

TC. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ KOORDİNATÖRLÜĞÜ
ŞEF; UZ. DR.CÜNEYT MÜDERRİSOĞLU
TEZ KOORDİNATÖRÜ; ŞEF UZ. DR. ESMA ALTUNOĞLU

TİP 2 DİYABET HASTALARINDA
KAN LİPİD DÜZEYLERİNİN HbA1c VE
OBEZİTE İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ebru Özdoğan

İstanbul 2007

ÖNSÖZ

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesindeki ihtisas sürem içerisinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım; Aile Hekimliği koordinatörü Sn. Dr. Cüneyt Müderrisoğlu'na,

Tezimin belirlenmesi, hazırlanması ve değerlendirilmesinde yardımlarını esirgemeyen 5.Dahiliye klinik şefi Sn. Dr. Esmâ Altunoğlu'na,

1.Kadın Doğum Şefi Sn. Doç. Dr. Birtan Boran'a,

1.Genel Cerrahi Klinik şefi Sn. Dr. Acar Aren'e,

Asistanlık eğitimim süresince tamamladığım rotasyonlarda benden tecrübe ve bilgilerini esirgemeyen, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 3.psikiyatri Şef Yardımcısı Sn. Dr. Kırkor Kamberyan'a ,

Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi Hematoloji Şefi Sn. Dr. Gönül Aydoğan' a

Katkılarından dolayı hastanemiz başhekimini Sn. Dr. Özgür Yiğit'e

Rotasyon yaptığım kliniklerdeki tüm şef yardımcılara, uzmanlara, tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında yanımda olan aileme, varlığından sonsuz mutluluk duyduğum eşim Dr. Osman Özdoğan'a

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ebru Özdoğan

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	III
TABLolar, ŞEKİLLER, GRAFİKLER.....	IV
GİRİŞ VE AMAÇ.....	V
GENEL BİLGİLER.....	1
DİYABET ES MELLİTUS.....	1
OBESİTENİN TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI	21
MATERYAL VE METOD.....	43
BULGULAR.....	45
TARTIŞMA.....	56
SONUÇ VE ÖZET.....	65
KAYNAKLAR.....	67

KISALTMALAR

ADA: American Diabetes Association

ATP III: Adult Treatment Panel III

BIA: Bioelectric İmpedans Analysis

BMI: Body Mass Index

CETP: Cholesteryl Ester Transfer Protein

DM: Diabetes Mellitus

FFA: Free Fatty Acid

GH: Growth Hormon

IDF: International Diabetes Federation

IFG: Impaired Fasting Glucose

IGT: Impaired Glucose Tolerance

IR: Insulin Resistance

KKH: Koroner Kalp Hastalığı

LpL: Lipoprotein Lipase

MI: Myocardial Infarction

MODY: Maturity onset diabetes of the young

MRFIT: Multiple Risk Factor Intervention Trial

NCEP: National Cholesterol Education Program

NHANES III: National Health and Nutrition Examination Survey

NIDDM: Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus

OGTT: Oral Glucose Tolerance Test

TEKHARF: Türkiye’de Erişkin Kalp Hastalığı Risk Faktörleri

TOBEC: Total Body Electrical Conductivity

TURDEP: Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Araştırması

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study

WHO: World Health Organization

TABLolar, ŞEKİLLER VE GRAFİKLER

Tablo-1: Diabetin tanı kriterleri.....	4
Tablo-2: Obeziteye neden olan ilaçlar.....	24
Tablo-3: Vücut kompartmanları ve belirlemelerinde kullanılan yöntemler.....	27
Tablo-4: BMI değerlerine göre fazla kilolu ve obezite sınıflandırması.....	31
Tablo-5: Vücut bileşimini belirlemede kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması.	34
Tablo-6 Adipoz doku tarafından salgılanan hormonlar ve diğer maddeler.....	37
Tablo-7: WHO, NCEP ATP III, ADA- 2004, IDF-2005'e göre MetS tanı Kriterleri.....	40
Tablo-8: BMI;25 in altında olan kişilerin değerlendirme parametreleri.....	45
Tablo-9: BMI 25-29,9 arasında olan kişilerin değerlendirme parametreleri.....	46
Tablo-10: BMI 30'un arasında olan kişilerin değerlendirme parametreleri.....	47
Şekil-1: Obesitenin yaşa bağımlı değişimi.....	25
Şekil-2: BMI ile total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol ve sistolik kan basıncı(SKB) arasındaki ilişki	57
Grafik-1: HbA1c ile kan lipid parametreleri arasındaki ilişki.....	52
Grafik-2: BMI leri ile total kolesterol düzeyleri arasındaki ilişki.....	53
Grafik-3: BMI ile trigliserid aradındaki ilişki.....	53
Grafik-4: BMI ile LDL Kolesterol arasındaki ilişki.....	54
Grafik-5: BMI ile HDL Kolesterol arasındaki ilişki.....	54

GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü obeziteyi tüm ülkeler için ‘global pandemi’ olarak ilan etmiştir. Obezite sanayileşmiş ya da bu süreçte olan ülkelerde çok hızlı bir şekilde artış göstermektedir. Obezite genetik, metabolik ya da endokrin sistem bozuklukları sonucu gelişen tedavi edilmediği takdirde yaşam süresini kısaltan ve kalitesini bozan ciddi bir hastalıktır. Obesitede kalp damar hastalığı, diyabet, hipertansiyon, solunum sistemi hastalıkları, osteoartrit, kanser, safra taşı 2-3 kat artmaktadır.

Tip 2 diyabet ile obesite arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Tip 2 diyabetlilerin %85 i obezdir. BMI si 35 kg/m² üzerinde olan kişilerde diyabet görülme riski 80 kat artmıştır. Obezite insülin direncine neden olarak tip 2 DM oluşumunu kolaylaştırmakta, aynı zamanda diyabet tedavisini ve kan şekeri kontrolünü de zorlaştırmaktadır. Kilo verme ve egzersiz ile kan şekeri kontrolü daha kolay olmakta, oral antidiyabetik ilaç dozları da belirgin olarak azalmaktadır.

İnsülin direnci veya Tip 2 diyabetli hastalarda lipid ve lipoprotein metabolizması bozuklukları kardiyovasküler riski artırmaktadır. İnsülin dirençli bireylerde lipid bozukluklarının en önemli özelliği yüksek trigliserid düzeyleri ve düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyleridir.

Diyabet ile obezite arasındaki bu yakın ilişki düşünüldüğünde erken alınacak önlemlerle sonuçların yüz güldürücü olacağı açıktır.

Bu çalışmadaki amaç Tip 2 diyabetik hastalarda kan şekeri kontrolü ve dislipideminin, obez diyabetik hastalarda kan şekeri kontrolü ve dislipidemi ile karşılaştırılmasıdır.

GENEL BİLGİLER

DİABETİN TANIMI

Diabetes Mellitus (DM) insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli eksikliği sonucu karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemi ile karakterize etiyolojisinde birden fazla faktörün rol oynadığı metabolik bir hastalıktır.

EPİDEMİYOLOJİ

Günümüzde bütün dünya bir Tip 2 DM pandemisi ile karşı karşıyadır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sık görülmektedir. Modern çağda genetik özelliklere çevresel ve kültürel faktörlerin de eklenmesi Tip 2 DM prevalansında artmaya neden olmuştur. Hastalık ilk yıllarda genellikle asemptomatik olduğundan gelişmiş ülkelerde bile diyabetiklilerin bilinmeyen diyabetlilere oran 2/1 dir. WHO'nun yaptığı çalışmalar doğrultusunda 100 milyon civarındaki diyabetli sayısı önümüzdeki on yılın sonunda 200 milyona ve 21. yüzyılın ilk çeyreğinde de 300 milyona ulaşması beklenmektedir(1,2).

DM'nin sinsi seyirli hastalık olması nedeni ile prevalansının saptanması, kayıtlarının en iyi tutulan ülkelerde bile mümkün olmamaktadır. Ancak bölgesel ve ırksal farklılıklar vardır. En yüksek rakam USA'da Pima yerlilerinde % 15 saptanmıştır.

Uluslararası Diyabet federasyonu (IDF) verilerine göre 2000 yılında 20-74 yaş grubundaki prevalans % 4.6 dır. Bu durum kuzey Amerikada %7.8 , Türkiye'nin de bulunduğu Akdeniz ve orta doğu ülkelerinde % 7.7 bulunmuştur.2005 yılında dünya genelinde 300 milyon diyabetik olması öngörülmektedir.

Ülkemizde 20 yaş üzeri erişkinlerde yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi araştırması (TURDEP) sonuçlarına göre 1998 yılında belirlenen diyabet prevalansı % 7,2'dir. (daha önceden tanı konulmamış olanlar % 2,3).

Diyabet prevalansı kadınlarda % 8,0, erkeklerde % 6,2'dir ($p<0,0001$). Bu çalışmada diyabet tanımlaması oral glukoz tolerans testi 2. saat kan glukozuna göre yapılmıştır. Aynı çalışmada bozulmuş glukoz toleransı sıklığı % 6,7 bulunmuştur.

TURDEP sonuçlarına göre hem diyabet hem de bozulmuş glukoz toleransı kırsal kesime göre şehirlerde daha yüksektir. Bozulmuş glukoz toleransı yaş ile birlikte artmaktadır. Türkiye nüfusunun genç olduğu düşünülürse diyabet sıklığının Avrupa'dan daha yüksek olabileceği akla gelmektedir(3).

SINIFLANDIRMA

Amerikan Diyabet Cemiyeti ADA 2004 yılında diyabetin tanı ve sınıflandırmasını güncellemiştir.

ADA 2004 (4-7)

1. Tip I DM (beta hücre harabiyeti, genelde mutlak insülin eksikliği vardır.)

A. Otoimmün

B. İdiyopatik

2. Tip II DM

3. Gestasyonel Diabetes Mellitus

4. Diğer spesifik tipler.

A. Beta hücre fonksiyonunda genetik defektler.

a) MODY 3 (Kromozom 12, HNF-1 a)

b) MODY 2 (Kromozom 7, glukokinaz)

c) MODY 1 (Kromozom 20, HNF-4 a)

d) Mitokondrial DNA ve diğer tipler...

B. İnsülin etkisindeki genetik defektler;

Tip A insülin rezistansı, lepreçauinizm, Robson-Menden Hall Sendromu, lipodistrofik diyabet, diğerleri.

C.Ekzokrin pankreas hastalıkları;

Pankreatik travma/pankreotektomi, neoplazi, kistik fibroz, hemokromatozis, fibrokalkülöz pankreatit, diğerleri.

D.Endokrinopatiler;

Akromegali, Cushing sendromu, Glukogonoma, Feokromastoma, hipertiroidizm, somatostatinoma, aldesteronoma, diğerleri

E.İlaç ya da kimyasal maddeler

Vekor, pentamidin, nikotinic asit, glukokortikoidler, tiroid hormonu, diazoksit, beta adrenejik agonistler, tiazidler, dilantin, alfa interferon, diğerleri.

F. İnfeksiyonlar

Konjenital rubella, CMV, diğerleri

G. İmmün kökenli nadir görülen diyabet formları.

Stiff-men sendromu, anti insülin reseptör antikoları, diğerleri

H.Diyabetle birlikte olan diğer genetik sendromlar.

Down Sendromu, Klinefelter sendromu, Turner Sendromu, Wolfam Sendromu, Friedrich ataksisi, Hantington Koresi, Lorraine Moon Deadl sendromu, Myotonik distrofi , Preder Willi sendromu, diğerleri.

DIYABETİN TANİ KRİTERLERİ ADA 2004

Tablo-1

	Normal	Bozulmuş Açlık glukozu IFG	Bozulmuş Glukoz Toleransı IGT	Diabetes mellitus
Açlık plazma glukozu	<100 mg/dl	100-125 mg/dl		≥ 126 mg/dl veya
Postprandial 2.saat plazma glukozu	<140 mg/dl		140-199 mg/dl	≥ 200 mg/dl veya
				DM bulguları ile beraber herhangi bir zamanda alınan kan şekeri ≥ 200 mg/dl olması

Tablo-1: Diabetin yanı kriterleri

Diabet bulguları; poliüri, polidipsi, açıklanamayan kilo kaybı.

IGT: Diabetin tüm formlarının doğal gidişatı boyunca hastalık, OGTT'den 2 saat sonraki plazma glukozunun ≥ 140 ve < 200 mg/dl olarak tanımlandığı, bozulmuş glukoz toleransı (IGT) evresinden geçer.

IFG: Bozulmuş açlık glukozunun (IFG) açlık glukoz düzeyleri temelinde bir kategori olup açlık plazma glukozunun ≥ 100 mg/dl ve < 126 mg/dl olması olarak tanımlanır.

DM tanısı için AKŞ tek başına tanı kriterlerini sağlıyorsa oral glukoz tolerans (OGTT) gerek yoktur. Eğer hastada semptomlar yok ve ya hafif var ise glisemi tanı sınırını zorluyor ise OGTT gerekebilir.

OGTT: Kişi testten önce 3 gün 300 gr karbonhidrat içeren beslenme programına alınır. 3.gün akşamdan sonra 12 saatlik bir açlığı takiben 0.dakikada kan alınır. 75 gr glukoz 300 ml suda eritilerek 5 dakikada hastaya içirilir. 2 saat süre ile 30 dakikada bir kan alınarak bu kanlardaki glukoz değeri saptanır.

OGTT ENDİKASYONLARI(4-6)

- 1- Tarama testlerinde açlık kan glukoz değerinin 100' ün üzerinde de bulunması
- 2- DM ve gestasyonel glukoz toleransının araştırılması
- 3- Obezite (BMI >30) ve ailesinde diyabet öyküsü bulunan bireyler
- 4- Ailesinde MODY tipi diyabet bulunan bireyler
- 5- Anamnezde ölü doğum, neonatal ölüm, spontan abortus bulunan ve iri bebek (doğum tartısı >4 kg.) doğuran kadınlarda
- 6- Açıklanamayan nöropati, retinopati, erken ateroskleroz, koroner damar hastalığı veya periferik damar hastalığı bulunan ve özellikle bu patolojiler 50 yaşın altında rastlanması halinde
- 7- Operasyon, stres, travma, infarktüs, diyabetojenik ilaç kullanım veya gebelik esnasında hiperglisemi ya da glukozüri saptanan vakalarda, olay geçtikten sonra
- 8- Sendrom X düşünülen vakalarda
- 9- Reaktif hipoglisemiye uyan yakınmalar olan kişiler

TİP 2 DİABETES MELLİTUS

Toplumda en sık görülen diabet tipidir. Daha önceleri insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus olarak isimlendirilen (NIDDM) Tip 2 DM ilerleyici bir hastalıktır ve değişken oranlarda insülin direnci, ilerleyici B(beta) hücre disfonksiyonu ile relatif, bazı bireylerde ise mutlak insülin sekresyonu eksikliği ile karakterizedir(8).

Tip 2 Diabet Özellikleri

1. Tip 2 DM hem insülin sekresyonu hem de insülin etkisinde bozuklukla birlikte.
2. Tip 2 DM herhangi bir yaşta olabilir, fakat genellikle 30 yaşından sonra tanı konur. Özellikle 45 yaş üstü sıklığı artar.
3. Bazı etnik gruplarda klinik olarak ortaya çıkış yaşı küçüktür.
4. Her ne kadar tanı anında hastaların yaklaşık %80'inde obezite hikayesi olsa da özellikle yaşlılarda tip 2 diabet obez olmayanlarda da görülebilir.
5. Tip 2 diabeti olan hastalar diabetin klasik semptomları olan polidipsi, polifaji, kilo kaybı ile veya bunlar olmadan ortaya çıkabilir. Çoğu kez de uzun süren bir asemptomatik dönemi vardır ve tesadüfen tanı konur.
6. Tip 2 diabet hastaları ketoasidoza meyilli değildirler, fakat ciddi stres durumlarında (enfeksiyonlar, travma, ilaçlar veya cerrahi) ketoasidoz gelişebilir.
7. Tip 2 diabet hastalarında genellikle diabetin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları birlikte bulunur. Hatta bazı durumlarda tanı anında mevcut olabilirler.

TİP 2 DİYABETİN PATOGENEZİ

Her ne kadar tip 2 diyabetin klinik belirtileri çoğunlukla 40 yaşın üzerinde ortaya çıksa da ve artan vücut ağırlığı ile ilişkili olsa da, genetik faktörlerin patofizyolojisinde baskın rol oynadığı görülmektedir. İkizlerde çok yüksek bulunan uyum oranı, farklı sosyal çevrelerde büyütülse bile, ikizlerden birinde tip 2 diyabet görüldüğünde diğerinde de sonraki yıllarda klinik olarak belirgin tip 2 diyabet gelişme olasılığının çok yüksek olduğu anlamına gelmektedir. Genetik predispozisyon bu nedenle major bir belirteçtir ve diyabetik fenotipin oluşmasında çevresel faktörlerin küçük bir etkisi olabilir. Bununla birlikte, yaşam tarzı ve diğer sosyal değişikliklerin oldukça büyük bir klinik önemi vardır. Bu faktörlerin hastalığın başlangıcı ve olası koruyucu stratejilerin uygulanma şansı üzerinde güçlü etkileri vardır.

Glikoz homeostazisi göz önüne alındığında, klinik açıdan aşikar tip 2 diyabet, tipik olarak aşağıdaki sıra ile gelişen ve hastalık sürecinin farklı evrelerini temsil etmesi olası üç patofizyolojik fenomen ile karakterizedir:

- İnsülin duyarlılığında azalma veya insülin direnci
- Göreceli insülin yetersizliği ile birlikte pankreas beta- hücrelerinin fonksiyon bozukluğu
- Karaciğerde glikoz üretiminde artış.

Primer Hücresel Defekt: İnsülin Rezistansı

İnsülin tarafından uyarılan glikoz uptakeinde azalma veya insülin direnci tip2 diyabet gelişmesinde en erken tespit edilebilen fonksiyon bozukluklarıdır (9-11).

İnsülin, hepatik glukoz yapımını inhibe ederek ve iskelet kasında glukoz kullanımını stimüle ederek kan glukozunu düşürür. Glukoz tolerans bozukluğu olanlarda ve tip-II DM'lu kişilerde insülinin her iki etkisi de bozulmuştur. IR nedeniyle kasta glukoz kullanımı belirgin olarak bozulur ve postprandial plazma glukoz konsantrasyonların da önemli yükselmeler görülür. Mevcut hiperinsülinemi ise açlık glukoz konsantrasyonlarını ve hepatik glukoz yapımını normal sınırlar içinde tutabilir. Ancak IR'nın yeterince ağırlaşmasıyla kompensatuar hiperinsülinemi açlık glukoz düzeylerini normal sınırlar içinde tutmak için yeterli olmaz. Açlık ve postprandial hipergliseminin gelişmesi β - hücre sekresyonunu daha da stimüle eder ve ortaya çıkan hiperinsülinemi insülin reseptör sayısını azaltarak (down regülasyon) ve postreseptör olaylarda insülin etkilerini bozarak IR'nı dahada arttırır. Bazı kişilerde daha çok insülin salgılanması için β -hücresinin devamlı uyarılması, beta-hücre fonksiyonunda bozukluğa yol açar. Çalışmalar, kronik hipergliseminin, insülin sekresyonundaki edinilmiş defektten sorumlu olabileceğini göstermiştir. Hipergliseminin insülin sekresyonunda progresif bozukluğa yol açtığı kişilerde, muhtemelen beta-hücre fonksiyonunda altta yatan bir genetik bozukluk vardır ve sürekli hiperglisemi

bunun açığa çıkmasına neden olmaktadır. İnsülin eksikliğinin ortaya çıkması, insülin etkilerindeki postreseptör defektlerin ağırlaşmasıyla birlikte dir. Glukoz metabolizmasındaki pek çok intrasellüler olay (glukoz transportu, glikojen sentetaz, pruvat dehidrogenaz) dolaşımdaki insüline bağlıdır. İnsülin cevabı yetersiz hale gelirse, glukoz-transport sistem aktivitesi ciddi derecede bozulu r ve glukoz metabolizmasındaki bazı önemli enzimatik basamaklar baskılanır. Ek olarak, insülinin lipoliz üzerindeki engelleyici etkisi ortadan kalkar. Bu noktada plazma serbest yağ asitleri yükselir, serbest yağ asidi oksidasyonu artar. Serbest yağ asitlerinin oksidasyonu intrasellüler glukoz kullanımını bozar (12-13).

Primer İnsülin Sekresyon Defekti

Diabetik kişilerde birinci ve bazen de ikinci faz insülin salınımı azalmıştır. İlk bozulan faz 1. fazdır. Bu kişilerde bozulmuş olan insülin sekresyonu, plazma glukoz konsantrasyonlarında aşırı ve uzun süren artışlara neden olur. Postprandial hiperglisemi, β -hücresi için persistan bir uyarı olduğundan salınan total insülin miktarı artar. Başlangıçta postprandial hiperinsülinemi açlık plazma glukoz konsantrasyonunu normale getirmek için yeterli olabilir. Ancak β -hücresindeki defektin progresif olması nedeniyle diyabet tablosunun ağırlaşmasıyla plazma insülin seviyesi glukoz konsantrasyonunu normale getirmede yetersiz kalır ve açlık hiperglisemisi gelişir. Açlık hiperglisemisinin varlığı pankreasın gün boyu insülin sekresyonu için devamlı bir uyarıdır ve sonuçta açlık hiperinsülinemisi gelişir. Açlık insülin konsantrasyonundaki artış, hedef dokulardaki insülin reseptör sayısının azalmasına ve intrasellüler olaylarda insülinin etkilerinin bozulmasına neden olur (11-13).

TİP 2 Diabetes Mellitus için Risk Faktörleri

1-Yaşlanma: Tip 2 diyabet sıklığının yaşlanma ile paralel artış göstermektedir. ilişki toplumdaki kümülatif insidense ve mortalite oranına bağlıdır.

2- Cinsiyet: Gelişme sürecinde olan toplumlarda hastalık kadınlarda daha sık görüldüğü halde gelişmiş toplumların çoğunda cinsiyet fark bildirilmemiştir. Buna karşılık iskandinav ülkelerinde erkeklerde prevalans daha yüksektir.

3-Genetik faktörler: Monozigot ikizlerde Tip 2 diyabetin % 90'a varan çok yüksek oranda gözlenmesi hastalığın gelişmesinde genetik faktörlerin önemli ölçüde rolü olduğunu düşündürmektedir.

4-Genetik karışma: Amerika'da saf Nauruan ve Pima yerlilerindeki diyabet sıklığının, bu etnik grupların normal Amerikan toplumu ile karışmış olduğu topluluklara nazaran daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

5- Ailevi kümelenme: Ailede 1. derecede akrabalarda diyabet bulunması, diyabet riskini 2-6 kat arttırır. Ailedeki diyabetli sayısı arttıkça risk de yükselir.

6- Genetik belirteçler: Baz etnik gruplarda Tip 2 diyabetin baz HLA gruplar ile ilişkili olabileceği bildirilmiş; ayrıca bazı ailevi özel diyabet formlarında da spesifik gen mutasyonlar gösterilmiştir.

7- Obezite ve vücut yağ dağılımı: Obezite Tip 2 diyabete sıklıkla eşlik eden bir metabolizma bozukluğu olmasının yanı sıra, kişide diyabet gelişeceğini belirleyen önemli bir risk faktörüdür. Toplumsal araştırmalar, diyabet gelişme riskinin beden kitle indeksinden başka vücut yağ kitle artışı ile paralel olarak arttığını ortaya koymuştur. Hatta bazı çalışmalarda intraabdominal yağ kitlesi diyabetin beden kitle indeksinden daha güçlü bir belirleyicisi olduğu ileri sürülmektedir. Bu nedenle en azından bel çevresi veya bel/kalça oranı ile abdominal yağ kitlesi tahmin edilmelidir.

8- Fiziksel inaktivite: Sedanter yaşam biçiminin Tip 2 diyabet gelişmesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Çin'de yapılan bir çalışmada düzenli egzersiz alışkanlığı kazanmış bozulmuş glukoz toleranslı olgularda diyabete dönüşme riskinin azaldığı gözlenmiştir.

9- Diyet: Yağdan zengin, karbonhidrattan nisbeten fakir diyetle beslenen bireylerde Tip 2 diyabete yakalanma riskinin yüksek olduğu ileri sürülmektedir.

10- Cinsiyet hormonları: Sex hormonlarının bağlayıcı globulin düzey düşüklüğü kadınlarda erişkin tip diyabet gelişeceğinin habercisi olarak görülmektedir. Hiperandrojenizm, hiperinsülinemi ve insülin direncinin birlikte olduğu polikistik over sendromunda diyabet prevalansının yüksek olduğu bildirilmiştir.

11- Alkol ve sigara kullanımı : Alkol ve sigara kullanımı ile Tip 2 diyabet gelişmesi arasında pozitif ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Ancak beden kitle indeksi ve fizik aktivite derecesine göre düzeltildikten sonra bu çalışmalarda istatistiksel bir ilişki saptanmamıştır(5).

TİP 2 DİABETES MELLİTUS 'UN KOMPLİKASYONLARI

1. Akut komplikasyonlar :

1. Diyabetik ketoasidoz
2. Hiperosmolar hiperglisemik sendrom
3. Laktik asidoz
4. Hipoglisemi

2. Kronik komplikasyonlar:

1. Mikrovasküler Hastalıklar :

Retinopati, Nefropati, Nöropati(Simetrik Periferik Nöropati, Mononoröpati, Otonomik Nöropati)

2. Makrovasküler Hastalıklar:

Koroner Arter Hastalığı, Serebrovasküler Hastalıklar, Periferik Damar Hastalıkları

3. Diğerleri

1. Dermatolojik

2. Genitoüriner Bozukluklar (seksüel disfonksiyon, üropati)
3. Gastrointestinal Bozukluklar (gastroparezi, diare)

Diabetes mellitusun mikro ve makroanjiyopatik süregen komplikasyonlar (14)

Göz ;Diabetik retinopati (vazoproliferatif veya makulopatik), Vitreus kanaması, Rubeozis iritis,Glokom, Katarakt, Oküler kas felci

Böbrek ;İnterkapiler glomeruloskleroz (Kimmelstiel Wilson), Kr. Böbrek yetersizliği, Renal papiller nekroz, Kr. Pyelonefritis, Renovasküler hastalıklar ve hipertansiyon

Periferik sinir ve MSS ;Somatik diabet nöropati, Otonom diabet nöropatisi, Diabetik inmeler

Kardiyovasküler sistem ;İskemik kalp hastalığı, Diabetik kardiomyopati, Diabetik periferik arter hastalığı, Diabetik arterial organ beslenme bozukluğu

Deri ve bağ dokusu ;Necrobiosis lipoidica diabetorum, Xanthoma diabetorum, Granuloma annulare, Frunkuloz, Mikotik enfeksiyonlar

Gebelik ;İri bebek gelişimi insidensinde artış, Kongenital defekt (bebekte), Gebelikte miad gecikmesi, Neonetal hipoglisemi, Neonetal ölüm değerlerinde artış

DİSLİPİDEMİ VE DİYABET

Lipid ve lipoprotein metabolizması bozuklukları insülin direnci veya tip 2 diabetes mellitusu olan bireylerde kardiyovasküler riski arttırmaktadır. İnsüline dirençli bireylerde lipid bozukluklarının en önemli özelliği yüksek trigliserid düzeyleri ve düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein(HDL)- kolesterol düzeyleridir.

Diabetes Mellitus, özellikle tip 2 diyabet, temel olarak erken başlangıçlı ve şiddetli ateroskleroza sekonder olarak kardiyovasküler olaylar açısından belirgin risk artışı ile ilişkilidir. Tip 2 diyabeti olan hastalarda KKH nın iki ila üç kat arttığı ve tüm kardiyovasküler ölümlerin dörtte üçünden sorumlu olduğu

bilinmektedir(15). Bu risk artışının teşhis anında da mevcut olması ve diyabetin KKH riski üzerinde daha fazla bir rölatif ağırlığının olması muhtemeldir. KKH gelişen hastalarda beraberinde diyabetin de olması prognozu daha da kötüleştirmektedir(16). GUSTO-1 çalışmasında (Tıkanmış Koroner Arterler için Streptokinaz ve Plazminojen Doku Aktivatörünün Global Kullanımı),diyabet hem klinik hem de anjiyografik değişkenlere göre düzeltilmiş analizlerde 30 günlük mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olmaya devam etmiştir(17).

TİP 2 DİYABETTE DİSLİPİDEMİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Dünya çapında diyabet prevalansında beklenen artış ve gelişmekte olan ülkelerde yaşam tarzının her geçen gün daha da batılılaşması göz önüne alındığında, kardiyovasküler hastalıkların (diyabeti olanlarda 2-5 kat daha fazla görülür),sağlık alanında ve sağlık hizmetinin sağlanmasındaki önemli etkileri, bugün olduğu gibi gelecekte de varolmaya devam edecektir(18-19). Her ne kadar ateroskleroz ve klinik vasküler hastalıkların gelişimini etkileyen birden fazla faktör varsa da, dislipideminin katkıda bulunan temel risk faktörü olması kuvvetle muhtemeldir(20).

Tip 2 diyabeti olan hastalarda dislipidemi çok yaygındır; teşhis esnasında ve prediyabetik dönemde dahi var olan bir durumdur.

Diyabette görülen dislipideminin temel özellikleri orta derecede bir hipertrigliseridemi (genellikle 1,5 ila 3 kat artmış) ve azalmış HDL kolesterol (genellikle % 10-20)dür. Genellikle toplam düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeyleri, aynı popülasyonda yer alan diyabeti olmayan kişilerden kantitatif olarak farklı değildir(21).

Kolesterol ve KKH ilişkisinde asıl rol oynayan faktör LDL kolesteroldür ve diyabette de riskin önemli bir belirleyicisidir. İngiltere Prospektif Diyabet Çalışmasında(UK Prospective Diabetes Study-UKPDS), LDL kolesterol KKH nın temel belirleyicisi olarak tespit edilmiştir.(22) Düşük LDL

konsantrasyonuna sahip populasyonlarda da LDL kolesterol önemli bir risk faktörüdür(23).

Son yirmi yıldır trigliseridler ve KKH tartışma konusu olmuştur(33,34). özellikle ilişkilerinin bağımsızlığı ile ilişkili olarak tartışmalar yürütülmüştür. Yine de, trigliseridler ve diğer lipid parametreleri arasındaki mevcut kompleks metabolik etkileşimleri –özellikle HDL ve düşük yoğunluklu LDL metabolizması- göz önüne alarak bazı araştırmacılar KKH riskini trigliserid, LDL ve HDL ili ilişkili olarak incelemişlerdir. Hem PROCAM popülasyonunda hem de Helsinki Kalp Çalışmasında(24,25), LDL/HDL kolesterol oranı >5 olan bireylerde KKH riski hipertrigliseridemi ile ilişkili bulunmuştur. Lipid bozukluklarının bu şekilde bir araya gelip kümelenmesine aterojenik lipid profili denmektedir. Faktör analizi ve temel bileşen analizi ‘hiperinsülinemi kümesinin’(BMI, trigliserid ve insülin için şiddetli pozitif yük ve HDL kolesterol için şiddetli negatif yük gösteren bir faktör) tip 2 diyabette KKH’ye bağlı ölümler açısından prediktif olduğunu göstermek üzere yakın geçmişte kullanılmıştır(26).

Hipertrigliseridemi, tip 2 diyabette bazı önemli aterojenik mekanizmalarla ilişkilidir. Bazı trigliseridden zengin partiküller direkt olarak aterojeniktir ve artık partiküller olarak adlandırılırlar. Bu partiküller kolesterolden de zengindirler, apoprotein B ve C –III içerirler ve diyabette bir araya toplanarak birikirler(27). Bu partiküller nadir görülen tip III dislipidemide bir araya gelerek biriken partiküllerdir.(artık partikül hastalığı veya geniş beta hastalığı) ve erken ve yaygın ateroskleroz ile ilişkilidirler(28). Hipertrigliseridemi, aynı zamanda tromboz ve koagülasyon ile ilişkilidir. Bu ilişki özellikle plazminojen aktivatör inhibitörü-1(29) düzeyinde artış, postprandial lipemi, HDL kolesterolde azalma ve düşük yoğunluklu LDL oluşumunda artma gibi diğer lipoproteinlerin metabolizmasındaki önemli değişikliklerin merkezidir(30).

DİYABETTE LİPOPROTEİN METABOLİZMASI

Lipoproteinler plazmada çeşitli lipidleri ve proteinleri taşıyan küre şeklinde makromoleküler komplekslerdir. Hidrofobik trigliserid ve kolesteril ester moleküller lipoproteinlerin merkezini(iç kısmını) oluşturur ve bu merkez amfipatik (hem hidrofobik hem hidrofilik) fosfolipitler ve proteinlerle kaplanmıştır. Yüzlerce ve binlerce trigliserid ve kolesteril ester molekülü farklı lipoproteinlerin iç kısmında taşınır. Apolipoproteinler lipoproteinlerin yüzeyinde bulunan proteinlerdir. Bunlar iç kısımdaki lipidlerin çözünür hale getirilmesine yardım etmekle kalmayıp, aynı zamanda plazmada lipid ve lipoprotein taşınmasının regulasyonunda kritik role sahiptirler. Apoprotein(apo) B100 karaciğer kökenli VLDL'ler, orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL'ler) ve LDL'lerin salgılanması için gereklidir. Apo B48 ince barsaktan şilomikron salgılanması için gerekli olan kısaltılmış bir apo B100 biçimidir. Apo A1 HDL'lerde bulunan major yapısal proteindir(31).

Tip 2 diyabette görülen dislipideminin merkezinde insülin direnci yer alır(27). İnsülin direncinin varlığında, hormon-duyarlı lipazın inhibisyonunun azalması sonucunda, adipoz dokudan karaciğere serbest yağ asidi akışı artar.

DİABETTE ANORMAL ŞİLOMİKRON METABOLİZMASI

Yemek yedikten sonra besinlerdeki yağ(trigliserid) ve kolesterol ince barsak hücrelerince emilir ve lenfatik sistemden geçerek inferior vena cava aracılığı ile sistemik dolaşıma giren olgunlaşmamış şilomikronların iç kısmına yerleşir. Yağ ve kas dokusunun kapiller yataklarında şilomikronlar lipoprotein lipaz(LpL) enzimi ile etkileşir; Şilomikronun iç kısmındaki trigliserid hidrolize olur, oluşan serbest yağ asitleri yağ hücreleri tarafından alınarak tekrar trigliseride dönüştürülür veya kas hücreleri tarafından alınarak enerji için kullanılabilir. Bu lipolitik süreçte trigliserid içeriğinin yaklaşık %75'ini kaybeden ürünler olan şilomikronların kalıntıları hepatositler üzerinde bulunan çeşitli reseptör yolları ile etkileşir ve karaciğer tarafından hızla dolaşımdan uzaklaştırılırlar.Şilomikron kalıntıları trıgliseritlerini hidrolize eden hepatic

trigliserid lipaz (HL) da kalıntıların uzaklaştırılmasında rol oynar. LpL nin ılımlı bir biçimde azalmış olabileceği tip 2 diyabet hastalarında bozulmuş şilomikron ve şilomikron kalıntısı metabolizması gözlemlenmiştir. Hayvan modellerinde yakın zamanda yapılan çalışmalar ince barsak hücrelerinde şilomikron oluşumunun tip 2 diyabet gibi insülin direnci durumlarında da artabileceğini düşündürmektedir. İyi kontrollü tip 1 diyabet hastaları genellikle normal açlık ve tokluk trigliserid düzeylerine sahiptir. Buna karşılık, kontrol altına alınamayan tip 1 diyabet hastalarında LpL anlamlı derecede azalabilmektedir ve öğün sonrası belirgin lipemi gözlemlenmiştir. Ancak, bu olguların çoğunda insülin eksikliğinin yanında LpL üretimi ve işlevinde kısmi genetik bozukluk kilit rol oynayabilir(32).

DİYABETTE ANORMAL VLDL METABOLİZMASI

VLDL'ler karaciğerde bir araya gelir. VLDL'nin iç kısmında trigliserid ve kolesteril esterleri bulunur. Apo B100 ve fosfolipidler yüzeyini oluşturur. Yapılan en son çalışmalar tip 2 diyabet hastalarında mevcut olan dislipideminin temelini oluşturacak şekilde karaciğerde artmış yağ asidi sentezi olasılığı ile beraber yağ dokusundan karaciğere yağ asidi akışının artmasının VLDL'lerin bir araya toplanmasını ve salgılanmasını harekete geçirebileceğini göstermektedir. Hepatik kolesterol fazlalığı ile birlikte kolesterol metabolizması anormallikleri de aşırı VLDL üretimine katkıda bulunabilir. Bu anormallikler diyabetli hastalarda çok iyi tanımlanmamıştır.

Plazmaya ulaştığında VLDL trigliseridi LpL tarafından hidrolize edilerek daha küçük ve daha yoğun VLDL ve sonrasında IDL elde edilir. IDL'ler karaciğer tarafından vücuttan uzaklaştırılmanın yanında IDL'lerin LDL olmak üzere plazmada daha fazla katabolizmaya uğramaları dışında IDL'ler şilomikron kalıntılara benzer. VLDL'den IDL'ye ve LDL'ye metabolik dönüşümün normal bir şekilde cereyan etmesi için bir miktar LpL aktivitesine gerek var gibi görünmektedir. Ayrıca apo E (diğer bir yüzey apolipoproteini) ve LDL

reseptörleri de bu süreçte rol oynuyor gibi görünmektedir. LDL'nin yüzeyinde bulunan tek protein olan apo B100, LDL reseptörü için ligandır ve plazma LDL konsantrasyonunu hem LDL üretimi hem de LDL reseptörlerinin mevcudiyeti ile belirlenir.

Plazma VLDL, trigliserid düzeyleri tip 2 diyabetli hastalarda sıklıkla yükselmiştir. Populasyon çalışmalarında, diyabetik olmayan bireylerin 90'ncı persentilden daha yüksek trigliserid düzeyleri diyabetli bireylerde iki-üç kat fazladır. Hem trigliserid hem de apo B100 salgılanmasının artışı ile birlikte olan aşırı VLDL üretimi, artmış plazma VLDL düzeylerinde ortak etyoloji gibi görünmektedir. Glisemik kontrolü iyi olan tip 1 diyabet hastaları genellikle toplum ortalamasına eşdeğer ya da daha iyi plazma trigliserid düzeylerine sahiptir. Bu kısmen insülinin karaciğerden apo B100 salgılanmasını baskılama yeteneğinden kaynaklanıyor olabilir. Yukarıda vurgulandığı gibi, VLDL trigliseridlerinin LpL aracılıklı hidrolizinin azalması özellikle glisemik kontrolü iyi olmayan tip 1 ve tip 2 diyabet hastalarındaki anlamlı derecede artmış trigliserid düzeylerine katkıda bulunabilir. Obesite ve insülin direnci tip 2 diyabet hastalarında hiper trigliseridemiye önemli ölçüde katkıda bulunan faktörlerdir. Tip 2 diyabet hastalarında plazma LDL kolesterol düzeylerinin regülasyonu komplekstir. Hipertrigliseridemi varlığında küçük, yoğun, kolesterolden fakir, trigliseridden zengin LDL'ler bulunur. Bu, LDL'leri normal büyüklükte ve kompozisyonda olan diyabeti olmayan kişilerle karşılaştırıldığında herhangi bir LDL kolesterol düzeyinde daha fazla LDL partikülünün olacağı anlamına gelir. Ön planda LDL reseptör yol olmak üzere tip 2 diyabet hastalarında LDL'nin ortamdaki uzaklaştırılması artmış, normal veya azalmış olabilir(lipoproteinlerin partiküllerinin arter duvarına girdiğinin hatırlanması önemlidir.). Hem tip 1 hem de tip 2 diyabet hastalarının kanında artmış miktarlarda bulunabilen glikozillenmiş veya oksidatif olarak değiştirilmiş lipoproteinler LDL reseptörü ile daha az etkin bir biçimde etkileşir ve plazma

LDL düzeylerini artırma potansiyeline sahiptir. Diğer taraftan, değiştirilmiş LDL'ler arter duvarına yerleşerek orada kalma gibi alternatif metabolik yollarla plazmadan uzaklaştırılabilir. LDL reseptör geninin ekspresyonunun uyarılmasında insülin de rol oynayabilir; kötü kontrollü tip 1 e tip 2 diyabet hastalarında ağır insülin eksikliği, LDL reseptör işlevlerinin azalması ve LDL kolesterol düzeylerinin artmasıyla ilişkili olabilir(32).

DIYABETTE ANORMAL HDL METABOLİZMASI

Düşük HDL kolesterol konsantrasyonları, genel populasyonda olduğu gibi, diyabette de vasküler riskin en önemli belirleyicilerdir.(33) HDL partiküllerinin revers kolesterol transportundaki rolleri HDL kolesterol ile kardiyovasküler risk arasındaki epidemiyolojik ilişkiyi muhtemelen açıklayabilir(34). Revers kolesterol transportu, HDL tarafından yönlendirilen periferik hücrelerden (makrofajlar ve diğer vasküler hücreler) kolesterol uptake'sinde rol alır, bunu takip eden HDL tarafından yönlendirilen kolesterol esterlerinin karaciğere transportuna karışır. Karaciğerden de safra asidi olarak dışarıya atılır.

HDL tüm lipoprotein sınıflarının en kompleksidir HDL'lerin çoğu apo A-I , apo AII ve apo A-VI apolipoproteinlerinin her birinin fosfolipitlerle bileşmesiyle oluşur. Pre beta HDL'ler olarak da adlandırılan yeni oluşan disk şeklindeki HDL'ler serbest hücresele kolesterolü kabul eden lipoproteinler olarak işlev görür ve revers kolesterol taşınmasında(kolesterolün vücuttan atılmak üzere periferik dokulardan karaciğere taşınması işlemi) ilk rol alan HDL partikülleridir. Hücredeki serbest kolesterolün apo A-1 e yönelmesine yakın zamanda keşfedilen bir protein olan ABCA1 aracılık eder. Lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) tarafından katalize edilen bir reaksiyonda bir yağ asidi eklenmesi ile kolesterolün kolesteril esterine dönüştürülmesiyle HDL3 oluşur. HDL3 kolesterol esterlerini biriktirmeye devam eder ve 'selektif uptake' olarak adlandırılan bir süreçle kolesteril esterlerini karaciğere götürebilen HDL''ye

dönüşür.Kolesteril esterlerinin HDL'den karaciğeri de içeren çeşitli organlara selektif uptake yoluyla (HDL partikülünün tamama girmeksizin) dağıtılmasının HDL'nin avcı reseptör B-1 (SRB-1) olarak adlandırılan reseptörle etkileşiminin bir sonucu olduğu gösterilmiştir.HDL partikülünün hücrelere bütün olarak alınması bilinmeyen yollarla gerçekleşir.Son olarak,plazma HDL kolesteril esterleri kolesteril ester transfer proteini (CETP) varlığında HDL partikülünden VLDL ve şilomikron partiküllerine hareket edebilir.LpL aktivitesi, VLDL ve şilomikronlardaki plazma trigliserid düzeylerini etkileyerek HDL düzeylerini ayarlayabilir.HL,partiküllerin yüzeylerindeki fosfolipitleri parçalayarak HDL düzeylerini etkileyebilir;bu da HDL'nin çözülmesine ve dolaşımında apo A-1 kaybına yol açar.

Tip 2 diyabet hastalarının neredeyse tamamında plazma HDL kolesterol düzeyleri düşüktür. Bunun altında yatan önemli bir mekanizma kolesteril esterlerinin CETP aracılığı ile HDL'den her ikisinin düzeyi de tip 2 diyabet hastalarında artmış olan VLDL ve şilomikronlara taşınmasıdır. Tip 2 diyabet hastalarında düşük HDL düzeyleri açlık hipertrigliseridemi olmadan da bulunabilir ve bunun mekanizması her ne kadar bilinmese de, öğün sonrası trigliserid düzeylerinin yüksek olmasını veya insülin direncinin bir takım doğrudan etkilerini yansıtabilir. İyi kontrollü tip 1 diyabet hastalarında HDL düzeyleri normal, hatta artmıştır; bu, insülinin muhtemelen HL'yi baskılayarak oluşturduğu etkilerle ilişkili gibi görünmektedir.

TIP 2 DİYABET İÇİN BİR RİSK FAKTÖRÜ OLARAK OBEZİTE

Vücut yağ kitlesi ile diyabet arasındaki yakın ilişkiyi gösteren klinik veriler yağ gibi büyümektedir. Diğer obezite ile ilişkili metabolik bozukluklardan farklı olarak, diyabet riski BMI'nin normal üst sınırına dahi yükselmiştir. Hemşire Sağlığı Çalışmasında (Nurse's Health Study) normalin üst

sınırında yer alan kadınlar.(BMI 23.0-24.9 kg/m²) 14 yıllık izlem süresi boyunca BMI<22 kg/m² olan kadınlara göre,4-5 kat daha fazladıyabet gelişim risine sahiptiler. BMI 29.0-30.0 kg/m² olanlarda diyabet riski, zayıf referans grubundan 27.6 kat daha fazlaydı. Yeni Tip 2 diyabet tanısı konmuş kadınların neredeyse üçte ikisi teşhis esnasında obezdi(35). Sağlık Çalışanları Çalışmasında (Health professionals' Study) da benzer gözlemler yapılmıştır(36). İlginçtir ki vücut kilosundaki bir değişiklik diyabet riskini güçlü bir şekilde etkilemektedir. 18 yaşından itibaren kadınlarda 11.0 ila 19.9 arasında kilo alımı, kilosu sabit olan bir kadınla karşılaştırıldığında 5.5 kat diyabet risk artışı ile koreledir. Oysa ki, ergenlik ile menopoz arasında endüstrileşmiş ülkelerde bir kadının ortalama kilo alımı bu düzeydedir. Aynı şekilde benzer bir oranda kilo verilmesi de diyabet riskini neredeyse %80 düşürmektedir. Erkekler için de benzer veriler sunulmuştur. Obesitenin süresi de tip 2 diyabet gelişiminde önemli etkiye sahiptir.

Obezitenin getirdiği sağlık riskleri, özellikle diyabet riski, sadece obezitenin derecesi ve süresine bağımlı değildir, fakat aynı zamanda yağ dağılımının da potansiyel bir etkisi vardır. Artan visseral yağ deposu (bel çevresi ölçümü ile kolayca tespit edilebilir) metabolik bozukluklar ile yakından ilişkilidir. Erkeklerde yapılan ilk çalışmalardan birinde Tip 2 diyabet için yağ dağılımının abdominal paterni bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir(37). Peşi sıra gelen çalışmalar bu gözlemi doğrulamıştır. Özellikle aşırı kilonun düşük derecelerinde, yağ dağılımı paterninin, diyabet ve metabolik sendrom açısından tahmin gücü yüksektir.

Obesite ve diyabet arasındaki ilişkiyi açıklayan ilk hipotezlerden biri 'glikoz –yağ asidi siklusu' dur. Bu hipoteze göre diyabet, kalp kasında glikoz ve yağ asitleri oksidasyonu arasındaki yarışmanın gözlemlenmesi temeline dayanıyordu(38). Adipoz doku depolarından ve genişlemiş yağ hücrelerinden yağ asitleri fazla sağlandıkça, glikozun asıl olarak kullanıldığı doku olan kasta

yakıt olarak daha fazla yağ asidi kullanılmaktadır. Sonuç olarak glikoz oksidasyon hızı yavaşlamaktadır. Ek olarak serbest yağ asitleri (FFA) yükseldiğinde insülin işlevinde bozukluklar ortaya çıkabildiğini gösteren mekanizmalar tarif edilmiştir. FFA düzeyinin artmasıyla insülin tarafından uyarılan glikoz uptake'sinin ve kas glikojen sentezinin azaldığı bulunmuştur. Son olarak, yağ asitlerinin karaciğerde glikoz üretimini destekledikleri iyi bilinen bir gerçektir ve bu durum glikoz intoleransına yol açan bir başka anahtar olaydır(39). Son çalışmalar obez ve tip 2 diyabeti bulunan vakaların kas hücresi içinde daha fazla lipid toplandığını öne sürmektedir. Bu durum kas glikoz metabolizmasını etkiler ve tip 2 diyabetin patogeneğinde önemli bir rol oynayabilir(40). BETA hücreleri ile yapılan çalışmalar uzun zincirli yağ asitlerinin insülin sekresyonu üzerinde seramidin aşırı üretimi yoluyla olumsuz bir etki bırakabileceğine işaret etmektedir(41). Beta hücresinde, muhtemelen yağ asitlerindeki artışa bağlı olarak gelişen, eşleştirmeme (uncoupling) protein 2 (UCP2)'nin aşırı ekspresyonu obeziteye bağlı diyabetin gelişimine, mitokondride eşleşmeyi (coupling) azaltarak ve insülin sekresyonunu bozarak, katkıda bulunabilir(42).

Son dönemlerde ortaya atılan hipoteze göre genişlemiş yağ hücreleri ve adipoz dokudan gelen sekretuar ürünler insülin direncine direkt olarak katkıda bulunmaktadır. Son dönemlerde tartışılan yağ hücreleri tarafından üretilen ve insülin direnci patofizyolojisi ile ilişkili olan faktörler: FFA, TNF-alfa, Leptin, resistin, İnterlökin- 6, AnjiotensinII, adinopektindir. Bu adaylar arasında en çok veri, tümör nekrotizan faktör alfanın (TNF alfa) mediatör rolü ile ilgili toplanmıştır. TNF alfa çok fonksiyonlu bir sitokindir ve adipoz doku üzerinde çeşitli katabolik etkileri gösterilmiştir. Pek çok araştırmacı tarafından obez vakaların adipoz dokusunda TNF alfa ve iki reseptör alt tipinin aşırı eksprese edildiği gösterilmiştir(43-45). TNF alfanın yukarı regülasyonu lokal düzeyde birden fazla etki göstermektedir. Bu etkilere insülin sinyalizasyon bozukluğuna bağlı olarak glukoz uptake'sinin inhibisyonu ve GLUT4 ekspresyonunun

baskılanması, lipoprotein lipaz ekspresyonu ve aktivitesinin azalması ve lipolizde artış dahildir. TNF alfanın tüm bu katabolik etkileri bir arada düşünüldüğünde, hepsi insülin direnci durumunu desteklemektedir(46,47). Bununla birlikte, TNF alfanın adipoz dokuda aşırı ekspresyonu aynı zamanda kas insülin direncine de katkı yapıp yapmadığı tartışmalıdır. Klinik çalışmalardan elde edilmiş, dolaşımdaki sitokinin yükseldiğini gösteren net bir kanıt yoktur(48). Diğer yandan, çözünebilir TNF alfa antikorumun infüzyonu ve sitokin nötralizasyonunun tip 2 diyabeti olan vakalarda insülin duyarlılığı üzerine etkisi olmamıştır(49,50).

OBESİTENİN TANIMI ve SINIFLANDIRILMASI

Latince'de obesite 'obesiteus' sözcüğünden türemiş olup, 'yemekten dolayı' anlamındadır. İngilizce'de ise obesiteity şişmanlık, fazla yüklenme anlamına gelmektedir .

Obesite vucutta lokalize veya yaygın bir şekilde aşırı miktarda yağ bulunması demektir.Yağ miktarının total vucut ağırlığının erkeklerde % 25 , kadınlarda ise % 30 dan fazla olması şeklinde tanımlanan obesite prelevansı giderek artan multifaktöriyel bir hastalıktır(51-53). Günümüzde her ne kadarda aşırı kilo ile obesite terimleri birbiri yerine kullanılsa da bu iki terim birbirinden farklıdır. Aşırı kilo boyuna ve yaşına göre standarttan daha kilolu olanları, obezite ise aşırı vücut yağını belirtir. Örneğin kas yapısı fazla olan atletik insanlar aşırı kilolu olabilir ama aşırı yağlı (obez) değildirler.

Obesite, genelde pozitif enerji dengesi sonucu ortaya çıkmakla birlikte, etiolojisindeki farklılıklar ve sonucunda bulguların aynı olmaması nedeniyle birkaç şekilde sınıflandırılmaktadır (54).

1- Yağ hücre sayısı ve büyüklüğüne göre obesite

a. Hiperplastik tip (hipersellüler)obesite: yağ hücre sayısının artışı şeklinde olup, genellikle çocukluk çağında başlar. Ancak erişkin dönemde de ortaya çıkabilir.

b. Hipertrofik tip obesite: Yağ hücrelerinin büyüklüğü ve lipid içeriği artmıştır, fakat yağ hücre sayısı normaldir. Erişkin dönemde başlayan ve gebelerde oluşan obesite bu tiptedir. Android veya trunkal obezite dediğimiz tipe sebep olur ve sıklıkla glukoz intoleransı, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi metabolik bozukluklarla birlikte dir.

2- Vücutta yağ birikiminin lokalizasyonuna göre obesite:

a. Android tip obesite (abdominal/santral): Yağ dokusu karın ve göğüste birikmiştir. Bel/kalça oranı android tipteki şişmanlıkta; kadınlarda 0,8 ve erkeklerde 1,0 den fazladır. Diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperkolesterolemi birçok medikal probleme neden olur.

b. Gynoid tip obesite (gluteal/periferal): Yağ dokusu kalça ve uylukta toplanmıştır. Genellikle venöz dolaşım bozuklukları ve eklem hastalıklarına neden olur.

3- Etyolojiye göre obesite;

a. Genetik nedenli:

- Makrosomia Adipositas
- Laurence-Moon-Biedl Sendromu
- Hiperostosis frontalis interna ile birlikte olan obesite
- Von Gierke hastalığı ile birlikte olan obesite
- Prader-Willi Sendromu
- Ailevi hipoglisemi Sendromu
- Rothmund sendromu

b. Hipotalamik nedenli;

- Adiposo-genital distrofi

- Kleine-Levin sendromu
- c. Endokrin nedenli;
- İnsülinoma
 - Cushing sendromu
 - Hipotiroidi
 - Stein-Leventhal sendromu
 - Erkek hipogonadizmi
 - Hipotalamo-hipofizer cücelik
 - Menapozdan sonra görülen obesite
 - Pseudohipoparatiroidi
 - Growth hormon eksikliği
 - Leptin yetersizliği veya reseptör defekti
- d. Mutad nedenli;
- Toplumsal ve ailevi gelenek-görenekler
 - Psışik faktörler
 - Hareket azlığı
 - Besin bolluğu ve eğitim eksikliği
 - Gebelik ve doğumlar
- e.İlaçlar(tablo-2)

Obezite tanısı için çeşitli ölçümler geliştirilmiştir.. Kilogram cinsinden ağırlığının, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle elde edilen beden kitle indeksi ise (BMI) en sık kullanılan obezite tanı yöntemidir

Antipsikotikler	Bütün alt grupları
Antidepresanlar	Trisiklik antidepresanlar, Lityum, MAO inhibitörleri
Antikonvülzanlar	Valproat, Karbamazepin
Antimigren, antihistaminikler	Kriptoheptadin, Flunarizin, Pizotifen
Antidiyabetikler	Sulfonüreler, insülin, Glitazonlar
Glukortikoidler	Farmakolojik dozları
Beta blokerler	Non spesifik (örnek:Propranolol)
Seks hormonları	Östrojen (yüksek doz),megestrol asetat, tamoksifen
Diğer	Bazı antineoplastik ajanlar

Tablo-2: Obeziteye neden olan ilaçlar

OBEZİTE EPİDEMİYOLOJİSİ VE PREVALANSI

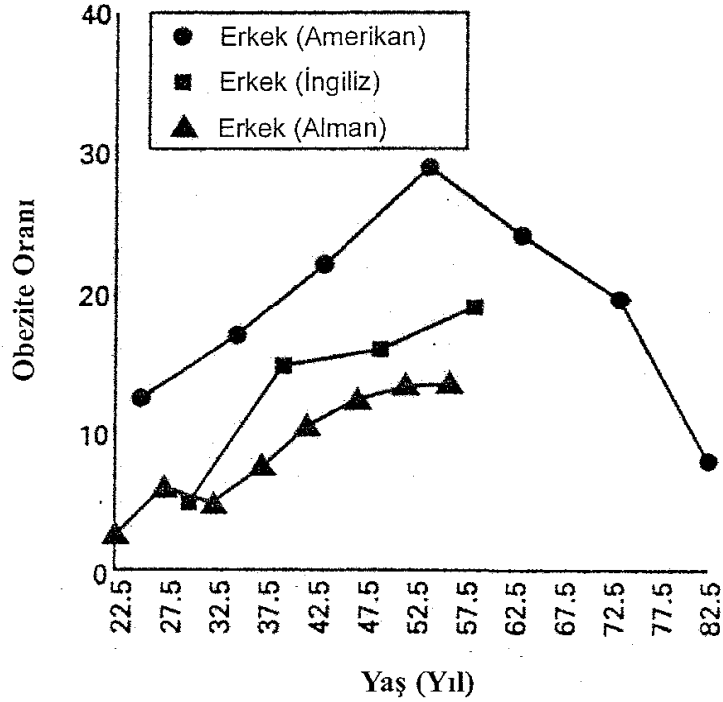
Yüzyılımızın hastalığı olarak değerlendirilen obezitenin prevalansı bütün dünyada süratle artmaktadır. Obesite insidansı her toplumun özelliklerine göre değişim göstermektedir(Kültürel ve sosyoekonomik faktörler gibi). Ancak tüm toplumlar için kabul edilen yaşla kilo alımının arttığı ve kadınlarda erkekler oranla 2-3 kat daha fazla görüldüğüdür(Şekil-1) (55,56).

Çoğu vakada obezite puberteden sonra gelişmektedir. Erişkin hayatın ilk yıllarında obezite gelişme sıklığı her iki cinste fazladır. Burada kadınlar için temel olayı hamilelik teşkil etmektedir. Erişkin yaş grubunda obezitenin meydana gelmesine en fazla sedanter hayat neden olmaktadır (57). 60 yaşına kadar kilo artışına rastlanması mutad bir olay iken, bu yaştan sonra kilo artışının olması mutad bir olay olarak kabul edilmemektedir (58).

Obezite prevalansı son üç dekatta çocuklarla erişkinler arasında keskin bir artış göstermiştir. NHANES III'e (3.Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme

Kurulu) göre, A.B.D’de erişkinlerin %32’si aşırı kilolu ve ek olarak %22.5’u obezdir (59).

Obezitenin yaşa bağlı olarak değişimi.



Şekil-1; Obesitenin yaşa bağımlı değişimi

(bu tabloda kabul edilen obesite sınırı BMI 30 un üzerinde olduğu kişilerdir.)

20-74 yaşları arasındaki erişkinlerde kilo fazlalığı insidansının %24.2 olduğu bulunmuştur. Kilo fazlalığının prevalansı hem erkeklerde, hem de kadınlarda yaş ile artmaktadır. Yaş ve BMI arttıkça Bel/Kalça (B/K) oranı da artar (60). Erkeklerde kilo fazlalığı 45-54 yaşları arasında zirve yaparak %31.0 değerine, kadınlarda ise 65-74 yaşları arasında zirve yaparak %38.5 değerine ulaşır.

Ülkemizde obesite prevalansını ortaya koymak amacıyla yapılan (BMI i 30’un üstünde olan kişiler obez kabul edilmiş olup) çalışmalarda bu oranın erkeklerde % 9- 18,7 ve kadınlarda da % 24-38,8 olduğu saptanmıştır(55,61).

Türkiye’de Obezite Prevalans Çalışması (TURDEP); İstanbul Üniversitesi

Tıp Fakültesi Metabolizma ve Diyabet Birimi, Obezite Araştırma Ünitesi, Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü(DİE) ve TC Sağlık Bakanlığının ortaklaşa çalışmalarıyla, uluslararası pre- prevalans örneklem seçim kriterlerine göre belirlenen 24.788 (Kadın: 13.708,%55,3; Erkek: 11.080, %44,7) yetişkin (>19 yaş) birey üzerinde yapılmıştır. BMI >30 kg/m² baz alınarak yapılan çalışmada, Türkiye’de şişmanlık oranı %22,3 bulunmuştur(11). Bölgesel dağılımlar göz önüne alındığında; obezite, Doğu Anadolu’da en düşük (%17,2) ve İç Anadolu’da en yüksek (%25,0) olmak üzere, güneyde %24, kuzeyde %23,5 ve batıda %21,6 bulunmuştur. Tüm yerleşim birimleri ve coğrafi bölgelerde kadınlarda, görülme sıklığının erkeklerden yüksek olduğu saptanmıştır. Genel olarak obezite sıklığının yaşlanmayla arttığı gözlenmiştir. 55-59 yaş grubunda en yüksek (%34,8) olmak üzere, orta (40-55) yaş gruplarında çalışma kapsamındaki bireylerin %30’unun obez olduğu görülmüştür(55).

Ülkemizde son yıllarda yapılan TEKHARF (Türkiye’de Erişkinlerde Kalp Hastalığı Risk Etmenleri) çalışmasının kapsamında ülkemizde 25-34 yaş grubu yetişkin bireylerde obezite sıklığının giderek arttığı bildirilmekte-bildirilmektedir(61).

VÜCUT YAĞ MİKTARI ve DAĞILIMININ BELİRLENMESİ

Obesite tanısı koymak için vücut kompozisyonunu bilmek gerekir. Wang ve arkadaşları vücut bileşimini belirleme yöntemlerini 5 grup halinde sınıflandırmaktadır (62,63): Atomik, moleküler, hücresel, anatomik (doku veya sistem) ve total vucut düzeyi

Vücut kompartmanları ve belirlemelerinde kullanılan yöntemler tablo- 3 de belirtilmiştir.

<i>Model</i>	<i>Ölçülen</i>	<i>Yöntem</i>
Atomik	Oksijen, karbon, hidrojen ve diğer mineraller(azot, kalsiyum, fosfor, potasyum, kükürt ve sodyum gibi)	Manyetik rezonans Kadavra analizi İn vitro nötron aktivasyon yöntemi
Moleküler	Yağ (lipidler) ve yağsız doku (su, protein ve mineraller)	Dual foton absorpsiyometresi
Hücresel	Hücre topluluğu (konektif doku hücreleri, epitelyal hücreler, nöral hücreler ve adale hücreleri), ekstrasellüler sıvı, ekstrasellüler mineraller	K ⁴⁰ ve K ⁴² yöntemi
Anatomik (doku)	Kan ve serum ölçümleri, cilt altı yağ dokusu, abdominal yağ dokusu, iskelet kasları, düz kaslar ve kemik	Kadavra analizi Bilgisayarlı tomografi Batin ultrasonografisi Cilt altı ultrasonografisi Plikometre
Tüm vücut	Elektrik geçirgenlik, sudaki ağırlık Antropometre Dansitometre	Biyoelektrik impedans TOBEC

Tablo -3: Vücut kompartmanları ve belirlemelerinde kullanılan yöntemler

Deurenberg(64) sınıflamasında ise; (Tablo-5) Bu sınıflama vücudun yağ ve yağsız kitle olarak iki kompartımandan oluştuğu hipotezine dayandırılmıştır.

Tablo 5: Vücut bileşimini belirleme yöntemleri;

I-DIREKT

a-Nekropsi bulgular

b-Nötron aktivasyon bulguları

II-INDIREKT

a-Vücut dansitesi(Dansitometre)

b-Total vücut suyu

c-Total vücut potasyumu

- d-Bilgisayarlı Tomografi (BT)
- e-Dual-Enerji X-Işını Absorbsiyometrisi (DEXA)
- f-Nükleer Manyetik Rezonans (NMR)
- g-Siklopropan veya Kripton ile yağ miktarı tayini

III-ÇİFT İNDİREKT

- a-Total vücut geçirgenliği(TOBK-TRIM)
- b-Biyoelektrik impedans (BIA)
- c-Antropometrik ölçümler
 - Ağırlık ve Boy
 - 1-Ideal vücut ağırlığı
 - 2-Beden kitle indeksi
 - 3-Ponderal indeks
- d-Deri altı yağ dokusu miktarı
 - Deri kıvrım kalınlığı (DKK)
- e-Infraruj Absorbsiyometrisi
- f-İdrarla kreatin atımı
- g-İdrarla N-Metil Histidin atımı

ANTROPO-PLİKOMETRİK ÖLÇÜMLER

İnsan vücudunun ebadı, ağırlık ,boy ve vücut çapları ile ilgili parametreler antropometri bilimini, deri kıvrım kalınlıkları ile ilgili ölçümler ise plikometri bilimini oluşturmaktadır (61). Gövde ve ekstremitelerin çeşitli yerlerindeki çevre ölçümleri daha çok yağ toplanma biçimi hakkında bilgi vermekle beraber toplam vücut yağının kestirilmesinde de kullanılmaktadır (65).

Antropo-plikometrik ölçümler şu şekilde gruplandırılabilir:

1-Ağırlık ve boy parametreleri

İdeal vücut ağırlığı(Ideal Body weight, IBW)

Vücut kitle indeksi (Body Mass Index,BMI)

Ponderal İndeks (Somatik indeks)

2-Vücut Çevresi Ölçümleri

Ön kol parametreleri, bel Çevresi, sagittal Bel yüksekliği, kalça çevresi

3-Vücut Çevresi Oranları

Bel/femur oranı, Bel/kalça oranı, bel/boy oranı, Abdomen/femur ortası oranı

4-Vücut Bileşimi İndeksleri

Brachio-Femoral Adipo-Muskuler Ratio, Konileşme indeksi, Viseral yağ indeksi

5-Vücut Segmenleri uzunluğu(kemik uzunlukları)

Kulaç açıklığı, Diz yüksekliği

6-Plikometrik yöntemleri

Deri kıvrım kalınlığı ölçümleri (tek deri , multipl deri)

Pratikte en çok kullanılan ve güvenilirliği en çok olan ölçümlerden bahsedeceğiz.

a)İdeal vücut ağırlığı:

ABD Yaşam Sigortası Şirketlerinin (Metropolitan Life Insurance Company) en uzun ömür beklentisine göre hazırladığı yaş , boy, cins ve vücut yapısına göre ideal vücut ağırlığını gösteren tablolardan yararlanır. Hastanın ideal kilosunu yüzde kaç aştığı bulunur. Ayrıca ölçülen ağırlığın ideal ağırlığa bölünmesi ile relatif ağırlık hesaplanır. İdeal kilonun %10 aşılması (relatif ağırlığın %110 bulunması) fazla kilolu, %20 aşılması (relatif ağırlığın %120 bulunması) şişman olarak tanımlanmaktadır (66).

b) Deri Kıvrımı Ölçümleri:

Obezitede yağın bir kısmı cilt altında toplanır. Cilt altı yağ dokusunu belirlemek için cilt kıvrım kalınlığı ölçümü yapılır. Yaşa göre belirtilen persentillere göre 85 persentil üzerindeki ölçümler obezite olarak değerlendirilmektedir. Denklemler ve nomogramlar, deri kıvrım kalınlığının vücut yağına çevrimi için kullanışlıdır. Bazı obezlerde yağ dağılımının genel, bazılarında abdominal olması bu yöntemin dezavantajıdır. Ayrıca yaşla birlikte vücut yağı artmakla beraber, deri kıvrım kalınlığı değişmez. Tüm bu potansiyel zorluklara karşın deri kıvrım kalınlığı ölçümü geniş çaplı çalışmalarda vücut bileşimi hakkında kullanışlı ve diğer yöntemleri destekleyici bilgiler verir (67,68).

c) Bel çevresi, Kalça çevresi, Bel-kalça oranı:

Obezite komplikasyonları en iyi abdominal obezite ile ilişkilidir. Santral obezite android, sıklıkla kadınlarda görülen alt beden tipi obezite de jinekoid obezite olarak adlandırılır. Bel-kalça oranı bu iki tip obeziteyi ayırmak için kullanılır. Kalça çevresi intraabdominal yağ kitlesinden çok subkutan yağ ile daha yakından ilişkilidir.

Bel ve kalça çevrelerinin oranı metabolik hastalıklarla ilişkili yağ dağılımının bir göstergesi olarak epidemiyolojik araştırmalardan geliştirilen ilk antropometrik yöntemdir. Bel-kalça oranı BMI'den bağımsız olarak koroner kalp hastalığı ve Tip 2 diabet nedenli mortalite ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (66). 0.72'nin üstündeki değerler anormaldir. Komplikasyon oranının artışı ise erkeklerde 1'in, kadınlardaysa 0.9'un üzerine çıkınca görülür. Yağ dağılımının etkisi ihmal edilemez. Örneğin diabet için risk obez beyaz kadınlarda 3.7 kat artmışken, santral obez kadınlarda 10.3 kat artmıştır(69). Bu alt beden obezitesinin sadece daha az riskli olduğunu gösterir. Bazı çalışmalar derin abdominal yağlanmanın cilt altı yağlanmadan daha anlamlı olduğunu göstermişse de her iki (derin ve cilt altı) abdominal yağlanmanın insülin

direnciyle ilişkisini gösteren çalışmalar da vardır. Abdominal yağlanma ne kadar fazlaysa derin yağlanma da o kadar fazladır (70).

d)Beden Kitle İndeksi (Body Mass Index ,BMI), Qutelet İndeks:

1835 yılında, Qutelet tarafından ilk kez tanımlanan bu indeks boy ve ağırlık ölçümlerinden yararlanılarak hesaplanır. (71)

BMI: Ağırlık(kg) / Boy(m)² formülü ile hesaplanır.

WHO (Dünya Sağlık Örgütü) çeşitli Avrupa epidemiyolojistlerince ufak değişiklikler dışında kabul edilen bir uluslararası sınıflandırma geliştirmiştir (72): (Tablo-4)

BMI(kg/m²)	WHO Sınıflandırması	Genel tanım
<18.5	Düşük kilo	Zayıf
18.5-24.9	Normal	Sağlıklı,normal
25.0-29.9	Pre-obez	Fazla kilolu
30.0-39.9	Obez	Şişman (Obez)
≥ 40	Morbid obez	Aşırı obez

Tablo-4 BMI değerlerine göre fazla kilolu ve obezite sınıflandırması

Ayrıca değişik yazarlar tarafından obesite ayırım değerleri BMI ile şu şekilde yapılmıştır.

a)A.B.D hekimleri genel olarak BMI'nin Metropolitan Sigorta Şirketinin hazırladığı 1959 veya 1983 tablolarını kullanmaktadır. Burada orta yapı(medium frame) ve spesifik boya göre düzenlenen ağırlık sınırlarının orta noktasını %20 veya daha fazla aşan BMI değerleri aşırı kilolu olarak kabul edilmektedir (62). 1983 tablolarında bu değerler erkekler için 26.9 kg/m² veya daha üstü, kadınlarda 27.3 kg/m² veya daha üstü olarak ileri sürülmektedir (73,74).

b) Bir Fransız sağlık istatistikleri kurumu olan INSERM'de Laurier ve ark.,

obezite tanısında 1959 Metropolitan yaşam tablolarını kullanmıştır. Bu tabloda relatif ağırlık indeksi(relative weight index, RWI) %130'u aşıyorsa şişman, %150'yi aşıyorsa aşırı şişman terimleri kullanılmaktadır. Bu nedenle obezite tanımına uyan ayırım sınırları erkeklerde 29.4 kg/m², kadınlarda 27.4 kg/m² BMI değerlerine uygunluk göstermektedir.

c)NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) çalışmalarında aşırı kilolu terimi erkeklerde BMI'nin 27.8 kg/m², kadınlarda 27.3 kg/m²'nin üzerinde olması olarak kabul edilmiştir. (75).

d)NHCS (A.B.D'de sağlık istatistikleri merkezi olan National Center for Health Statistics) BMI'nin erkeklerde 27.8 kg/m², kadınlarda 27.3 kg/m²'nin üzerini fazla kilolu olarak kabul etmektedir. Obezite sınırı erkekte 31.1 kg/m²'nin, kadınlarda 32.3 kg/m² olarak belirtilmiştir. (76).

BMI vücuttaki yağ oranından daha çok vücut yağ miktarıyla ilişkili gözükmektedir. Aralarındaki korelasyon katsayısı 0.7- 0.8 arasında değişmektedir (77). BMI'den vücut yağını çıkaran formüller vardır (1). Bunlar:

$$\text{Vücut yağı \% (erkekler)} = [1.33 \times \text{BMI (kg/m}^2)] + [0.236 \times \text{Yaş (yıl)}] - 20.2$$

$$\text{Vücut yağı \% (kadınlar)} = [1.21 \times \text{BMI (kg/m}^2)] + [0.262 \times \text{Yaş (yıl)}] - 6.7$$

Günümüzde hazır BMI cetvellerinin bulunması hesaplama işlemini ortadan kaldırmaktadır. Obezite dışında aşırı adale kitlesi bulunan kişilerde (örneğin, sporcularda) yüksek BMI değerlerine rastlanabilir. Çünkü BMI vücuttaki yağ oranından daha çok, yağ miktarı ile ilişki göstermektedir.

BMI'nin artmasının premenepozal kadınlarda bazal glukoz, bazal insülinoral glukoz tolerans testindeki glukoz, adölesanlarda ise sistolik ve diyastolik kan basıncıyla ilişkili olduğu saptanmıştır. Yüksek BMI değeri diabetes mellitus insidansı ve prevalansı ile ilişkilidir (78).

Otopsi ve sağlıklı insanların karşılaştırıldığı çalışmalarda ileri koroner

lezyonlar ile BMI arasındaki ilişkinin doğru orantılı olduğu bulunmuştur. Ayrıca BMI ve intraabdominal yağ depoları artışının miyokardiyal hipertrofi ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (79).

Şiddetli veya morbid obezite ile mortalite arasındaki ilişki kesindir, bununla beraber hafif ve orta derecede obezite ile sağlık sorunları arasındaki ilişkiler ihtilaflıdır ve yapılan birkaç çalışmada zayıflık kendi başına mortalite riskini arttırmaktadır (80).

Vücut bileşimini belirlemede kullanılan yöntemler Tablo-5’de özetlenmiştir(81):

OBESİTE KOMPLİKASYONLARI (81,82)

Obesite, mortalite ve morbidite gelişiminde başlıbaşına bir risk faktörüdür. Obesite yalnızca görünüm sorunu değil, aynı zamanda kronik hastalıkları hazırlayıcı bir etmendir. Her yıl yaklaşık 300.000 insanın obesitenin hazırladığı kronik hastalıklar nedeniyle öldüğü rapor edilmektedir.(83)

a)Mekanik komplikasyonlar

İskelet sistemi;osteoartrit(diz osteoartriti, diz ve kalça artrozları)

Solunum sistemi; Obstruktif uyku apnesi [alveolar hipoventilasyon (pick wick sendromu)]

Gastroözafageal reflü,artmış intraabdominal basınç sendromu:Hiatus hernisi, fitiklar

Alt ekstremitede venöz staz, Stres inkontinansı, Pseudotümör serebri

Yöntem	Maliyet	Teknik zorluk	Doğruluk	Abdominal yağ ölçümü
Dansitomtri				
Suya batırma	++	+++	+++	-
Pletismografi	+++	+++	+++	-
Total vücut suyu				
Döteryum	+	++	++	-
Oksijen 18	+++	+++	+++	-
Tritiyum	++	++	++	-
Potasyum 40	+++	+++	+++	-
Üriner kreatinin atımı	+	++	+	-
DPA	+++	+++	+++	+
Nötron aktivasyon Görüntüleme yöntemi	+++	+++	+++	-
USG	++	++	++	+
BT	+++	+++	+++	+
MRI	+++	+++	+++	+
Elektrik geçirgenlik				
TOBEC	+++	+	+++	-
BIA	+	+	+++	-
Antropoplikometrik ölçümler				
Uzunluk ve ağırlık	+	+	+++	-
Deri kıvrım kalınlığı	+	+	+	+
Bel ve kalça çevresi	+	+	++	+

Tablo-5; Vücut bileşimini belirlemede kullanılan yöntemler

b)Metabolik komplikasyonlar

Diabetes mellitus, insulin direnci

Hipertansiyon

Dislipidemi

Kalp hastalığı:Aterosklerotik hastalık, konjestif kalp yetersizliği

Safra kesesi hastalıkları:Taş, infeksiyon ,Hepatosteatoz,Karaciğer sirozu, Gut Cerrahi riskleri:Pnomöni, yara infeksiyonu, tromboflebit

Serebrovasküler hastalık

Psikolojik ve emosyonel problemler

c)Hormonal Komplikasyonlar

Reproduktif disfonksiyon

PCOS (Polikistik Over Sendromu)

Kanser sıklığının artması(Kadınlarda: Meme, serviks, endometrium, safra kesesi, over Erkeklerde: Kolon, rektum, prostat)

Erkeklerde azalmış testosteron, artmış estradiol ve estron, oligospermi

Kadında menstrüel bozukluklar ve hirsutizm

Obezite ve Hipertansiyon:

Obezite ağırlık kaybıyla normale dönebilen kan basıncı artışına neden olur. Bu etki obez kişilerde genç yaşlarda dahi görülebilir. Obezlerde sempatik aktivitede artış vardır. Bunun periferik direncin artışında da etkisi olduğu düşünülmektedir. Obezlerde bazal ve uyarılmış norepinefrin düzeyleri yüksektir. Kilo kaybı ile birlikte norepinefrin, plazma renin ve aldosteron düzeyleri düşer. Sempatik sinir sistemi aktivasyonunda diyetin (karbonhidratlarla) önemli uyarıcı rolü olduğu ve özellikle tuza karşı duyarlılığın obeziteye bağlı hipertansiyonda önemli bir sorun olduğu bilinmektedir(57). Hiperinsulinemi ve insulin direncinin hipertansiyona yol açma nedenleri aşağıdaki gibi özetlenebilir.

*insulinin periferik vazodilatatör etkisinin azalması ve buna bağlı vazokonstriksiyon

*renal sodyum reabsorbsiyonunun uyarılması

*sempatik sinir sistemi aktivitesinin uyarılması

*arteryal duvar kalınlığında artma

*renin anjiotensin sisteminin uyarılması

Obezite ve Kardiyovasküler Hastalıklar:

Obezite çeşitli yollardan kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini artırır. Bunların başında obeziteye bağlı olarak artmış sıklıkla görülen insülin direnci, Tip 2 diabet, dislipidemi, hipertansiyon, kardiyak hipertrofi, protrombotik eğilim ve kardiyak elektriksel anormallikler gelir (84).

Obez kişilerin kalbinde iletim dokusunda yağ infiltrasyonu, özellikle ekzantrik tipte ama konsantrik de olabilen sol ventrikül hipertrofisi ve sol atriyal genişleme sık bir bulgudur. Ancak obezitenin klasik risk faktörlerinin etkisinden bağımsız olarak da ateroskleroz riskini arttırdığı gösterilmiştir. Obez kişilerde koroner arterlerin kompensatuar biçimde genişlediği ve böylelikle lümeni daraltmadan aterosklerotik plağı büyüttükleri saptanmıştır. Pozitif yeniden şekillenme (remodeling) diye tanımlanan bu değişim aterosklerozun erken evrelerini temsil eder. Akut koroner sendromların gelişiminde özellikle bu tip plakların rol oynadığı bilinmektedir. Yakın zamanda obezitenin doğrudan ve bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koyan çalışmalar yapılmıştır. Obezite ile ilgili iki önemli bulgu son yıllarda ortaya çıkmaya başlamıştır. Bunlardan birincisi visseral (trunkal) tipte obezitenin kardiyovasküler riski özellikle arttırdığının gösterilmesi, ikincisi ise adipöz dokunun kardiyovasküler riskin oluşmasında rolü olan bir çok metabolik, inflamatuvar ve vasküler etkili molekülü salgılayan geniş bir endokrin organ olduğunun anlaşılmasıdır (tablo-6).

IL-6 inflamatuvar aktivitede rolü olan en önemli sitokinlerden birisidir. IL-6 yapımı ve dolaşımdaki düzeyi adipozite ile paralel olarak artar. IL-6, CRP yapımının da en güçlü uyarıcısıdır. Dolaşımdaki IL-6'nın en az 1/3'ü adipöz dokudan kaynaklanır.

Obez kişilerde hem fibrinojen düzeyi, hem de adipöz doku tarafından da salgılanan PAI-1 düzeyi artmıştır. Bu durum hem aterogenezi hızlandırır, hem de akut koroner olayların gelişimine neden olan trombüs oluşumuna eğilim meydana getirir.

Otokrin/parakrin maddeler	Endokrin maddeler
PAI-1	Leptin
TGF-beta	TNF-alfa
TF	IL-6
Adipsin	Seks steroidleri
TNF-alfa/IL-6/Leptin	Glukokortikoidler
Renin-anjiotensin	Anjiyotensin
Steroid hormonlar	Adinopektin
	PAI-1

Tablo-6: Adipoz doku tarafından salgılanan hormonlar ve diğer maddeler (84)
IL-6: İnterlökin 6, PAI-1:Plazminojen aktivatör inhibitör-1, TF: Tissue factor (doku faktörü), TGF-beta: Transforming growth factor-beta, TNF-alfa: tümör nekrozis faktör-alfa

Mortalitedeki artış BMI 30 kg/m², ye kadar orta derecededir. Bundan sonrasında ise mortalite oranı 25 kg/m², nin altındakilere göre % 50-100 kadar artar. Akut miyokard infarktüsünün ortaya çıkış yaşı obez kişilerde daha erken bulunmuştur (84,85).

Obezite ile Hemostatik ve Endotel Faktörleri Arasındaki İlişki:

Obezite koagülatif ve fibrinolitik proseslerde yer alan birçok faktörün konsantrasyonunu ve aktivitesini değiştirerek tromboza zemin hazırlar. Vücut kitle indeksi ve fibrinojen düzeyleri arasında yakın ve bağımsız bir korelasyon gözlenmiştir. Faktör 7, von Willebrand ile BMI arasında pozitif bir ilişkinin varlığı da gösterilmiştir. Çelişkili olarak antitrombin 3'ün aktivitesinde hiçbir değişiklik gözlenmezken protein C düzeylerinin arttığı görülür.

Uygunsuz PAI-1 üretiminin yeri subkutan yağ dokusundan çok visceral yağ dokusudur. İnsülinin PAI-1 üretimini stimüle ettiği gösterilmiştir. Ayrıca trombosit fonksiyonunun insülin direnci varlığında bozulduğu gösterilmiştir.

Obesite ile insulin direnci tip 2 DM ve metabolik sendrom arasındaki ilişki;

Obezite, Tip 2 DM için önemli bir ön belirleyicidir. Tüm obezlerde Tip 2 DM olmasa da Tip 2 DM'lu hastaların büyük çoğunluğu obezdir. Obezlerde varolan insuline karşı duyarsızlık da kişiden kişiye değişmektedir. Ayrıca insulin direnci ile obezite arasında hangisinin diğerinin sonucu olduğu konusunda da kesin bir görüş yoktur. Bilinenler ise özellikle abdominal obezite ile insulin direnci arasında sıkı ilişki olduğudur (86).

Obezitede açlık plazma insülin düzeyi ve oral glukoz tolerans testine insülin yanıtı artmıştır. Portal plazma insülin düzeyleri (insülin sekresyonu indeksi olarak) abdominal ve alt beden obeziteyi arasında ayırım olmadığını göstermiştir. Ancak hem bazal hem de oral ve intravenöz glukoz ile uyarılmış hepatik insülin ekstraksiyonu abdominal obezlerde düşük kalmıştır. Kilo artışı hepatik insülin duyarlılığında düşmeyle karakterizedir(86).

Hipertrofik yağ hücreleri insüline dirençlidir. Kilo kaybıyla birlikte yağ hücrelerinin boyutları küçülür, insülin bağlanması artar, insülin reseptör sinyali düzelir ve postprandial insülin aracılı glukoz transportu artar. Obezlerde bozulmuş olan açlık hepatik glukoz çıktısı düzelir (87).

Obezite ve insülin direncinin Tip 2 DM'a tam olarak nasıl dönüştüğü açık değildir. Kronik hiperinsülinemiden yıllar sonra beta hücre yetersizliği ortaya çıkar. Yağ dokusunun insüline direnci belirgin hiperglisemi için önemli bir basamak olabilir.

Son çalışmalar obezitede insülin sekresyon paterninin değiştiğini göstermiştir. İnsülin pulsasyonundaki değişiklikler yalnızca insülinin metabolik hormon yönünü etkilemekle kalmaz, birlikte mitojenik aktivitelerine de potansiyel aracılık yapar. Obezitede Tip 2 DM gelişmeden önce de hızlı insülin pulsasyonu bozuktur. Tip 2 DM'lu obezlerin akrabalarında da hızlı insülin pulsasyonunun bozulduğu gösterilmiştir. Bu Tip 2 DM gelişmeden önce beta hücre bozukluğunun var olduğunu destekler.

Obezitede insülin direncinin olası araçlarından biri de artmış serbest yağ asitleridir. Lipid turnover'nın yükselmesine cevap olarak obezitede SYA (serbest yağ asidi) düzeyleri artmıştır. SYA insülinin uyardığı kaslardaki glukoz kullanımını inhibe eder, hepatik glukoz çıktısını arttırır ve insülinin hepatik klirensini inhibe eder. İntraabdominal adipositlerde cilt altı yağ dokusuna göre lipolitik aktivitenin daha belirgin olması “intraabdominal obezite ile insülin direnci arasındaki ilişkinin olası nedeni SYA'dır” görüşünü destekler (56).

İnsülin direncinin obezlerde bir başka nedeni insülin reseptör sayısının ve fonksiyonunun azalması ve postreseptör bozukluklardır. Yağ hücrelerinde GLUT₄ glukoz taşıyıcılarının sayı ve fonksiyonlarındaki bozukluk insülinin uyardığı kastaki glukoz transportunda görülen aksamalardan biridir. Bozulmuş glikojen sentezi insülin direncinin glikojen sentetazı inhibe etmesine bağlı olabilir.

Obezlerin adipositlerinde artan TNF-alfa (Tümör nekrozis faktör-alfa) insülin direncindeki mediatörlerin bir diğeridir.(87)

Gerald M Reaven, 1988 yılında insülinle uyarılmış glukoz uptake'ine direnç, glukoz intolerans, hiperinsülinemi, azalmış HDL kolesterol, artmış VLDL kolesterol düzeyleri ve hipertansiyondan oluşan, birlikteliğinde iskemik kalp hastalığı riskinin yükseldiği bulgular bütününe “Sendrom X” adını vermiştir. O dönemde bu tablo içine şişmanlık ve şişmanlık tipleri alınmamıştır(88).

Sendrom X tablosu içine sonralar üst vücut şişmanlık eklenerek Sendrom X Plus olarak adlandırılmıştır.

Günümüzde metabolik sendrom(MetS) için en çok kabul gören tanı kriterleri World Health Organization (WHO-Dünya Salk Örgütü) ve US National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III [NCEP/ATP III (Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kolesterol Eğitim Program/Yetişkin Tedavi Paneli III)] kriterleridir(78). Ancak Nisan 2005'te

IDF (International Diabetes Federation) kriterleri üzerinde konsensüs sağlanmıştır(Tablo-7).

Kriterler	WHO- 1999 (Diabet Med 1998;15:539-553)	NCEP ATP III -2001 (JAMA 2001;285:2486-2497)	AACE/ADA - 2004 (American Assoc.Of CI Endocrinologists)	IDF-2005 Konsensus (International Diabetes Federation)
Hipertansiyon	Mevcut antihipertansif ilaç kullanımı ve/veya KB > 140/90 mmHg	Hipertansiyon tedavisi veya KB \geq 130/85 mmHg	NCEP ATP III ile aynı	\geq 130/85 mmHg
Dislipidemi	Plazma trigliserid düzeyinin 1.7 mmol/L (150 mg/dL) den yüksek olması ve/veya erkeklerde HDL-K düzeyinin 0.9 mmol/L (35 mg/dL) kadınlarda ise 1.0 mmol/L (< 40 mg/dL) den düşük olması	Plazma trigliseridlerinin 150 mg/dL den fazla olması veya erkeklerde HDL Kolesterol 40 mg/dL, kadınlarda 50 mg/dL den az olması.	NCEP ATP III ile aynı	NCEP ATP III ile aynı
Obezite	BMI > 30 ve/veya bel/kalça oranının erkeklerde 0.90, kadınlarda 0.85 ten büyük olması	Bel çevresinin erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm den geniş olması	ATPIII risk faktör tanımlamasına BMI> 25kg/m2 olarak alınmış	Bel Çevresi E > 94 cm K > 80 cm
Glukoz	Tip 2 diyabet veya bozulmuş açlık glukozu veya toleransı, (BGT/IGT)	Açlık kan glukozu \geq 110 mg/dL den fazla olması	Açlık kan glukozu> 100 mg/dl	Açlık kan glukozu> 100 mg/dl
Diğerleri	Mikroalbüminüri (>20 μ g/min) spot idrar veya (300> MAU> 30 mg/24h)		PCOS (Polikistik over Sendromu)	
Tanı için gerekenler	Tip 2 diyabet veya IGT/BGT ve yanında yukarıdaki kriterlerden herhangi 2 tanesi. Eğer glukoz toleransı normalse en az 3 diğer kriter gereklidir.	Yukarıdaki kriterlerden herhangi \geq 3 tanesi tanı için yeterlidir.	Abominal obezite ile birlikte diğer iki kriterin birlikte bulunması gereklidir	Abominal obezite ile birlikte diğer iki kriterin birlikte bulunması gereklidir

Tablo- 7: WHO, NCEP ATP III, ADA- 2004, IDF-2005'e göre MetS Tan Kriterleri.

OBESİTE VE DİSLİPİDEMİ

Visseral obezite gösteren kişilerde plazma total kolesterol seviyesi sıklıkla normal sınırlar içinde olmasına karşılık lipid bozuklukları özellikle VLDL, IDL, küçük yoğun LDL ve Apo B seviyelerinin yüksek, HDL kolesterol seviyelerinin düşük olması şeklindedir. Küçük yoğun LDL parçacıklarının arter duvarında subendothelial alana filtrasyon hızı ve oksidasyona duyarlılığı artmıştır. LDL reseptörlerine karşı da afiniteleri az olduğundan plazmada daha uzun sürede kalır. Modifiye ve okside olmuş LDL köpük hücrelerini oluşturur

Salınımı artmış olan serbest yağ asitleri karaciğerde toplanarak trigliseridden zengin VLDL oluşumunu artırır. Düzeyi yükselmiş olan VLDL, HDL ve LDL kolesterol ile kolesterol ester alışverişine girerek bir yandan HDL düzeyini düşürür, diğer yandan küçük yoğun LDL oluşumunu artırır. LDL-kolesterol düzeyinde artış daha az görülmekle birlikte küçük yoğun LDL yönündeki niteliksel değişim diğer lipid anormallikleri ile birlikte koroner kalp hastalığı gelişme riskini artırır (84).

Obezlerde insülin direnci ve hiperinsülinemi nedeniyle karaciğerde yağ (trigliserid) toplanması endotel hücrelerinde hepatik lipaz sentezini artırır. Aksine lipoprotein lipaz (LPL) enziminin aktivitesi azalmış olduğundan, trigliseridden zengin lipoproteinlerin yüksek düzeyde oluşu HDL'deki kolesterol esterini tüketir. Trigliseridden zengin lipoproteinlerin (VLDL ve şilomikronlar) içindeki trigliseridin, kolesterol ester transport protein (CETP) enzimi aracılığı ile LDL ve HDL içindeki kolesterol esterleri ile değişimi sonucu LDL ve HDL partikülü içindeki kolesterol esterleri dışarıya taşınır, yerine trigliserid girer. Düşük dansiteli lipoprotein ve HDL içindeki yeni kazanılmış trigliserid, hepatik lipaz ile yağ asidi ve gliserol şeklinde hidrolize olur. LDL ve HDL partikülleri küçülür. Küçülen HDL partikülü daha az kolesterol ihtiva eder (şekil 2). Bu arada HDL'nin ana yapısal kısmı olan apo-AI kaybı da olur. Hiperinsülinemi ile apo-AI arasında ilişki zayıf olmasına rağmen, hiperinsülinemi ve HDL/protein

oranı arasında belirgin bir bağ vardır. Bu bağ insülin direnci ve hiperinsülineminin; HDL'nin kompozisyon ve metabolizmasının değişmesinde rol oynadığını göstermektedir(89-91).

Haffner ve arkadaşları, San Antonio Kalp Çalışmasında 1734 kişiyi 7 yıl boyunca izlemişlerdir. Yakın geçmişte bu araştırmacılar, tip 2 diyabet gelişen 195 bireyin daha yüksek BMI, beraberinde daha yüksek bel/kalça oranı, daha yüksek kan basınç düzeyleri, yükselmiş plazma trigliserid seviyeleri ve daha düşük plazma HDL- kolesterol düzeyleri olduğunu göstermişlerdir(92).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, 01.01.2007 – 01.09.2007 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet Polikliniği'ne başvuran hastalar arasından seçilen 165 hasta üzerinde yapıldı.

Çalışmaya alınma kriterleri;

- 1-Bilinen diabet yaşı 5 'i geçmeyen hastalar
- 2-Son 6 ay içerisinde herhangi bir hiperlipidemi tedavisi almayan ve hiperlipidemiye yönelik bariz bir diyet ve egzersiz yapmayan hastalar
- 3-Kanıtlanmış iskemik kalp hastalığı olmayan hastalar
- 4-Hipertiroidi , hipotiroidi, cushing sendromu ve hastalığı gibi kan lipid düzeyini etkileyecek bilinen bir endokrin(diabet dışında) bozukluğu olmayan hastalar
- 4-Ailesinde bilinen bir lipid bozukluğu bulunmayan hastalar
- 5- Trigliserid düzeyi 400 mg/dl'nin altında olan hastalar
- 6- Sadece oral antidiabetik kullanan hastalar
- 7- Daha önce sigara içmemiş veya da sigarayı bırakalı 1 yıl olmuş hastalar
- 8-Alkol kulanmayan hastalar

Bu özellikleri taşıyan 165 hasta değerlendirmeye alındı. BMI'i 25 'in altında olan hasta sayısı 51(erkek;27, kadın;24), BMI 25-29,9 arasında olan hasta sayısı 56(erkek;29, kadın;27) , BMI 30'un üzerinde olan hasta sayısı 58 (erkek;26, kadın; 32) idi.

Boy uzunluğu çelik şeritmetre kullanılarak hastaların ayakları çıplak ve birleşik olarak, baş arkası, sırt, kalça ve ayak topuklarının arkasının değmesi ve hazır ol durumunda durmaları sağlanarak başın üzerinden tabana kadar olan uzunluk ölçülerek alınmıştır.

Ağırlık ölçümü taşınabilen bir baskül düz bir zeminde sıfıra ayarlandıktan sonra, hastaların hafif giysili ve çıplak ayaklı olmalarına dikkat edilerek alınmıştır.

Boy ve kilo ölçümleri kullanılarak tüm hastaların Body mass İndeksleri-BMI [(ağırlık (kg)/ boy² (m²)] hesaplanmıştır. BMI leri 3 gruba ayrılmıştır. BMI 25'in altında olanlar, BMI 25- 29,9 ve BMI 30'un üzerinde olanlar olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Kan örnekleri en az 12 saatlik gece açlığından sonra sabah alınmıştır. Total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL ve HbA1c parametreler olarak belirlenmiştir. Hemogram, Roche firmasına ait Sysmex marka 9000 S model kan sayımı cihazında bakıldı. HbA1c düzeyleri ise Beckman Coulter Synchron LX-20 analizörü ile turbidometrik yöntemle çalışıldı. Total kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri; Olympus AU 5223 analizöründe kolorimetrik yöntemle çalışıldı. LDL-kolesterol (Friedewal formülü ile); total kolesterol –(HDL kolesterol+(trigliserid /5)) hesaplandı.

İstatistiksel analiz: Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda student's t, ANOVA ve pearson korelasyon testleri kullanıldı.p<0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

HASTA BİLGİLERİ

Tablo-8; BMI;25 in altında olan kişilerin değerlendirme parametreleri

	ADI	SOYADI	YAŞ	DM YAŞI	KİLO	BOY	BMI	HBA1C	T.KOL	TG	LDL	HDL	CİNSİYET
1	G	D	53	5	62	168	21,97	11,5	175	130	100	49	k
2	C	Y	63	4	72	171	24,62	7,3	198	124	122	51	k
3	Z	B	61	3	55	150	24,44	6,2	174	102	108	46	k
4	Ş	M	53	5	53	146	24,85	12	217	267	118	46	k
5	Z	M	68	5	53	152	22,94	9,4	183	119	98	61	k
6	R	K	57	3	62	158	24,84	8,2	199	151	128	41	k
7	F	K	70	5	52	149	23,42	12,5	158	105	87	50	k
8	G	S	51	1	62	159	24,52	6,5	166	131	72	68	k
9	G	Ş	43	1	67	172	22,65	9,6	122	38	64	50	k
10	N	Ş	42	1	55	155	22,89	13,32	188	124	103	60	k
11	L	Ş	60	5	58	157	23,22	6,5	187	108	111	54	k
12	A	S	50	4	50	152	21,64	9,5	160	77	88	58	k
13	D	S	72	2	63	162	24,01	13,13	125	78	69	40	k
14	H	A	41	1	64	161	24,69	4,8	181	66	115	53	k
15	A	Y	61	5	56	150	24,88	10	243	239	151	44	k
16	K	T	69	5	62	166	23,42	12,4	265	185	146	82	k
17	N	A	46	2	66	164	24,54	8,5	172	126	88	59	k
18	H	R	56	3	65	162	24,77	7,4	214	216	109	62	k
19	G	S	45	2	62	161	23,92	6,8	181	193	79	63	k
20	Ü	Ö	39	4	68	167	24,38	6,1	140	114	77	54	k
21	Z	K	66	3	68	165	24,97	10,5	146	197	56	51	k
22	Ş	Ş	53	4	52	150	23,11	8,6	220	250	104	66	k
23	F	K	38	4	52	149	23,43	6,2	159	122	78	57	k
24	B	Ö	70	2	64	162	24,39	7,5	164	81	93	55	k
25	M	G	57	5	56	166	20,31	11,5	192	155	116	45	e
26	A	Ç	43	1	72	170	24,91	6,1	184	188	107	39	e
27	H	Ç	65	5	70	169	24,51	7,2	150	105	77	52	e
28	İ	B	42	5	71	169	24,86	6,5	187	190	105	44	e
29	A	Ç	56	4	72	171	24,62	8,7	182	318	79	39	e
30	S	T	86	5	62	161	23,92	9,5	166	193	84	43	e
31	M	T	74	1	60	165	24,62	7,8	178	121	120	34	e
32	M	T	65	2	61	165	22,41	6	185	184	100	48	e
33	H	T	53	1	72	173	24,01	6,3	174	204	80	53	e
34	M	T	52	2	61	162	23,24	7,4	176	106	106	59	e
35	E	Ü	59	5	81	181	24,72	8,3	169	196	84	46	e
36	T	Ç	44	5	64	170	22,15	8,3	189	157	102	56	e
37	G	B	49	5	54	157	21,9	10,9	208	83	140	51	e
38	G	B	63	3	70	169	24,51	7,7	188	165	99	56	e
39	A	M	45	1	67	168	23,74	6,1	142	126	85	31	e
40	S	M	39	2	66	170	22,84	7,3	190	74	121	54	e
41	M	K	60	1	73	176	24,25	5,9	128	56	71	46	e
42	R	K	68	3	67	171	22,01	7,4	227	101	131	76	e
43	İ	K	59	1	80	182	24,15	6	141	52	77	54	e
44	R	K	47	5	72	174	23,78	7,5	209	161	128	49	e
45	R	T	54	5	69	168	24,45	7,7	156	119	86	46	e
46	H	S	52	3	58	158	23,24	7,9	158	131	93	39	e
47	S	Ş	53	1	68	170	23,53	8,5	193	91	127	48	e
48	C	D	55	5	66	172	22,31	9,7	161	99	95	46	e
49	K	S	43	1	70	168	24,81	8	161	102	95	46	e
50	H	P	57	1	60	162	22,87	6,8	184	92	113	53	e
51	H	Ö	53	1	55	158	22,04	7,9	209	101	133	54	e

Tablo9; BMI 25-29,9 arasında olan kişilerin değerlendirme parametreleri

	ADI	SOYADI	YAŞ	DMYŞ	KİLO	BOY	BMI	HBA1C	T.KOL	TG	LDL	HDL	CİNSİYET
52	S	Ö	53	5	69	158	27,61	9,1	187	214	91	53	k
53	H	A	54	5	62	150	27,55	9,9	220	237	126	47	k
54	L	G	64	5	65	155	27,01	8,7	193	161	121	40	k
55	M	Ç	78	5	73	158	29,25	6,7	207	166	123	51	k
56	O	C	65	1	73	160	28,51	7,6	190	194	116	35	k
57	A	Ç	45	3	57	146	26,74	7,2	249	244	159	41	k
58	D	C	53	5	72	156	29,58	11,2	229	179	132	61	k
59	M	D	41	1	76	160	29,68	8,4	244	243	135	60	k
60	S	D	57	1	76	160	26,88	9,1	236	123	136	75	k
61	G	T	49	4	70	162	26,68	11,6	212	216	124	45	k
62	M	Ü	46	4	78	166	28,3	8,3	217	249	125	42	k
63	E	Y	57	5	67	160	26,17	6,5	189	94	120	50	k
64	H	Y	50	3	66	153	28,2	8,8	222	319	109	49	k
65	F	C	43	3	70	160	27,34	7	140	218	63	33	k
66	Ü	Ç	51	4	68	155	28,3	13,5	211	284	110	44	k
67	A	Ç	59	1	59	145	28,01	7,1	248	277	141	52	k
68	G	Ç	54	2	65	157	26,37	11,4	186	217	96	47	k
69	H	K	53	4	72	161	27,78	10,3	232	264	136	43	k
70	H	K	50	4	68	155	28,3	10,6	217	166	129	45	k
71	S	K	66	5	67	153	28,63	10,6	256	274	156	45	k
72	İ	K	53	1	80	168	28,35	11,3	177	107	112	44	k
73	R	L	53	3	76	163	28,6	5,8	223	223	130	48	k
74	S	S	36	1	77	162	29,37	10,2	187	104	115	51	k
75	R	S	59	1	71	158	28,46	13,1	179	266	98	28	k
76	Z	Ş	56	2	61	148	27,85	7,3	216	226	123	48	k
77	E	Ü	60	5	77	162	29,34	6	228	175	141	62	k
78	S	Ö	61	3	84	168	29,78	5	164	191	87	49	k
79	İ	P	65	5	75	167	26,88	8,8	205	210	126	37	e
80	O	B	65	3	77	167	27,61	7,9	213	215	125	47	e
81	M	Ç	45	2	74	162	28,22	6,8	208	187	119	52	e
82	S	D	56	5	73	169	25,56	8,2	204	166	131	40	e
83	S	T	54	4	83	175	27,01	10,2	207	216	125	40	e
84	R	T	67	3	72	165	26,44	7,6	194	371	88	32	e
85	F	T	54	2	82	168	29,06	8,8	245	306	145	39	e
86	E	Ü	50	3	87	173	29,07	8	196	238	113	35	e
87	İ	Y	49	5	79	165	29,01	8,7	185	292	100	27	e
88	N	Y	45	2	76	164	28,25	6,7	211	225	109	57	e
89	B	E	57	5	77	170	26,64	5,9	221	154	146	44	e
90	H	Y	52	1	80	167	28,68	8,2	244	252	142	44	e
91	E	Y	58	2	78	169	27,31	7,7	252	382	131	45	e
92	Y	Z	45	5	87	173	29,07	9,5	180	196	101	45	e
93	İ	B	36	2	89	178	28,05	6,9	207	133	136	44	e
94	İ	F	56	2	88	175	28,73	9,1	200	287	95	48	e
95	K	B	42	1	78	173	26,01	9,8	214	245	132	33	e
96	H	F	49	1	69	164	25,65	8,8	175	204	97	37	e
97	A	B	46	1	80	172	27,04	6	148	141	83	37	e
98	M	M	60	3	78	170	26,99	8,8	249	383	102	70	e
99	G	B	37	3	73	163	27,47	8,3	196	294	101	36	e
100	Ö	R	48	3	85	171	29,07	7,1	213	179	134	43	e
101	E	K	58	1	86	177	27,45	7,7	214	202	130	44	e
102	E	K	38	3	83	171	28,39	9,3	205	134	136	42	e
103	E	K	56	4	75	171	25,65	7,4	230	269	134	42	e
104	R	Ş	51	1	67	160	26,17	10,3	224	382	112	36	e
105	Y	P	73	5	81	170	28,03	11,6	160	284	70	33	e
106	A	O	63	3	77	168	27,29	8	214	206	125	48	e
107	A	Ö	47	1	84	174	27,74	7,5	224	213	135	46	e

Tablo10; BMI 30'un arasında olan kişilerin değerlendirme parametreleri

	ADI	SOYADI	YAŞ	DMYŞ	KİLO	BOY	BMI	HBA1C	T.KOL	TG	LDL	HDL	CİNSİYET
108	S	D	62	5	68	142	33,73	9,4	220	229	133	41	k
109	E	Ç	72	5	107	155	44,53	9,9	272	277	173	44	k
110	E	Ç	56	2	80	150	35,56	8,2	207	249	114	43	k
111	H	Ç	61	5	87	163	32,74	7	234	209	128	64	k
112	E	R	56	5	85	158	34,05	8,2	205	180	125	44	k
113	E	D	56	4	84	149	37,84	7,8	225	145	147	49	k
114	S	V	60	4	71	142	35,2	10,7	220	279	123	41	k
115	S	U	52	3	75	150	33,33	7,3	179	223	95	39	k
116	H	T	60	3	80	150	35,56	12	278	296	172	47	k
117	S	Ö	48	1	113	159	44,7	7,7	219	269	125	40	k
118	T	U	67	1	76	153	32,46	9,5	246	262	139	55	k
119	A	Y	43	5	88	161	33,95	8,9	170	366	108	37	k
120	R	Y	60	4	86	160	33,6	7,9	233	261	136	45	k
121	R	Y	46	3	80	163	30,11	11,8	283	302	188	35	k
122	Ş	Y	53	3	80	162	30,49	12	265	257	168	46	k
123	S	Y	51	3	90	156	36,98	7,7	234	230	139	49	k
124	L	G	74	1	91	160	35,54	6,5	228	271	123	51	k
125	H	H	54	5	95	170	32,87	12,6	208	209	128	38	k
126	A	F	73	3	115	160	44,92	10,9	230	362	125	32	k
127	M	Ç	45	1	74	150	32,89	7,9	289	280	184	49	k
128	B	K	53	1	95	168	33,66	8,5	207	271	115	38	k
129	N	C	54	5	84	160	32,81	7,6	226	264	164	45	k
130	F	Ç	52	1	95	161	36,65	7,9	194	226	111	38	k
131	M	Ç	58	1	70	150	31,11	8,4	338	359	218	48	k
132	N	K	42	4	135	163	50,81	9,8	215	213	146	26	k
133	M	K	50	1	81	154	34,15	8,2	261	398	140	41	k
134	A	K	46	2	70	147	32,4	9,5	274	304	164	49	k
135	M	K	52	5	96	163	36,13	13,4	256	317	151	42	k
136	S	S	53	3	87	152	37,66	12,5	274	314	172	39	k
137	L	P	53	5	96	150	42,66	11,3	258	399	137	41	k
138	A	P	52	1	97	161	37,42	5,9	235	180	157	42	k
139	S	O	62	1	80	155	33,29	5,8	204	288	107	39	k
140	N	Ö	47	5	79	159	31,25	13,6	253	327	146	42	e
141	N	Ç	48	4	96	173	32,07	7,3	198	145	123	46	e
142	S	Y	51	3	90	170	31,14	7,7	234	230	139	49	e
143	A	T	48	1	110	165	40,44	8,8	200	220	117	39	e
144	S	T	64	1	106	169	37,11	8,2	216	240	132	36	e
145	M	S	46	3	88	167	31,55	9,3	194	286	104	33	e
146	Y	B	56	5	92	165	33,79	11,4	210	282	116	38	e
147	O	Ç	44	1	87	165	31,96	6,6	288	366	154	61	e
148	M	C	72	5	105	167	37,65	8	207	367	102	32	e
149	M	Ç	50	1	102	166	37,01	7,6	289	383	169	43	e
150	S	D	58	4	82	162	31,25	7	234	224	150	39	e
151	B	D	50	1	93	173	31,07	8,6	260	395	155	36	e
152	K	U	54	2	93	172	31,44	11,8	280	395	167	34	e
153	Y	Ü	75	5	106	173	35,42	8,6	188	334	82	39	e
154	A	Ü	51	3	96	170	33,22	6,4	183	239	107	28	e
155	D	Y	52	1	90	165	33,05	5,9	226	240	143	35	e
156	İ	Y	47	1	88	167	31,55	12,5	250	278	146	48	e
157	A	Ç	54	5	91	170	31,49	7,6	213	227	111	57	e
158	İ	H	51	4	91	168	32,24	10,8	240	231	154	40	e
159	H	L	51	1	100	181	30,53	7,6	254	261	160	42	e
160	H	L	50	1	90	169	31,54	10,3	213	340	109	35	e
161	Ö	K	45	3	106	178	33,46	14,1	241	308	117	62	e
162	A	K	49	4	105	170	36,33	7,4	216	210	142	32	e
163	F	Ş	57	1	113	165	41,5	6,5	205	279	114	35	e
164	A	Ö	41	1	91	172	30,76	7,5	222	251	133	39	e
165	B	Ö	51	3	88	166	31,93	8	190	258	109	29	E

TİP2 DİYABET İLE OBESİTE ARASINDAKİ KAN LİPİD DÜZEYİ ARASINDA ki İLİŞKİ

Hastalar 3 gruba ayrıldı.

1.GRUP: BMI(BODY MASS INDEX) 'i 25 İN ALTINDA OLANLAR

2.GRUP: BMI 25 İLE 29,99 ARASINDA OLANLAR

3.GRUP: BMI 30 VE 30'UN ÜZERİNDE OLANLAR

Kadınlar, erkekler ve tüm grup ayrı ayrı incelendi.

1- TÜM GRUP

BMI	<25		25-29,9		30 ve üstü		p
	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	
YAŞ	55,29	10,55	53,36	8,87	54,10	8,08	,548
DM_YAŞI	3,10	1,65	2,98	1,52	2,84	1,62	,710
HBA1C	8,14	1,88	8,61	1,84	9,00	2,13	,080
T.KOL	178,90	28,70	208,88	25,94	232,60	33,46	,000***
TG	137,51	58,60	224,95	68,33	275,95	62,67	,000***
LDL	100,35	21,94	119,23	20,28	137,17	26,08	,000***
HDL	51,51	9,60	44,84	9,26	41,83	7,97	,000***

BMI grupları arasında, yaş, DM yaşı ve HbA1c değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur($p>0.05$).

BMI değerleri 30 ve üstü olan olguların T.kolesterol, Trigliserid ve LDL değerleri diğer BMI gruplarına göre anlamlı derecede daha fazladır. BMI değerleri 25-29 arasında olan olguların T.kolesterol, Trigliserid ve LDL değerleri de 25 altında olan olgulara göre anlamlı derecede daha fazladır ($p<0.001$).

BMI değerleri 25 altı olan olguların HDL değerleri diğer BMI gruplarına göre anlamlı derecede daha fazladır($p<0.001$).

2-ERKEKLER

BMI	<25		25-29,9		30 ve üstü		p
	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	
Erkekler	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	p
YAŞ	55,30	10,53	52,48	9,18	52,38	7,83	,425
DM_YAŞI	2,93	1,80	2,79	1,45	2,65	1,62	,831
HBA1C	7,74	1,43	8,26	1,30	8,81	2,26	,077
T.KOL	177,30	23,10	208,21	24,28	227,08	30,45	,000***
TG	135,93	57,62	240,21	74,13	281,38	65,01	,000***
LDL	102,00	19,81	118,03	19,93	130,81	23,02	,000***
HDL	48,41	8,79	42,17	8,36	40,35	8,95	,003**

Erkeklerde;

BMI grupları arasında, yaş, DM yaşı ve HbA1c değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur($p>0.05$).

BMI değerleri 25-29 arasında ve 30 ve üstü olan olguların T.kolesterol değerleri diğer BMI 25 altında olan olgulara göre anlamlı derecede daha fazladır($p<0.001$).

BMI değerleri 30 ve üstü olan olguların Trigliserid ve LDL değerleri diğer BMI gruplarına göre anlamlı derecede daha fazladır. BMI değerleri 25-29 arasında olan olguların Trigliserid ve LDL değerleri de 25 altında olan olgulara göre anlamlı derecede daha fazladır($p<0.001$).

BMI değerleri 25 altı olan olguların HDL değerleri diğer BMI gruplarına göre anlamlı derecede daha fazladır($p<0.01$).

3- KADINLAR

BMI	<25		25-29,9		30 ve üstü		p
	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	
Kadınlar	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	p
YAŞ	55,29	10,79	54,30	8,61	55,50	8,13	,870
DM_YAŞI	3,29	1,49	3,19	1,59	3,00	1,63	,781
HBA1C	8,60	2,23	8,97	2,26	9,15	2,04	,644
T.KOL	180,71	34,37	209,59	28,06	237,09	35,55	,000***
TG	139,29	60,86	208,56	58,50	271,53	61,39	,000***
LDL	98,50	24,42	120,52	20,95	142,34	27,60	,000***
HDL	55,00	9,44	47,70	9,47	43,03	6,99	,000***

Kadınlarda

BMI grupları arasında, yaş, DM yaşı ve HbA1c değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur($p>0.05$).

BMI değerleri 30 ve üstü olan olguların T.kolesterol, Triglicerid ve LDL değerleri diğer BMI gruplarına göre anlamlı derecede daha fazladır. BMI değerleri 25-29 arasında olan olguların T.kolesterol, Triglicerid ve LDL değerleri de 25 altında olan olgulara göre anlamlı derecede daha fazladır($p<0.001$).

BMI değerleri 25 altı olan olguların HDL değerleri diğer BMI gruplarına göre anlamlı derecede daha fazladır($p<0.001$).

HbA1c İLE KAN LİPİD DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ;

Hastalar 2 gruba ayrıldı.

1.grup; HbA1c 7,5 ve 7,5'in altında olanlar

2.grup;HbA1c 7,5 'in üzerinde olanlar

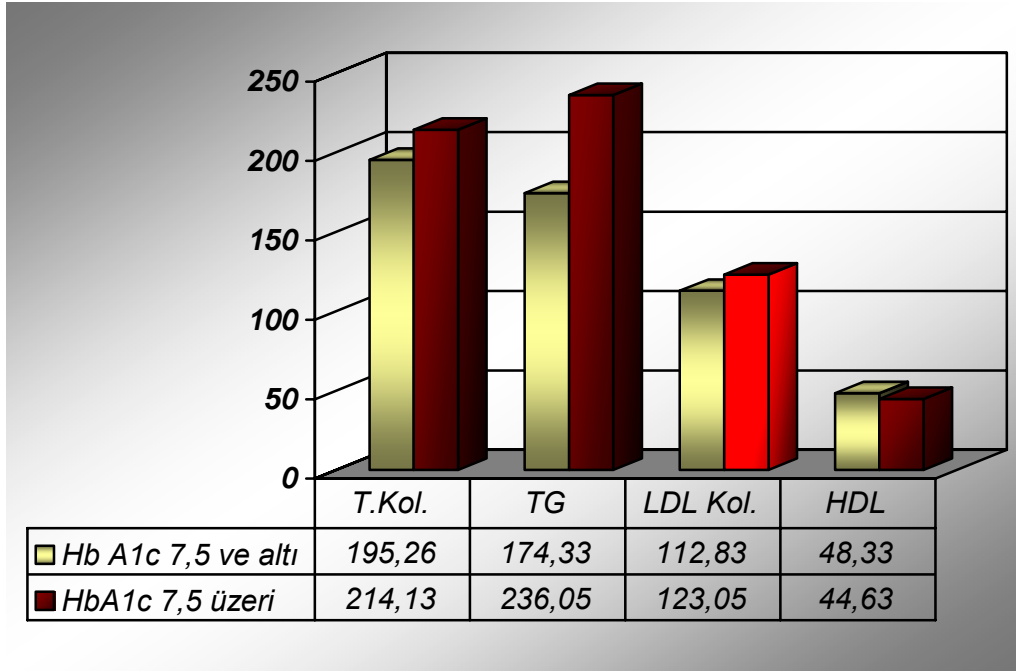
HbA1c	<=7,5		7,5 +		p
	ORT	SS	ORT	SS	
T.KOL	195,26	34,24	214,13	36,34	,002**
TG	174,33	69,35	236,05	84,54	,000***
LDL	112,83	25,43	123,05	27,67	,024*
HDL	48,33	9,87	44,63	9,49	,022*
YAŞ	53,41	9,75	54,61	8,85	,429
DM_YAŞI	2,61	1,48	3,14	1,62	,043*

HbA1c grupları arasında, yaş ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur($p>0.05$).

HbA1c değerleri 7,5 üstü olan olguların T.kolesterol, Triglicerid ve LDL değerleri HbA1c değerleri 7,5 ve altı olan olgulara göre anlamlı derecede daha fazladır($p<0.05$, $p<0.01$ ve $p<0.001$)(grafik-1).

HbA1c değerleri 7,5 ve altı olan olguların HDL değerleri HbA1c değerleri 7,5 üstü olan olgulara göre anlamlı derecede daha fazladır($p<0.05$)(grafik-1).

HbA1c değerleri 7,5 üstü olan olguların DM yaşı HbA1c değerleri 7,5 ve altı olan olgulara göre anlamlı derecede daha fazladır($p<0.05$).



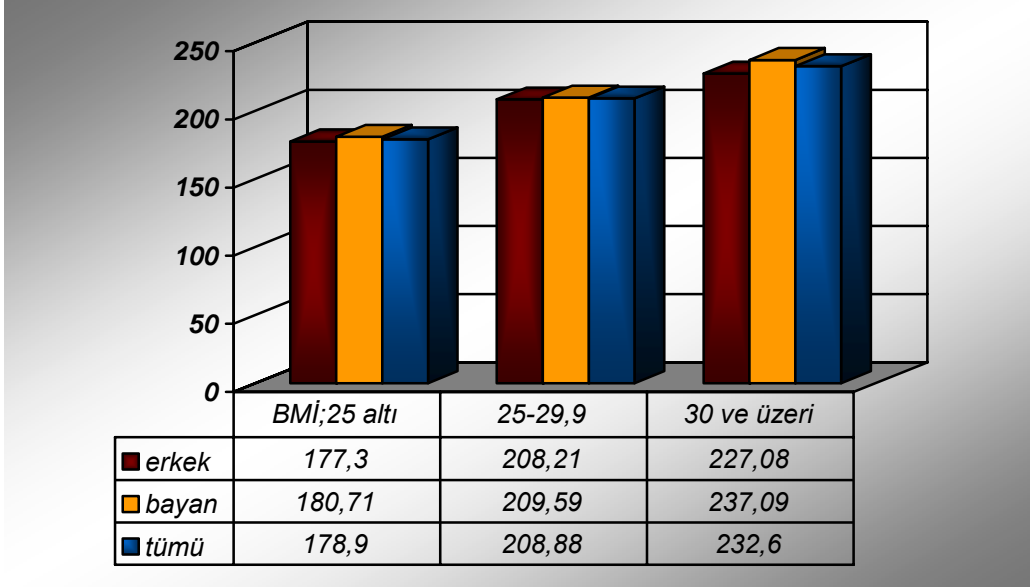
Grafik-1; HbA1c ile kan lipid parametreleri arasındaki ilişki

TÜM GRUPLAR VE ÇALIŞMANIN TAMAMININ İRDELENMESİ

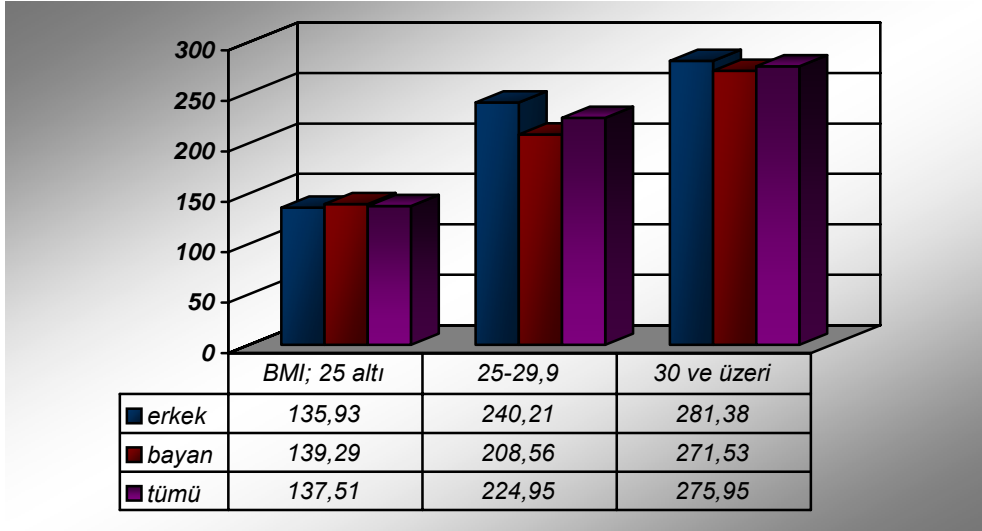
TÜMÜ	YAŞ	DM_YAŞI	BMI	HBA1C
HBA1C	,032	,270***	,129	-
T.KOL	-,023	-,050	,471***	,270***
TG	,035	-,023	,559***	,292***
LDL	-,082	-,037	,437***	,196*
HDL	,040	,037	-,396***	-,084

Tüm grupta;

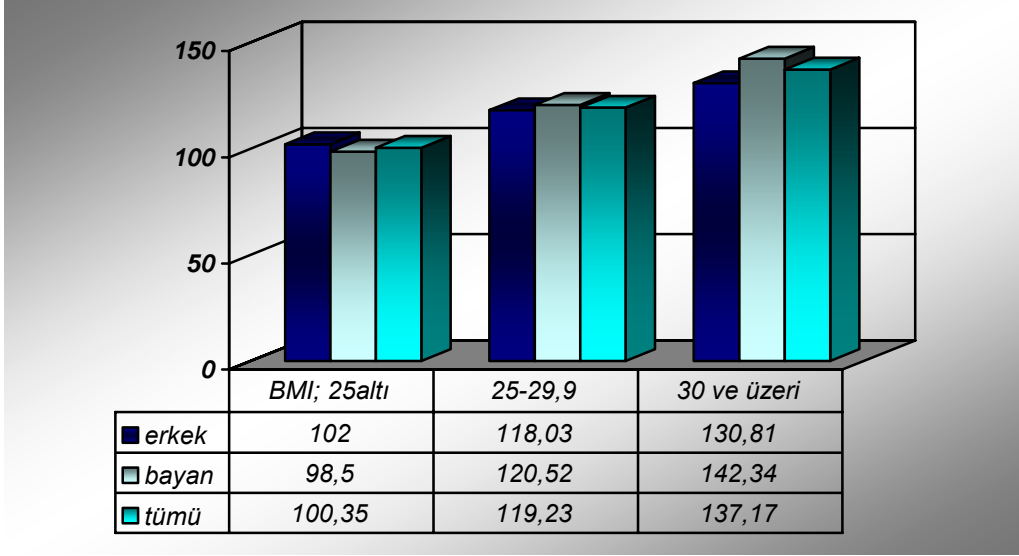
DM yaşı arttıkça HbA1c düzeyleri de artmaktadır($r=0,27$ $p<0,001$). BMI değerleri arttıkça total kolesterol, Triglicerid ve LDL düzeyleri de artmaktadır ($r=0,47$ $p<0,001$ $r=0,56$ $p<0,001$ $r=0,44$ $p<0,001$)(grafik-2, grafik-3, grafik-4).



Grafik-2;BMI leri ile total kolesterol düzeyleri arasındaki ilişki

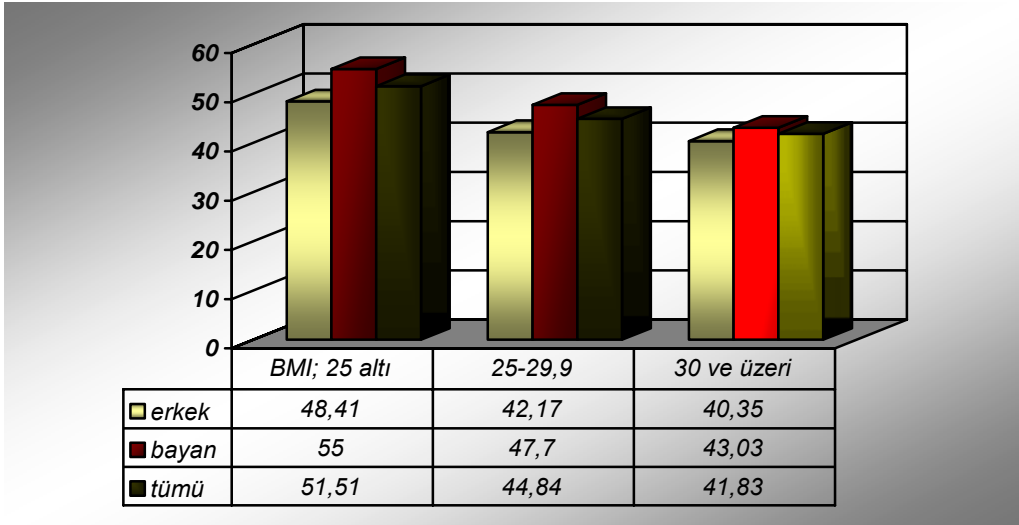


Grafik-3; BMI ile trigliserid arasındaki ilişki



Grafik-4; BMI ile LDL Kolesterol arasındaki ilişki

BMI değerleri artıkça HDL düzeyleri düşmektedir. $r=-0,40$ $p<0.001$
(grafik-5)



Grafik-5; BMI ile HDL kolesterol arasındaki ilişki

HbA1c değerleri artıkça kolesterol, Trigliserid ve LDL düzeyleri de artmaktadır. ($r=0,27$ $p<0.001$, $r=0,29$ $p<0.001$, $r=0,20$ $p<0.05$)(Grafik-1)

ERKEK	YAŞ	DM_YAŞI	BMI	HBA1C
HBA1C	,009	,280*	,130	-
T.KOL	-,170	-,157	,458***	,281*
TG	,060	-,034	,581***	,348***
LDL	-,283*	-,188	,339**	,155
HDL	,003	-,003	-,374***	-,073

Erkeklerde;

DM yaşı artıkça HbA1c düzeyleri de artmaktadır($r=0,28$ $p<0.001$).

BMI değerleri artıkça kolesterol, Trigliserid ve LDL düzeyleri de artmaktadır($r=0,46$ $p<0.001$ $r=0,58$ $p<0.001$ $r=0,34$ $p<0.01$).

BMI değerleri artıkça HDL düzeyleri düşmektedir($r=-0,37$ $p<0.001$).

HbA1c değerleri artıkça kolesterol, Trigliserid düzeyleri de artmaktadır($r=0,28$ $p<0.05$ $r=0,35$ $p<0.001$).

KADIN	YAŞ	DM_YAŞI	BMI	HBA1C
HBA1C	,023	,240*	,087	-
T.KOL	,081	,017	,465***	,242*
TG	,014	-,001	,586***	,270*
LDL	,058	,060	,480***	,198
HDL	,037	,027	-,512***	-,168

Kadınlarda,

DM yaşı artıkça HbA1c düzeyleri de artmaktadır($r=0,24$ $p<0.05$).

BMI değerleri artıkça kolesterol, Trigliserid ve LDL düzeyleri de artmaktadır($r=0,46$ $p<0.001$ $r=0,59$ $p<0.001$ $r=0,48$ $p<0.001$).

BMI değerleri artıkça HDL düzeyleri düşmektedir($r=-0,51$ $p<0.001$).

HbA1c değerleri artıkça kolesterol, Trigliserid düzeyleri de artmaktadır($r=0,24$ $p<0.05$ $r=0,27$ $p<0.05$)(grafik-1).

TARTIŞMA

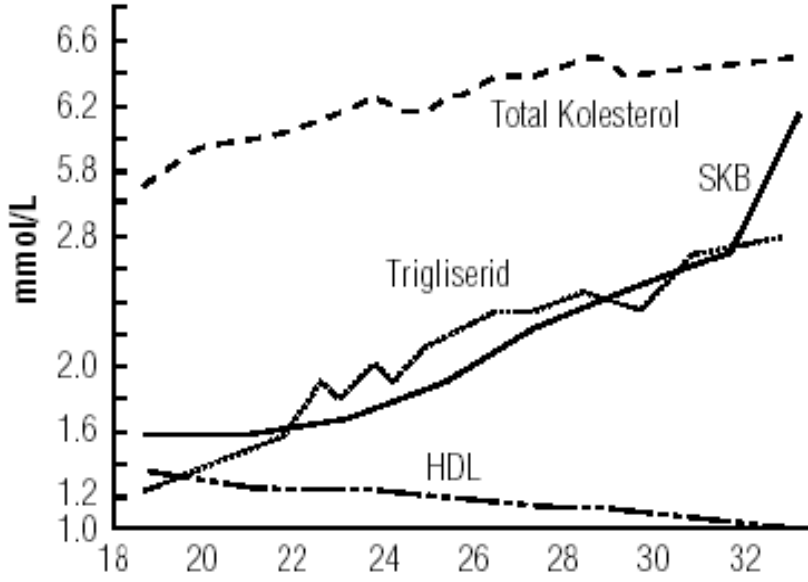
Geniş epidemiyolojik çalışmalarda santral obezitenin tayininde BMI sıklıkla kullanılmış olmakla beraber bel çevresinin santral obeziteyi daha doğru yansıttığı gözlenmiştir (93-96). Bu nedenle santral obezite derecelendirilmesinde ve kilo azaltımının takibinde bel çevresi değerlerine göre sınırlar belirlenmiştir (97-99). Buna rağmen epidemiyolojik çalışmalarda obezitenin belirlenmesinde en sık kullanılan yöntem BMI'dir. Dünya Sağlık Örgütü ve diğer uluslararası kılavuz komitelerince kabul edilen sınır değerlere göre BMI'nin 18.0-24.9 kg/m² olması normal kilo, 25.0-29.9 kg/m² arasında olması kilo fazlalığı (preobez) ve ≥ 30 kg/m² olması obezite olarak kabul edilmektedir (97-100). Bu yüzden çalışmamızda BMI kullandık ve grupları da uluslararası kılavuzlarda belirtilene göre oluşturduk.

Haffner ve arkadaşları(92) San Antonio Kalp Çalışmasında 1734 kişiyi 7 yıl boyunca izlemişlerdir. Yakın geçmişte bu araştırmacılar, tip 2 diyabet gelişen 195 bireyin daha yüksek BMI, beraberinde bel/kalça oranı, daha yüksek kan basıncı düzeyleri, yükselmiş plazma trigliserid seviyeleri ve daha düşük plazma HDL-kolesterol düzeyleri olduğunu göstermişlerdir.

Preobez (fazla kilolu) ve obezite ile hipertansiyon, diyabet, total kolesterol, LDL-K ve trigliserid yüksekliği, düşük HDL-K, insülin direnci ve trombojenik faktörler gibi koroner risk faktörleri arasındaki doğrudan ilişki çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir (şekil-2)(101-110).

Total kolesterol, Framingham ve MRFIT (Multipl Risk Factor Interventional Trial) çalışmalarıyla, LDL kolesterol; 4S, CARE, LIPID, WOSCOPS, AFCAPS/TEXCAPS ve HPS çalışmalarıyla, HDL düşüklüğü;

Framingham ve VA-HIT çalışmalarıyla, trigliserid yüksekliği PROCAM ve Baltimor COLTS ile KKH(Koroner Kalp Hastalığı) risk faktörleri olarak önemlerini kanıtlamışlardır(101-110).



Şekil-2 BMI ile total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol ve sistolik kan basıncı(SKB) arasındaki ilişki

Türkiye’de 1990 ile 1993 yıllarında Amerikan Hastanesinde Prof. Dr. Robert W. MAHLEY ve ekibi tarafından İstanbul’da 196 erişkin erkek,210 erişkin kadın gönüllü çalışmaya alınmıştı. Buradan çıkan sonuçta yüksek BMI'nın plazma lipidleri üzerindeki olumsuz etkilerini net bir şekilde göstermekteydi. BMI değerleri <25'den (normal), >25 ile <30 arasına (fazla kilolu) ve bu gruptan da >30 kg/m² düzeylerine (obez) doğru yükseldikçe total kolesterol, LDL-K ve trigliserit değerleri belirgin olarak yükselmekte, HDL-K değerleriyse düşmekte idi. Total kolesterol/HDL-K oranınının BMI'i normal sınırlarda olan erkeklerde 5.4 iken obez erkeklerde 6.8 olması ve BMI'i normal sınırlarda olan kadınlarda 4.2 iken obez kadınlarda 5.8 olması özellikle dikkat çekmiştir(111).

Tip 2 diyabeti olan hastalarda dislipidemi siktir; tanı esnasında ve prediyabetik dönemde dahi var olan bir durumdur. Rutin hipoglisemik tedaviye rağmen varlığını sürdürür ve ekspresyonu; cinsiyet, obezite, egzersiz düzeyi, diyet, alkol alımı, zayıf glisemik kontrol, sigara kullanımı, hipotiroidizm, böbrek ve karaciğer fonksiyonları gibi pek çok genetik ve yaşam tarzı özelliklerinden etkilenmektedir. Aynı zamanda, hastanın eş zamanlı olarak kullandığı ilaçlar ve primer dislipideminin varlığı gibi durumlardan da etkilenir(112-116).

Diyabette görülen dislipideminin temel özellikleri orta derecede bir hipertrigliseridemi (genellikle 1,5 ila 3 kat artmış) ve azalmış HDL kolesterol (genellikle % 10-20)dür. Genellikle toplam düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeyleri, aynı popülasyonda yer alan diyabeti olmayan kişilerden kantitatif olarak farklı değildir. Örneğin kuzey Almanya'daki Prospektif Kardiyovasküler Munster çalışmasında(PROCAM) diyabetli hastaların %39 unda trigliserid konsantrasyonları>2.3 mmol/L (buna karşılık diyabeti olmayanlarda aynı oran %21) ve %27 sinde HDL kolesterol <0.9 mmol/l(buna karşılık diyabeti olmayanlarda aynı oran %16) olarak bulunmuştur(117). Benzer şekilde 2045 vasküler hastalık gelişmiş diyabet hastası, CHD ikincil koruma çalışmasına alınmak üzere değerlendirilmiş ve diyabeti olan olguların %45 inde, diyabeti olmayan olguların ise %46 sında düşük HDL (<0.9 mmol/l) ve diyabeti olan olguların %30.5 inde, diyabeti olmayan olguların %21.9 unda hipertrigliseridemi(>2.3 mmol/l) tespit edilmiştir.(118)Kısacası PROCAM çalışmasında diabeti bulunan hastalar diabeti olmayan grup ile karşılaştırılmış diyabetik hastalarda Trigliserid yüksek, HDL kolesterol düzeyi düşük saptanmıştır.

Diyabette LDL' nin patojen özellikleri ile ilgili değerlendirilmeye alınabilecek bir konu da kalitatif değişikliklerdir. LDL apoprotein B,

glükasyondan kolay etkilenir. Bu durum LDL reseptörüne afinitisini azaltır ve oksidatif modifikasyonlara açık bırakır. Ek olarak LDL nin alt fraksiyonlarının dağılımında değişiklik olur. Krauss un(119) önemli gözlemleri, LDL deki homojenite eksikliğine işaret etmiştir ve LDL yi büyüklük, yoğunluk ve lipid konsantrasyonları açısından farklılık gösteren partiküller spektrumu olarak tanımlamıştır. Tip 2 diyabette LDL daha küçük ve yoğundur(elektroforetik ayırışmada B paterni ve ultrasantifüjde LDL3 olarak adlandırılır) ve bu özellikler vasküler riskte artış ile ilişkilidir. Glükolize LDL gibi, düşük yoğunluklu LDL de oksidasyona daha duyarlıdır. Okside olan LDL aterosenez süreçlerinin çoğunda merkezde yer alır.

Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasının 1990 yılında yapılan taramalarında diabetli olan kadınlarda(n:89) diabetli olmayan kadınlardan(n; 1572) plazma total kolesterolu (210.9'a karşı 188.5 mg/dl) ve trigliserid bakımından anlamlı fark bulunurken plazma HDL kolesterolu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Diabeti olan erkekler(n;60) diabeti olmayan erkekler(n;1572) ile karşılaştırıldığında ise plazma total kolesterolu(188'e karşı 173 mg/dl) , trigliserid(198'e karşı 135 mg/dl) arasında anlamlı fark saptanırken HDL düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır(120).

Kuzey İtalya'nın bir kasabası olan Asti'de diabet kliniğinde L.Gentile ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 2113(1168 bayan 945 erkek) tip2 diyabet hastası incelenmiştir. Çalışmada kadınlar ve erkekler olarak ikiye ayrılmış olup bunlar kendi arasında 3 gruba ayrılmıştır. 1. grubun BMI kadınlar da ortalama 24 erkeklerde 23,5.2.grubun BMI kadınlarda 29.1, erkeklerde 27.2, 3.grubun BMI kadınlarda 36.1 erkeklerde 32.2 idi. Kadınlarda BMI arttıkça trigliserid düzeyi artmakta (sırasıyla 1.4 , 1.6 ve 1.7 mmol/l), HDL kolesterol düzeyi de azalmakta (sırasıyla 1.3, 1.2 , 1.1 mmol/l) idi. LDL kolesterol

(sırasıyla 3.5, 3.6ve 3.6 mmol/l) ve total kolestreol düzeyi (sırasıyla 5.4, 5.6 ,5.5) anlamlı farklılık saptanmamıştı.Erkeklerde de aynı sonuç çıkmıştı (TG düzeyi sırasıyla 1.4, 1.6 ve 1.9 mmol/l.... HDL düzeyi 1.2, 1.1 ve 1.0 mmol/l... LDL düzeyi 3.2, 3.4 ve 3,3 mmol/l... Total kolesterol 5.0, 5.2ve 5.2) (121).

Bizim yaptığımız çalışmada ise tip 2 diabet hastalarında BMI arttıkça Total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyi artmakta, HDL kolesterol düzeyi ise azalmış bulunmuştur. Ülkemizde bizim yaptığımız çalışma gibi çok az çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle ülkemizde Tip 2 diabet hastalarında BMI ile kan lipid düzeyi arasında ilişkiyi irdeleyen geniş katılımlı bir çalışmaların yapılması yararlı olacaktır.

Glikolize hemoglobin(HbA1c) uzun dönem glikoz kontrolünün alışagelmış önemli bir göstergesidir. The Diabetes Complications and Control Trial (DCCT) çalışmasında HbA1c nin % 7 nin altında olmasının vaskuler komplikasyon gelişme riskini azalttığını kanıtlamıştır(122). HbA1c nin artması tip 2 diabet hastalarında koroner arter hastalığı ve inme sıklığının artmasıyla ilişkilidir(123,124). Raviapati ve ark. Diabet hastalarında HbA1c ile koroner kalp hastalıkları arasında direkt olarak ilişki saptamışlardır(125).

H.Ahmed Khan ve ark. 2006 yılında Riyad deki Armed Forces Hastanesi diabet kliniğinde yaklaşık 2220(1148 erkek, 1072 kadın) tip2 diabet hastasını araştırmışlardır. Hastaları HbA1c düzeylerine göre 3 gruba ayrıldılar. 1. grup HbA1c si < 6 olanlar. 2.grup HbA1c si 6ile 9 arasında olanlar, 3.grup ise HbA1c si 9'un üstünde olanlar. Şu sonuca vardılar(tablo- 11).

Parameter	HbA _{1c}		
	≤6% (N = 299)	>6–9% (N = 1,150)	>9% (N = 771)
FBG	5.958 ± 0.096	8.548 ± 0.083**	12.715 ± 0.153***#
Cholesterol	5.323 ± 0.063	5.163 ± 0.034	5.496 ± 0.045#
Triglycerides	1.659 ± 0.045	1.883 ± 0.027**	2.132 ± 0.040***#
HDL	1.277 ± 0.019	1.218 ± 0.008*	1.192 ± 0.010**
LDL	3.300 ± 0.055	3.093 ± 0.031*	3.347 ± 0.022#

All the values are in mmol/l

* $P < 0.05$ and ** $P < 0.001$ versus ≤ 6% group (Dunnett's test)

$P < 0.001$ versus >6–9% group (Dunnett's test)

Tablo- 11: HbA_{1c} ile lipid kan lipid düzeyleri arasındaki ilişki

Bu çalışmanın sonucunda HbA_{1c} ile trigliserid arasında doğru, HDL kolesterol arasında ters bir ilişki mevcut idi. LDL kolesterol ve Trigliserid arasında ise özellikle HbA_{1c} >9 olan hastalarda belirgin artış olmakta idi.

Biz HbA_{1c} ile kan lipid düzeyini irdelerken olgularımızı HbA_{1c} 7,5 ve 7,5'in altında olanlar ve HbA_{1c} si 7,5' in üzerinde olanlar şeklinde iki gruba ayırdık. Burada cut off değerlerimizi kan şekerinin regüle gittiğini gösteren değere(hedef;HbA_{1c}< 7,0) yakın bir değer olan 7,5'i aldık. Kan şekeri regüle olan grup ile kan şekeri regüle olmayan grup arasında ki kan lipid düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceledik. Çıkan sonuçta kan şekeri regüle olmayan grupta(HbA_{1c} si > 7,5) Total kolesterol, LDL kolesterol ve Trigliserid düzeyi regüle gruba(HbA_{1c}=< 7,5) göre anlamlı yüksek saptandı. HDL kolesterol düzeyi ise anlamlı olarak düşük bulundu. (HbA_{1c} si > 7,5 olan grubun aleyhine)

Obezite, kan basıncını ve kolesterol düzeylerini yükseltir, HDL'yi düşürür. Tip 2 diyabet için predispozan bir faktördür. Ayrıca, trigliseridler, küçük yoğun LDL, insülin direnci ve trombotik faktörler gibi diğer risk

faktörlerini de olumsuz etkiler. Böylece, dolaylı olarak KKH gelişiminde önemli rol oynar.

AHA, 1998 yılında kilo fazlalığı(preobez) ve obeziteyi düzeltililebilir majör risk faktörleri arasına dahil etmiştir(126).Yine, NCEP, 3. raporunda (ATP III), fazla kilo ve obeziteyi majör risk faktörü olarak kabul etmiş ve tedavinin direkt hedefleri arasına almıştır(127). Sonuç olarak obezite, özellikle abdominal obezite düzeltililebilir majör risk faktörleri arasında yer almaktadır

Dattilo tarafından yapılan bir metaanalize göre 1 kilogramlık zayıflama serum total kolesterolünü 2.28 mg/dl LDL-kolesterolü 0.91 mg/dl ve trigliseridi 1,54 mg/dl düşürmektedir(128). Son verilere göre zayıflama sadece lipid parametreleri üzerine etkili olmamakta aynı zamanda lipoproteinlerin kantitatif özellikleri üzerine de faydalı olmaktadır. Vasankari ve ark. 1 yıllık zayıflama programına katılanlarda plazma okside-LDL partikül konsantrasyonunda düşme olduğunu bildirmişlerdir(129). Bu en aterojenik LDL partikülündeki azalma kilo kaybının miktarıyla orantılıdır. Başlangıç kilodaki %10'luk azalma, LDL'nin okside LDL oranında %33'lük bir düşüş sağlamaktadır.

United Kingdom prospektif diyabet çalışmasında(UKPDS), tip 2 diyabet teşhisi konulduktan sonra üç aylık diyet sonrası verilen kilo miktarı ile aynı süre içinde açlık plazma glikoz düzeyindeki düşüş arasında yakın korelasyon gösterilmiştir(130). Benzer şekilde Finnish Diabetes Prevention (FDP) çalışmasında da orta düzeyde kilo vermenin tip 2 diyabet insidansını azalttığı gösterilmiştir(131). Her 1 kglık kaybın yeni tanı konmuş bir tip 2 diyabet vakasında yaşam beklentisine 3-4 ay daha kattığı tahmin edilmektedir(132).

Diyabeti bulunan obez vakalardan oluşan bir alt grupla yapılmış prospektif bir analizde (Amerikan Kanser Topluluğu Kanser Önleme Çalışması

(American Canser Society Prevention Study 1), bilinçli kilo verme, toplam mortalitede %25, koroner kalp hastalığı ve diyabet mortalitesinde %28 azalma ile ilişkili bulunmuştur(133).

Obezite de koroner kalp hastalığı riski; vücut kitle indeksi(BMI) 25-29 olanlarda BMI< 25 olanlara göre bu risk %70, BMI 29-33 olanlarda ise üç misli daha fazladır(134).Obezite sıklıkla insülin direnci ile birlikte dir. BMI %35-40 olduğunda, insülin duyarlılığı %40 azalır. BMI 'deki bir birimlik artış KKH mortalitesinde %4-5 artışa neden olmaktadır.

TEKHARF Çalışmasının verilerine göre BMI'in 4 kg/ m² artması ile, koroner mortalite % 40 artmaktadır. Sistolik kan basıncı artışı daha çok erkeklerde belirgin bir risk faktörü iken, total kolesterol/HDL-kolesterol oranının artması kadınlarda daha önemlidir.

Çalışmada şunlar da dikkate alınabilirdi:

a)Tip2 diabet hastalarında BMI ile dislipidemi arasındaki ilişki irdelenirken diabet olmayan kontrol grubu alınıp kan lipid düzeyine diabetin etkisi ortaya konabilirdi.

b)BMI ile beraber bel çevresi ölçülebilir ve lipid parametrelerinde hangisinin daha avantajlı olduğu belirlenebilirdi.

Bizim çalışmamızda Tip 2 DM hastaları BMI'ne göre gruplandırıldı ve kan şekeri regülasyonu ile lipid parametreleri arasındaki ilişki incelendi. Bu bir kesitsel çalışma idi. Bizim çalışmamızda vakaların progresyonunu diğer çalışmalarda olduğu gibi gözlemedik. Tip 2 DM hastalarında obezite,- HbA1c – Triglisericid- LDL-HDL'yi değerlendirdik. Yapılan diğer çalışmalar ile benzer sonuçlar aldık. Tip 2 DM de kilo ve HbA1c artışlarında Triglisericid, LDL

kolesterol arasında doğru orantısal bir ilişki gözlemledik. HDL kolesterol arsında ise ters bir ilişki saptadık. Çalışmalar göstermiştir ki santral obesite ile metabolik parametreler arasındaki ilişki daha doğrusaldır. Bel – bel çevresi, bel-kalça ölçüsünü de katark daha büyük serilerin irdelenmesi yararlı olabilir.

SONUÇ VE ÖZET

Dünyada ve ülkemizde diabet ve obesite insidansı gün geçtikçe artmaktadır. Yapılan geniş kapsamlı birçok çalışmada, kan lipid düzeyleri ile özellikle koroner arter hastalığı arasında sıkı bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

Diabet ve obesite kan lipid düzeylerini etkilemektedir. Ayrıca kan şekerinin düzensiz seyretmesi bütün sistemleri etkilemekte olup kan lipid düzeyine de olumsuz etki yapmaktadır. Kan şekerinin regüle olması ve obez hastaların kilo vermesi başta kan lipid düzeyi olmak üzere birçok parametreyi olumlu yönde etkilemektedir. Biz yaptığımız bu çalışmayla özellikle kilo kaybının ve kan şekerinin regüle edilmesinin tip 2 diabet hastalarında önemini anlatmaya çalıştık. Bunu göstermek için de tip 2 diabet hastalarında BMI ve HbA1c ile kan lipid düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceledik.

Çalışmamızda diabet polikliniğine 10.01.2007 ile 01.08.2007 arasında başvuran 165 tip 2 diabet hastası aldık. BMI ile kan lipid düzeyleri arasında ki ilişkiyi irdelerken hastaları 3 gruba ayırdık. 1.grup; BMI < 25 olanlar, 2.grup BMI 25 ile 29,9 arasında olanlar, 3.grup da BMI >30 olan grup idi. Çıkan sonuçta BMI arttıkça total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid seviyesi artmakta, HDL kolesterol düzeyi azalmakta idi. Daha önce ülkemizde tip 2 diabet hastalarında BMI ile kan lipid düzeyini yansıtan çok az çalışma yapılmış idi. Bu konuda geniş katılımlı bir çalışma yapılabilir.

Ayrıca biz bu hastalarda HbA1c ile kan lipid düzeyi arasında bir ilişki olup olmadığını da araştırdık. Burada hastaları HbA1c ≤ 7,5 altında olan grup ve HbA1c > 7,5 olan grup olarak 2 ye ayırdık. Burada cut of değerini 7,5 almamızın sebebi de kan şekerini regüle olan değere (HbA1c < 7) yakın olması idi. Bir bakıma kan şekeri regüle grup ile non regüle grubu karşılaştırmak idi. buradan

ıkan sonuç da ise HbA1c >7,5 olan grupta total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyi anlamlı yüksek, HDL düzeyide anlamlı düşük saptandı.

Kilo vermenin vucuttaki birçok parametreleri olumlu etkilediğide yapılan birçok çalışmada ortaya konmuştur.(Tansiyon, CRP, fibrinojen, IL-6, TNF, sol ventrikül kitlesi)

Tip 2 diyabeti olan hastaların çoğu ařırđ kilolu veya obezdir. Kilo yönetimi tüm tedavi stratejilerinin merkezi bileşenidir. Çünkü kilo kaybđ metabolik kontrol üzerinde belirgin bir iyileşme sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

- 1.King H., Rewers M., and WHO ad hoc Diabetes Reporting group. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. Diabetes care 1993;16:157-177
- 2.King H., Aubert RF., Herman WH.: Global burden of diabetes.1995-2025. Diabetes care 1998;21:1414-1431
- 3.Satman İ, Yılmaz T: Dünyada ve Türkiye’ de obezite epidemiyolojisi. Aktüel tıp dergisi 2001: 6:9-12
- 4.İliçin G., Biberoglu K., Süleymanlar G., Ünal S. Temel İç Hastalıklar. Güneş Kitabevi Ankara 2003;Cilt 2:2279-2330
- 5.Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevi 2001 (2. Bask); 51-61, 63-67, 69-81, 215-217, 237-243
- 6.Koloğlu S.. Diabetes Mellitus. Endokrinoloji Temel ve Klinik Ed: Koloğlu S. Medical Network & Nobel Ankara 1996 Birinci Bask;368-385
- 7.Foster D. W. Diabetes Mellitus. Harrison’s Principle of Internal Medicine. Ed: Wilson J.D., Fauci A., Braunwald E., Isselbacher K.J., Martin J.B.,Kasper
- 8.Arslan M. Obezite. Endokrinoloji Temel ve Klinik, Koloğlu S(ed). Medical Network. Nobel Ankara 1996; 775-87.
- 9.Yki-Jarvinen H. Pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus. Lancet. 343:91-95,1994
- 10.Mantzoros CS, Flier js. Insulin resistance: the clinical spectrum. Advances in Endocrinology and Metabolism. Mosby-Year Book.6:193-232,1995.53. DeFronzo RA., Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM; A balanced overview. Diabetes Care.15(3):318-368,1997.
- 11.Mitrakou A, Kelley d, Mogan M, Venemam T, Pangburn T, Reilly J, Gerich j Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. N Engl J Med. 326:22-29,1992.

12. Gedik O. Diabetes Mellitusun Patogenezi. In: Endokrinoloji. 1.baský. Kologlu S.ed.Medikal Network, 395-408,1996.
13. Ludvic B, Nolan JJ, Baloga J, Sacks D, and Olefsky J. Effect of obesity on insulin resistance in normal subject and patients with NIDDM. Diabetes 44: 1121-1125, 1995.
14. Report Of The Committe On Statistics Of The American Diabetes Association: Standardization of the oral glucose test. Diabetes 18; 229, 1969
15. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL et al. AHA Scientific statement. Diabetes and cardiovascular disease. A Steatment for healtcare professionals from the American Heart Association. Circulation 1999;100:1134-46
16. Aronson D, Rayfield EJ, Chesebro JH. Mechannisms determining course and outcome of diabetic patients who have had acute myocardial infarction. Ann, Intern, Med 1997;126:296-306
17. Woodfield SL, Lundergan EJ, Reiner JS et al. fot the GUSTO-1 angiographic investigators. Anngiografhic findings and outcome in diabetic patiens treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction:the GUSTO-1 experience. J Am Coll Cardiol 1996;28:1661-9
18. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025. Prevelance, numerical estimates and projections. Diabetes Care 1998;21:1434-31
19. Zimmet PZ, Alberti KG. The changing face of macrovascular disease in non insülin dependent diabetes mellitus: an epidemicin progress. Lancet 1997;350(Suppl 1):1-4
20. Laakso M, Lehto S. Epidemiology of macrovasculer disease in diabetes. Diabetes Rev 1997;5:295-315
21. Assman G, Schulte H. The prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevelance of hyperlipidemia in persons with hypertension and or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. Am Heart J 1988;116:1713-24

22. Turner RC, Millns H, Neil HAW et al. for the United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS:23). *Br Med J* 1998;316:823-8
23. Howard BV, Robbins DC, Sievers ML et al. LDL cholesterol as a strong predictor of coronary heart disease in diabetic individuals with insulin resistance and low LDL. The Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:830-5
24. Assman G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease/the PROCAM experience. *Am J Cardiol* 1992;70:733-7
25. Manninen V, Tenkanen H, Koskinen P et al. Joint effects of triglycerides and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992;85:37-45
26. Lehto S, Ronenmaa T, Pyorola K, Laakso M. Cardiovascular risk factors clustering with endogenous hyperinsulinemia predict death from coronary heart disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2000;43:148-55
27. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000;106:453-8
28. Mahley RW, Rall Jr SC. Type III hyperlipoproteinemias (dysbetalipoproteinemia; remnant particle disease). In: Betteridge DJ, Illingworth DR, Shepherd J, editors. *Lipoproteins in health and disease*. London: Arnold 1999:719-36
29. Hamstein A, Karpe F. Triglycerides and coronary heart disease- has epidemiology given us the right answer? In: Betteridge DJ, editor. *Lipids: current perspectives*. London: Martin Dunitz, 1996:43-68

30. Syvanne M, Taskinen M-R. Lipids and lipoproteins and coronary risk factors in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1997;350 (suppl 1): S120-123
31. Ginsberg HN; Lipoprotein physiology (Review). *Endocrinol Metab Clin North Am* 27:503-519, 1998
32. Ginsberg HN; Illingworth DR: Postprandial dyslipidemia: an atherogenic disorder common in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 88:9H-15H, 2001)
33. Laoska M, Lehto S Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes rev* 1997;5:295-315
34. Wang N, Tall AR. Therapeutic modulation of cellular cholesterol efflux. *Curr Atheroscler Rep* 2001;3:33:345-7
35. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes in women. *Ann Intern Med* 1995;122:481-6
36. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA et al. Obesity fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 1994;17:961-9
37. Ohlson LO, Larson B, Svardsudd K et al. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of followup of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes* 1985;34:1055-8
38. Randle P, Garland P, Hales C, Newsholme E. The glucose-fatty acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963;1:785-9.
39. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997;45:3-10
40. Storlien LH, Kriketos AD, Jenkins AB et al. Does dietary fat influence insulin action. *Ann NY Acad Sci* 1997;827:287-301
41. Shimabukuro M, Higa M, Zhou YT et al. Lipoptosis in beta-cells of obese prediabetic fa/fa rats. Role of serine palmitoyltransferase overexpression. *J Biol Chem* 1998;273:32487-90.

- 42.Langin D.Diabetes, insülin secretion, and the pancreatic bete-cell mitochondrion. N Engl J Med 2001;345:1772-4.
- 43.Hotamisligil GS, Arner P,Caro JF et al. Incresed adipose tissue expression of tumor necrosis factor alpha in human obesity and insulin resistance. J Clin Invest 1995;95:2409-15
- 44.Kern PA, Saghizadeh M,Ong JM et al. The expression ot tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss and relationship to lipoprotein lipase. J clin Invest 1995;95:2111-99
- 45.Hube F,Birgel M,Lee Y-M,Hauner H.Expression pattern of tumor necrosis factor receptors in subcutaneous and omental human adipose tissue: role of obesity andnon-insulin-dependent diabetes mellitus. Eur J Clin Invest 1999;29:672-8.
- 46.Hauner H,Petruschke T,Russ M et al. Effects of tumor necrosis-alpha (TNF) on glucose trasport and lipid metabolism of newly differentiated human fat cells in culture. Diabetologia 1995;38:764-71.
- 47.Hube F,Hauner H.The role of TNF alpha in human adipose tissue. Prevention of weight gain at the expense of insulin resistance? Horm Metab Res 1999;31:626-31
- 48.Hauner H,Bender M,Haastert B,Hube F.plasma concentrations of soluble TNF-alpha receptors in obese humans. Int J Obes 1998;22:1239-43.
- 49.Ofei F,Hurel S,Newkirk J et al. Effects of an engineered human anti TNF – alpha antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glysemic control in patients with NIDDM. Diabetes 1996;45:881-5.
- 50.Paquot N,Castillo MJ, Lefebvre PJ, Scheen AJ.No increased insulin sensitivity after a single intravenous administration of a recombinant human tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein in obese insulin resistant patients. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:1316-9.

- 51.Pekcan G: Şişmanlık ve saptama yöntemleri. Şişmanlık, çeşitli hastalıklarla etkileşimi ve diyet tedavisinde bilimsel uygulamalar, Türkiye diyetisyenler derneği yayını no:4, Ankara, 1992 kitabında, s:7-37.
- 52.Sencer E:Şişmanlık. “Beslenme ve Diyet, Bayda A.Ş,2.Baskı 1991” kitabında,s:258.
- 53.Gray DS: Diagnosis and prevalance of obesty. Med Clin Nort Am 73:1-14,1989.
- 54.1.Arslan M. Obezite. Endokrinoloji Temel ve Klinik, Koloğlu S(ed). Medical Network. Nobel Ankara 1996; 775-87.
- 55.Satman I., Yılmaz M.T., Baştar I., Şengül A., Sargın M., Salman F., Salman S., Karşıdağ K., Dinççağ N., Yıllar G., Tütüncü Y., and TURDEP Group. Diabetes Epidemiology Study in Turkey: First step data result. Diabetes 1998; 47(supply1)A:384,1480
- 56.Siedell JC , Rissanen AM; Time trends in worldwide prevalence of obesity. Handbook of obesitey. Bray GA (ed) Newyork Marcel decker 1997; 79-91
- 57.Wilson DJ, Foster DW, Kronenberg MH, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology 9th Edition, WB.Saunders Company, Philadelphia, 1998.
- 58.Bray GA. Classification and evaluation of the obesities. Med Clin North Am 1989;73:161-184.
- 59.Kiess W, Galler A, Reich A, et al. Clinical aspects of obesity in childhood andadolescence, obesity rewiews 2001; 2: 19-24
- 60.Jakicic JM, Donnely JE, Jawad AE, et al. Association between blood lipids and different measures of body fat distiributions: Effect of BMI and age. Int J Obes 1993;17:131-137.
- 61.Onat A, Sansoy V, Soydan İ, ve ark. Türk erişkinlerinde kalp sağlığı, risk profili ve kalp hastalığı (Tekharf çalışması) 2000:62-70. 63. West DB. Genetic of obesity in human and animals. Clin Endoc Metab North America. 1996; 25: 801-13

62. Wang ZM, Pierson RN, Heymsfield SB: The five level model. A new approach to organizing body composition research. *Am J Clin Nutr* 54: 970-975, 1991
63. Wang ZM, Heshka S, Pierson RN Jr, Heymsfield SB: Systematic organization of body composition methodology overview with emphasis on component based methods. *Am J Clin Nutr* 61:457-465, 1995
64. Derenberg P: Assessment and classification of obesity. *Obesity in Europe 1993*, Ed: Ditschuneit ve ark., John Libbey and Co., Londra , 1994 kitabında, s:83-88
65. Lukaski HC. Methods for the assesment of human body composition: Traditional and new. *Am J Clin Nutr* 1987;46:537-556
66. Hirsch J, Salans LB: " Obesity. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism, Ed: Kenneth LB, JB Lippincott, Philadelphia, 1990", 1039-1046.
67. Sloan AW, Weir JB. Nomograms for prediction of body density and total body fat from skinfold measurements. *J Appl Physiol* 1970;28:221-222.
68. Lohman TG. Skinfolds and body density and their relation to body fatness: A review. *Hum Biol* 1981;53:181-225.
69. Lapidus L, Bengtson C, Larson ,et al. 12 year follow-up of participants in the population study of women in Gothenberg, Sweden. *BMJ* 1984;289:1261-1263
70. Tagliaferri M, Berselli EM, Calo G, et al. Subclinical hypothyroidism in obese patients: Relation to resting energy expenditure, serum leptin, body composition and lipid profile. *Obesity Research* 2001;9:196-201
71. Despre's JP. Dyslipidemia and obesity. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1994;8:629-660.
72. WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, 3-5 June 1997. (Geneva: World Health Organisation, 1998 WHO/NUT/NCD/98:1.

73. Albrink MJ. Overnutrition and the fat cell. Ed: Bondy PK, Rosenberg LE, Duncan's Disease of Metabolism volume 1, Genetics and Metabolism, WB Saunders Company, Philadelphia, 1974:417-425.
74. Mahan LK, Arlin M. Krause's food, nutrition and diet therapy, 9th Edition, WB Saunders Company, Philadelphia, 1996.
75. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL. Increasing prevalence of overweight among US adults. JAMA 1994;272:205-211.
76. Van Itallie TB. Health implications of overweight and obesity in the United States. Ann Intern Med 1985;103:983-988
77. Garrow JS, Webster J. Quetelet's index (W/H^2) as a measure of fatness. Int J Obes 1985;9:147-153. 85
78. Unwin N, Harland J, White M, Bhopal R, et al: Body mass index, waist circumference, waist:hip ratio and glucose intolerance in Chinese and European adults in Newcastle, UK. J Epidemiol Community Health 51:160-166, 1997.
79. Kortelainen ML, Sarkioja T: Coronary atherosclerosis and myocardial hypertrophy in relation to body fat distribution in healthy women: an autopsy study on 33 violent deaths. Int J Obes 21:43-49, 1997.
80. Amaral J, Thompson W. Gallbladder disease in the morbidly obese. Am J of Surgery 1985; 149: 551-557.
81. Yılmaz C. Obezite Tanım, Sıklık, Tanı, Sınıflandırma Tipleri, Dereceleri ve komplikasyonları. Yılmaz C (ed) Obezite, Nobel Tıp Kitabevleri, 1985;1-20.
82. Wadden AT, Stunkard JA. Obezite Tedavi El Kitabı Türkçesi, 1. Baskı, And Yayıncılık, İstanbul, 2003
83. Thompson D, Edelsberg J, Colditz GA. Lifetime health and economic consequence of obesity. Arch Intern Med 1999; 159:2177-2813.
84. Kültürsay H, Yavuzgil O. Obezite ve Kardiyovasküler Risk. Türk Kardiyoloji Seminerleri 2003;3:129-135.

- 85.Suwaidi J, Higano ST, Shuichi H, et al. Association between obesity and coronary atherosclerosis and vascular remodeling. *Am J Cardiol* 2001;88:1300-1303.
- 86.Kopelman PG, Dunitz M. Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi, 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul, 2003
- 87.Smith SR.Obesity:The endokrinology of obesity.*Endokrinology and Metabolism Clinics of North America* 1996;25(4):921-942.
- 88.Neşe Özbey, Yusuf Orhan. *Diabetes Mellitus*. 2003;69-70.
- 89.Grundy SM: Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998;81(4A):18B-25B
- 90.Fagan TC. The cardiovascular dysmetabolic syndrome. *Am J Med* 1998;105(1A):77S-82S
- 91.Grundy SM: Pathogenesis of atherogenic dyslipidemia. *Drug Benefit Trends* 200;12(5):22-27
- 92.Haffner SM , Mykkanen L, Festa A et al. İnsulin resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitivie prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation* 2000;191:975-80
- 93.Ferland M, Despres JP, Tremblay A, et al. Assessment of adipose tissue distribution by computed axial tomography in obese women: association with body density and anthropometric measurements. *Br J Nutr* 1989; 61: 139-48.
- 94.Rankinen T, Kim SY, Perusse L, Despres JP, Bouchard C. The prediction of abdominal visceral fat level from body composition and anthropometry: ROC analysis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23 :801-9
- 95.Despres JP, Prud'homme D, Pouliot MC, Tremblay A, Bouchard C. Estimation of deep abdominal adiposetissue accumulation from simple anthropometric measurements in men. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 471-7.
- 96.Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal

visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994; 73: 460-8.

97.Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-503.

98.Han TS, van Leer EM, Seidell JC, Lean ME. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *BMJ* 1995; 311: 1401-5.

99.Lean MEJ, Han TS, Morrison CE. Waist circumference indicates the need for weight management. *BMJ* 1995; 311: 158-61.

100.Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Report of WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organisation, 1995.

101.Denke MA, Sempos CT, Grundy SM. Excess body weight: an underrecognized contributor to high blood cholesterol levels in white American men. *Arch InternMed* 1993;153:1093-103.

102.Denke MA, Sempos CT, Grundy SM. Excess body weight: an under-recognized contributor to dyslipidemia in white American women. *Arch Intern Med* 1994;154:401-10. disease in men and women. *Circulation* 1985;71:881-8.

103.Olefsky J, Reaven GM, Farquhar JW. Effects of weight reduction on obesity: studies of lipid and carbohydrate metabolism in normal and hyperlipoproteinemic subjects. *J Clin Invest* 1974;53:64-76.

104.Grundy SM, Mok HYI, Zech L, Steinberg D, Berman M. Transport of very low density lipoprotein triglycerides in varying degrees of obesity and hypertriglyceridemia. *J Clin Invest* 1979;63:1274-83.

105.Garrison RJ, Wilson PW, Castelli WP, Feinleib M, Kannel WB, McNamara PM. Obesity and lipoprotein cholesterol in the Framingham Offspring Study. *Metabolism* 1980;29:1053-60.

- 106.Hartz AJ, Rupley DC, Kalkhoff RD, Rimm AA. Relationship of obesity to diabetes: influence of obesity level and body fat distribution. *Prev Med* 1983;12:351-7.
- 107.Stern MP, Haffner SM. Body fat distribution and hyperinsulinemia as risk factors for diabetes and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1986;6:123-30.
- 108.Berchtold P, Berger M, Jorgens V, Daweke C, Chantelau E, Gries FA, Zimmermann H. Cardiovascular risk factors and HDL-cholesterol levels in obesity. *Int J Obes* 1981;5:1-10.
- 109.Berchtold P, Jorgens V, Finke C, Berger M. Epidemiology of obesity and hypertension. *Int J Obesity* 1981;5(suppl 1):1-7.
- 110.Blair D, Habicht J-P, Sims EAH, Sylwester D, Abraham S. Evidence for an increased risk for hypertension with centrally located body fat and the effect of race and sex on this risk. *Am J Epidemiol* 1984;119:526-40.
- 111-Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z, et al: Turkish Heart Study: Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1995; 36: 839-859
- 112.Syvanne M. Taskinen M-R. Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1997;350 (suppl 1);S120-123
- 113.Duel PB. Diabetes mellitus. In; Betteridge DJ, Illingworth DR, Shepherd J, editors. *Lipoproteins in health and disease*. London : Arnold, 1999:897-930
- 114.Betteridge DJ. Risk factors for arterial disease in diabetes: dislipidemia. In: Tooke JE, editor. *Diabetic angiopathy*. London: Arnold; 1999-65-92
- 115.Gingseberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000-;106:453-8
- 116.Haffner SM. American Diabetes Association technical review: management of dislipidaemia in adults with diabetes. *Diabetes care* 1998;21:160-78
- 117.Assman E, Schulte H. The prospective cardiovascular Munster(PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or

diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988;116:1713-24

118. Behard S, Benderly M, Reicher-Reus H et al. for the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. Lipid profile and outcome of diabetic patients with coronary artery disease in the BIP Study Registry. *Proceedings of the American Collage of Cardiology*; 1997 March; Anaheim, California

119. Krauss RM, Burke DJ. Identification of multiple subclasses of plasma low-density lipoproteins in normal humans. *J Lipid Res* 1982;23:97-104

120. Onat A, Örnek E, Şenocak M ve ark: Türkiye’de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 6. Diyabet ve obesite. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1991;19:178-85

121-S. Bo • L. Gentile • P. Cavallo-Perin • P. Vineis • V. Ghia Sex- and BMI-related differences in risk factors for coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus 11 May 1998 / Accepted in revised form: 30 July 1999

122. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE (2002) Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c: analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complications trial. *Diabetes Care* 25:275–278

123. Selvin E, Coresh J, Golden SH, Brancati FL, Folsom AR, Steffes MW (2005) Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 165:1910–1916

124. Selvin E, Coresh J, Shahar E, Zhang L, Steffes M, Sharrett AR (2005) Glycemia (haemoglobin A1c) and incident of ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Lancet Neurol* 4:821–826
311:953–959

125. Ravipati G, Aronow WS, Ahn C, Sujata K, Saulle LN, Weiss MB (2006) Association of hemoglobin A1c level with the severity of coronary artery

- disease in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 97:968–969 *Circulation* 101:2040–2046
126. Eckel RH, Krauss RM: American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. *Circulation* 1998;97:2099-2100.
127. Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute 2001. NIH Publication No. 01-3670.
128. Dattilo AM, Kris - Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta analysis. *Am J Clin Nutrition* 1992; 56: 320- 328
129. Vasankari T, Fogelholm M, Kukkonen - Harjula K, et al. Reduced oxidized low- density lipoprotein after weight reduction in obese premenopausal women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:205-211
130. UKPDS Group. UK prospective Diabetes Study 7: response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type II diabetic patients *Metabolism* 1990;39:905-912
131. Tuomilehto J, Lindstrom J, Ericsson JG, et al prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance, *New Engl J Med* 2001;344: 1343 - 1350
132. Lean ME, Powrie M, Anderson AS, Garthwaite PH. Obesity, weight loss, and prognosis in type 2 diabetes. *Diab Med* 1990;7:228-33.
133. Williamson DF, Thompson TJ, Thun M et al. International weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1499-51
- 134- Guidelines for the management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 17(2):151-183, 1999