orbita çukurunun alt kenarını birleştiren düzlemin, yere paralel olmasına; topuk, gluteus ve oksiput çıkıntının stadiyometreye dayanmasına dikkat edildi (51). Hastanın processus mastoidesleri üzerine hafifçe basınç yapılarak yukarı çekildi ve böylece hastanın tam dik durması sağlandı (41). Ağırlık tayini için en yakın 100 g, boy tayini

için ölçüme en yakın cm kullanıldı. Beden kitle İndeksi ("body mass index", BMI)= ağırlık (kg) / boy^2 (m) formülü ile hesaplandı (29).

Bel çevresi (waist circumference) umbilikus üzerindeki en dar vücut çapı, kalça çevresi (hip circumference) arkada gluteus maksimuslar ve önde pubis üzerinden geçen en geniş vücut çapı olarak ölçüldü (11). Bel çevresi kalça çevresine bölünerek bel/kalça oranı (waist-hip ratio, WHR) bulundu (13). Sagital çap, sırt üstü yatan kişide sedye ile en çıkıntılı abdomen noktası arası olarak kabul edildi (29). Sagital çap, modifiye vücut pergeli ile belirlendi. Boyun çevresi (neck circumference, BOÇ) hastanın yüzü hekime dönük ve kollar aşağı sarkıtılmış vaziyette boyun kökü üzerinde plastik bir mezura ile ölçüldü (23). Vakalarda vücut yağ miktarı BF = ağırlık x (1.591 x BMI + 0,096 x yaş – 11,666) / 100 (89) ve batın içi yağ hacmi (intraabdominal fat volume, IAF, litre olarak) = 0,370 x sagital bel yüksekliği – 4,85 formülü (71) ile hesaplandı.

İnsülin hasasiyeti ile ilgili parametrelerden HOMA= Bazal insülin/22.5* $e^{-\ln(\text{bazal glikoz})}$ formülü (17) ve "quantitative insulin sensitivity check index" (QUICKI) ise QUICKI = 1/ (log insülin + log glukoz) formülü ile bulundu (101).

Biyokimyasal analizler 12 saatlik açlıktan sonra alınan kan örnekleri kullanılarak İstanbul Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

a), Glukoz, trigliserit, total ve HDL-kolesterol, ALT (SGPT), AST (SGOT), gama GT (GGT), früktozamin, kreatinin ve magnezyum düzeyleri Roche Diagnostics kitleri ile enzimatik kolorimetrik yöntemlerle "Modular DPP" otoanalizörlerinde,

b), İnsülin ölçümü elektrokemiluminesans immünoassay tekniği ile "Roche Eleycsys Modular analytics E170" analizöründe,

c), HbA1c ölçümü ise turbimetrik immünoassay inhibisyonu ile "Modular P Standalone" otoanalizöründe,

d).Hemogram ise SE-9000 modülünde gerçekleştirildi (TE200, 154).

İstatistik değerlendirme

Vakalar "DBase IV V2.0" (Borland, ABD) programı ile kaydedildi ve istatistik değerlendirmede "SPSS (Statistical Package for Social Sciences)/ PC plus" V 3.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, ABD) ticari istatistik programı kullanıldı (132, 133).

İstatistik değerlendirmede ise;

1), Fazla kilolu ve şişman kadınların NGT, IGT ve T2DM grup ortalamaları arasındaki karşılaştırma tek yönlü varyans analizi ile hesaplandı. Çoklu karşılaştırmada LSD testi kullanıldı.

2), Kontrol grubu ile çalışma grubu değerlerinin karşılaştırmasında eşlenmemiş seri t-testi kullanıldı.

3), BMI grupları arasındaki NGT, IGT ve T2DM oranlarının karşılaştırmasında ise x2 testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmamızdan elde edilen bulgular şöyle sıralanabilir:

1), Çalışmaya 866 fazla kilolu ve 3424 şişman kadın olmak üzere 4290 fazla kilolu ve şişman kadın alındı. Bu 4290 kadından 2810'ünde normal glukoz toleransı (NGT grubu, % 65.4), 1202 kadında bozulmuş açlık glukozu (IFG grubu, % 28,0) ve 278'inde tip 2 diabetes mellitus mevcuttu (T2DM grubu % 6,6).

Bu üç grup arasında çeşitli parametrelerin farkı araştırıldı. Bulgular tablo 17'de toplu bir şekilde gösterilmektedir.

Tablo 17. Çalışma kapsamına alınan fazla kilolu ve şişman kadınların ayrıldığı normal glukoz toleransı (NGT), bozulmuş açlık glukozu (IFG) ve tip 2 diabetes mellitus gruplarında çeşitli parametrelerin karşılaştırılması

Parametre	Grup 1 NGT	Grup 2 IFG	Grup 3 T2DM	p değeri 1-2	1-3	2-3
Vaka sayısı	2810	1202	278			
Oran	% 65,4	% 28,0	% 6,6			
Yaş (yıl)	37.76 ± 11.81	42.18 ± 12.32	48.51 ± 10.64	*	*	*
Vücut yağ miktarı parametreleri						
Ağırlık (kg)	86.57 ± 15.59	91.79 ± 17.71	93.09 ± 19.04	*	*	AD
BMI (kg/m2)	34.68 ± 6.27	37.30 ± 6.95	38.21 ± 7.45	*	*	*
Boyun çevresi(cm)	36.95 ± 2.75	37.78 ± 2.85	38.61 ± 2.93	*	*	*
Vücut yağı (kg)	42,20 ± 17.35	49.26 ± 20,37	52,07 ± 22,15	*	*	*
Vücut yağ dağılımı parametreleri						
Bel çevresi (cm)	97.27 ± 12.56	102.02 ±13.40	106.65 ± 13.25	*	*	*
Kalça çevresi (cm)	119.26 ±12.11	123.38 ±14.04	123.48 ± 14.41	*	*	AD
Bel/kalça oranı	0.818 ± 0.164	0.853 ± 0.920	0.865 ± 0.070	*	*	AD
Sagital bel yük.(cm)	23.33 ± 3.50	25.08 ± 4.30	26.10 ± 3.63	*	*	AD
Batın yağ miktarı(L)	3,78 ± 1,29	4.43 ± 1,59	4,80 ± 1,36	*	*	AD
İnsülin direnci göstergeleri						
İnsülin (uU/mL)	12.08 ± 9.57	17.09 ± 13.77	23.44 ± 25.25	*	*	*
HOMA	2.64 ± 2.16	4.57 ± 3.75	9.84 ± 13.36	*	*	*
QUICKI	0.149 ± 0.018	0.140 ± 0.025	0.128 ± 0.014	*	*	*
Metabolik sendrom göstergeleri						
Kolesterol (mg/dL)l	201.64 ±41.69	215.24 ±46.85	222.56 ±49.49	*	*	*
HDL-K (mg/dL)	48.05 ± 11.28	46.47 ± 10.88	45.71 ±11.80	*	*	AD
Trigliserit (mg/dL)	138.28 ±87.14	167.95±120.17	224.92±220.46	*	*	*
Mak.TA (mm Hg)	125.53 ±22.78	135.85±26.37	143.76±28.59	*	*	*
Min.TA (mm Hg)	81.24 ± 13.89	86.06 ± 14.19	88.67 ± 15.63	*	*	*
Organ göstergeleri						
Ürik asit	4.32 ± 1.13	4.73 ± 1.30	4.95 ± 1.60	*	*	*
SGOT	20.72 ± 13.67	22.13 ± 11.18	24.62 ± 13.19	*	*	*
SGPT	22.20 ± 14.45	24.69 ± 15.00	29.91 ± 17.07	*	*	*
GGT	19.53 ± 13.22	24.14 ± 19.31	31.19 ± 19.66	*	*	*
Kreatinin	0.773±0.149	0.839 ±0.1602	0.845±0.189	*	*	AD
Diğer risk göstergeleri						
Uzunluk	1.581 ± 0.062	1.569 ± 0.062	1.560 ± 0.067	*	*	*
Magnezyum	0.84 ± 0.13	0.83 ± 0.09	0.78 ±.09	AD	*	*
Eritrosit	4.56 ±0.40	4.65 ±0.429	4.71 ± 0.4092	*	*	AD
Hematokrit	39.12 ± 3.24	39.97 ± 4.06	40.05 ± 3.26	*	*	AD
Hemoglobin	12.97 ± 1.41	13.18 ± 1.20	13.26 ± 1.15	*	*	AD
WBC	7.34 ± 1.78	7.80 ± 2.05	8.33 ± 2.67	*	*	*
Karbonhidrat toleransı parametreleri						
Glukoz (mg/dL)	88.58 ± 7.01	107.65 ± 6.45	177.35 ± 3.64	*	*	*
HbA1c (%)	5.80 ± 3.15	5.84 ± 0..59	7.81 ± 2.12	AD	*	*
Famin (nmol/L)	2.27 ± 0.39	2.30 ± 0.34	2.97 ± 0.74	AD	*	*

AD: Anlamlı değil.

2), Çalışmaya ayrıca normal ağırlık olan ve zayıflamak için başvuran 308 kadın kontrol grubu olarak alınarak fazla kilolu ve şişman kadınlar ile karşılaştırıldı.

Bu iki grup arasındaki fark tablo 18 de gösterilmektedir.

Tablo 18. Normal kilolu kadınlar ile fazla kilolu ve şişman kadınlar grubunun karşılaştırılması

Gösterge	Normal kilolu grup	Fazla kilolu ve şişman	p değeri
Yaş (yıl)	31.38 ± 10.80	40.15 ± 11.99	0,0001
Ağırlık (kg)	57.74 ± 7.59	88.55 ± 16.76	0,0001
BMI (kg/m2)	22.15 ± 2.40	35.68 ± 6.72	0,0001
Glukoz (mg/dL)	91.49 ± 25.23	99.83 ± 27.89	0,0001

3), Çalışmaya alınan tüm kadınlar WHO kriterleri dikkate alınarak BMI düzeylerine göre 5 gruba ayrıldı (193): Grup 1: Normal ağırlıklı (BMI değeri < 24,9 kg/m2) 308 kadın (% 6,7), grup 2: Fazla kilolu (BMI değeri 25-29,9 kg/m2 arası) 866 kadın (% 18,8), grup 3:1.derece şişman (BMI değeri 30-34,9 kg/m2 arası) 1395 kadın (% 30,3), grup 4: 2.derecede şişman (BMI değeri 35-39,9 kg/m2 arası) 1049 kadın (% 22,8) ve grup 5: 3. derecede şişman (morbid şişman) (BMI değeri ≥ 40 kg/m2) 980 kadın. Bu 5 grup arasında NGT, IFG ve T2DM dağılımı araştırıldı. BMI değeri artıkça her grup içinde NGT grubu azalırken IFG ve T2DM oranının fazla olması x2 testi ile anlamlı bulundu.

Bulgular, tablo 19'da gösterilmektedir.

Tablo 19. BMI değerlerine göre ayrılan hastalarda NGT, IFG ve T2DM oranının dağılımı

BMI değeri (kg/m2)	Grup 1 24,9	Grup 2 25-29,9	Grup 3 30-34,9	Grup 4 35-39,9	Grup 5 40	Toplam
NGT	267 (% 86.7)	676 (% 78.1)	970 (% 69.5)	669 (% 63,8)	495 (% 50,5)	3077 (% 66.9)
IFG	31 (% 10.1)	155 (% 17.9)	361 (% 25.9)	307 (% 29.3)	379 (% 38.7)	1233 (% 26.8)
T2DM	10 (% 3.2)	35 (% 4.0)	64 (% 4.6)	73 (% 7.0)	106 (% 10.8)	288 (% 6.3)
Toplam	308 (% 6.7)	866 (% 18.8)	1395 (% 30.3)	1049 (% 22.8)	980 (% 21.3)	4598

x2 ile p = 0.0001

TARTIŞMA

Tip 2 diabetes mellitus günümüzdeki önemli sağlık problemlerinden birini oluşturmaktadır (106, 107, 82). Şişmanlık, tip 2 diabetes mellitus gelişmesinde sorumlu tutulan risk faktörlerinden biridir (139, 50, 156).

Çalışmamızda 866 fazla kilolu ve 3424 şişman kadın olmak üzere 4290 fazla kilolu ve şişman kadın incelenmiştir. 4278 kadından 2810 ünde normal glukoz toleransı (NGT grubu, % 65.4), 1202 kadında bozulmuş açlık glukozu (IFG grubu, % 28,0) ve 278 inde tip 2 diabetes mellitus saptanmıştır (T2DM grubu % 6,6). Ülkemizde yapılan bir çalışma diabetes mellitus sıklığının % 7,2 olduğunu göstermektedir (160). Fazla kilolu ve şişman kadınlar arasında da sıklığın benzer olduğu görülmektedir.

Dikkat edildiği zaman çalışmamızda NGT ile IFG ve T2DM grupları arasında bazı farkların bulunduğu görülmektedir (Tablo 17).

Hastaların ağırlığı hem IFG hem de T2DM grubunda normal glukoz toleransından yüksektir. Bunun yanısıra vücut yağ miktarını yansıtmakta sık olarak kullanılan beden kitle indeksi (body mass index, BMI) düzeyleri (193, 105) ve yine vücut yağ miktarını saptamakta kullanılan bir diğer parametre olan boyun çevresi ölçümleri (23, 82, 83) ölçümleri ve total vücut yağ miktarı (89) da IFG ve T2DM grubunda normal karbonhidrat toleransı grubundan anlamlı yüksek kalmaktadır. Bu bulgular vücut yağ miktarının tip 2 diabetes mellitus gelişme riski üzerinde önemli olduğunu yansıtmaktadır (62, 4, 38).

Şişmanlarda başlıca iki temel yağ toplanma biçimi mevcut olduğu bilinmektedir. Buna göre, yağ toplanması batın bölgesinde ise santral abdominal (android tip, elma tipi) şişmanlık; gluteus ve femur bölgesinde ise gluteofemoral (jinoid tip, armut tipi veya periferik) şişmanlık adı verilmektedir (170, 182). İlk kez 1940 larda Fransadaki Marsilya Üniversitesinden Prof. Jean Vague (180), bu yağ toplanma biçimi farkına dikkatleri çekmiştir.

Çalışma grubumuzda vücut yağ dağılımını yansıtan parametreler olarak bel çevresi, bel oranı, sagital bel yüksekliği ve batın yağ miktarı (intraabdominal fat volume, IAF) kullanılmıştır (29, 11, 13, 71). Bu değerlerin bozulmuş açlık glukozu ve

tip 2 diabetes mellituslu hasta grubunda normal açlık glukozu olan gruptan anlamlı yüksek olduğu görülmektedir (Tablo 17). Bu bulgu, yağ toplanma biçimininde karbonhidrat toleransının bozulması üzerinde etkili olduğunu gösteren çalışmaları desteklemektedir (108, 128). Batın yağ miktarının artışı bireylerin karbonhidrat toleransını bozmaktadır.

Pima kızılderilerinde yapılan bir çalışma ise BMI düzeyinin şişmanlarda T2DM gelişmesini belirlemede başarılı bir parametre olduğunu ve diğer göstergelerin eklenmesinin yardımcı olmadığını yansıtmaktadır (176).

Tip 2 diabetes mellitus gelişmesinde insülin yetersizliği ve insün direncinin etkili olduğu belirtilmektedir (73, 49, 146, 80, 46). Çalışma grubumuza bakıldığı zaman insülin düzeylerinin IFG ve T2DM gruplarında NGT grubundan anlamlı yüksek olduğu görülmektedir. Bu bulgu, şişman hastalardaki IFG ve tip 2 diabetes mellitus gelişmesinden insülin yetersizliğinin sorumlu olduğu görüşüne zıt düşmektedir (46). Çalışmamızda insüline duyarlılık QUICKI (101), insülin direnci ise HOMA testi (17) ile araştırılmıştır. Bulgularımız, gerek IFG ve gerek T2DM grubunda insülin direncinin normal karbonhidrat grubundan anlamlı şekilde yüksek olduğunu göstermektedir. Bu bulgular IFG ve T2DM vakalarında hiperinsülinemi ve/veya insülin direncinin sorumlu olduğu ileri süren çalışmaları destekler görünmektedir (80).

Çalışma grubumuzda metabolik sendrom göstergeleri arasında yer alan total ve HDL kolesterol, trigliserit, maksimum ve minimum damar basıncı gibi göstergelerin durumu da incelenmiştir (3, 61, 128, 25). Bu göstergelerin IFG ve T2DM grubunda kontrol grubundan anlamlı yüksek olduğu görülmektedir. Bu bulgu IFG li ve T2DM li hastalarda metabolik sendrom gelişme riskinin daha yüksek olduğunu desteklemektedir.

Metabolik sendromun kendine özgü bulgularınından biri HDL kolesterol düşüklüğü ile birlikte seyreden trigliserit yüksekliğidir (3, 171, 25). T2DM ve IFG grubunda trigliserit düzeyleri NGT grubundan daha yüksek ve HDL-kolesterol düzeyleri ise daha düşük bulunmaktadır.

Hipertansiyon dismetabolik sendrom göstergeleri arasında yer almaktadır (3, 128). Çalışmamızda maksimum ve minimum damar basıncının IFG ve T2DM gruplarında normal karbonhidrat toleransı grubundan anlamlı daha yüksek bulunduğunu

göstermektedir. Bu bulgu, IFG ve T2DM vakalarının hipertansiyon gelişimine daha eğilimli olmalarını yansıtabilir.

Şişman hastalarda çeşitli komplikasyonların geliştiği bilinmektedir. Ünlü Jean Vague erkek tipi yağlanma ile birlikte urik asit taşları ve gutun birlikteliğine ilk dikkat çeken yazarlardan biridir (181). Bazı çalışmacılar ürik asit düzeylerinin hiperinsülinemiyi yansıttığını ileri sürmektedir (122). Bu nedenle hiperinsülinemi metabolik sendrom bulguları içine dahil edilmiştir (60). Çalışmamızda da ürik asit düzeyleri T2DM ve IFG gruplarında NGT grubundan anlamlı yüksek olarak bulunmaktadır. Bu bulgu ürik asit yüksekliğinin bir risk göstergesi olabileceğini desteklemektedir. Ayrıca, ürik asit düzeylerinin hipertansiyon ve renal hastalık gelişmesinde rolü olabileceğini de yansıtabilir (95). Bunun yanısıra, ürik asit düzeyleri şişman ve diabetes mellituslu hastalardaki renal hastalık gelişmesinin göstergesi de olabilir.

Diabetes mellitus ve bozulmuş açlık glukozu gruplarında SGOT, SGPT ve gama GT düzeylerinin normal glukoz toleransı grubundan anlamlı yüksek olduğu görülmektedir. West of Scotland çalışmasında yüksek SGPT (ALT) düzeylerinin yeni başlıyan tip 2 diabetes mellitus vakalarının bağımsız bir habercisi olduğu bildirilmiştir (161). Korede yapılan bir çalışmada ise yüksek ALT (SGPT) düzeylerin metabolik sendromdaki hepatik disfonksiyonun hassas bir göstergesi olduğu ileri sürürülmüştür (94). Şişmanlık ve tip 2 diabetes mellitus hastalıklarında sıklıkla "non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (non-alkolik fatty liver disease, NAFLD) gelişmektedir (116). Bulgularımız SGOT, SGPT ve GGT düzeylerinin tip 2 diabetes mellitus göstergesi olabileceğini desteklemektedir (86). Bu enzimlerdeki yükselmeler NAFLD veya ilgili patolojilerin habercisi olabilir.

Şişman hastalarda renal plazma akımı ve glomerul filtrasyon hızında artış görülebilmektedir (36). Şişman hastalarda gelişen bir böbrek patolojisi ise "obesity-related glomerulopathy" olarak isimlendirilmektedir (96). Yapılan çalışmalar ABD de şişmanlığın kronik böbrek hastalığı gelişmesinin önemli bir nedeni olduğunu göstermektedir (37). Bozulmuş açlık glukozu ve tip 2 diabetes mellitus vakalarındaki kreatininin düzeylerinin NGT grubundan yüksek bulunması renal tutulmanının daha

ileri derecede bulunduğunu desteklemektedir.

Diabetes mellitus gelişmesinde incelenen risk göstergelerinden biri boy uzunluğudur. Bazı çalışmacılar boy kısalığının gestasyonel diabetes ve tip 2 diabetes mellitus gelişmesinde bir risk göstergesi olduğu ileri sürülmüştür (93, 136).
Kadınlar arasında gestasyonel diabetik olanların boyları normal glukoz toleransı olanlara göre daha kısa bulunmuştur 110, 8, 32). Çalışmamızda IFG ve T2DM grubunun boyları NGT grubundan daha kısa bulunmaktadır. Bu bulgu bozulmuş glukoz toleransı gelişmesinde boy kısalığının bir risk göstergesi olduğunu desteklemektedir.

Serum magnezyum düzeyleri incelendiği zaman T2DM grubunda gerek NGT ve gerekse IFG gruplarından daha düşük bulunduğu görülmektedir. Düşük magnezyum düzeylerinin T2DM gelişmesi için bir risk göstergesi olduğu ileri sürülmektedir (97). Diğer yazarlar ise düşük magnezyum düzeylerinin metabolik sendrom gelişmesinde önemli olduğunu ileri sürmüşlerdir (81). Bulgularımız düşük magnezyum düzeylerinin tip 2 diabetes mellitus gelişmesinde önemli olabileceğini göstermektedir.

Hematokrit düzeylerinin insülin duyarlığı arasında negatif bir ilişki bulunduğu bilinmektedir (34). Yani hematokrit düzeyleri artıkça insülin duyarlılığı azalır, yani insülin direnci artış gösterir. Hematokrit düzeyleri yükselmesi insülin direnci sendromunun bir göstergesi olarak kabul etmektedir (119). Çalışmamızda IFG ve T2DM grubunun hematokrit düzeyleri normal karbonhidrat toleransı grubundan daha yüksek bulunmaktadır. Bu nedenle yüksek hematokrit düzeyleri insülin direncini yansıtan bir gösterge olarak kabul edilebilir.

Hematokrit düzeyleri kadar hemoglobin düzeyleri de insülin direnci göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada hem hematokrit hem de hemoglobin düzeylerinin birbirlerinden bağımsız olarak insülin direnci göstergesi olabileceğini ileri süülmüştür (65). Çalışmamızda T2DM ve IFG glukoz gruplarında hematokrit ve hemoglobin düzeyleri NGT grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmaktadır. Bu nedenle, yüksek hematokrit ve hemoglobin düzeyleri risk göstergesi olarak kabul edilebilir.

Çalışmamızda gruplar arasındaki lökosit sayısı farklılıkları da incelenmiştir.

T2DM ve IFG gruplarında lökosit sayısı NGT gruplarından anlamlı olarak yüksek bulunmuştu. Aterosklerozis vakalarında lökosit sayısının yüksek bulunması, bu tablonun düşük seyirli bir inflamatuvar hastalık olduğu görüşüne yol açmıştır (59). Diabetes mellitus ve şişmanlıkta lökosit düzeyleri yüksek bulunmaktadır (186). Bozulmuş glukoz toleransı vakalarında da lökosit düzeyleri yüksek bulunmaktadır (135). Komplikasyonlu diabetes mellitus vakalarında da kronik inflamasyon sonucu lökosit değerleri yüksek bulunmaktadır (175). Bulgularımız lökosit değerlerinde yükselmenin risk göstergesi olabileceğini destekler görünmektedir.

Tablo 17 de son olarak karborhidrat toleransı parametreleri gözden geçirilmiştir. Hemoglobin A1c ve früktozamin düzeyleri diabetin regülasyonunu yansıtan parametrelerdir (74). Diabet regülasyonu ne kadar kötü ise hemoglobin A1c ve früktozamin düzeyleri o kadar yüksek olmaktadır. Çalışmamızda T2DM grubunda hemoglobin A1c ve früktozamin düzeylerinin hem IFG hem de NGT grubundan anlamlı yüksek olduğu görülmektedir. Buna karşılık, NGT ile IFG grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Tablo 19 da çalışma grubu (yani NGT, IFG ve T2DM) BMI düzeylerine göre 5 gruba ayrılarak IFG ve T2DM oranları incelenmiştir. Yani BMI değeri yükseldikçe hem IFG hem de T2DM oranı yükselme göstermektedir.

Amerikan Diabet Cemiyeti (American Diabetes Association, ADA) 1997 yılında yeni bir diabetes mellitus sınıflaması ileri sürmüştür (7). Bu düzenleme esnasında yeni bir antite tarif edilmiştir : "bozulmuş açlık glukozu" (impaired fasting glucose, IFG). Açlık kan glukozu 126 mg/dL in altında fakat 110 mg/dL in üzerinde olan bireyler IFG olarak tanımlanmaktadır. Böyle bireylerde insülin salınımının ilk fazının bozulmuş olduğu ve diabetin mikro ve makrovasküler komplikasyonlarının gelişme riskinin yüksek olduğu ileri sürülmektedir (183, 75). Son zamanlarda bu sınır 100 mg/dL ye çekilmiştir (75, 79). Yani açlık kan şekeri 100 mg/dL ile 126 mg/dL arasında kalan kişiler IFG olarak kabul edilmektedir.

Bununla birlikte bozulmuş açlık glukozu (IFG) ve bozulmuş glukoz toleransı (IGT) tablolarının arasındaki farklılıklar tam olarak ortaya çıkarılmamıştır. Çeşitli yazarlar IFG ve IGT tablolarından değişik fizyopatolojik mekanizmaların

sorumlu olduğunu ileri sürmektedir. Bir çalışmada IFG li hastalarda hiperinsülinemi ve/veya insülin direnci saptanmış, IGT li kişilerde ise IGT ise, glukoz yüklenmesine karşı insülin salınmasında yetersizlik bulunmuştur (80). Çalışmacılar, IGT nin IFG den daha ciddi bir tabloyu oluşturduğunu ileri sürmektedir. Diğer bir çalışmacı grubu IFG de erken insülin salınmasında bozukluk olduğunu, IGT de ise belirgin bir insülin direnci bulunduğunu göstermiştir (46). Başka bir çalışmada yüksek açlık kan şekerinin insülin salınmasındaki defekti yansıttığı, buna karşılık OGTT deki yüksek 2.saat kan şekerinin insülin direncini yansıttığı ileri sürülmüştür (163).

Çalışma bulgularımız genel olarak bozulmuş açlık glukozu grubundaki çeşitli parametrelerin normal karbonhidrat toleransı grubundan yüksek bulunduğunu, buna karşılık tip 2 diabetes mellitus grubundan daha düşük düzeyler gösterdiğini yansıtmaktadır. Kısaca, bu grupta bile metabolik bozukluklar başlamış görülmektedir.

SONUÇLAR

Çalışmamızda 855 fazla kilolu ve 3424 şişman olmak üzere 4290 fazla kilo ve şişman kadın alındı ve bunlarda karbonhidrat toleransı incelendi. Bu 4290 kadından 2810 unda (% 65,4) normal glukoz koleransı (NGT), 1202 kadında (% 28,0) bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose, IFG) ve 278 inde (% 6,6) tip 2 diabetes mellitus (T2DM) saptandı. Bu üç grup çeşitli parametreler bakımından karşılaştırıldı.

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar şöyle sıralanabilir:

1), T2DM ve IFG grubunda vücut yağ miktarını yansıtan parametreler olan ağırlık, beden kitle indeksi (body mass index, BMI), vücut yağ miktarını yansıtan boyun çevresi ve hesaplanan vücut yağı NGT den anlamlı yüksek bulundu.

2), T2DM ve IFG grubunda santral (abdominal) yağ toplanmasını yansıtan bel çevresi, bel çevresi/kalça çevresi oranı, sagital bel yüksekliği ve hesaplanan batın yağ miktarı NGT den anlamlı yüksek bulundu.

Bu nedenle şişman kişilerde karbonhidrat toleransının bozulmasına etki eden iki önemli faktörün total vücut yağ miktarı ve batın için yağ miktarı artışı olduğu düşünüldü.

3), T2DM ve IFG grubunda insülin düzeyleri ve hesaplanan insülin direnci parametresi olan HOMA, NGT den anlamlı yüksek ve hesaplanan insülin hassaslığı parametresi QUICKI anlamlı düşük bulundu. Bu bulgu karbonhidrat toleransı bozulmasında insülin yüksekliği ve insülin direncinin etkili olduğunu düşündürdü.

4), T2DM ve IFG grubunda metabolik sendrom göstergeleri olan total kolesterol, trigliserit, maksimum ve minimum damar basıncı NGT den anlamlı yüksek ve bulundu.HDL kolesterol miktarı anlamlı düşük bulundu. Bu bulgular T2DM ve IFG gruplarının metabolik sendrom gelişmesine daha yatkın olduğunu düşündürdü.

5), T2DM ve IFG grubunda organ tutulmasını yansıtan ürik asit, SGOT, SGPT, gama GT ve kreatinin gibi parametreler NGT den anlamlı yüksek bulundu. Bu bulgular T2DM ve IFG gruplarında organ tutulmasının daha sık görüldüğü şeklinde yorumlandı.

6), T2DM ve IFG grubunda risk göstergelerini yansıtan eritrosit, hematokrit, hemoglobin ve lökosit sayısı NGT den anlamlı yüksek, uzunluk ve magnezyum düzeyi anlamlı düşük bulundu. Bu bulgular bazı göstergelerin riskli kişileri yansıtabileceğini düşündürdü.

7), T2DM grubunda karbonhidrat toleransını yansıtan früktozamin ve HbA1c düzeyleri IFG ve NGT den anlamlı daha yüksek bulundu. Bu bulgu glikozillenmenin sadece T2DM grubunda olacağını ve IFG grubunu etkileyemeyeceğini düşündürdü.

Sonuçlarımız, fazla kilolu ve şişman kadınlarda ağırlık ve batın yağı artışının karbonhidrat toleransını bozduğnu düşündürmektedir. Bu nedenle bilhassa batın yağını düşürecek şekilde zayıflama karbonhidrat toleransının bozulmasını engelleyebilir. İnsülin eksikliğinden daha çok hiperinsülinemi ve insülin direnci karbonhidrat toleransının bozulmasına yol açmaktadır. Metabolik sendrom varlığı karbonhidrat toleransının daha çabuk bozulmasına yol açmaktadır. T2DM ve IFG gruplarında organ hasarı NGT den daha fazladır. Bazı risk göstergeleri riskli kişileri yansıtarak karbonhidrat toleransının bozulmasına engel olunabilir. IFG grubunda glikozillenme görülmemektedir.

ÖZET

GİRİŞ Tip 2 diabetes mellitus günümüzdeki önemli sağlık sorunlarından birini oluşturmaktadır. Şişmanlık vakalarından bir kısmı tip 2 diabetes mellutus haline dönüşmektedir.Bu dönüşüme etki eden faktörlerin bilinmesi şişmanlık ve tip 2 diabetes mellitus tedavisinde gayretli yaklaşımların uygulanmasını teşvik edecektir.

YÖNTEM ve GEREÇ Retrospektif olarak yapılan bu çalışma kapsamı içine 866 fazla kilolu ve 3424 şişman olmak üzere 4290 fazla kilolu ve şişman kadın alınmıştır. Ayrıca 308 normal ağırlıklı kadın da kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Fazla kilolu tanı kriteri olarak vücut kitle indeksinin ("body mass index", BMI) 25 kg/m^2 den, şişmanlık tanı kriteri olarak BMI değerinin 30 kg/m2 den yüksek olması kabul edildi. Grubun yaşları 18 - 60 arasında değişmekte olup ortalama yaş 40,15 ± 11.99 yıl, ağırlık ortalaması 88,55 ± 16,76 kg (sınırları 56.5-101.5 kg) ve BMI ortalaması ise 35,68 ± 6,72 (sınırları 25.1 - 52.60 kg/m^2) olarak saptandı. Daha önce diabetes mellitus olduğu bilinen hastalar bu çalışma kapsamına alınmadı.

BULGULAR Çalışmamızdan elde edilen bulgular şöyle sıralanabilir:

1), Çalışmaya 866 fazla kilolu ve 3424 şişman kadın olmak üzere 4290 fazla kilolu ve şişman kadın alındı. Bu 4290 kadından 2810 ünde normal glukoz toleransı (NGT grubu, % 65.4), 1202 kadında bozulmuş açlık glukozu (IFG grubu, % 28,0) ve 278 inde tip 2 diabetes mellitus mevcuttu (T2DM grubu % 6,6).

2), Bu üç grup arasında çeşitli parametrelerin farkı araştırıldı. Genel olarak, T2DM ve IFG gruplarında total vücut yağı, batın yağ miktarı, insülin direnci göstergeleri, metabolik sendrom göstergeleri, organ tutulması göstergeleri ve karbonhidrat toleransı bozukluğu göstergeleri NGT grubundan anlamlı olarak daha yüksekti.

TARTIŞMA Sonuçlarımız, fazla kilolu ve şişman kadınlarda ağırlık ve batın yağı artışının karbonhidrat toleransını bozduğunu düşündürmektedir. Karbonhidrat toleransının bozulmasında insülin eksikliğinden daha çok hiperinsülinemi ve insülin direnci rol oynamaktadır. Metabolik sendrom varlığı karbonhidrat toleransının daha

çabuk bozulmasına yol açar görünmektedir. T2DM ve IFG gruplarında organ hasarını yansıtan parametreler NGT den daha sık görülmektedir. Böyle risk göstergelerinin riskli kişileri yansıtması yoluyla karbonhidrat toleransının bozulmasına engel olunabilir.

SUMMARY

INTRODUCTION Type 2 diabetes mellitus constitute one of the important health problems today. Some of the obesity cases transform into type 2 diabetes mellitus. Knowing the factors, which affect this transformation, encourage putting persevering approaches in practice in obesity and type 2 diabetes mellitus treatments.

METHOD and EQUIPMENT There are totally 4290 women, of which 866 are overweight and 3424 are obese, as subjects within this study being carried out retrospectively. In addition, 308 women of normal weight were taken into this study as control group.

It is accepted that as a criterion of overweight diagnosis, body mass index (BMI) must be over 25 kg/m^2, and as a criterion of obesity diagnosis, BMI value must be over 30 kg/m^2. Age of the group is changing between 18-60 and the age average is determined as 40,15 ± 11.99 years, weight average as 88.55 ± 16.76 kg (limits 56.5-101.5) and BMI average as 35.68 ± 6.72 (limits 25.1 – 52.60 kg/m^2). Patients, being diagnosed diabetes mellitus earlier, are not included in this study.

FINDINGS The findings of our study can be listed as follows:

1) 4290 women of which 866 overweigh and 3424 obese were taken into the study. 2810 women have normal glucose latitude (NGT group, 65.4%), 1202 women have degenerated hunger glucose (IFG group, 28.0%) and 278 women have type 2 diabetes mellitus (T2DM group, 6.6%).
2) The differences of several parameters between these three groups were investigated. In T2DM and IFG groups, generally total body fat, tummy fat amount, insulin resistance indications, metabolic syndrome indications, organ immersion indications and carbohydrate latitude defect indications are meaningfully higher than NGT group.

DISCUSSION According to our results, it is considered that the increase of weight and tummy fat in overweighed and obese women upsets carbohydrate tolerance.

Rather than lack of insulin, hiperinsulin and insulin resistance play a role in carbohydrate tolerance defect. It is seen that the existence of metabolic syndrome causes carbohydrate tolerance to be upset more promptly. In T2DM and IFG groups, the parameters that reflect organ damage is witnessed more often than NGT. Carbohydrate tolerance defect can be prevented by such risk indications reflecting people under risk.

KAYNAKLAR

1. Akçay G: Obez hastalarda plazma lipid düzeyleri ile antropometrik ölçümler arasındaki ilişkinin incelenmesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Uzmanlık Tezi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, 1995.
2. Alberti KGMM: The clinical implications of impaired glucose tolerance. Diabetic Med 1996; 13: 927-937.
3. Alberti KG, Zimmet PZ: Definiton, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 1998; 15: 539-553.
4. Albu J, Pi-Sunyer FX: Obesity and diabetes. "Handbook of Obesity, Ed: Bray GA, Bouchard C, James WPT, Marcel Dekker Inc, New York, 1998", s:697-707.
5. Allison DB, Heo M, Fontaine KR, Hoffman DJ: Body weight, body composition and longevity. "International Textbook of Obesity, Ed: Börntorp P, John Wiley and Sons, Chichester, 2001, s: 31-48.
6. American Diabetes Association, National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases: The prevention or delay of type 2 diabetes. Diabetes Care 2002; 25: 742-749.
7. American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and clasification of diabetes mellitus. Diabetes Care 1997; 20: 1183-1197,
8. Anastasiou E, Alevizaki M, Grigorakis SJ, Philippou G, Kyprianou K, Souvatzoglou A: Decreased stature in gestational diabetes mellitus. Diabetologia 1998; 41: 997-1001.
9. Antipatis VJ, Gill TP: Obesity as a global problem. International Textbook of Obesity. Ed: Björntorp P, John Wiley and Sons Ltd, Chichester, 2001, s: 3-22.
10. Armitage P, Berry G: Statistical Methods in Medical Research, Blackwell, Oxford, 2.Baskı, 1987.
11. Asayama K, Hayashi K, Hayashibe H, Uchida N, Nakane T, Kodera K, Nakazawa S: Relationships between an index of body fat distribution (based on waist and hip circumferences) and stature and biochemical complications in obese children. Int J Obes 1998; 22: 1209-1216.
12. Astrup A, Finer N: Redefining type 2 diabetes. Diabesity or obesity dependent diabetes mellitus. Obes Rev 1999; 1: 57-59.
13. Ashwell M, Cole TJ, Dixon AK: Obesity. New insight into the anthropometric classification of fat distribution shown by computed tomography. Br Med J 1985; 290: 1692-1694.
14. Banerji MA, Lebovitz HE: Insulin-sensitive and insulin resistant variants in NIDDM. Diabetes 1989; 38: 784-792.
15. Barker DJP: In utero programming of cardiovascular disease. Theriogenology

53: 555-574, 2000.
16. Barker DJP, Hales CN, Fall CHD, Osmond C, Phipps K, Clark PMS: Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia (syndrome X). Relation to reduced fetal growth. Diabetologia 1993; 36: 62-67.
17. Barth JH, Ng LL, Wojnarowska F, Dawber RPR: Acanthosis nigricans, insulin resistance and cutaneous virilism. Brit J Dermatol 1988; 118: 613-619.
18. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, Garry PJ, Lindeman RD: Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. Am J Epidemiol 1998: 149: 755-763.
19. Behnke AR: Physiologic studies pertaining to deep sea diving and aviation, especially in relation to the fat content and composition of the body. Harvey Lect 1941-1942; 37: 198-226. (TE126 nolu kaynaktan alınmıştır).
20. Behnke AR: The estimation of lean body weight from skeletal measurements. Hum Biol 1959; 31: 295-315.
21. Behnke AR, Feen BG, Welham WC: Specific gravity of healthy men. JAMA 1942; 118: 495-498.
22. Ben-Noun L, Laor A: Relationship of neck circumference to cardiovascular risk factors. Obes Res 2003; 11: 226-231, 2003.
23. Ben-Noun L, Sohar E, Laor A: Neck circumference as a simple screening measure for identifying overweight obese patients. Obes Res 2201; 9: 470-477.
24 Benn RT: Some mathematical properties of weight for height indices used as measures of adiposity. Br J Prev Soc Med 1971; 25: 42-50.
25. Bloogarden ZT: Perspectives in diabetes. American association of clinical endocrinologists (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome, 25-26 August 2002, Washington, D.C. Diabetes Care 2003; 26: 933-939.
26. Blundell JE: Regulation of appetite and the management of obesity. International Textbook of Obesity. Ed: Björntorp P, John Wiley and Sons Ltd, Chichester, 2001, s: 113-124.
27. Bostan C: Obez kadın hastalarda vücut kompozisyonu ile antropoplikometrik, biyokimyasal ve hormonal parametreler arasındaki ilişki.İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi,İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul. 1998.
28. Bray GA: Risk of obesity. Endocrinol Metab Clin North Am. 2003; 32: 741-760.
29. Bray GA: Clasification and evaluation of the obesities. Med Clin North Am 1989; 73: 161-184.
30. Brindley DN: Neuroendocrine regulation and obesity. Int J Obes 1992; 16 (suppl): S75-S79.
31. Brindley DN, Rolland Y: Possible connections between stress, diabetes, obesity, hypertension and altered lipoprotein metabolism that may result in atherosclerosis. Clin Sci 1989; 77: 453-461.
32. Branchtein L, Schmidt MI, Matos MC, Yamashita T, Pousada JM, Duncan BB: Short stature and gestational diabetes in Brazil. Brazilian Gestational Diabetes

Study Group. Diabetologia 2000; 43: 848-851.
33. Caro JF: Insulin resistance in obese and nonobese man. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73: 691-695.
34. Catalano C, Muscelli E, Natali A et al.: Reciprocal association between insulin sensitivity and the haematocrit in man. Eur J Clin Invest 1997; 27: 634-637.
35. Caterson ID, Gill TP: Obesity. Epidemiology and possible prevention. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2002: 16: 595-610.
36. Chagnac A, Weinstein T, Herman M, Hirsh J, Gafter U, Ori Y: The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. J Am soc Nephrol 2003; 14: 1480-1486.
37. Chen J, Muntner P, Hamm LL et al.: The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. Ann Intern Med 2004; 140: 167-174.
38. Chisholm DJ, Kraegen EW, Storlien LH: The aetiology of non-insulin dependent diabetes. The diabetes annual 6, Ed: Alberti KGMM, Krall LP, Elsevier, Amsterdam, 1991, 48-61.
39. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH: Establishing a standart definition for child overweight and obesity worldwide. International survey. BMJ 2000: 320: 1240 - 1243
40. Collins S, Surwit RS: Pharmacologic manipulation of ob expression in a dietary model of obesity. J Biol Chem 1996; 271: 9437-9440.
41. Cox BD, Whichelow MJ: Ratio of waist circumference to height is better predictor of death than body mass index. Br Med J 1996; 313: 1487-1491.
42. Dabelea D, Pettitt DJ, Jones KL, Arslanian SA: Type 2 diabetes mellitus in minority children and adolescents. An emerging problem. Endocrinol Metab Clin North Am 28: 709-729, 1999.
43. Daly A: Diabesity. The deadly pentad disease. J Diabetes Educ 1994; 20: 156-158.
44. Daly M, Turnbull D, Walker M: Mitochondrial DNA and diabetes. Diabetes Annual 10, Ed: Marshall SM, Home PD, Rizza RA, Elsevier, Amsterdam, 1996, s:37-50.
45. Davidson S, Passmore R, Brock JF: Human Nutrition and Dietetics, Churchill Livingstone, Edinburgh (1972), s:3.
46. Davies MJ, Raymond NT, Day JL, Hales CN, Burden AC: Impaired glucose tolerance and fasting hyperglyacemia have different characteristics. Diabet Med 2000; 17: 433 – 440.
47. Dean JD, Jones CJH, Hutchison SJ, Peters JR, Henderson AH: Hyperinsulinemia and microvascular angina (syndrome X). Lancet 1991; 337: 456-457.
48. DeFronzo RA: Classification and diagnosis of diabetes mellitus. Current Management of Diabetes Mellitus, Ed: DeFronzo RA, Mosby, St. Louis, 1998, s:1-4.
49. DeFronzo RA, Ferrannini E: Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care 1991; 14: 173-194.

50. DeFronzo RA, Ferrannini E, Simonsen DC: Fasting hyperglycemia in non-insulin dependent diabetes mellitus. Contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. Metabolism 1989; 38: 387-395.
51. Deurenberg P, Van der Kooji K, Evers P, Hulshof T: Assessment of body composition by electrical impedance in a population aged >60 years. Am J Clin Nutr 1990; 51: 3-6.
52. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC: Body mass index as a measure of body fatness. Age and sex spesific prediction formulas. Brit J Nutr 1991; 65: 105-114.
53. Deurenberg P, Yap M, VanStaveren WA: The assessment of obesity. Methods for measuring body fat and global prevalence of obesity. Baillierè's Clin Endocrinol Metab 1999; 13: 1-11.
54. The Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group: The diabetes prevention program (DPP). Description of lifestyle intervention. Diabetes Care 2002; 25: 2165-2171.
55. Dobson AJ, Evans A, Ferrario M et all.: Channging in estimadetd coronary risk in the 1980s. Data from 38 populations in the WHO MONICA project. World Health Organization. Monitoring trends and determinants in cardiovascular diseases. Ann Med 1998: 30; 199-205.
56. Doria A, Plengvidhya N: Recent advances in the genetics of maturity onset diabetes of the young and other forms of autosomal dominant diabetes. Curr Opinion Endocrinol Metab 7: 203-210, 2000.
57. Editorial: Insulin resistance. A secret killer ? N Engl J Med 1989; 320: 733-734.
58. Editorial: Type 2 diabetes or NIDDM. Looking for a better name. Lancet 1989; I: 589-591.
59. Elkind MS, Cheng J, Boden-Albala B, Paik MC, Sacco RL: Northern Manhattan Stroke Study. Elevated white blood cell count and carotid plaque thickness. The northern manhattan stroke study. Stroke 2001; 32: 842-849.
60. Enzi G, Busetto L, Carrara R, Inelmen EM, Digito M, Giantin V, Perini P: Association of multiple risk factors for cardiovascular diseases and visceral obesity. A deadly quartet or sextet."Obesity in Europe 1993, Ed:Ditschuneit M ve ark, John Libbey, London, 1994", s: 437-445.
61. Erem C, Arslan C, Hacıhasanoğlu A et all.: Prevalance of obesity and associated risk factors in a Turkish Population (Trabzon City, Turkey) Obes Res 2004; 12: 1117-1127.ve
62. Erlich LL: HLA class II sequences and genetic susceptibility to insulin dependent diabetes mellitus. Bailliere's Clin Endocrinol Metab 1991; 5: 395-412.
63. Evans DJ, Hoffman RG, Kalkhoff RK, Kissebah AH: Relationship of androgenic activity to body fat topography, fat cell morphology and metabolic aberrations in premenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1983; 57: 304-310.

64. The Expert Committe on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. Diabetes Care 1997; 20: 1183-1197.
65. Facchini FS, Carantoni M, Jeppesen J, Reaven GM: Hematocrit and hemoglobin are independently related to insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia in healthy, non-obese men and women. Metabolism 1998; 47: 831-835.
66. Fagot-Campagna A, Burrows NR, Williamson DF: The public health epidemiology of type 2 diabetes in children and adolescents. A case study of American Indian adolescents in the Southwestern United States. Clin Chim Acta 1999; 286: 81-95.
67. Fajans SS: What is diabetes. Definition, diagnosis and course. Med Clin North Am 1971; 55: 793-807.
68. Fields DA, Hunter GR, Goran MI: Validation of the BOD POD with hydrostatic weighing. Influence of body clothing. Int J Obes 2000; 24: 200-205.
69. Fontbonne A, Papoz L, Eschwege E, Roger M, Saint-Paul M, Simon D: Features of insulin resistance syndrome in men from French Caribbean Islands. The Telecom Study. Diabetes 1992; 41:1385-1389.
70. Gallagher D, Song MY: Evaluation of body composition. Practical guidelines "Office Management of obesity, Ed: Bray GA, Saunders, Philadelphia, 2004, p: 1-18".
71. Gallagher D, Visser M, Sepulveda D, Pierson RN Jr, Harris T, Heymsfield SB: How useful body mass index for comparison of body fatness across age, gender and ethnic groups. Am J Epidemiol 1996; 143: 228 – 239.
72. Galloway JA, Potvin JH, Shuman CR (ed.): Diabetes Mellitus, Eli Lilly Co, Indianapolis, 1988.
73. Gavin III JR: Overview of the insulin resistance syndrome for the primary care provider. Drug Benefit Trends 2000; 12 (supp A): 5-7.
74. Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, England JD, Rohlfing CL: Glycated haemoglobin estimation in the 1990s. A review of assay methods and clinical interpretation. The diabetes annual 8, Eds: Marshall SM, Home PD, Elsevier, Amsterdam, 1994, 193 – 212.
75. Gomez-Diaz R, Aguilar-Salinas CA, Moran-Villoota S, Barradas-Gonzales R, Herrera-Marquez R, Lopez MC, Kumate J, Wacher NHW: Lack of agreement between the revised criteria of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in children with excess body weight. Diabetes Care 2004; 27: 2229-2233.
76. Gray DS: Diagnosis and prevalence of obesity. Med Clin North Am 1989; 73: 1-14.
77. Green A: Recent trends in the epidemiology of type 1 diabetes. The diabetes annual 10. Ed: Marshall SM, Home PD, Rizza RA, Elsevier, Amsterdam, 1996, s: 51-64.
78. Group LC, Bottazo GF: Genetic susceptibility to non-insulin dependent

diabetes mellitus. Diabetes 1986; 35: 237-241.
79. Grundy SM, Brewer B, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C: Definition of the metabolic syndrome. Circulation 2004; 109: 433-438.
80. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M: Impaired glucose tolerance is a more advanced stage of alteration in the glucose metabolism than impaired fasting glucose. J Diabetes Complications 2001; 15: 34-37.
81. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M: Low serum magnesium levels and metabolic syndrome. Acta Diabetol 2002; 39: 209-213.
82. Gungor N, Bacha F, Saad R, Janosky J, Arslanian S: Youth type 2 diabetes. Diabetes Care 2005; 28: 638-644.
83. Han TS, Lean MEJ: Anthropometric indices of obesity and regional distribution of fat depots. International Textbook of Obesity, Ed: Björntorp P, John Wiley and Sons, Ltd, Chichester, 2001, p: 51-65.
84. Han TS, Seidell JC, Currall JEP, Morrison CE, Deurenberg P, Lean MEJ: The influences of height and age on waist circumference as an index of adiposity in adults. Int J Obesity 1997; 21: 84-89.
85. Han TS, Van Leer EM, Seidell JC, Lean MEJ: Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors. Prevalence study in a random sample. Brit Med J 1995; 311:1401-1405.
86. Hanley AJG, Williams K, Festa A et al.: Elevations in markers of liver injury and risk of type 2 diabetes. The insulin resistance atherosclerosis study. Diabetes 2004; 53: 2623-2632.
87. Harrison GGA, Van Itallie TB: Estimation of body composition. A new approach based on electromagnetic principles. Am J Clin Nutr 1986; 35: 1176-1179.
88. Hatemi HH, Turan N, Arık N, Yumuk V: Türkie obezite ve hipertansiyon taraması sonuçları (TOHTA). Endokrinolojide Yönelişler 2002; 11; 1-16.
89. Heymsfield SB, Allison DB, Wang ZM, Baumgartner RN, Ross R: Evaluation of total and regional body composition. Handbook of Obesity, Ed: Bray GA, Bouchard C, James WPT, Marcel Dekker Inc, New York (1998), s:41-77.
90. Heymsfield SB, Wang J, Kehayias J, Heshka S, Lichtman S, Pierson RN: Chemical determination of human body density in vivo. Relevance to hydrodensitometry. Am J Clin Nutr 1989; 50: 1282-1289.
91. Hirsch J, Salans LB: Obesity. "Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism, Ed: Kenneth LB ve ark., JB Lippincott, Philadelphia, 1990", s: 1039-1046.
92. Humphrey ARG, Zimmet PZ, Hamman RF: The epidemiology of diabetes mellitus. The diabetes annual 9. Ed: Marshall SM, Home PD, Rizza RA, Elsevier, Amsterdam, 1995, s: 1-32.
93. Jang HC, Min HK, Lee HK, Cho NH, Metzger BE: Short stature in Korean women. A contribution to the multifactorial predisposition to gestational diabetes mellitus. Diabetologia 1998; 41: 778-783.
94. Jeong SK, Nam HS, Rhee JA et al.: Metabolic syndrome and ALT. A community study in adult Korean. Int J Obes 2004; 28: 1033-1038.

95. Johnson RJ, Kang DH, Feig D et al.: Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease. Hypertension 2003; 41: 1183-1190.
96. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD: Obesity-related glomerulopathy. An emerging epidemic. Kidney Int 2001; 59: 1498-1509.
97. Kao WH, Folsom AR, Nieto J, Mo JP, Watson RL, Brancati FL: Serum and dietary magnesium and risk for type 2 diabetes mellitus. The atherosclerosis risk in communities study. Arch Intern Med 1999; 159; 2151 - 2159.
98. Kaplan NM: The deadly quartet. Upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. Ann Intern Med 1989; 149: 1514-1520.
99. Kar S: Obez kadın hastalarda vücut yağ miktarı ve yağ dağılım tipinin hemoreolojik parametreler üzerine etkisi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, 1997.
100. Kaşıkçıoğlu E: Obez kadın hastalarda tıkınırcasına yeme bozukluğu (binge-eating disorder) ve gece yeme sendromu (night-eating syndrome). İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul,, 1998.
101. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follman DA, Sullivan G, Quon MJ: Quantitative insulin sensitivity check index. A simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2402-2410.
102. Kazancıoğlu R: Obez kadın hastalarda vücut yağ miktarı ve yağ dağılım tipinin akciğer fonksiyon testlerine etkisi. İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, 1997.
103. Kelley DE, Kuller LH, McKolanis TM, Harper P, Mancino JM, Kalhan S: Effects of moderate weight loss and orlistat on insulin resistance, regional adiposity and fatty acids in type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 33-40.
104. Kemp HG: Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriogram. Am J Cardiol 1973, 32: 375-376.
105. Keys A, Fidanza F, Karhoven MJ, Kimura N, Taylor HL: Indices of relative weight and obesity. J Chron Dis 1972; 25: 329-343.
106. King H, Aubert RE, Herman WH: Global burden of diabetes 1995-2025. Diabetes Care 1998; 21: 1414-1431.
107. King H, Rewers M: Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. The WHO AdHoc Diabetes Reporting Group. Diabetes Care 1993; 16: 157-177.
108. Kissebah AH, Peiris AN: Biology of regional body fat distribution. Relationship to non-insulin dependent diabetes mellitus. Diabetes Metab Rev 1989; 5: 83-109.
109. Kopuz K: Obez kadın hastalarda risk göstergesi olarak bel çevresi/boy oranının değeri, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, 1999.
110. Kousta E, Lawrence NJ, Penny A, Millauer BA, Robinson S, Johnston DG, McCarthy MI: Women with a history of gestational diabetes of European and South Asian are shorter than women with normal glucose tolerance in pregnancy. Diabet Med 2000; 17: 792-797.

111. Kraus RM: The tangled web of coronary risk factors. Am J Med 1991; 90 (Suppl 2A): 36-41.
112. Kvist H, Sjöstrom L, Tylen U: Adipose tissue volume determination in women by computed tomography. Technical considerations. Int J Obesity 1986; 10: 53-67.
113. Kwok T, Woo J, Chan HHL, Lau E: The reliability of upper limb anthropometry in older Chinese people. Int J Obesity 1997; 21: 542-547.
114. Lebovitz HE: Pathogenesis of type 2 diabetes. Drug Benefit Trends 12 (suppl A) : 8-16, 2000.
115. Letter EH, Chapman HD: Obesity-induced diabetes (diabesity) in C57BL/KsJ mice produces aberrant trans regulation of sex steroid sulfotransferase genes. J Clin Invest 1994; 93: 2007-2013.
116. Li Z, Clark J, Diehl AM: The liver in obesity and type 2 diabetes mellitus. Clin Liver Dis 2002; 6: 867-877.
117. Lukaski HC: Methods for the assessment of human body composition. Traditional and new. Am J Clin Nutr 1987: 46: 537-556.
118. Lukaski HC, Johnson PE, Bolonchuk WW, Lykken GI: Assesment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. Am J Clin Nutr 1985; 41: 810-817.
119. McCarty MF: Hyperinsulinemia may boost both hematocrit and iron absorbtion by up regulating activity of hypoxia-inducible factor 1 alpha. Med Hypotheses 2003; 61: 567-573.
120. McCance DR, Hanson RL, Pettitt DJ, Bennett PH, Hadden DR, Knowler WC: Diagnosing diabetes. Do we need new criteria. Diabetologia 1997; 40: 247-255.
121. Metin N: Şişman kadınlarda diz yüksekliği, kulaç ve yarı kulaç açıklığı ile boy arasındaki ilişki. Beslenme Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Tıp Fakültesi. İstanbul, 2000.
122. Modan M, Halkin H, Karasik A, Lusky A: Elevated serum uric acid. A facet of hyperinsulinemia. Diabetologia 1987; 30: 713-718.
123. Mohan V,Ramachandran A, Viswanathan M: Tropical diabetes. The diabetes annual 1, Ed: Alberti KGMM, Krall LP, Elsevier, Amsterdam, 1985, 82-92.
124. Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, Mayer J, Nair KS: Sarcopenia. J Lab Clin med 2001; 137: 231-243.
125. Morrison EY, Ragoobirsingh D, Thompson H, Fletcher C, Smith-Richardson S, McFarlane S et al: Phasic insulin dependent diabetes mellitus.Manifestations and cellular mechanisms. J Clin Endocrinol metab 1995; 80: 1996-2001.
126. Muir AM, Schatz DA, Maclaren NK: The pathogenesis, prediction and prevention of insulin dependent diabetes mellitus. Endocrinol Metab Clin North Am 1992; 21: 199-219.
127. Must A, Dallal GE, Dietz WH: Reference data for obesity. 85th and 95th percentiles of body mass index (wt/ht2) and triceps skinfold thickness. Am J Clin Nutr 1991; 53: 839-846.
128. National Cholesterol Education Program (NCEP). Third report of the national

cholesterol education program (NECP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). Final report. Circulation 2002; 106: 3143-3421.
129. National Institutes of Health: Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report. Ob Res 1998; 6 (suppl 2): 51S-209S.
130. Neel JV: Diabetes mellitus. A thrifty genotype rendered detrimental by progress. Am J Hum Gen 1962; 14: 353-362.
131. Niskanen LM, Karjalainen J, Siitonen O et al: Metabolic evaluation of type 2 diabetes. A 10 year follow-up from the time of diagnosis. J Intern Med 1994; 236: 263-270.
132. Nie NH, Hull CM, Jenkins JG, Steinbrennar K, Benta DM: Statistical Package of the Social Sciences (SPSS), 2th ed., McGraw-Hill, New York, 1975.
133. Norusis MJ: SPSS/PC+ for IBM PC/XT/AT. SPSS Inc., Chicago, 1983.
134. Ogden CL, Carroll MD, Flegal KM: Epidemiologic trends in overweight and obesity. Endocrinol Metab Clin North Am. 2003; 32: 741-760.
135. Ohshita K, Yamane K, Hanafusa M et al.: Elevated white blood cell count in subjects with impaired glucose tolerance. Diabetes Care 2004; 27: 491 – 494.
136. Olatunbosun ST, Bella AF: Relationship between height, glucose intolerance and hypertension in an urban African black adult population. A case for the thrifty phenotype hypothesis. J Natl Med Assoc 2000; 92:265-268.
137. Onat A: Lipids, lipoproteins and apobipoproteins among turks and impact on coronary heart disease. Anadolou Kardiyol Derg 2004; 4: 236-245.
138. Onat A, Örnek E, Şenocak M: Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması. 6. Diyabet ve obezite. Türk Kardiyol Dern Arş 1991; 19 : 178-185.
139. Osei K, Cottrell DA, Orabella MM: İnsulin sensitivity, glucose effectiveness and body fat distribution pattern in nondiabetic offspring of patients with NIDDM. Diabetes Care 1991; 14: 890-896,
140. Öker C: Discussion. "Physiopathology of Adipose Tissue, Ed: Vague J, Denton RM, Excerpta medica, Amsterdan, 1969, p: 395.
141. Özbek L: Şişman kadınlarda kardiyovasküler risk göstergesi olarak bel çevresinin değeri. Beslenme Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, 1999.
142. Özbey N, Orhan Y: Diabetes mellitus. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2003.
143. Quetelet LAJ: Physique Sociale, Vol 2, p: 92, Muquardt C, Brussels, 1869 (TE43 nolu kaynaktan alınmıştır)
144. Quetelet LAJ: Anthropometric on misure des differentes facultes de l'homme. C. Marquardt, Brussels, 1871, s: 479 (TE44 nolu kaynaktan alınmıştır)
145. Persil Ö: Fazla kilolu ve şişman kadınlarda meme boyutları ile vücut yağ miktarı ve vücut yağ dağılımı arasındaki ilişki. Beslenme Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, 2003.
146. Pigon J, Giacca A, Ostenson CG, Lam L, Vranic M, Efendic S: Normal hepatic insulin sensitivity in lean, mild non-insulin dependent diabetic patients. J Clin

Endocrinol Metab 1996; 81: 3702-3708.
147. Ravelli ACJ, VanDerMeulen JHP, Osmond C, Paker DJP, Bleker OP: Obesity in 50 year old men and women after prenatal exposure to the Dutch famine. Int J Obes 1998; 22 (suppl 3): s18 (O65).
148. Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-1607.
149. Reaven GM, Greenfield MS: Diabetic hypertriglyceridemia. Evidence for three clinical syndromes. Diabetes 1981; 30 (Suppl 2): 66-75.
150. Reifsnyder PC, Churchill G, Leiter EH: Maternal environment and genotype interact to establish diabesity in mice. Genome Res 2000; 10: 1568-1578.
151. Reyndres M, Anckaert E, Schiettecatte J, Smitz J: Evaluation of a new automated eleckrochamiluminescent sex hormone binding globulin (SHBG) immunoassay. Clin Chem Lab Med 2005; 43: 86-89.
152. Roberts K, Dunn K, Jean SK, Lardinois CK: Syndrome X. Medical nutrition therapy. Nutr Rev 2000; 58: 154-160.
153. Robinson S, Kessling A: Diabetes secondary to genetic disorders. Bailliere's Clin Endocrinol Metab 6: 867- 898, 1992.
154. Roche-Hitachi modular analytics. Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Germany
155. Rosenbloom AL: The cause of the epidemic of type 2 diabetes in children. Curr Opinion Endocrinol Metab 2000; 7: 191-196.
156. Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE: Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. Diabetes Care 1999; 22: 345-354.
157. Rössner S, Bo WJ, Hiltbrandt E, Hinson W, Karstaedt N, Santago P, Crouse JR: Adipose tissue determinations in cadavers. A comparison between cross-sectional planimetry and computed tomography.Int J Obes 1990; 14:893-902.
158. Ruderman NB, Schneider SH, Berchtold P: The metabolically-obese, normal weight individual. Am J Clin Nutr 1981; 34: 1617-1621.
159. Sargeant LA, Bennett FI, Forrester TE, Cooper RS, Wilks RJ: Predicting incident diabetes in Jamaica. The role of antropometry. Obes Res 2002; 10: 792-798.
160. Satman İ, Yılmaz T, Şengül A et al.: Population based study of diabetes and risk characteristics in Turkey. Diabetes Care 2002; 25: 1551-1556.
161. Sattar N, Scherbakova O, Ford I et all.: Elevated alanine aminotransferase predicts new-onset type 2 diabetes independently of classical risk factors, metabolic syndrome and C-reactive protein in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Diabetes 2004; 53: 2855-2860.
162. Saunders NH, Al-Zeibak S, Ryde SJS, Birks JL: The composition of weight loss in dieting obese females by electrical methods. Int J Obesity 1993: 17: 317 – 322.
163. Schianca GPC, Rossi A, Sainaghi PP, Maduli E, Bartoli E: The significance of impaired fasting glucose versus impaired glucose tolerance. Diabetes Care 2003; 26: 1333-1337.

164. Segal KR, Van Loan M, Fitzgerald PI, Hodgdon JA, Van Itallie TB: Lean body mass estimation by electrical impedance analysis. A four site cross validation study. Am J Clin Nutr 1988; 47: 7-14.
165. Seidell JC, Bouchard C: Visceral fat in relation to health. Is it a major culprit or simply an innocent bystander ? Int J Obes 1997; 21: 626-631.
166. Shafrir E: Development and consequences of insulin resistance. Lessons from animals with hyperinsulinemia. Diabetes Metab 1996; 22: 122-131.
167. Society of Actuaries: Build study 1979, Society of Actuaries/Assoc Life Ins Med Directors of AK, Chicago, 1980.
168. Speiser PW, Rudolf MCJ, Anhalt H et all.: Consensus statement. Childhood obesity. J Clin Endocrinol metab 2005; 90: 1871-1887.
169. Spivak CD: The spesific gravity of the human body. Arch Intern Med 1915; 15: 628-644. (TE120 numaralı kaynaktan alınmıştır).
170. Sparrow D, Borkan GA, Gerzof SG, Wisniewski C, Silbert CK: Relationship of fat distribution to glucose tolerance. Results of computed tomography in male participants of the normative aging study. Diabetes 1986; 35: 411-415.
171. Stern MP, Williams K, Gonzales-Villalpando C, Hunt KJ, Haffener SM: Does the metabolic syndrome improve identification of individual at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease. Diabetes Care 2004; 27: 2676-2681.
172. Tanrıber G: Konisite indeksinin abdominal obezite tanısındaki yeri. Beslenme Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, 1995
173. Tanyolaç S: Obez kadın hastalarda trigliserid/HDL-kolesterol oranı. Kardiyovasküler risk göstergeleri ile ilişkisi. İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, 2000.
174. Terry RB, Stefanick ML, Haskell WL, Wood PD: Contribution of regional adipose tissue depots to plasma lipoprotein concentrations in overweight men and women. Possible protective effects of thigh fat. Metabolism 1991; 40: 733-740.
175. Tong PC, Lee KF, So WY et al.: White blood cell count is associated with macro and microvascular complications in Chinese patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 216 – 222.
176. Tulloch-Reid MK, Williams DE, Looker HC, Hanson RL, Knowler WC: Do measures of body fat distribution provide information on the risk of type 2 diabetes in addition to measures of general obesity. Diabetes Care 2003; 26: 2556-2561.
177. Turner R, Stratton I, Horon V et al: UKPDS 25. Autoantibodies to islet cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. Lancet 350: 1288-1293, 1997.
178. Unger RH: Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. Genetic and clinical implications. Diabetes 1995; 44: 863-870.
179. Vaccaro O, Ruffa G, Imperatore G, Iovino V, Rivellese AA, Ricardi G: Risk of diabetes in the new diagnostic category of impaired fasting glucose. A prospective analysis. Diabetes Care 1999; 22: 1490-1493.

180. Vague J: Adroid and gynoid obesities today."Primary and secondary eating disorders .A psychoneuroendocrine and metabolic approach,ed:Ferrari E,Brambilla F,Solerte SB,Pergamon pres,Oxford,1993" s:243-259.
181. Vague J: The degree of masculine differentiation of obesities. A factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. Am J Clin Nutr 1956; 4: 20-34.
182. Van der Kooy K, Seidell JC: Techniques for the measurement of visceral fat. A practical guide. Int J Obesity 1993; 17: 187-196.
183. Vanhala M, Vanhala P, Kumpusalo E, Halonen P, Takala J: Relation between obesity from childhood to adulthood and the metabolic syndrome. Population based study. Brit Med J 317: 319-320, 1998.
184. VanItallie TB: Prevalance of obesit. Endocrinol Metabol Clin North Am 1996; 25: 887-905.
185. Vendrame F, Gottlieb PA: Prediabetes. Prediction and prevention trials. Endocrinol Metab Clin North Am 2004; 33: 75-92.
186. Veronelli A, Laneri M, Ranieri R et al.: White blood cells in obesity and diabetes. Effects of weight loss and normalization of glucose metabolism. Diabetes Care 2004; 27: 2501-2502.
187. Vinik AI, Colwell JA: Is gemfibrozil really effective in hypertriglyceridemia with syndrome X2. Diabetes Care 1993; 16:37-41.
188. Wang ZM, Heshka S, Pierson RN Jr, Heymsfield SB: Systematic organiziation of body composition methodology overview with emphasis on component based methods. Am J Clin Nutr 1995; 61:457-465.
189. Wang ZM, Pierson RN, Heymsfield SB: The five level model. A new approach to organizing body composition research. Am J Clin Nutr 1991; 54: 970-975.
190. WHO Study Group: Prevention of diabetes mellitus. WHO technical report series: 884, Geneva, 1994.
191. WHO (Western Pasific Region), International Obesity Task Force and International Association for the Study of Obesity. The Asia-Pacific Perspective. Redefining Obesity and its Treatment. Sydney. Health Communications, 2000.
192. Williams RH, Porte Jr D: The Pancreas. Textbook of endocrinology, Ed: Williams RH, WB Saunders, Philadelphia, 1974, p: 502-626.
193. World Health Organisation (WHO) Expert Committee: Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Technical Report Series no. 854. WHO, Geneva, 1995.
194. World Health Organisation (WHO): The World Health Report 1998. Life in the 21st centruy. A vision for all. Geneva. World Health Organisation, 1998.
195. World Health Organisation: Obesity, preventing and managing the global epidemic. Technical report 894, WHO, Geneva, 2000, s: 256.
196. Winter WE, Nakamura M, House DV: Monogenic diabetes mellitus in youth. The MODY syndromes. Endocrinol Metab Clin North Am 1999; 28: 765-786.
197. Yaraşır H: Şişman kadınlarda vücut yağ miktarının belirlenmesinde üst kol

ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Balıkesir'de doğdu.1988-1995 yılları arasında Balıkesir Sırrı Yırcalı Anadolu Lisesi'nde orta ve lise öğrenimini tamamladı.1995-2000 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü'nde lisans eğitimini tamamlayarak "Diyetisyen" unvanını aldı.2000 yılında Vehbi Koç Vakfı Amerikan Hastanesi'nde diyetisyen olarak göreve başladı , aynı hastanede görevine devam etmektedir.